

Medikamentenentwicklung für
Demenzen in Deutschland (MED-D)



Endbericht zum Projekt

Medikamentenentwicklung für Demenzen in Deutschland (MED-D)

Verfasser:

Prof. Dr. P. Riederer
Vorsitzender GESENT e.V.

GESENT e.V.
Deutsche Gesellschaft für experimentelle
und klinische Neurotherapeutika
Schwanenhof 4
97070 Würzburg

Unter Mitarbeit von:

Prof. Dr. M. Gerlach, Würzburg
Dr. Farshid Seif, Würzburg
Dr. Christian Riederer, Würzburg

Dieses Dokument entstand im Rahmen des vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projektes "Medikamentenentwicklung für Demenzen in Deutschland". Für den Inhalt zeichnen die Verfasser verantwortlich. Das Bundesministerium für Gesundheit übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und die Vollständigkeit der Angaben. Die in dem Dokument geäußerten Ansichten und Meinungen müssen nicht in allen Punkten mit der Meinung des Bundesministeriums für Gesundheit übereinstimmen.

Zusammenfassung

Kernbotschaften

- Eine signifikante Zunahme der Zahl der Alzheimer-Patienten und von anderen Demenzerkrankungen in Deutschland, Europa und weltweit ist absehbar; für die nächsten 20 Jahre wird mit einer Verdopplung der Zahlen auf dann 14 Mio. Betroffene in Europa gerechnet.
- Der größte Risikofaktor für Demenzerkrankungen ist das Alter. Andere Risikofaktoren wie z.B. die Hypercholesterinämie sind umstritten. Die besten Präventionsfaktoren sind Bildung, körperliche Aktivität, Kontrolle des Körpergewichts, geistige Herausforderung.
- Derzeit verfügbare pharmakologische Behandlungsoptionen (Cholinesterasehemmer und Memantine) beruhen auf den (neurochemisch erarbeiteten) Erkenntnissen der 1970er und 1980er Jahre und werden von unspezifischen Therapieoptionen begleitet (z.B. Vitamine A, C, E, Ginkgo oder Selen). Der klinische Nutzen der verwendeten Arzneimittel ist strittig.
- Trotz umfangreicher Forschung zum Thema Demenz/Alzheimer gibt es bisher kein kausales Modell für den Entstehungsmechanismus der Erkrankung. Auch die seit rund 30 Jahren verfügbaren Methoden der Molekularbiologie haben bisher keine erfolgversprechenden neuen Arzneimitteltherapiemöglichkeiten der Demenz ergeben. Erklärtes Ziel der Forschungs- und Behandlungsstrategien sind frühe Diagnose und frühe Therapie.
- Es mangelt an Prüfkriterien, Messinstrumenten und Biomarkern, die Voraussetzung für die sichere Diagnostik, die Beschreibung des Krankheitsverlaufs, die Wirkstoffprüfung und die Arzneimittelentwicklung sind.
- Erwartet wird, dass eine Frühdiagnose mit biochemischen, genetischen und/oder bildgebenden Verfahren/Markern und darauf aufbauend auch eine Therapie entwickelt werden kann, die zu einem Zeitpunkt einsetzt, an dem noch ein größerer Teil der Nervenzellen unbeeinträchtigt ist, so dass der Krankheitsprozess gestoppt oder entscheidend verlangsamt werden kann. Als wesentlich für die Diagnostik wird derzeit die Entwicklung bildgebender Verfahren angesehen, z.B. unter Nutzung von A β -PET-Tracern.
- Für alle vorliegenden Alzheimer-Pathomechanismen-Modelle werden derzeit Therapieformen erarbeitet. Allerdings setzen die meisten Entwickler auf die bereits bekannten Therapiestrategien (cholinerge und glutamaterge Strategien) oder arbeiten vor

allem an der Optimierung der Nebenwirkungsprofile. Weitere Ansätze sind nikotinerge azetylcholinerge Rezeptoragonisten (nAChR-Ago), Verhinderung der A β -Biosynthese (Entwicklung von β - und γ -Sekretasehemmern bzw. Aktivierung von α -Sekretase), Verhinderung der Oligomerisierung und Aggregation von zunächst löslichem A β -Protein, Abbau von bereits gebildeten Plaques durch Immunisierungsstrategien mit A β -Antikörpern, Verhinderung der Aggregation von Tau-protein.

- Die A β -Pathologie/Plauebildung als Krankheitsentstehungsmodell wird in letzter Zeit zunehmend kritisch betrachtet. Grund sind verschiedene Untersuchungen, die zwar eine Reduktion der Plaques, aber keine Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter entsprechender Therapie zeigen.
- Zur Zeit sind weltweit sechs Wirkstoffe unterschiedlicher Wirkprinzipien in klinischen Prüfungen der Phase III und ca. 40 Wirkstoffe in Phase II. Wichtige Unternehmen sind z.B. Elan/Johnson&Johnson/Wyeth (in einer Entwicklungskooperation), Pfizer, Baxter, Eli Lilly, GlaxoSmithKline.
- Eine Vielzahl von forschenden Pharmaunternehmen in D hat sich der Entwicklung und Vermarktung von Antidementiva verschrieben, jedoch haben nur sehr wenige erfolgversprechende Wirkstoffe bzw. Diagnostika in der Entwicklung oder am Markt (Merz Pharmaceuticals, Bayer-Schering Pharma, Evotec, Probiodrug). Wirklich innovative Ansätze werden vorwiegend in KMU entwickelt, aber aufgrund der geringen finanziellen Mittel oft nicht weit genug vorangetrieben.
- Nahezu alle auf dem Geschäftsfeld ZNS tätigen Pharmaunternehmen haben Patente angemeldet. Diese Patentierungen dienen jedoch nicht immer dem Schutz bereits verfügbarer Arzneimittel oder der Entwicklung und Prüfung von Wirkstoffen.
- Die universitäre und außeruniversitäre Forschung in D ist breit aufgestellt und publiziert hervorragend. Neben verschiedenen universitären Instituten sind das Kompetenznetz Demenzen, das im Aufbau befindliche Helmholtz-Zentrum Bonn – Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, sowie verschiedene Max-Planck- und Leibniz-Institute vorwiegend mit der Erarbeitung grundlegender Demenz-Mechanismen und der Entwicklung von Biomarkern befasst.

Handlungsempfehlungen

- Die Erforschung möglicher Pathologien des peripheren Nervensystems als Auslöser der Alzheimer-Demenz ist für neue pharmakotherapeutische Ansätze dringend erforderlich. Der Erforschung der Funktion/Pathologie der Mikrovaskulatur ist Priorität einzuräumen, da der Mechanismus des Abtransportes von löslichem A β nach Auflösung der Plaques ungeklärt ist (Impfstrategie). Die Reduktion von Oxysterolen und Cholesterinestern bildet einen innovativen Ansatz für neue Therapieoptionen.
- Ein „Gesundheits-Algorithmus“ zur Prävention bzw. frühzeitigen Therapie sporadischer Alzheimer-Demenz-Erkrankungen sollte erstellt werden. Neben allgemein präventiven Maßnahmen sollten dabei auch therapeutische präventive Maßnahmen für Risikopersonen und eine "Mehrphasenstrategie" zur Behandlung Demenzkranker geprüft werden.
- Staatliche Fördermaßnahmen sollten die Grundlagenforschung und die Entwicklung von Substanzen bis zur Phase I an universitären und außeruniversitären Instituten sicherstellen.
- Im Projekt identifizierte sog. No-Go-Substanzen sollten im Rahmen öffentlich geförderter Projekte daraufhin geprüft werden, ob sie im Spektrum der Demenzen einen klinischen Stellenwert haben (zum Beispiel Tenilsetam oder α -Liponsäure) oder in einer anderen Indikation erfolgversprechend sein könnten.
- Der systematische Aufbau von Kohorten zur prospektiven Erforschung der Krankheitsentwicklung altersassoziierter Krankheiten einschließlich der Erkrankungen des „Demenz-Spektrums“ und zur Prüfung innovativer Medikamente an homogenen und gut charakterisierten Patientengruppen ist erforderlich.
- Die Erforschung von Biomarkern zur sicheren Frühdiagnose/Differenzialdiagnose von Demenzen ist zu intensivieren.

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund/Ziele des Projekts	3
2. Vorgehensweise/Methoden	9
3. Modelle zur Krankheitsentstehung	11
4. Ansätze zur Arzneimittel-Therapie	19
5. Stand der Forschung/Entwicklung bei pharmazeutischen Unternehmen und Zentren der Grundlagen-/angewandten klinischen Forschung	25
6. Bewertung des Standes von Forschung und Entwicklung	43
7. Handlungsempfehlungen	61
8. Quellenangaben	70
9. Literatur	72

Anhang

Tabelle 2, Patentanmeldungen zum Thema "Alzheimer"

Tabelle 5, Alzheimer Substanzen in Entwicklung

Tabelle 10, NO-GO Substanzen

Würzburg, Mai 2009

1. Hintergrund/Ziele des Projekts

In den nächsten 20-30 Jahren ist eine signifikante Zunahme der Anzahl der Patienten mit Demenzen und insbesondere der Alzheimer-Krankheit (AK), die etwa 60 % der Demenzen umfasst, zu erwarten. Aufgrund dieses Trends und der bereits jetzt sehr hohen Zahl von Alzheimerpatienten sollte es für die Industrie von besonderem Interesse sein, neue Medikamente zu entwickeln. Derzeit sind zur pharmakologischen Behandlung der Alzheimer-Krankheit Acetylcholinesterasehemmer und Memantine im Handel. Die Entwicklung dieser spezifischen Medikamente beruhte auf der grundlegenden Erkenntnis eines Acetylcholindefizits bei der AK in den 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts (Cholinesterasehemmer) sowie den Befunden zu Überfunktion spezieller glutamaterger Systeme, so genannter N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-R; Memantine) in den 80er Jahren. Diese spezifischen Therapiestrategien werden von einer Reihe unspezifischer pharmakologischer Therapieoptionen begleitet, wie z.B. antioxidativ wirkende Vitamine (-A, -C, -E), Ginkgo-biloba und Mineralstoffe wie Selen.

Seit etwa 20 Jahren beziehungsweise seit dem Übergang „neurochemischer“ Forschung in das Zeitalter der Molekularbiologie beziehungsweise Molekulargenetik stagniert jedoch die Medikamentenentwicklung zur AK im Speziellen und zu „Demenzen“ im Allgemeinen. Erkenntnisse aus Langzeitstudien weisen zudem darauf hin, dass es an wichtigen Prüfkriterien mangelt, die Voraussetzung für die sichere Diagnostik, Beschreibung des Krankheitsverlaufs und der Wirkstoff- beziehungsweise Medikamentenprüfung und Medikamentenentwicklung sind. Dazu zählen Therapieansätze und Therapieziele, Prüfmethode, Messinstrumente sowie der Bezug zu Biomarkern der Erkrankung.

Der neuroprotektive, krankheitsmodifizierende (disease-modifying) beziehungsweise neuroregenerative Effekt eines Medikamentes muss mit Hilfe verbesserter klinischer

Bewertungsskalen wie dem „delayed start design“ und mit Biomarkern, die einen Stillstand beziehungsweise Rückgang der Pathologie anzeigen, nachgewiesen werden (Plasma- bzw. CSF β -Amyloid(e), Tau-Protein(e), AGE's (advanced glycation endproducts) oder zum Beispiel Blutzellen micro-array Messungen zum Nachweis der Zu- oder Abnahme Pathologie bezogener Proteine [zum Beispiel: Edna Grünblatt, P. Riederer, Patentantrag eingereicht]).

Aufgrund der großen gesellschaftlichen Bedeutung der Demenzerkrankungen und aufgrund der Tatsache, dass Demenzen das staatliche Gesundheitsbudget in Zukunft erheblich belasten werden, ist der Staat ein unumgänglicher Akteur bei der Suche nach Problemlösungen und es ist notwendig, neben Maßnahmen im Bereich der Versorgung und Pflege die Möglichkeiten der Arzneimitteltherapie voll auszuschöpfen.

In diesem Zusammenhang hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) die Deutsche Gesellschaft für Klinische und Experimentelle Neurotherapeutika (GESENT e.V.) damit beauftragt, eine Grunderhebung zum Stand der Medikamentenentwicklung in Deutschland durchzuführen und im Rahmen des konkreten Projekts „Medikamentenentwicklung für Demenzen in Deutschland“ zu untersuchen, wo es in Deutschland vielversprechende Ansätze der Medikamentenforschung und -entwicklung gibt, die eine Behandlung der Demenzen in Zukunft wirksamer machen können.

Experimentelle Prüfsubstanzen der Grundlagenforschung sollen definiert werden, um Ansätze für neue, innovative Medikamente sichtbar zu machen. Die Wirkstoffentwicklung in Start-up-Unternehmen sowie forschender Pharmabetriebe soll transparent gemacht werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Durchforstung angemeldeter Patente von Bedeutung und herauszuheben sind Wirkstoffe, die bereits in Phase 1 oder 2 der klinischen Prüfung sind sowie Substanzen, die in die Klinik kommen sollen. Nicht weiter entwickelte Substanzen (NO-GO-Produkte) sollen benannt werden, um interessierten Firmen zur Lizenznahme und

zur Weiterentwicklung zur Verfügung zu stehen. Ziel ist es einen Katalog von innovativen Substanzen zu erstellen, die kurz-, mittel- und/oder langfristig zu marktreifen Medikamenten entwickelt werden können beziehungsweise in Entwicklung sind. Dieser Status Quo soll Handlungsoptionen aufzeigen und Rahmenbedingungen definieren, die Therapiezulassungen erfolgreicher gestalten helfen.

1.1 Derzeitiger Stand zur Behandlung der Alzheimer Krankheit und von Demenzen

Verordnungsspektrum

Die Verordnungen von Sekalealkaloiden, Piracetam und Ginkgo-Extrakten haben seit 1998 ständig abgenommen (Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen, (DDD); Tabelle 1a; Schwabe, 2008).

Tabelle 1a: Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen (DDD)

	1998	2007
Sekalealkaloide (Mio. DDD)	51	9
Piracetam (Mio. DDD)	49	25
Ginkgo-Extrakte (Mio. DDD)	133	9

Im Gegensatz dazu hat die Verordnung von Cholinesterasehemmern und des NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine eine Steigerung erfahren, so dass die verordneten Tagesdosen 2007 für beide Gruppen von Antidementiva 55% erreichte.

Tabelle 1b: Gesamtverordnungen von Cholinesterasehemmern und NMDA-Rezeptorantagonisten nach definierten Tagesdosen (DDD) sowie prozentuale Änderungen 2006-2007 und DDD-Kosten

	DDD (Mio.)	Prozentuale Änderung 2006-2007	DDD-Kosten (Euro)
Cholinesterasehemmer			
Donezepil	18,7	+11,1	3,78
Galantamin	10,5	+18,2	4,40
Rivastigmin	4,4	+21,7	5,67
Mittelwert	33,6	+14,6	4,22
NMDA- Rezeptorantagonisten			
Memantine (Axura)	14,1	+10,4	3,86
Memantine (Ebixa)	5,4	-1,1	3,86
Mittelwert	19,5	+7,0	3,86

DDD = Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen

Der Umsatzanteil von Cholinesterasehemmern (142 Mio. €) erreichte 2007 60% des Antidementivamarktes. Dies ist vor allem auf die hohen Tagestherapiekosten zurückzuführen (Tabelle 1b nach Schwabe, 2008). Insgesamt ist die Verordnung von Antidementiva gemäß den Daten des Arzneiverordnungsreports aber seit 1992 kontinuierlich von 516 Mio. DDD mit einem Umsatz von 467 Mio. € auf nunmehr 96 Mio. DDD, das heißt um 81%, zurückgegangen. Theoretisch konnten daher 1992 noch 1,4 Mio. Demenzkranke behandelt

werden, während 2007 nur mehr 263.000 Erkrankte einer pharmakotherapeutischen Behandlungen unterzogen werden konnten. Schwabe (2008) kommt nach umfangreichem Literaturstudium zu dem Schluss, dass der symptomatische Nutzen von Cholinesterasehemmern bei Patienten mit leichter bis mäßiger AK begrenzt und daher einer fortgesetzten Diskussion ausgesetzt ist. Der Nutzen von Memantine wird ebenso kritisch gesehen und nach den aktuellen NICE-Leitlinien sogar nur mehr im Rahmen klinischer Studien empfohlen (die endgültigen Bewertungen des IQWiG stehen noch nicht zur Verfügung). Ginkgo-biloba ist als Antioxidans erhältlich, hat aber keine Kassenzulassung mehr. Die „Nutzenbewertung“ dieser Medikamentengruppen durch das IQWiG wird kritisch gesehen. Für alle diese Medikamente gilt, dass der Patentschutz in naher Zukunft abläuft (Tabelle 1c).

Diese Bewertungen von derzeit angewendeten Antidementiva in Deutschland sind ernüchternd und zeigen, dass eine adäquate pharmakotherapeutische Versorgung mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten für Patienten mit „Demenz“ nicht gegeben ist. Trotzdem ist die Entwicklung von Medikamenten gegen die AK unbefriedigend.

Tabelle 1c: Patentschutz von Medikamenten zur Behandlung der Alzheimer Krankheit

Substanz	Firma (Handelsname)	Patentschutz bis
<u>Acetylcholinesterase Inhibitoren</u>		
Donepezil	Eisai/Pfizer (Aricept)	USA 2010 Japan 2008 Europa 2008
Rivastigmin	Novartis (Exelon)	USA 2014 Japan 2014 Europa 2014
Galantamin	Johnson & Johnson (Razadyne)	USA 2008 Japan, NA Europa 2011
<u>N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor Antagonist</u>		
Memantine	Merz GmbH (Axura) Lundbeck (Ebixa) Forest (Namenda)	USA 2011 Japan, NA Europa 2012
<u>Natürliche Antioxidantien</u>		
Vitamin E		Keine Relevanz
Selen		Keine Relevanz
Ginkgo biloba		Keine Relevanz

NA = not applicable (nicht verfügbar).

Die Daten zu Patentausläufen sind prinzipiell immer mit Vorsicht zu werten, da es zum einen sehr oft Unklarheiten gibt (zum Beispiel Substanzpatent vs. Verwertungspatent, Zusatzpatente auf Herstellungsverfahren, etc.), zum anderen da sich die Situation durch Patentverfahren schnell ändern kann. Die Daten in Tabelle 1c stammen aus einer internen Präsentation, die enthaltenen Informationen sind aus verschiedenen Quellen zusammengetragen (Prof. Dr. Dodel, Marburg, persönliche Mitteilung).

Vor dem Hintergrund der epidemiologischen Entwicklung der AK (voraussichtliche Verdopplung der Zahl der Demenzkranken in den nächsten 30 Jahren) und Berechnungen, die zeigen, dass schon das Hinauszögern der AK um 2-5 Jahre enorme Kosteneinsparungen zur Folge hätte, ist die Entwicklung neuer Alzheimermedikamente Gebot der Stunde.

Ziele dieses Berichtes sind daher (a) innovative Pathomechanismen der AK herauszuarbeiten, die geeignet erscheinen, Ansätze für Medikamentenentwicklungen zu liefern und (b) Medikamentenentwicklungen der Pharmaindustrie in deren unterschiedlichen Entwicklungsstadien zu beschreiben.

Innovativ definieren wir in dem Sinne, dass ein neues Produkt (a) besser sein muss als bereits verfügbare Medikamente beziehungsweise (b) möglichst kausale Pathomechanismen behandelt beziehungsweise (c) möglichst die AK progressionshemmend oder dem Konzept des „disease modifying“ folgend beeinflusst sowie (d) einen völlig neuen Therapieansatz verbunden mit einer „Leitsubstanz“ darstellt.

2. Vorgehensweise/Methoden

2.1 Substanzen, Firmen- und Literaturrecherche

Für die Literatur- und Substanzenrecherche wurden die folgenden Quellen benutzt:

Zeitliche Begrenzung für die Datenbankrecherchen (ab 1985).

- PubMed
- Medline
- Easyweb of knowledge (Web of Science, Current contents connect)
- Datenbanken der Pharmaindustrien (VFA, BPI, Start-up-companies)
- Suchmaschinen des Internets wie Google und Yahoo

Die folgenden Stichwörter wurden entweder einzeln oder in Kombination mit „Alzheimer’s disease“ oder „Dementia“ für die Suche nach innovativen Medikamenten (Substanzen) verwendet:

- Dementia
- Alzheimer’s disease
- Etiopathogenesis
- Molecular biology
- Molecular genetic
- Oxidative stress
- Apoptosis
- Excitotoxicity
- Tau protein
- β -Amyloid

- Drugs
- Pharmacological therapy
- Pharmacology
- Clinical study
- Substance

Die Zusammenfassung beziehungsweise Vollversion von Publikationen wurden nach innovativen Substanzen durchsucht. Anschließend wurden die innovativen Substanzen, die sich in verschiedenen klinischen Phasen oder in Entwicklung befinden, systematisch herausselektiert.

2.2 Kongressbesuche

Folgende Kongresse wurden im Laufe des Projektes besucht:

Fifth International Congress on Vascular Dementia

Budapest (Hungary), 8. - 11. November 2007.

40th International Danube Symposium for Neurological Science and Continuing Education

Sinaia (Romania), 21. - 24. Mai 2008.

Alzheimer's Association 11th International Conference on Alzheimer's Disease

Chicago (USA), 26. - 31. Juli 2008.

81. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

Hamburg, 10. -13. September 2008.

DGPPN Kongress 2008

Berlin, 26. - 29. November 2008.

6th International congress on mental dysfunctions & other non-motor features in Parkinson's disease and related disorders

Dresden, 16. -19. Oktober 2008.

2.3 GESENT-Workshop

Zur Diskussion der Fragestellung des Projektes fand am 2. Juli 2008 ein Workshop mit Vertretern aus Industrie, Akademia und Verwaltung statt (Teilnehmer siehe Kapitel 8.1).

2.4 Patentrecherche

Im Rahmen der Patentrecherche wurden die Datenbanken des Deutschen Patent- und Markenamtes (DPMA) ausgewertet (Tabelle 2, siehe Anhang). Bei dieser Recherche zeigte sich, dass nahezu alle großen und mittelständischen Pharmafirmen, die auf dem Geschäftsfeld ZNS tätig sind und sich der ZNS-Forschung verschrieben haben, auch zahlreiche Patente angemeldet haben. Diese Patente beziehen sich allerdings nicht immer auf die konkrete Entwicklung von Substanzen oder auf Substanzen, die bereits am Markt verfügbar sind. Zahlreiche Firmen haben zum Teil hunderte Patente angemeldet, ohne offenkundig Substanzen zu prüfen oder zu entwickeln.

3. Modelle zur Krankheitsentstehung

Seit 1907 Alois Alzheimer in seiner Erstbeschreibung der seinen Namen tragenden neurodegenerativen Erkrankung „Alzheimer Krankheit“ (Alzheimer, 1907) spezifische neuropathologische Marker, nämlich Hirnatrophie, amyloidhaltige Plaques und neurofibrilläre Bündel sowie eine Progression der dementiven Erkrankung beschrieben hat, sind Jahrzehnte vergangen bevor in den frühen 1970er Jahren intensive post mortem Forschungen ein cholinerges Defizit nachgewiesen haben (Bowen et al., 1977 und Davies and Maloney., 1976).

Seitdem wird die Erforschung der Ätiopathogenese mit Nachdruck vorangetrieben und viele Erkenntnisse zu Pathologie, Neuropathologie, Pathobiochemie, molekularer Neurobiologie und Genetik sind bekannt geworden, ohne dass bisher ein kausaler Mechanismus für die sporadische Erkrankung festgemacht werden konnte (Barnham und Bush, 2008, Bastianetto et al., 2008, Bird, 2008, Cacabelos, 2008, Dietrich und Erbguth, 2007 a,b, Ferreira et al., 2008, Fukui und Moraes, 2008, Goetz und Ittner, 2008, Hollander et al.,

1986, Holmes et al., 2008, Riederer und Hoyer, 2005 sowie Hoyer und Riederer 2003 und 2007, Iqbal und Grundke-Iqbal, 2008, Jellinger, 2007 sowie 2008, Lewczuk und Wiltfang, 2008, Mann und Yates, 1986, Raina et al., 2008, Schindowski et al., 2008, Stranahan et al., 2008, Takeuchi und Yamagishi, 2008, Wang und Ding, 2008, Wider und Wszolek, 2008, Wilson, 2008, Zhao et al., 2008). Aus dieser Literatur kann man folgende

Schlussfolgerungen und Empfehlungen ableiten:

1. Die AK setzt schleichend ein; Sie beginnt etwa 20-30 Jahre vor der klinischen Manifestation. **Folgerung: Präventive Maßnahmen müssen bereits 20-30 Jahre vor einem etwaigen Ausbruch der AK erfolgen.**
2. Wenn die Krankheit auftritt, sind bereits 60-70% der cholinergen Nervenzellen, die in Zentren des Gehirns für das Lernen und das Gedächtnis vorwiegend verantwortlich sind, degeneriert. Zu diesem Zeitpunkt stehen daher nur mehr 30-40% dieser Nervenzellen für pharmakotherapeutische Interventionen zur Verfügung. **Folgerung: Pharmakotherapeutische Maßnahmen müssen vor Ausbruch der AK begonnen werden um möglichst viele Nervenzellen zu retten.**
3. Der Zelltodmechanismus ist progressiv. Ob der den Zelltod auslösende Mechanismus mit den progressionstreibenden Mechanismen ident ist, ist derzeit nicht bekannt. Braak und Braak (1991) sowie Braak et al. (1993) haben eine Stadieneinteilung der Progression der AK vorgenommen und kommen zu dem Schluss, dass der pathologische Prozess möglicherweise vom peripheren Nervensystem ausgehend aufsteigend das zentrale Nervensystem befällt, sodass abnehmende kognitive Eigenschaften und Gedächtnisverlust erst bei Erreichen des limbischen Systems, vor allem des Hippocampus, bemerkt werden. **Folgerung: Die Erforschung der Pathologie des peripheren Nervensystems ist erst am Beginn und**

pharmakotherapeutische Entwicklungen dazu sind erst in den nächsten 5-10 Jahren zu erwarten.

4. Der größte Risikofaktor ist das Alter: Im Altersbereich der 70-jährigen sind etwa 5% der Population betroffen, im Bereich der 90-jährigen sind es 35-40%. Der Verlust kompensatorischer Mechanismen wie zum Beispiel einer Steigerung des Transmitterumsatzes mit zunehmendem Zellverlust, Plastizität der Nervensysteme u.a. nimmt im Altersverlauf zu.
5. Die Frage der Bedeutung von Cholesterin ist nicht abschließend zu beantworten. Die häufig im Schrifttum und in Vorträgen generell als Pathogenesefaktor angeschuldigte Hypercholesterinämie ist zu hinterfragen, da der periphere und zentrale Pool an Cholesterin beziehungsweise Cholesterinmetabolismen getrennt gesehen werden muss.
 - a. peripheres Cholesterin: Chronische Hypercholesterinämie schädigt periphere Organe und ist zusammen mit pathologisch verändertem Lipidstoffwechsel für die Plaquebildung im artero-venösem System verantwortlich. Peripher wirkende Statine (Hemmer der Cholesterinsynthese) sind in dieser Situation wertvolle Medikamente. Man kann daher die Hypothese aufstellen, dass periphere Hypercholesterinämie die Funktion von Gehirnkapillaren negativ beeinflusst. In diesen Fällen wären peripher wirkende Statine gerechtfertigt und sogar als präventive Massnahmen gegen die AK nutzbringend.
 - b. zentrales Cholesterin: Peripheres Cholesterin kann die intakte Blut-Hirnschranke nicht passieren. Zentrales Cholesterin wird im Gehirn biosynthetisiert. Die periphere Cholesterinkonzentration ist daher nicht mit den Gegebenheiten des zentralen

Cholesterinspiegels und –metabolismus gleichzusetzen (Hoyer und Riederer, 2007; Riederer und Hoyer, 2005).

Bei Annahme einer Störung des zentralen Cholesterinstoffwechsels bei der AK, welcher zur progressiven Rigidität von Membranen in cholinergen Nervenzellen im speziellen beiträgt wären zentral wirksame Statine kontraindiziert. Post mortem Studien belegen, dass bei fortgeschrittener AK Cholesterin in Hirnregionen mit ausgeprägter Degeneration verändert ist (Hoyer und Riederer, 2007). Allerdings ist zum Beispiel nicht erforscht, ob lösliches Cholesterin, zum Beispiel im Zytosol von Nervenzellen pathologisch verändert ist. Diese und andere experimentelle sowie post mortem Studien sind dringend erforderlich um die Dualität von peripher/zentral wirksamen Cholesterinhemmern (endgültig) abschätzen zu können.

c. Wenig bearbeitet ist vor allem das Feld der Oxysterole und Cholesterinester. Diese Substanzen können peripher gebildet werden und passieren die Blut-Hirnschranke. Die physiologische Bedeutung ist wenig erforscht. Allerdings finden sich Cholesterinester gehäuft im Bereich der A β -Plaques. Experimentelle Studien zeigen außerdem, dass Hemmer des Enzyms ACAT (Acyl-coenzyme A; cholesterol acyltransferase 1) die A β -Plaquebildung reduzieren. Ob Cholesterin senkende Medikamente auch die Bildung von Cholesterinestern beeinflussen ist nicht bekannt.

Folgerung: Die Reduktion der Konzentration von Oxysterolen und Cholesterinestern bildet unserer Meinung nach einen interessanten und innovativen Ansatz zur Etablierung neuer Therapieoptionen der AK.

6. Zerebrale Amyloid Angiopathie und Blut-Hirnschrankenfunktion

Zerebrale Amyloid Angiopathie (ZAA) ist durch die Ablagerung von Amyloid- β -Protein (A β) in zerebralen Gefäßen charakterisiert. Alzheimer Patienten zeigen häufig

diese Art der Gefäßfunktionsstörung. Dabei werden 2 Arten von ZAA unterschieden. Eine betrifft vorwiegend das Kapillarsystem und ist APOE ϵ 4 assoziiert während die zweite Art Kapillaren kaum betrifft und APOE ϵ 4 unabhängig ist (Thal et al., 2008). Es gibt Hinweise dafür, dass die perivaskuläre Elimination von A β im Alter und speziell bei der AK zunehmend gestört ist. Dies bedingt Akkumulation von A β im Gehirn und schließlich Bildung von A β -Plaques (Weller et al., 2009). An einem Ende des Spektrums der Demenzen ist die AK mit Neurofibrillenbündeln sowie Ablagerungen von A β als Plaques im Gehirnparenchym beziehungsweise als ZAA. Am anderen Ende des Spektrums ist die heterogene Pathologie der vaskulären Demenz angesiedelt. Dazwischen sind die häufigen Formen der gemischten Demenz anzutreffen (Weller et al., 2009). Als Konklusion kann man festhalten, dass es einen komplexen Zusammenhang von Veränderungen der Funktion der Mikrovaskulatur und der AK gibt. Die Störung der Elimination von A β aus dem Gehirn erklärt, warum A β im Gehirn von AK akkumuliert und A β -Plaques gebildet werden. **Das Verständnis der Funktion/Pathologie der Mikrovaskulatur ist von essentieller Bedeutung für das Verständnis der Wirkung von Impfstrategien zur Beseitigung von A β -Plaques im Gehirnparenchym beziehungsweise von pharmakologischen Therapien die auf eine Reduktion der A β -Oligomerisierung beziehungsweise A β -Akkumulation hinwirken (siehe Kapitel 4).** Es ist daher essentiell zu prüfen, ob diese therapeutischen Maßnahmen die bei der AK gestörte Funktion der Mikrovaskulatur/Blut-Hirnschranke derart normalisieren, dass die durch diese Therapien erwarteten höheren Konzentrationen an löslichem A β -Protein abtransportiert werden können. Würde lösliches A β nicht abtransportiert werden können, bleibt die Gefahr der A β -Toxizität für Nervenzellen bestehen.

7. Oxidativer Stress, apoptotischer Zelltod, Glutamatoxizität, mitochondrialer Energieverlust (ATP), Störung des Glucosestoffwechsels und der Insulin/Insulinrezeptorkaskade, Bildung von AGE's (Advanced glycation endproducts) aus Zucker (Glucose) und Aminogruppen (z.B. von Proteinen oder Aminosäuren), proteasomale/lysosomale Proteinabbaustörung mit Akkumulation schädlicher Proteine (Oligomerisierung, Fibrillenbildung), Entzündungsreaktionen, Hyperphosphorylierung von Tau-Protein bedingt durch Verlust des axonalen Flusses und A β -Bildung durch fehlgesteuerte Sekretasewirkung sowie Verlust der Synapsenplastizität sind die wichtigsten Mechanismen, die kausal beziehungsweise progressionsfördernd als entscheidend angesehen werden. Die Frage des Primärereignisses für sporadische AK ist allerdings umstritten und ungelöst. Unsere Arbeitshypothese als eine von mehreren möglichen geht von Hypercortisolismus und dadurch gestörter Insulin/Insulinrezeptorkaskade als mögliche Primärereignisse aus. A β -Plaquebildung und Neurofibrillengenerierung sind konsequente Folgeereignisse. Zu diesen Überlegungen fügen sich Risikofaktoren wie Stress und Diabetes Typ II nahtlos ein (Hoyer und Riederer, 2003; Riederer und Hoyer, 2005; Osmanovic et al., 2009; Salkovic et al., 2008). **Folgerung: Obwohl die „Energiedefizithypothese der AK“ eine alte ist, kann sie nun über die Erforschung der molekularen Ursachen zu neuen und innovativen pharmakologischen Therapiestrategien führen, die zusätzlich Risikofaktoren wie Diabetes Typ II integrieren. Der Erforschung von Primärereignissen als Ursache von Demenzen muss größere Priorität eingeräumt werden.**
8. Genetische Faktoren unterteilen sich in Genmutationen, welche die vererbaren Formen der AK auslösen (APP-Genmutationen [Amyloid-Precursor-Protein] sowie

PSEN 1 und 2 [Presenilin 1 und Presenilin 2] – Mutationen). Diese AK Subformen machen weltweit zusammen 1-2% der Alzheimer Fälle aus.

APOE ϵ 4 Genotypvariationen, Insulin-degrading enzyme (IDE) Polymorphismen und ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme) Polymorphismen sind Beispiele für genetische Risikofaktoren, die alleine keine AK auslösen aber im Zusammenspiel miteinander bzw. mit anderen Vulnerabilitätsgenen oder Umweltfaktoren sporadisch eine AK auslösen können.

9. Wie die meisten neurodegenerativen Erkrankungen ist die AK eine „Spektrumerkrankung“. Das heißt, es gibt je nach Auslösemechanismus, genetischer Veranlagung, Umweltbeeinflussung und Progredienzmechanismen unterschiedliche Formen, Ausprägungen und Verläufe. Kombinationen mit Depressionen sowie der Parkinson-Krankheit (meist spät im Krankheitsverlauf und progredient zunehmend) sind daher nicht selten (Fischer et al., 2008).

Konsequenzen

Alle pharmakotherapeutischen Maßnahmen kommen selbst bei sofortiger Anwendung zum Zeitpunkt der Diagnose einer AK zu spät, da in diesem Stadium der Erkrankung bereits 60-70% der Nervenzellen degeneriert sind, multiple Neurotransmitterstörungen vorliegen, multifaktorielle Mechanismen progredienzfördernd wirken und selbst bei sporadischen Erkrankungen multiple genetische Pathomechanismen eine Rolle spielen.

Eine entscheidende Verbesserung der pharmakotherapeutischen Möglichkeiten im Sinne einer Progredienzverlangsamung bis hin zum Sistieren des Krankheitsprozesses ist nur möglich, wenn die Erkrankung früh, möglichst lange vor klinischen Symptomen durch biologische Marker im Rahmen von Gesundenuntersuchungen entdeckt wird. Wenn diese Marker den kausalen Auslösemechanismus erkennbar machen, wird es gelingen Pharmaka

gezielt zu entwickeln, die die AK im Sinne neuroprotektiver bzw. neurorestaurativer Konzepte beeinflussen und den Ausbruch der klinischen Phase verhindern.

Das Erreichen dieser Ziele einer klinischen Neuroprotektion ist schwierig weil bei sporadischer AK:

1. Multiple Ätiologien vorliegen können.
2. Multiple Neurotransmitterstörungen von Beginn an vorliegen können.
3. Die betroffene Person alt und eventuell multimorbid ist.
4. Neuroprotektiva zu unspezifisch sind.
5. Trigger der AK andere sind als die Progressionsfaktoren.
6. Unterschiedliche additive Vulnerabilitätsfaktoren den Zelltodmechanismus erleichtern.
7. Zelluläre Gegebenheiten (regionale Aktivität von Glia bzw. Mikroglia, Neovaskularisierung, Blut-Hirnschrankenstörung) die Wirkung des Medikaments beeinflussen.
8. Medikamente nicht die richtigen Hirnregionen oder Subareale und Zellen treffen
→ Variationen im Degenerationsprofil!
9. Die neuroprotektive beziehungsweise neurorestaurative Maßnahme zu spät kommt.

Trotz dieser angenommenen Schwierigkeiten, die als Argumente dafür gebracht werden, warum die so erfolgreichen präklinischen experimentellen Studien nicht ohne weiteres in die klinische Praxis umgesetzt werden können, scheint es möglich das hohe Ziel „klinische Neuroprotektion“ beziehungsweise „Neurorestauration“ zu erreichen. Dazu sind folgende Bedingungen anzuführen:

1. Subgruppen-spezifische klinische Prüfstudien.
2. Medikamente gegen Zelltodmechanismen und Progressionsfaktoren.
3. Hirnregionen bezogene Medikamente (gute Blut-Hirnschrankengängigkeit).
4. Entwicklung und Prüfung unterschiedlichster nicht-cholinerger Wirkansätze einschließlich Entwicklung von Glia-bezogenen Wirkmechanismen.
5. Entwicklung multifunktionaler Medikamente.
6. Frühtherapie möglichst vor Einsetzen der klinischen Symptome → Entwicklung von Krankheitsmarkern.
7. Entwicklung neuer klinischer Prüfdesigns (Derzeit bestes Design ist das „Delayed Start-Design“ zur Prüfung neuroprotektiver Eigenschaften von Rasagilin bei der Parkinson-Krankheit, siehe Adagio Studie, Olanow et al., 2008).

Konklusion

Alle bisherigen Erfahrungen und Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass eine Frühdiagnose mit biochemischen, genetischen und/oder bildgebenden Verfahren/Markern eine hohe Prozentzahl von Nervenzellen für eine Frühtherapie erkennbar machen, die in der Lage ist, den Krankheitsprozess zu stoppen oder entscheidend zu verlangsamen.

4. Ansätze zur Arzneimittel-Therapie

4.1 Aktuelle Behandlungsstrategien

Die zurzeit aktuelle Therapie der sporadischen AK besteht in der frühen Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) sowie des

glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorantagonisten Memantine. Weiter werden antioxidativ wirkende Präparate wie zum Beispiel Vitamin E, Ginkgo-biloba-Extrakte oder Selen angewendet. Diese medikamentösen Konzepte sind in der Lage die Krankheitssymptomatik für 1-2 Jahre erträglich zu gestalten. Memantine wird meist erst dann verschrieben, wenn die Acetylcholinesterasehemmer an Wirksamkeit verlieren.

Die theoretischen Überlegungen folgende - sinnvolle und sofortige - Kombination beider Medikamentengruppen eventuell sogar kombiniert mit antioxidativen Präparaten wird nicht angewendet (Kostenfrage?) obwohl es derzeit die einzige Chance scheint, den Krankheitsprozeß weiter hinaus zu verzögern.

4.2 Zukünftige Behandlungsstrategien

Die Tabellen 3-7 geben den Status der Entwicklung von Therapieansätzen bei AK wieder. Sie lassen erkennen, **dass für alle derzeit erarbeiteten Pathomechanismen entsprechende Therapieformen entwickelt werden.** Die Phaseneinteilung erlaubt eine zeitliche Abschätzung der Entwicklung der Substanz.

Tabelle 3 gibt unsere eigene Einschätzung der industriellen Entwicklung derzeitiger Therapieansätze wieder. **Viele Firmen setzen nach wie vor auf die bereits vorliegenden Therapiestrategien, nämlich Acetylcholinesterasehemmer und NMDA-Rezeptorantagonisten.** Erhofft werden Patent-geschützte Präparate (die derzeit im Handel befindlichen Medikamente verlieren in wenigen Jahren ihren Patentschutz; siehe Tabelle 1) bei verbessertem Nebenwirkungsprofil. „Stärkere“ Präparate im Sinne von eindeutigen Therapiezielen zur Verbesserung kognitiver Eigenschaften sind hier aber nicht zu erwarten. Auch werden diese Medikamente alleine keinen neuroprotektiven/restaurativen Ansprüchen gerecht werden.

Tabelle 3: Status von Therapieansätzen bei der Alzheimer Krankheit

Amyloid Protein APP Expression Inhibition Posiphen (II) Beta-Secretase Inhibitor GTS-21 (II) Gamma-Secretase Inhibitor E-2012 (I), GSI-136 (I), GSI-953 (I), LY-450139 (III), MK-0752 (I) Beta Amyloid Inhibitor Glutaminyl Cyclase Inhibitor (Preclinical), ELND-005 (I), Exebryl-1 (I) A-β Immunization AAB-001 (III), ACC-001 (II), ACT-24 (I), AD-01 & AD-02 (I), CAD-106 (II), Gammagard (III) GSK-933776 (I), LY-206430 (II), PF-4360365 (I), R-1450 (I), V-950 (I)	Glutamatergic System NMDA Antagonist Dimebon (III), EYT-101 (II) mGluR5 PAMs NR2B antagonists AMPA Receptor Agonist CX-717 (II), LY-451395 (II), S-18986 (II)	Serotonergic System 5HT1a, 5HT4, 5HT6 Modulators Debio-9902 (II), GSK-742457 (II), Lecozotan (II), MK-0249 (II), SRA-444 (I), PRX-03140 (II), PRX-07034 (I), SGS-518 (II), SAM-315 (I), SAM-531 (I), Suyn-502 (I), SYN-114 (II)	Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor NP-031122 (I) Tau Aggregation Inhibitor REMBER (II)
	Cholinergic System Nicotinic Receptor Agonist ABT-089 (II), AZD-3480 (II), AZD-0328 (II), EYP-5124 (I), MEM-3453 (II), R-4996 (I)	Cannabinoid System CB1 Antagonist AVE-1625 (II)	GABA Antagonist AC-3933 (II), EHT-202 (I), SGS-742 (II)
	Histaminergic System H3 Antagonist ABT-239 (I), ABT-834 (I), GSK-18326 (I), GSK-239512 (I)	PPAR γ Agonist Rosiglitazone XR (III), Pioglitazone (II)	Phosphodiesterase Inhibitor (PDE-4) AVE-8112 (I), HT-0712 (II), MEM-1414 (II) Nucl. Recept. Mod. (GNRH Agonist) Leuprolide (II)
	Metal Chelator PBT-2 (II)	Gene Therapy CERE-110 (NGF) (I)	Diagnostic (Imaging) [18F]-AH-110690 (II) [18F]-AV-123 (II)

Die Entwicklung **nikotinerger azetylcholinergere Rezeptoragonisten** (nAchR-Ago) ist ein alter Forschungsansatz, der bei Erfolg höherpotente Medikamente erwarten lässt (siehe dopaminerge Rezeptoragonisten bei der Parkinson-Krankheit). Bis jetzt ist allerdings kein derartiges Medikament zur Marktreife gelangt. Grund ist das schlechte Nebenwirkungsprofil bedingt durch zu unspezifische Rezeptorsubtypenprofilierung. Ob die neuen Entwicklungen Spezifität und Selektivität im geforderten Sinne aufweisen, werden erst die klinischen Studien zeigen.

Die weltweit größten Anstrengungen werden derzeit zur **Verhinderung der Aβ-Biosynthese** unternommen. Die dafür möglichen Interventionsschienen werden alle verfolgt. Speziell wird die **Entwicklung von β- und γ-Sekretasehemmern** vorangetrieben. Die Hemmung dieser Enzyme würde bewirken, dass das Aβ-Protein aus dem Amyloid-Precursor-Protein nicht „herausgeschnitten“ wird und es daher zu keiner Plaquebildung und –toxizität

kommt. Ein hoffnungsvoller neuer Ansatz besteht in der Hemmung der „schnellen Aggregation“ von A β _{x-40/42} durch Glutamylcyclasehemmer (Schilling et al., 2008).

Die **Aktivierung von α -Sekretase**, die normalerweise die Bildung von A β -Protein verhindert wäre ein anderer Denkansatz. Dieser wird aber wegen der Komplexität des Enzyms derzeit zu wenig intensiv verfolgt. Andere Entwicklungsansätze betreffen die **Verhinderung der Oligomerisierung und Aggregation von zunächst löslichem A β -Protein**.

Dadurch besteht die Möglichkeit, A β „in Lösung zu halten“ und dem natürlichen Proteinabbau zuzuführen und damit die Bildung von Plaques zu verhindern.

Bereits gebildete Plaques versucht man durch darauf gerichtete A β -Antikörper mittels **Immunisierungsstrategien** abzubauen. Allerdings musste die erste Patienten orientierte klinische Studie 2003 wegen schwerer Nebenwirkungen abgebrochen werden. Erst kürzlich publizierte post mortem Untersuchungen zu verstorbenen Patienten dieser klinischen Studie ergaben zwar signifikante Reduktionen der Plaques, ohne aber Hinweise auf Verbesserung kognitiver Leistungen zu Lebzeiten zu liefern (Holmes et al., 2008). Dieser Befund lässt Zweifel aufkommen, ob die A β -Pathologie/Plaquetbildung tatsächlich kausal für die sporadische AD gelten kann oder eben nur ein Sekundärphänomen der Pathologie dieser Erkrankung ist (Neuropathologen haben diesen Standpunkt schon lange vertreten!). **Völlig neu entwickelte und patentgeschützte „Mimikri“ Antikörper, die nur aus Teilen des A β -Moleküls hergestellt werden sind derzeit in Phase II Erprobung** (Affiris GmbH, Wien) ohne bisher Probleme gemacht zu haben. Es ist zu hoffen, dass damit länger behandelte AK-Patienten doch noch von dieser Technik der Plaquetentfernung profitieren werden. Speziell wird dies für Vorsorgeimpfungen 40-50 jähriger erwartet, da nicht auszuschließen ist, dass die Impfung von Alzheimerkranken wegen fortgeschrittenen Krankheitsverlaufs bei Diagnosestellung zu spät erfolgt.

Erfolgversprechend sind die für die **Frühdagnostik wichtigen bildgebenden Verfahren** unter Nutzung z.B. der A β -PET-Tracer, die schon bald in ersten klinischen Tests auf Selektivität und Sensitivität geprüft werden sollen.

A β - sowie Tau-Aggregationshemmer sind mehrere in Entwicklung. Die Idee dahinter ist, einmal gebildetes A β -Molekül sowie Tau-Protein „in Lösung“ zu halten, die Akkumulation und Aggregation zu verhindern und damit einem physiologischen Proteinabbau zuzuführen. Es ist hoch an der Zeit, diesen Gedanken weiter zu entwickeln da er bereits Anfang der 90er Jahre zu den erfolgreichsten Innovationen gehört hat, damals aber wegen Firmenfusionen nicht weiter verfolgt wurde (No-Go-Substanzen; Tabelle 10 im Anhang).

Wichtig ist unseres Erachtens, alle **Präparatentwicklungen zum „Glucosestoffwechsel“ voranzutreiben, z.B. PPAR γ -Agonisten, Glycogen-Synthase-Kinase-3-Inhibitoren sowie Advanced-Glycation-Endprodukt-Rezeptor-Antagonisten (AGE-R-Hemmer)**. Ein Teil dieser Forschungsentwicklungen wird aus dem Bereich der Diabetes Typ II Forschung anfallen. Der Glucosestoffwechsel und seine Störkaskaden liefern bis jetzt die einzigen Hinweise auf kausale Auslösemechanismen der AD (Stress und damit verbundener Hypercortisolismus).

Zukünftige Behandlungsstrategien werden vor allem unter folgenden Voraussetzungen erfolgreich sein:

- 1. Vorsorgemaßnahmen: Kontrolle von Diabetes, Bluthochdruck und Blutfetten reduziert die Wahrscheinlichkeit für AK signifikant.**
- 2. Frühdagnostik**
- 3. Impfung gegen A β -induzierte Plaques sowie Neurofibrillen.**

4. **Pharmakotherapie mit multifunktionalen Medikamenten (Disease modifying, Neuroprotektion bzw. Neurorestauration).**
5. **Verbesserte Versorgungsstrategien (entfällt bei erfolgreicher kausaler Medikamentenentwicklung).**

Konklusion

Wir sind der Meinung, dass besonders solche pharmakotherapeutischen Therapiestrategien zum Erfolg führen werden, die neben dem Primärmechanismus auch noch in andere Pathomechanismen eingreifen. Nur derartige „multifunktionale Medikamente“ sind in der Lage die AK zum Zeitpunkt der Diagnose noch im Sinne einer „Krankheitsmodifikation“, Neuroprotektion oder Neurorestauration zu beeinflussen. In jedem Falle besteht nur dann eine Chance die Progression der AK günstig zu beeinflussen beziehungsweise zu verzögern, wenn die pharmakotherapeutische Maßnahme wenigstens sofort nach der Diagnosestellung erfolgt, besser jedoch noch vor Ausbruch der Krankheit.

5. Stand der Forschung/Entwicklung bei pharmazeutischen Unternehmen und Zentren der Grundlagen/angewandten klinischen Forschung

5.1 Pharmazeutische Unternehmen

5.1.1 Deutschland und deutschsprachiges Ausland

Eine Erkenntnis dieses Forschungsprojektes ist, dass sich in Deutschland eine Vielzahl von pharmazeutischen Unternehmen der Entwicklung und Vermarktung von Antidementiva verschrieben hat, jedoch nur sehr wenige Unternehmen Erfolg versprechende Substanzen in der Entwicklung oder sogar bereits auf dem Markt haben (Tabelle 1). Von den umsatzstärksten deutschen Herstellern, Bayer Schering Pharma AG, Boehringer-Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Merck AG und SchwarzPharma AG (seit 2007 ein Teil von UCB) hat lediglich Bayer Schering Pharma noch ein chancenreiches Produkt zur Früherkennung der AK in der Entwicklung, [18F]-BAY94-9172 ([18F]-AV-1-ZK).

Die Frankfurter Firma Merz Pharmaceuticals GmbH als mittelständisches Unternehmen vermarktet derzeit das erfolgreichste Präparat, Memantine, das seit letztem Jahr den Status eines Blockbustermedikaments hat. Weitere Forschungen von Merz widmen sich derzeit der Entwicklung eines Produktes auf glutamaterger Basis, mGluR5-PAM. Auf einem anderen Wirkmechanismus beruht die Entwicklung von zwei Substanzen, einem serotoninergeren 5-HT-R6-antagonisten sowie MRZ 99030. Bei MRZ 99030 steht die Hemmung der β -Amyloidaggregation im Vordergrund des Interesses. Die Substanzen befinden sich im Discovery-Stadium (Tabelle 5 im Anhang sowie Tabelle 3).

Einen Forschungsansatz zur Antagonisierung der NR2B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors verfolgt das Hamburger Unternehmen Evotec, das derzeit die Substanzen EVT 101 und EVT 103 entwickelt. EVT 101 ist in der klinischen Prüfung, Phase II. EVT 103 befindet sich in der präklinischen Phase (Tabelle 5 im Anhang sowie Tabelle 3).

Das privat finanzierte Unternehmen Probiodrug entwickelt einen Glutaminylcyclase Hemmer, ein völlig neuer Mechanismus zur möglichen Behandlung der AK. Eine Phase I-Studie wird 2009 geplant (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 3). Galantos Pharma entwickelt Memogain, eine Prodrug von Galantamin in Phase I sowie nAChRAPL, eine Substanz, welche nikotinsche Acetylcholinrezeptoren beeinflusst und sich in der Discovery Phase befindet (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 3). Key Neurotek entwickelt einen Tau-Protein-Aggregationshemmer, SRN-003-556 in präklinischer Phase (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 3).

Im deutschsprachigen Ausland entwickelt die österreichische Firma Affiris GmbH, Wien, den gegen β -Amyloid-Plaques gerichteten Impfstoff AD-01 beziehungsweise AD-02 in Phase II (Tabelle 5 im Anhang). AC Immune, Schweiz, entwickelt mit ACI-01-Ab7 eine passive anti- β -Amyloid Immuntherapie und mit ACI-24 eine aktive Form eines Impfstoffes (Tabelle 5 im Anhang). Novartis, Schweiz, entwickelt mit CAD-106 eine Anti- β -Amyloid-Immuntherapie in Phase II (Tabelle 5 im Anhang). Debiopharm, Schweiz, entwickelt Debio 9902 SR, ein Acetylcholinesterasehemmer, in Phase II. Hoffmann-La-Roche, Schweiz, entwickelt mit R-1450 eine Anti- β -Amyloid-Immuntherapie in Phase I sowie zusammen mit Memory Pharma, USA, Agonisten der nikotinschen α -7-Rezeptor-Untereinheit, R-4996 beziehungsweise R-3487 in Phase I und Phase IIa. Ebenso ist ein serotoninerger 5-HT₆-Rezeptorantagonist, SYN-114, in Phase II-Entwicklung (Tabelle 5 im Anhang).

Tabelle 4: Entwicklung von Alzheimer Medikamenten in Deutschland

Memantine mGluR5 PAM MRZ-99030, -9583, -8456, -8676 5-HT6-R Inhibitors	Merz Pharmaceuticals GmbH
[18F]-AV-1-ZK EVT-101	Bayer Schering Pharma AG Evotec AG
Glutaminylcyclase Inhibitor	Probiodrug AG
Memogain (Galantamine Prodrug)	Galantos Pharma GmbH
SRN-003-556	KeyNeurotek AG
CNI-1493	Prof. Dodel
Anthraquinone (Emodin) N-Phenylamine (B4D3) Phenylthiazolyl hydrazide (BSc3094) Rhodanine (bb14)	Prof. Mandelkow
Gentherapie	Prof. Arendt

5.1.2 Ausländische Firmen

Beta-Amyloid-Ansatz

β - und γ -Sekretasehemmer

Als erster verfügbarer β -Sekretasehemmer erwies sich CTS21166 von der Firma CoMentis in einer Phase-I-Studie als sicher und gut verträglich. Dies wird zurzeit in einer Phase-II-Studie geprüft. Der γ -Sekretasehemmer LY450139 von Eli Lilly befindet sich bereits in einer Phase-III-Studie. Laut Hersteller konnte er die Produktion und Sekretion von β -Amyloid signifikant senken. Die Firma Wyeth geht mit GSI-136 und GSI-953, zwei weiteren γ -Sekretasehemmern, in Phase-I-Studien. Merck (USA) hat die Substanz MK-0752 (Phase-I) in der Pipeline (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 6).

A- β - Immunisierung

Eine andere Strategie zur Entfernung der β -Amyloide ist die passive und aktive Immunisierung. Vorreiter der passiven Impfung sind die monoklonalen Antikörper Bapineuzumab (AAB 001) von Wyeth und Elan sowie LY2062430 (Start der Phase III in 2009) von Eli Lilly. Diese sollen in Phase III beweisen, dass sie β -Amyloide sicher entfernen können. Baxters Immunglobulin Gammaguard[®] befindet sich ebenfalls in Phase III (Start 2009). Drei weitere passive Immunisierungen befinden sich in Phase-I: PF-04360365 von Pfizer, GSK933776 von GlaxoSmithKline und R1450 von Hoffmann-La Roche. Auch an aktiven Immunisierungen wird gearbeitet. Die derzeitigen Ansätze bestehen aus Fragmenten der β -Amyloide. Sie sollen die körpereigene Immunantwort gegen die β -Amyloide richten, sodass Fresszellen die schädlichen Plaques beseitigen können. Der Konjugatimpfstoff ACC-001 von Wyeth und Elan ist in Phase II. Novartis (CAD-106) und Affiris (AD-001) haben die Phase-I-Studie abgeschlossen und haben eine Phase-II-Studie (2009) angekündigt. Das amerikanische Pharma Unternehmen Merck rekrutiert zurzeit Patienten für V950 (Tabelle 5 im Anhang).

Neurotransmitter-Ansatz

Glutamatmodulator

Eine andere wichtige Möglichkeit neben dem β -Amyloid-Ansatz Pharmaka zu entwickeln ist der Eingriff in das Gleichgewicht der Neurotransmitter. Ein gutes Beispiel dafür ist der seit 2002 eingesetzte Arzneistoff Memantine (Merz Pharmaceuticals). Memantine ist ein selektiver Antagonist des L-Glutamat Rezeptors vom NMDA-Typ mit niedriger Affinität. Die Firma Evotec setzt mit ihrer Substanz EVT101 auf die spezifische Hemmung von NMDA-Rezeptorsubtypen (Untereinheit NR2B). Laut Firma Evotec soll die Substanz Ende 2008 in eine Phase-II gehen. Cortex Pharmaceuticals und Eli Lilly entwickeln

Substanzen CX-717 (Phase-II) und LY-451395 (Phase-II), die einen anderen Glutamatrezeptor, den AMPA-Rezeptor, modulieren. Die Firma Medivation entwickelt die Substanz Dimebon. Diese ist ein H₁-Antagonist und moduliert NMDA- und AMPA-Rezeptoren. Zusätzlich hemmt diese Substanz die Acetylcholinesterase. Derzeit werden Patienten für eine Phase-III-Studie in den USA rekrutiert (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 6).

Cholinesterasemodulatoren

An neuronalen nikotinischen Azetylcholinrezeptoren greifen die Agonisten AZD-3480 (Phase-II) und AZD-0328 (Phase-II) von Astra Zeneca an. Die Firma Abbott entwickelt die Substanz ABT-089 (Phase-II) und ABT-107 (Phase-I). Memory Pharmaceuticals entwickelt zwei Substanzen: R-3487 (MEM 3454) und R-4996 (MEM-63908), die sich in Phase-II und Phase-I befinden. Darüber hinaus hat Memory Pharmaceuticals noch weitere Stoffe gegen Alzheimer in der Pipeline: MEM-1003 (Calciumkanalblocker) in Phase-II, MEM-1414 (Phosphodiesterasehemmer [PDE-4]) in Phase-II und MEM-1917 in der Präklinik (Tabellen 5 und 6).

Serotoninmodulatoren

Der Serotonin-Rezeptor ist in vielen Hirnstrukturen zu finden. Diese Rezeptoren sind an Lernprozessen beteiligt. Firma Wyeth hat zwei 5-HT₆ Rezeptor Blocker in der Pipeline: SAM-315 (Phase-I) und SAM-531 (Phase-II). Saegis Pharmaceuticals mit SGS-518 und GlaxoSmithKline mit GSK-742457 haben eine Phase-II-Studie gestartet. Epix Pharmaceuticals führt derzeit eine Phase-II-Studie mit dem 5-HT₄-Agonisten PRX-03140 durch. Wyeth prüft die Substanz Locozotan (5-HT_{1A}) in einer Phase-II-Studie (Tabellen 5 und 6).

Histaminmodulatoren

Hoffnungen setzen die Pharma Unternehmen GlaxoSmithKline und Abbott auf eine neue Substanz, die den Histamin-Rezeptor H3 blockiert. Dieser Rezeptor kontrolliert die Histamin-Freisetzung im Gehirn. Wird er blockiert, schütten Gehirnzellen mehr Histamin aus, aber auch andere Neurotransmitter wie Acetylcholin und Dopamin werden verstärkt freigesetzt. Jetzt werden die Substanzen GSK-239512 von GlaxoSmithKline und ABT-239 von Abbott in einer Phase-I-Studie geprüft (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 6).

Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR γ) agonist

Als PPAR γ -Agonisten beeinflussen Glitazone neben dem Blutzuckerspiegel die Bildung von β -Amyloiden und tau-Proteinen über das Enzym Glykogen-Synthase-Kinase-3. Eine Phase-III-Studie mit dem Antidiabetikum Rosiglitazon (Avandia®; GlaxoSmithKline) wird derzeit bei Alzheimer-Patienten durchgeführt. Man weiß, dass bei der AK sehr früh der Glucosestoffwechsel im Gehirn gestört ist. Laut GlaxoSmithKline verbessert Rosiglitazon die Glukoseaufnahme in die Nervenzellen und könnte so die kognitive Leistung verbessern (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 6).

tau-Aggregationshemmer

Die tau-Proteine bilden Neurofibrillen innerhalb der Nervenzellen. Der Forscher Claude Wischik entdeckte durch Zufall während seiner Doktorarbeit, dass der Farbstoff Methylenblau (Methylthioniniumchlorid; RemberTM) diese Ablagerungen auflösen kann. Die Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit 321 Patienten wurden auf dem Internationalen Alzheimer Kongress ICAD 2008 in Chicago vorgestellt. Laut Claude Wischik konnte die

Substanz RemberTM das Fortschreiten der Erkrankung um 81 Prozent reduzieren (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 6).

Alternative Ansätze

Einen anderen Ansatz verfolgt Pfizer mit der Substanz PF-4494700 (Advanced Glycation Endproduct Rezeptor Antagonist). Dieser Wirkstoff befindet sich in Phase II und soll die Aggregation der β -Amyloide zu Plaque verhindern. Bei der Aggregation der β -Amyloide scheinen Metallionen wie Kupfer und Zink eine wichtige Rolle zu spielen. Prana Biotechnology plant eine Phase-II-Studie mit PBT-2. Ein weiterer Hemmer der Acetylcholinesterase ist Huperzin A aus der chinesischen Arzneipflanze Huperzia serrata. Die Firma Debiopharm entwickelt die Substanz Debio-9902 SR (ZT-1) in Phase-II (Tabelle 5 im Anhang und Tabelle 6).

Konklusion

Zusammenfassend ist hier festzuhalten, dass sowohl die in Deutschland und den deutschsprachigen Ländern angesiedelte pharmazeutische Industrie enorme Anstrengungen unternimmt innovative Medikamente gegen die AK sowie bildgebende Früherkennungsmarker zu entwickeln. Der Großteil dieser Entwicklungen wird von Start-Up-Firmen und mittelständischen Unternehmen vorangetrieben, die jedoch im Vergleich zu global operierenden Konzernen geringere finanzielle Mittel haben und daher auch nicht die Ressourcen, um Parallelentwicklungen mehrerer innovativer Strategien voranzutreiben. Gerade dieser Ansatz ist jedoch entscheidend, um aus einem Entwicklungspotential von wenigstens 20 Substanzen in möglichst kurzer Zeit eine Substanz mit Blockbusterqualität zur Marktreife entwickeln zu können.

Die Entwicklungskosten bis zur Phase III mit anschließend negativem Ausgang der klinischen Zulassungsstudie sind für kleinere Firmen finanziell nur schwer zu verkraften. In Deutschland wird man daher – bei politischem Willen die Zunahme der AK von derzeit rund 1-1,2 Millionen Patienten auf wenigstens 2,5 Millionen im Jahre 2050 zu verhindern beziehungsweise einzuschränken - nicht umhin kommen, staatliche Fördermaßnahmen zur raschen und sicheren Entwicklung von Antidementiva als Erstmaßnahme der Behandlung der AK in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie aufzulegen.

Tabelle 6: Alzheimer Medikamente in der Entwicklung, weltweit

Phase 3			
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication
AAB-001 (Bapineuzumab)	Wyeth & Elan (USA)	Passive anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease
Dimebon	Medivation (USA)	Acetylcholinesterase and NMDA receptor inhibitor (antagonist to H1- histamine receptor)	Mild to moderate Alzheimer's disease
Gammagard	Baxter Bioscience & National Institutes of Health & Weill; Medical College of Cornell University	Passive anti-Amyloid-beta Immunotherapy	Mild to moderate Alzheimer's disease
LY-450139	Eli Lilly/Elan (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease
Rosiglitazone XR (Avandia®)	GlaxoSmithKline (UK)	Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) gamma agonist	Alzheimer's disease

Phase 2			
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication
ABT-089	Abbott Laboratories (USA)	Alpha-7 Neuronal Nicotinic Receptor (NNR) Agonist (targets the $\alpha 4\beta 2$ NNR subtype)	Alzheimer's disease; Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)
AL-108	Allon Therapeutics (Canada)	Tau kinase inhibitor; blocks A-Beta aggregation (Peptide: 8 amino acids)	Alzheimer's disease; Amnesic Mild Cognitive Impairment (AMCI)
AL-208	Allon Therapeutics (Canada)	Blocks A-Beta aggregation (Peptide: 8 amino acids)	Mild cognitive impairment (MCI)
AVE-1625	Sanofi-Aventis (France)	Cannabinoid CB1 antagonist	Mild to moderate Alzheimer's disease & Schizophrenia
AZD-0328 & AZD-3480	AstraZeneca (UK)	Neuronal nicotinic receptor (NNR) agonist	Alzheimer's disease
BGC-201259	BTG International Ltd. (UK)	Acetylcholinesterase and Serotonin reuptake inhibitor	Alzheimer's disease
CAD-106	Novartis (Switzerland)	Anti-Amyloid- β immunotherapy (Peptide: 1-6 amino acids)	Alzheimer's disease
CX-717 (AMPAKINES)	Cortex Pharmaceuticals (USA)	AMPA receptor agonist	Alzheimer's disease
Debio 9902 SR (ZT-1)	Debiopharm (Switzerland)	Acetylcholinesterase inhibitor (as quinolizidine alkaloid)	Alzheimer's disease
EHT-0202	ExonHit (France)	Redirects the processing of the Amyloid Precursor Protein (APP) towards the α -secretase pathway	Alzheimer's disease
ELND-005 (AZD-103)	Transition Therapeutics (Canada) & Elan (USA)	Beta Amyloid deposition inhibitor	Alzheimer's disease
EVT-101	Evotec (Germany)	Antagonist of NR2B subunit containing NMDA receptors	Alzheimer's disease; pain
GSK-742457	GlaxoSmithKline (UK)	5HT6 receptor antagonist	Dementia
GTS-21	CoMentis [Athenagen] (USA)	Beta secretase inhibitor	Alzheimer's disease

(CTS-21166)			
HF-0220	Newron (Hunter-Fleming)	A naturally occurring human steroid; (unique neuro- and cytoprotective)	Alzheimer's disease and rheumatoid arthritis
HT-0712 (IPL 455903)	Helicon Therapeutics Farmingdale, NY (USA)	Phosphodiesterase type 4 inhibitor; (increasing cAMP levels, this may trigger activation of cAMP response element)	Age-associated memory impairment
Lecozotan SR (SRA-333)	Wyeth (USA)	Selective serotonin (5HT1A) receptor antagonist	Mild to moderate dementia of the Alzheimer's type
Leuprolide Acetate	Voyager Pharm. (USA)	GNRH agonist	Alzheimer's disease
LX-6171	Lexicon Pharm. (USA)	Inhibits a membrane protein expressed exclusively in CNS (synaptic & presynaptic membranes of glutamatergic neurons)	Cognitive Disorders (e.g. schizophrenia Alzheimer's disease, vascular dementia)
LY-451395	Eli Lilly (USA)	AMPA receptor agonist	Alzheimer's disease
LY-2062430 (humanised m266)	Lilly Pharma	Anti-Amyloid- β immunotherapy	Mild to moderate Alzheimer's disease
MEM-1003	Memory Pharmaceuticals (USA)	Calcium channel blocker (L-type)	Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Vascular dementia
MEM-1414	Memory Pharmaceuticals (USA)	Phosphodiesterase type 4 inhibitor (PDE-4)	Alzheimer's disease
MK-0249	Merck (USA)	5-HT6 Modulator	Alzheimer's disease
MND-21 (Ethyl icosapentate)	Mochida Pharmaceuticals Ltd. (Japan)	Platelet aggregation antagonist; Antihyperlipidemic agent	Alzheimer's disease
NGX-267	TorreyPines Therapeutics (USA)	M1 Muscarinic agonist alpha-secretase activator	Alzheimer's disease and Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia (CIAS)
PBT-2 (Clioquinol)	Prana Biotechnology Ltd. (Australia)	Acts as an ionophore; inhibits oligomer formation, disaggregates plaques, neutralizes $A\beta$ toxicity	Alzheimer's disease
PF-4494700 (TTP-488)	Trans Tech Pharma & Pfizer (licensed to Pfizer)	Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts	Alzheimer's disease
Pioglitazone	Takeda Pharmaceutical (Japan)	Peroxisome proliferator-activated	Alzheimer's disease

(Actos)		receptor gamma agonist (PPAR-Gamma)	
PRX-03140	Epix Pharmaceuticals (USA)	Selective agonist of a serotonin 5-HT-4	Alzheimer's disease
R-3487 (MEM-3454)	Roche & Memory Pharm. (USA)	Agonist of the nicotinic alpha-7R- subunit	Alzheimer's disease; Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia (CIAS)
REMBER (Methylthioninium Chloride)	TauRX (United Kingdom)	Tau aggregation inhibitor	Alzheimer's disease
SAM-531	Wyeth (USA)	5-HT6 receptor antagonist	Alzheimer's disease
SGS-518	Saegis Pharmaceuticals (USA)	Antagonist for the 5-HT6 subtype of the serotonin receptor	Cognitive impairment associated with schizophrenia
SGS-742	Saegis Pharmaceuticals & Novartis AG (USA)	GABA-B receptor agonist	Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment
SYN-114	Roche	5HT6 receptor antagonist	Cognitive disorders
T-817MA (benzothioephene derivates)	Toyama Chemical (Japan)	Against A β (1–42)/oxidative stress-induced neurotoxicity	Alzheimer's disease
Phase 2			
Imaging (Diagnostic)	Company	Target/Mechanism	Indication
[18F]-AV-45	Avid Radiopharmaceuticals, Inc.	Amyloid Imaging (Diagnostic)	Alzheimer's disease
[18F]-BAY94-9172 (AV-1-ZK)	Avid Radiopharmaceuticals & Bayer-Schering Pharma	Amyloid Imaging (Diagnostic)	Alzheimer's disease
[18F]-AH-110690	GE Healthcare (USA)	Amyloid Imaging (Diagnostic)	Alzheimer's disease
Phase 1			
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication
ABT-107	Neurosearch (Denmark) &	Targets the α 7 NNR subtype	Alzheimer's disease &

	Abbott Laboratories (USA)		Schizophrenia
ABT-239	Abbott Laboratories (USA)	H3 receptor antagonist	Cognition disorder; Alzheimer; Schizophrenia
ABT-560	Neurosearch (Denmark) & Abbott Laboratories (USA)	Neuronal Nicotinic Receptor (NNR) agonist	Cognition disorder
ABT-834	Abbott Laboratories (USA)	H3 receptor antagonist	Cognition disorder
ACI-24	AC Immune (Switzerland)	Active anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease
AD-01 & AD-02	Affiris GmbH (Austria)	Anti-Amyloid-β immunotherapy	Alzheimer's disease
AVE-8112	Sanofi-Aventis (France)	PDE 4 inhibitor	Alzheimer's disease
CERE-110 (AAV-NGF)	Ceregene Inc. (USA)	Adeno-associated serotype 2 virus: expresses NGF protein	Alzheimer's disease
CX-1739	Cortex Pharmaceuticals (USA)	Undisclosed	Alzheimer's disease
E-2012	Eisai Co. Ltd. (USA)	Gamma-secretase modulator	Alzheimer's disease
Evp-6124	EnVivo Pharmaceuticals Inc.	Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit stimulator	Alzheimer's disease
Exebryl-1	Proteo Tech Inc. (USA)	Beta-Amyloid Protein deposition inhibitor	Alzheimer's disease
GSI-136	Wyeth Research (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease
GSI-953	Wyeth Research (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease
GSK-189254	GlaxoSmithKline (UK)	H3 receptor antagonist	Dementia
GSK-239512	GlaxoSmithKline (UK)	H3 receptor antagonist	Dementia
GSK-933776	GlaxoSmithKline (UK)	Anti-Amyloid-β immunotherapy	Dementia
MK-0752	Merck Research Lab. (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease
NP-031112 (NP-12) (Thiadiazolidine derivates)	Neuropharma (Spain)	Non competitive GSK-3 inhibitor	Neurodegenerative disease & Alzheimer disease
NP-61 (NP-0361)	Neuropharma (Spain)	Beta-amyloid modulator; Double activity on the formation & aggregation of the Aβ peptides as well as an inhibitor of the acetylcholinesterase (AChE)	Alzheimer's disease

NsG-0202	NsGene A/S (Denmark)	Consists of an implantable encapsulated cell biodelivery device that secretes nerve growth factor (NGF).	Alzheimer's disease
PAZ-417	Wyeth (USA)	Plasminogen activator inhibitor	Alzheimer's disease
PF-4360365	Pfizer (USA)	Anti-Amyloid- β immunotherapy	Alzheimer's disease
PN-401	Wellstat Therapeutics (USA)	Prodrug of the nucleoside uridine	Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's disease
PRX-07034	Epix Pharmaceuticals (USA)	Selective antagonist of a specific GPCR, 5-HT-6	Alzheimer's disease Cognitive disorder
R-1450	Roche (Switzerland)	Anti-Amyloid- β immunotherapy	Alzheimer's disease
R-4996 (MEM-63908)	Roche & Memory Pharm. (USA)	Agonist of the nicotinic alpha-7R-subtype	Alzheimer's disease
SAM-315	Wyeth (USA)	5-HT6 receptor antagonist	Alzheimer's disease,
SRA-444	Wyeth Research (USA)	5HT-1A antagonist	Alzheimer's disease
SUVN-502	Suven Life Sciences (India)	5-HT6 receptor antagonist	MCI/Alzheimer's disease schizophrenia
TAK-065	Takeda Pharmaceutical (Japan)	Neuroregeneration enhancer	Alzheimer's disease; Parkinson's disease
V950	Merck & Co. Inc. (USA)	Anti-Amyloid- β immunotherapy	Alzheimer's disease

5.2 Universitäre Forschung

Auf Bundesebene haben sich in Deutschland 14 universitäre Zentren im „Kompetenznetz Demenzen“ zusammengeschlossen, die durch das BMBF in den Jahren 2002-2009 mit rund 60 Mio. Euro vom Bund gefördert wurden. Erweitert wird dieses Netz durch den Aufbau von Kooperationen, die regionale geriatrische Einrichtungen,

niedergelassene Fach- und Allgemeinärzte sowie Selbsthilfegruppen Pflegender von Demenzkranken einschließt. Darüber hinaus ist eine Zusammenarbeit mit Unternehmen aus dem Gesundheitssektor geplant. Zentrale Ziele sind die:

- Erarbeitung bundesweit einheitlicher Richtlinien für die Diagnostik und Therapie demenzieller Erkrankungen
- Entwicklung wirksamerer Therapien
- Identifizierung von Frühsymptomen und Risikofaktoren
- Früherkennung und Therapie demenzieller Erkrankungen durch Hausärzte
- Aufbau geeigneter Kommunikationsstrukturen
- Aufbau regionaler Netze

Zentrale Forschungsvorhaben sind:

- Früherkennung und Diagnostik von Demenzen (Universität Erlangen)
- Medikamentöse Therapiestudien (Universitäten Berlin und Mannheim)
- Früherkennung, genetische Prädisposition und hausärztliche Versorgung von Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI) und Demenzen (Universitäten Bonn und Hamburg)

Als Nachfolgenetz wurde das „Kompetenznetz Degenerative Demenzen“ gegründet.

Eine neue und ebenso viel versprechende Initiative ist die Gründung des "**Helmholtz-Zentrum Bonn - Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen**". Dieses von der Bundesregierung mit rund 40 Mio. Euro jährlich kofinanzierte Zentrum (plus 20 Mio. Euro Förderung für die Partnerinstitute) soll langfristig mit den Partnerstandorten München, Göttingen, Tübingen, Magdeburg, Witten, Dresden und Mecklenburg-Vorpommern zum Ziel

haben, neurodegenerative Erkrankungen zu heilen, Neuerkrankungen zu verhindern und neue Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung zu erforschen. Der Aufbau des Forschungsnetzwerks ist bis 2010 vorgesehen.

Dieses Exzellenzzentrum wird durch die Expertise des Forschungszentrums Jülich (Radiochemie, bildgebende Verfahren), der Max-Planck-Institute für Neurologie und Biologie des Alterns in Köln sowie des Stammzellenzentrums der Universität Bonn verstärkt und mit diesen Instituten vernetzt.

Am **Max Planck Institut für Strukturelle Molekulare Biologie**, Hamburg, entwickelt eine Arbeitsgruppe von Prof. E. Mandelkow eine Reihe von Substanzen (zum Beispiel N-Phenylamine) mit dem Hintergrund die Tau-Protein-Aggregation intraneuronal zu blockieren. Es handelt sich um Studien in der Entwicklungsphase (Bulic et al., 2009). Eine andere Substanzgruppe mit dem gleichen Wirkungsmechanismus sind Phenylthiazolyldiazide. Ebenso untersucht das MPI „Rhodanine“ mit gleichem Wirkmechanismus.

Patente wurden nach Auskunft des MPI bislang zu folgende Ansätzen eingereicht:

- Entwicklung von (a)tau-Protein-Aggregationshemmern sowie (b) Proteinkinase MARK Hemmer (Mikrotubule-affinity-regulating kinase)
- Patente: a. WO 2006/007864A1; EP 0602292-9; Anthraquinone, N-Phenylamin-derivate; Phenylthiazolyldiazide; Rhodanine-based; Curcumin derived Pyrazoles and Oxazoles (alle in einer präklinischen Phase).
- Patente: b. EP 95937855.5; US 08/817.832; US 10/440.435; Hymenialdisin; Paullones; Indirubins.

An der **Neurologischen Klinik der Universität Marburg** (Prof. Dodel) werden präklinische Studien zu CNI-1493, einem β -Amyloidsynthesehemmer, durchgeführt.

An der **Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Würzburg** werden in der Arbeitsgruppe von Prof. Riederer im Rahmen eines DAAD-Projektes mit dem Institut für Pharmakologie der Universität Zagreb (Prof. Z. Lackovic, Prof. M. Salkovic) und dem Institut für Chemie der Universität Sarajevo (Prof. E. Sofic) im Streptocotozinmodell (STZ-Modell) der AK Substanzen der Firma Varinel, USA, geprüft. Erste Ergebnisse zu M-30 (VAR-10300) und HLA-20, beides im Hauptmechanismus Eisenchelatoren und Hemmer der Monoaminoxidasen A und B, ergeben günstige Effekte auf kognitive Eigenschaften der STZ-behandelten Ratten. Die Entschlüsselung des Wirkmechanismus von Memantine in dieser Arbeitsgruppe unter Federführung von Dr. Kornhuber (Kornhuber et al., 1989 und 1991) war ein wichtiger Beitrag zur weltweiten Zulassung dieses Medikaments.

An der **Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Erlangen** (Direktor: Prof. J. Kornhuber) wurden grundlegende Methoden für die Identifizierung von Biomarkern der AK durch Liquoruntersuchungen auf β -Amyloidfraktionen, Gesamt-Tau-Protein und phosphoryliertes Tau-Protein erarbeitet. Prof. Wiltfang wurde vor kurzem auf den Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Essen berufen.

Am Institut für Biochemie der **Johannes Gutenberg Universität Mainz** (Direktor: Prof. Behl) betreffen experimentelle Forschungen vorwiegend solche zu oxidativem Streß und „Cholesterin“. Exzitotoxizität und experimentelle Studien zur β -Amyloidkaskade sind weitere Schwerpunkte aktueller Forschungen. Dabei werden therapeutische Ansätze, zum Beispiel Antioxidantien und Östrogenabkömmlinge geprüft.

Am **Zentrum für Molekulare Biologie der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg** (Emeritierter Direktor: Prof. K. Beyreuther) widmete man sich mehr als 20 Jahre der Aufklärung von Funktion und Pathomechanismus des Amyloid-Precursor-Proteins (APP). Die Erforschung der β -Amyloid-Pathologie ist ein zentrales Thema. Fragen zum Transport und Processing von APP, APLP1 und APLP2 sowie Modulation durch PAT1a sind aktuelle Themen. Der Bezug zu klinischer Umsetzung grundlegender Forschungsergebnisse war immer ein Anliegen des Instituts, zum Beispiel im Bereich der Hypercholesterinämie, im Bezug auf Kupferstoffwechsel, β - und γ -Sekretasehemmung und andere. Mit der Arbeitsgruppe von Prof. C. Masters, Australien, besteht eine langjährige Kooperation zu obigen Themen aber auch zu Metall-Protein-Interaktionen und zur Prüfung von Clioquinol in der älteren Phase II-Studie (2003).

An der **Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München** (Direktor: Prof. H.J. Möller) werden alle klinisch relevanten und aktuellen Forschungsfelder zur AK bearbeitet. Von speziellem Interesse sind die Studien zu Biomarkern basierend auf neurochemischen und bildgebenden Verfahren. Diese klinischen Forschungen sind in internationalen Verbänden verzahnt, beispielsweise in der DESCRIPA-Studie zur Entwicklung von Algorithmen zur Frühdiagnose der AK beziehungsweise in der European Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative des Europäischen Alzheimer Disease Consortiums.

Am **Adolf-Butenandt- Institut der LMU** widmet sich Prof. Haass der Grundlagenforschung und am **Klinikum rechts der Isar der TU München** widmet sich Prof. Förstl der Erforschung der frontotemporalen Demenz, eine Patenteinreichung ist laut Auskunft von Prof. Förstl im März 2008 erfolgt. Die Aktivitäten betreffen aber auch alle

aktuell klinisch relevanten Fragestellungen, zum Beispiel Differentialdiagnostik, MCI-Bildgebung, Therapiestudien, Polymorphismusstudien und Kandidatengene.

Am Paul-Flechsig-Institut, Leipzig, gibt es eine lange Tradition zur Erforschung grundlegender zellbiologischer und anatomischer Aspekte der AK. In den vergangenen Jahren hat sich speziell die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. T. Arendt mit Zell-Zyklus-Störungen bei der AK und deren Beeinflussung auseinandergesetzt. Neuerdings arbeitet diese Arbeitsgruppe an gentherapeutischen Massnahmen der AK.

Das **Pharmakologische Institut für Naturwissenschaftler der Goethe-Universität Frankfurt** um den Pharmakologen Prof. W. E. Müller arbeitet an Optimierungsprogrammen zur Therapie mit Ginkgo biloba, Piracetam und Omega-3-Fettsäuren. Die EU fördert in ihrem 7. Rahmenprogramm mit dem Projekt MitoTarget die Erforschung und weitere Entwicklung einer neuen Klasse von therapeutischen Wirkstoffen gegen neurodegenerative Krankheiten. Die im Fokus stehende Leitsubstanz TRO19622 repräsentiert ein Cholesterol-Oxime, das primär die mitochondriale Permeabilitäts-Pore (mPTP) moduliert. Dabei bindet das Cholest-4-en-3-one-oxim direkt an zwei Komponenten der mPTP, den spannungsabhängigen Anionenkanal (VDAC) und an ein Translokator Protein. Da die mitochondriale Dysfunktion bei der AK eine kausale Rolle spielt, soll das Indikationsgebiet des Wirkstoffes von ALS auch auf die Alzheimer Demenz ausgebaut werden.

Zusammenfassend ist hier festzuhalten, dass die universitäre Forschung und jene von Max-Planck-Instituten und anderen Institutionen vorwiegend auf die Erarbeitung grundlegender Mechanismen der AK ausgerichtet ist. Dies ist eine hervorragende Basis zur (a) Entwicklung von biochemischen und molekularen Biomarkern zur Früherkennung der AK, (b) zur Festlegung von Pathomechanismen für innovative

medikamentöse Therapiestrategien und (c) zur Prüfung und Etablierung endogener Biomarker in Zerebrospinalflüssigkeiten beziehungsweise Blutproben.

Die Entwicklung von Patenten gestaltet sich im akademischen Bereich allerdings schwierig. Dies ist bedingt durch mangelnde Finanzmittel um „Weltpatente“ zu erlangen. Patenteinreichung und Patententwicklung wird an Universitäten vorwiegend für solche Patente gewährt, die möglichst nahe an einer industriellen Verwertung sind. Zur Entwicklung eines Patents bis Phase I fehlt es an finanziellen Unterstützungskonzepten. Patente ohne ausreichende Entwicklung sind aber für die pharmazeutische Industrie wenig attraktiv, da der Patentschutz, Patentübernahme sowie die weitere Patententwicklung enorme Kosten verursachen und die Chance ein marktfähiges Produkt zu entwickeln darum zweifelhaft ist.

Es müssten daher weiterführende staatlich geförderte Maßnahmen entwickelt werden, um Initiativen zur Patententwicklung und zur Patentverwertung entscheidend zu fördern.

6. Bewertung des Standes von Forschung und Entwicklung

6.1 Ansätze zur Medikamentenentwicklung bei AK

Die Tabellen 5 und 6 zeigen deutlich, dass ein großer Teil der Anstrengungen zur Entwicklung von neuen pharmazeutischen Produkten der Antagonisierung der Mechanismen der A β -Plauebildung gilt. Dies in der Hoffnung, dass die Reduktion der A β -Plauebildung zu verbesserter Kognition führt.

Die erste klinische Studie zur Vakzinierung der A β -Plaques hat dies nicht bestätigt (Holmes et al., 2008). Trotz signifikanter Reduktion der A β -Plaques wurde kein kognitiver

Nutzen nachgewiesen. Die Reviews von Weller et al. (2009) und Thal et al. (2008) weisen auf eine mögliche Erklärung dieser Tatsachen hin. Wenn es nicht gelingt das durch die Impfung aus den A β -Plaques herausgelöste A β -Protein über die Mikrovaskulatur aus dem Gehirn zu entfernen (weil diese Struktur bei AK und vaskulärer Demenz in ihrer Funktion gestört ist) bleibt lösliches A β im Gehirnparenchym konzentriert und wirkt weiterhin als neurotoxische Substanz.

Ähnliches gilt für pharmazeutische Präparate die gegen Oligomerisierung von A β -Protein gerichtet sind. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen außerdem darauf hin, dass morphologische Veränderungen im Gehirn von Ratten nach Intoxikationen, welche die Gegebenheiten von AK modellhaft simulieren, erst etwa 3 Monate nach dem Nachweis kognitiver Defizite sichtbar werden, ein Hinweis darauf, dass A β -Plaques sekundär zu einem Auslöser der Kognitionseinbußen gebildet werden (Salkovic et al., 2008; Osmanovic et al., 2009).

Konsequenterweise wären dann Strategien empfehlenswerter, welche verhindern, dass A β -Protein gebildet wird. Dies könnte durch frühe Impfstrategien (20-30 Jahre vor Diagnose der AK) noch möglich sein, da zu diesem Zeitpunkt die Mikrovaskulatur noch nicht entsprechend geschädigt ist. Ein anderer Ansatz, nämlich Inhibition von β - und γ -Sekretase (Enzyme, die A β -Protein aus dem Vorläuferprotein „herausschneiden“), wäre die Biosynthese von A β -Protein zu verhindern.

Die pharmakologische Beeinflussung von Transmittersystemen, wie den cholinergen oder glutamatergen Systemen macht Sinn, weil beide direkt mit den kognitiven Leistungen des Gehirns verknüpft sind. Ob A β -Pathologie und/oder tau-Pathologie für Veränderungen der Funktion dieser Transmittersysteme verantwortlich sind bleibt diskussionswürdig. Viel zu wenig wird nämlich die Pathologie der Transmittersynapsen erforscht und damit auch die

Frage der Auslöser einer Synapsenpathologie, mitochondrialer Störungen, Wachstumsfaktorpathologie, Veränderungen der Mechanismen von Plastizität, etc. Die darauf ausgerichteten medikamentösen Entwicklungsansätze sind noch bescheiden.

Ebenso bestehen medikamentöse Entwicklungen zur Behebung der intraneuronalen tau-Pathologie nur in Ansätzen und solche zur „Zellzyklus-Pathologie gar nicht. Die Behandlung allgemeiner neurodegenerativ wirkender Pathomechanismen, wie zum Beispiel Apoptose und oxidativer Stress sind allesamt in klinischen Studien negativ ausgefallen. Als Erklärung dafür wird betont, dass die Maßnahme aller Wahrscheinlichkeit zu spät initiiert wurde. Kritisch anzumerken ist auch, dass die eingesetzten Substanzen in den fortgeschrittenen Stadien der AK einzelne Pathomechanismen zu selektiv antagonisieren. Multifunktionale Substanzen hätten in jedem Fall bessere Chancen krankheitsverzögernd oder heilend zu wirken. **Frühe Diagnose und frühe Therapie bleiben damit erklärtes Ziel jeder Behandlungsstrategie.**

6.2 Kombination Arzneimittel-/nicht medikamentöse Therapie

Ziel aller Aktivitäten bleibt es, einen Konsens zu einer Mehrphasenstrategie zur Behandlung Demenzkranker und zur Prävention bei Risikopersonen herzustellen:

1. Präventive Maßnahmen beziehungsweise Früherkennungsstrategien entwickeln, eventuell - soweit in Zukunft verfügbar - Impfung im präklinischen Krankheitsstadium.
2. Frühe pharmakotherapeutische Maßnahmen für Risikopersonen bereits vor klinischer Diagnose prüfen.

3. Primär kombinierte pharmazeutische Behandlung beziehungsweise Einsatz multifunktionaler Medikamente bevorzugen, um multiplen Pathomechanismen entgegenzuwirken.
4. Parallel zu pharmakotherapeutischen Maßnahmen sind pflegerische Maßnahmen und Versorgungsstrategien für den Demenzkranken zu entwickeln.

Diese Mehrphasenstrategie wird es ermöglichen, dass Patienten wesentlich länger im häuslichen Bereich verweilen können und somit eine entscheidende Entlastung im Bereich der Pflegeeinrichtungen begünstigen.

6.3 Zusammenarbeit bei Forschung und Entwicklung

Die hier erhobenen Daten zur Entwicklung von Anti-Demenz-Mitteln lassen mehrere Schlüsse zu:

1. Die mittelständische deutsche Pharmaindustrie und die Start-up Firmen sind bezogen auf ihre finanziellen Möglichkeiten im Vergleich zu global operierenden Firmen innovativ, man schließt sich allgemein üblichen Entwicklungsschienen nur bedingt an und versucht eigene Therapieansätze zu entwickeln.
2. Nachteil für mittelständische Firmen im Vergleich zu internationalen Konzernen ist das geringe finanzielle Polster. Dieses zwingt diese Firmen dazu, sehr früh Entscheidungen für oder gegen eine potenzielle Substanz zu treffen. Das Risiko ist sehr groß, die falsche Schlussfolgerung zu treffen, nur weil Parallelentwicklungen zu früh beendet werden müssen.
3. Die universitäre grundlagenorientierte Forschung publiziert hervorragend, die Anwendung von Chemieprodukten wird aber nur ausnahmsweise durchgeführt.

Begünstigt wird dieser negative Trend durch (a) kaum vorhandene finanzielle Mittel der Universitäten Patente anzumelden und (b) die Schwierigkeit derartige Patente an die Pharmaindustrie zu übertragen (Stichwort: Patentrechte!). Zusätzliche Hindernisse ergeben sich bei der Einreichung wissenschaftlicher Projekte um finanzielle Förderung durch Gutachter, die wissenschaftliche Projekte mit Substanznutzung mit der Begründung ablehnen, dass solche Projekte doch von der pharmazeutischen Industrie gefördert werden sollen.

4. Positiv ist zu vermerken, dass die derzeit etablierten Ätiopathogenesekonzepte (siehe auch Kapitel 3) Strategien zur pharmakotherapeutischen Intervention zulassen und diese von der Industrie auch entwickelt werden. Die Firmen im deutschsprachigen Raum konzentrieren sich auf Impfstrategien gegen A β -Plaques (Affiris, Österreich) und glutamaterge Antagonisierung (Merz), A β -Aggregationshemmung (Merz), 5-HT₆-Rezeptor-Antagonisierung (Merz und Hoffmann La Roche, Schweiz); das Unternehmen Probiobrug hat einen bislang noch nicht erprobten Ansatz (Glutaminylcyclase Inhibition) gewählt.
5. Kritisch ist anzumerken, dass die pharmazeutische Industrie noch immer das Konzept verfolgt, möglichst „Mechanismen-selektive Substanzen“ zu entwickeln (Ziel: weniger Nebenwirkungen, schnellere Entwicklungszeiten, längerer Patentschutz nach Zulassung, übersichtlichere Unterlagen für Regulierungsbehörden). Stattdessen gilt derzeit, dass multiple Ätiopathogenesefaktoren im Konzert eine Demenz auslösen und deswegen „multifunktionale Substanzen“ zu Medikamenten entwickelt werden sollten. Die Meinung, dass derartige Substanzen mit multiplem Wirkprofil eher „krankheitsmodifizierend“ sind, wird von allen Wissenschaftlern, die translationale Forschung betreiben, vertreten. In den USA entwickelt die Firma Varinell derartige

Substanzen, in Deutschland berücksichtigt die Firma Merz dieses Entwicklungsprinzip bereits konzeptionsmäßig.

6. Kombinationen von Arzneimittel-Therapie mit nicht-medikamentösen Therapie-beziehungsweise Pflegeformen müssen Standard sein.
7. Die Patentsituation, die in Tabelle 2 hypothesengeleitete Therapie- bzw. Biomarker widerspiegelt, gibt mögliche Folgeentwicklungen wider. Viele dieser Patente sind tatsächlich weiterentwickelt worden oder werden gerade weiterentwickelt, während die meisten auf „Patentnutzer“ warten.
8. Obwohl die relativ schwache klinische Wirkung von Acetylcholinesterasehemmern gut dokumentiert ist, halten Firmen an der Neuentwicklung von Medikamenten dieses Typs fest (Tabellen 6 und 7). Ein Grund dafür mag darin liegen, dass (a) die Patente der ersten Generation von Acetylcholinesterasehemmern in naher Zukunft auslaufen und damit neue Produkte chancenreich sind und dass (b) ein erfolgreiches pharmakologisches Prinzip, dessen Risiken nun abschätzbar sind, zur Verfügung steht auch wenn der klinische Effekt nur bedingt Vorteile bringt.

Tabelle 7: Bevorzugte Therapieansätze der pharmazeutischen Industrie bei der AK[β-Amyloid Immunization](#)

Wyeth/Elan [AAB-001 (III) & ACC-001 (II)]
 Novartis [CAD-106 (II)]
 Affiris [AFFITOP AD01 & AD-02 (I)]
 Eli Lilly [LY-206430 (II)]
 Roche [R-1450 (I)]
 Gammagard, Baxter (II)
 Pfizer [PF-4360365 (I)]
 Merck (USA) [V-950 (I)]

[γ-Secretase Inhibitor](#)

Eli Lilly [LY-450139 (II)]
 Wyeth [GSI-953 (I)]
 Merck (USA) [MK-0752 (I)]
 Eisai Co. [E-2012 (I)]

[Acetylcholinesterase Inhibitor](#)

Debiopharm SA [Debio-9902 SR (II)]
 B TG Int. [BGC-201259 (II)]

[NMDA Antagonists](#)

Memantine [Merz (approved)]
 Evotec [EVT-101 (II)]
 Dimebon [Medivation (III)]

[Nicotinic Acetylcholine Agonists nAChR](#)

Roche & Memory Pharma [R-3487 (MEM-3454) (II)]
 Roche & Memory Pharma [R-4996 (MEM-63908) (I)]
 Abbott Laboratories [AB T-089 (II)]
 AstraZeneca [AZD-3480 & AZD-0328 (II)]

[β-Secretase \(-1\) Inhibitor](#)

Actelion, AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck (USA), Johnson & Johnson
 (All Companies: Discovery)

Konklusion

Entwicklungen zur Prävention beziehungsweise frühen Intervention werden von der pharmazeutischen Industrie intensiv vorangetrieben. Sie betreffen (a) biochemische/molekularbiologische/molekulargenetische sowie bildgebende Testverfahren zur Früherkennung von Demenzen, (b) selektive Substanzentwicklungen mit Wirkmechanismen gegen spezielle Pathomechanismen und (c) Substanzentwicklungen mit multifunktionalen Therapieansätzen.

6.4 Prävention

Die AK macht den größten Anteil im Spektrum der Demenzen aus. Zum Verständnis der Ätiopathogenese dieser devastierenden neurodegenerativen Erkrankung können Erkenntnisse dienen, die aus der Erforschung anderer dementiver Erkrankungen stammen. Besonders die Forschungsergebnisse zu vaskulärer Demenz (VD) könnten dabei entscheidend sein. Tatsächlich ist die Kombination von AK und VD häufig (Korczyn und Vakhapova, 2007). VD ist ein Syndrom bestehend aus multiplen Ätiologien basierend auf verschiedenen biochemischen/molekularen Mechanismen. Risikofaktoren für VD sind alle vaskulären Risiken einschließlich genetischer Faktoren und von Autoimmunprozessen vaskulärer Bestandteile.

APP-Mutationen verursachen nicht nur die klassische Alzheimerpathologie sondern bedingen auch β -Amyloidablagerungen in der Gefäßwand von Blutgefäßen und Kapillaren. Defiziente Blutperfusion des Gehirns und Veränderungen der Funktion der Blut-Hirnschranke sind die Folge. Risikofaktoren wie Hypertension, koronare Arterienerkrankungen und Hyperlipidämie müssen daher einer frühen Behandlung zugeführt werden. Der vaskuläre Anteil der AK wird, sieht man von spezialisierten Diagnosezentren ab, häufig unterdiagnostiziert (Korczyn, 2005).

Ein anderer Risikofaktor, der im Verdacht steht, die Auslösung der AK zu fördern ist Diabetes Typ II. Epidemiologische und experimentelle Studien weisen darauf hin, dass chronisch gestörte Glucoseverwertung über defiziente Insulin/Insulinrezeptorkaskade zu kognitiver Einbuße, begleitet von β -Amyloid- und Tau-Protein-Pathologie, führt (Salkovic et al., 2008).

Die frühe und konsequente Behandlung dieser internistischen Erkrankung reduziert daher zusammen mit der Kontrolle und Behandlung von hohem aber auch zu niederem

Blutdruck sowie von zu hohem Plasma-Cholesterin, so vermutet man, das Risiko für die AK entscheidend. In der prospektiven „Vienna Transdanube Aging Studie“ (VITA), die im Jahr 2000 mit 585 nicht dementen 75-jährigen begonnen wurde, konnten folgende Risikofaktoren identifiziert werden (Fischer et al 2008):

- depressive Episoden im Verlauf des Lebens
- ε4 Allel-Träger von APOE
- Reduzierte Konzentration von Plasma-Folat
- Keine frühe chronische Behandlung mit nicht steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAID's)
- Schlechte Bildung

Ein anderer Risikofaktor ist körperliche Inaktivität (Kivipelto 2006). Inwieweit Langzeittherapien, zum Beispiel NSAID's, Östrogensersatztherapie, Antidiabetika, Statine und andere präventive Wirkung haben ist allerdings nicht endgültig festgestellt worden (Blasko et al., 2008a). Es ist aus allen vorliegenden Erkenntnissen auch wahrscheinlicher, dass die Kombination von verschiedenen Maßnahmen präventiven Charakter haben.

Erste Studien zur Frage, ob die Behandlung von Patienten mit „mild cognitive impairment“ (MCI) mit dem Acetylcholinesterasehemmer Galantamin die AK verhindert muss verneint werden. Galantamin war nicht in der Lage, die Konversion zu unterdrücken (Winblad et al., 2008).

Weitere Studien müssen durchgeführt werden, eventuell mit Kombinationen von Medikamenten und mit anderen Studiendesigns um Hinweise dafür zu erhalten, welche therapeutischen Maßnahmen geeignet sind, die Konversion von MCI zur AK zu verhindern

(Blasko et al., 2008b). Vorher aber sind es, sieht man von genetischen Veränderungen als Auslöser der AK ab, Faktoren des Lebensstils (Ernährung, körperliche Aktivität), Vermeidung von Risikofaktoren wie Hypertension, erhöhte Blutfette und Diabetes, welche präventiv wirken sollten.

Als Konklusion ist festzuhalten, dass Prävention von sporadischen Demenzerkrankungen durch folgende Maßnahmen verbessert werden kann:

- 1. Regelmäßige Kontrolle von Blutfettkonzentrationen, Blutdruck, Diabetes Typ II und bei Vorliegen von Störungen eine kontinuierliche Behandlung.**
- 2. Regelmäßige motorische Aktivität, Sport.**
- 3. Lösung von Problemen des täglichen Alltags, neue Aufgaben stellen.**
- 4. Impfung gegen A β -Protein-Plauebildung im Alter von 30-50 Jahren.**
- 5. Entwicklung von Testverfahren zur Bestimmung biologischer Marker zwecks Früherkennung von Demenzen und der AK.**
- 6. Frühe, pharmakotherapeutische Maßnahmen zur Rettung möglichst vieler Nervenzellen.**
- 7. Es ist bedauerlich, dass neben den den bisherigen Maßnahmen wie dem Alzheimer-Thema in der Innovative Medicines Initiative, Neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere Alzheimer, als Schwerpunkt der zukünftigen gemeinsamen Programmplanung der EU und dem ERA-Net NEURON im 7. Rahmenprogramm der EU bis Ende 2008 (Berichtszeitraum) kein „Ruf“ zur Erforschung der AK ergangen ist, obwohl in den europäischen Staaten das enorme Problem der Demenz durchaus erkannt wird. Deswegen ist die kürzlich erfolgte Übergabe einer Deklaration an das Europäische Parlament (MEP's call**

for European Action Plan on Alzheimer's Disease) begrüßenswert und ein erster Schritt zu pan-europäischer Forschung und Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Erforschung von Demenzen. (Nachsatz: ein möglicher „Ruf“ mit dem Thema AK ist nun für Ende 2009 in Aussicht gestellt worden).

6.5 Kohorten

Der Aufbau von Patienten-Kohorten, die kurz- mittel und langfristig für die Prüfung von innovativen und Erfolg versprechenden Therapiestrategien zur Verfügung stehen ist nach Auskunft führender Kliniker (Prof. Förstl, Prof. Kornhuber) schwierig.

Prinzipiell ist es möglich, Patienten- und Angehörigenkarteikarten aufzubauen. Dies wird an einzelnen „Demenz-Zentren“ unter Einhaltung der Datenschutzkriterien auch durchgeführt. Die Schwierigkeit liegt darin, dass vor allem die unterschiedlichen Verläufe der Demenzerkrankung die Verfügbarkeit der Patienten zu bestimmten Zeitpunkten eines Prüfplanes oder einer wissenschaftlichen Fragestellung einschränken. Die Kohorten müssen daher sehr groß sein, um (a) eine rasche projekt bezogene Verfügbarkeit in ausreichender Fallzahl zu garantieren und um (b) einen hohen Homogenitätsgrad der Prüfpopulation zu erreichen. Die Mündigkeit eines Patienten beziehungsweise die Vormundschaft kann ein weiteres Problem sein.

Generell ist anzumerken, dass die Patienten Kohorten über das „Kompetenznetz Demenzen“ beziehungsweise über das „Kompetenznetz Degenerative Demenzen“ aufgebaut und nach Datenschutzrichtlinien verwaltet werden sollen. Die Pflege dieser Datei muss in der Obhut des Kompetenznetzes liegen. Ebenso ist empfehlenswert, dass klinische Prüfstudien und wissenschaftliche Fragestellungen, welche die Untersuchung größerer Patienten- und Angehörigengruppen erfordern, über das Kompetenznetz abgewickelt werden.

Gemäß dem Konzept Früherkennung/Frühtherapie werden derzeit Studien an Patienten mit „mild cognitive impairment“ (MCI) durchgeführt beziehungsweise geplant. Diese Gruppe von Patienten ist heterogen, was sich schon in der Tatsache ausdrückt, dass nur etwa die Hälfte dieser Patienten eine Demenz entwickelt. Die Aussagekraft von Studien mit MCI-Patienten muss daher kritisch gesehen werden. Eine Auswahl von MCI-Patienten mit Nachweis einer Alzheimerpathologie im Liquor cerebrospinalis oder mittels Bluttests wäre geeignet, die Homogenität der Untersuchungsgruppe zu erhöhen.

Konklusion

Der Aufbau von Patientenkarteien im gesamten Bundesgebiet zwecks rascher Akquirierung homogener Patientengruppen für klinische Prüfstudien von Substanzen mit krankheitsmodifizierenden Eigenschaften ist für die Entwicklung von Medikamenten unumgänglich.

Prospektive wissenschaftliche Untersuchungen von Blutproben an einer mehrere Tausend Bundesbürger umfassenden zunächst alten aber noch gesunden Kohorte sind dringend zu empfehlen, um kausale Mechanismen der natürlichen Alterung des Menschen sowie solche der AK erforschen zu können. Dies ist Grundvoraussetzung für die Entwicklung kausaler Therapieformen.

6.6 Biomarker

Da zum Zeitpunkt der Diagnose einer AK bereits etwa 60% der cholinergen Nervenzellen irreversibel degeneriert sind, ist das Endstadium der Erkrankung erreicht, das heißt, der präklinische Teil der AK ist über einen Zeitraum von 20-30 Jahren asymptomatisch.

Pharmakotherapeutische Maßnahmen können daher ab Diagnose einer AK nur bedingt erfolgreich sein, denn sie treffen auf eine Pathologie die multigenetisch ist und multiple Transmittersysteme beeinflusst sehr häufig basierend auf einer multimorbid geschädigten Person.

Bereits der Ansatz, Medikamente im Sinne von „disease modifying“ zu entwickeln ist daher für die Endstrecke der AK zwar wünschenswert aber in jedem Falle als schwierig einzustufen. Es ist daher allgemeiner Konsens, dass die Chancen, die AK in ihrer Progression zu verzögern oder gar anzuhalten beziehungsweise neurorestaurativ anzugehen wesentlich günstiger sind, wenn die Krankheit früher erkannt und damit einer Pharmakotherapie früher zugeführt werden kann. Die Entwicklung von „Biomarkern“ ist damit ebenso bedeutend wie die Entwicklung neuer, neuartiger und innovativer Medikamente.

Definition eines Biomarkers

In Anlehnung an die Konsensusrichtlinien der „Working Group on Biological Markers of Alzheimer’s Disease (Biomarker Definitions Working Group 2001) sollte ein idealer Biomarker der AK folgende Eigenschaften haben (nach Gerlach et al., 2007):

- Bezug zu grundlegenden neuropathologischen Merkmalen
- Validierung an neuropathologisch bestätigten Fällen
- Ermöglichung der Differenzialdiagnose
- Fähigkeit, die Krankheit früh zu diagnostizieren
- Nicht invasive Methode
- Einfache Anwendung
- Kostengünstiges Testverfahren

In den vergangenen Jahren sind große Fortschritte gemacht worden Biomarker zu entdecken und zu identifizieren. Der Stellenwert zu früher Identifizierung und zur Differentialdiagnose verschiedener dementiver Erkrankungen ist in mehreren rezenten Reviewartikeln festgehalten (de Leon et al., 2007; Hampel et al., 2007; Hort et al., 2008; Blennow 2004; Wiltfang et al., 2007; Jellinger 2008; Jellinger et al., 2008; Bibl und Wiltfang 2008, Lewczuk und Wiltfang 2008).

Tabellen 8 und 9 geben die Spezifität von Biomarkern zur Differentialdiagnose der AK an. Aus den Tabellen ist ersichtlich, dass eindeutige Befunde zur Diagnosesicherung ohne zusätzliche klinische Diagnoseparameter nicht möglich sind. Die Sicherung der klinischen Diagnose durch zusätzliche CSF-Diagnostik hat sich allerdings bewährt, speziell bei kombinierter Messung von A β und Gesamt tau/p-tau beziehungsweise von Quotienten wie A β 42/A β 40. Die erwähnten Messparameter sind neuropathologisch validiert. Zur Frühdiagnose zu einem Zeitpunkt, an dem die Krankheit noch nicht offenkundig ist (MCI) sind derzeit klinische Studien in Durchführung. Probleme sind unterschiedliche Verläufe der Progression, Variabilität der Messparameter sowie das Fehlen von Messparametern die neuronale Degeneration Regionen spezifisch darstellen.

Tabelle 8: Spezifität von CSF-Markern für die Alzheimer Krankheit

Krankheit	T-Tau	T-Tau/p-Tau	p-Tau	p-Tau/Aβ1-42	Aβ1-42	Aβ1-42/T-Tau	Referenz
Alzheimer Krankheit	↑↑ bis ↑↑↑		↑↑ bis ↑↑↑		↓↓ bis ↓↓↓		Blennow 2004
Leichte kognitive Störung	↑				↑		Hampel et al 2004
"Normales Altern"	=		=		=		Blennow 2004
Depression	=		=		=		Blennow 2004
Alkohol und Demenz	=		=		=		Blennow 2004
Parkinson Krankheit	=		=		=		Blennow 2004
Creutzfeld Jakob	↑↑↑		= bis ↑		= bis ↓↓↓		Blennow 2004
Frontotemporale Demenz	= bis ↑		=		= bis ↓↓		Blennow 2004, Hort et al 2008
Lewy Körperchen Erkrankung	= bis ↑		= bis ↑		↓↓		Blennow 2004
Vaskuläre Demenz	inkonsistent = bis ↑↑		=		↓ bis ↓↓		Blennow 2004
Akuter Schlaganfall	↑ bis ↑↑↑ abhängig von Infarktgröße		=		=		Blennow 2004
Nicht akute CVD	=		nicht bestimmt		=		Blennow 2004
Creutzfeld Jakob	↑↑↑	↑↑↑	=	=	=	↓↓	Hort et al 2008
Alzheimer Krankheit		=		↑↑↑		↓↓	Hort et al 2008
Frontotemporale Demenz		=		=		↓	Hort et al 2008
Legende	↑↓	mild erhöht oder reduziert					
	↑↑↓↓	moderat erhöht oder reduziert					
	↑↑↑↓↓↓	erheblich reduziert oder erhöht					
	=	nicht verändert gegenüber Kontrollpersonen					
	T-Tau	Gesamt-Tau-Protein					
	CVD	zerebro-vaskuläre Demenz					

Tabelle 9: Spezifität und Sensitivität von Biomarkern der Alzheimer Krankheit

Parameter	Zahl klinischer Studien	Zahl KO/AK (N)	Spezifität (%)	Sensitivität (%)	Neuropathologie assoziiert	Referenz
CSF-T-Tau	20	AK 2022		81,4	ja	Blennow 2004
		KO 1005	91,5			
CSF-p-Tau	16	AK 1084		81,3	ja	Blennow 2004
		KO 504	91,2			
CSF-Aβ1-42	16	AK 660		85,9	ja	Blennow 2004
		KO 541	88,5			
CSF-T-Tau + CSF-Aβ1-42	12	AK 767		89,3	ja	Blennow 2004
		KO 428	90,2			
CSF-p-Tau	1	AK	100	94		Hort et al 2008
		FTD	100	40		
CSF-T-Tau	1	AK	97	82		Hort et al 2008
		FTD	97	50		
CSF-Aβ1-42	1	AK	87	94		Hort et al 2008
		FTD	87	40		
CSF-p-Tau		AK vs KO	80-90	80-90		Hampel et al 2007
		AK vs FTD	85-90	85-90		
CSF-T-Tau		AK vs KO	86	85		Hulstaert et al 1999
		AK vs prim. deg. Demenzen	58	85		
CSF-Aβ1-42		AK vs KO	80-90	80-90		
		AK vs prim. deg. Demenzen	60			

Legende	K0	Kontrollen
	AK	Alzheimerpatienten
	N	Anzahl der Fälle
	T-Tau	Gesamt-Tau-Protein
	FTD	Frontotemporale Demenz

Dabei ist zu betonen, dass die Relevanz Biomarker zu nutzen unbestritten ist, da sie (1) eine Diagnose in einem frühen Stadium wenigstens unterstützt, (2) Hinweise liefert, ob eine Therapie protektiv wirkt und (3) die Differentialdiagnose von „Demenzen“ erlauben kann. Ein Biomarker muss folgende Kriterien erfüllen; (a) er muss sensitiv sein, (b) er muss spezifisch sein, (c) er muss die Hintergrundprävalenz der Erkrankung in der Prüfpopulation darstellen, (d) positiver sowie negativer prädiktiver Wert müssen erfüllt werden.

Für die AK erfüllen β -Amyloid, tau-Protein und phospho-tau-Protein diese Kriterien (Jellinger 2008). Andere potentielle Biomarker basierend auf pathologischen Befunden zu oxidativem Streß (Nitrotyrosin, Isoprostane, 8-Hydroxy-deoxyguanosin), Neuroinflammation (IL-1 β , IL-6-Rezeptorkomplex, IL-6, TNF- α) und vaskuläre Risikofaktoren (Homocystein) sind für die AK nicht spezifisch genug um als Biomarker in Frage zu kommen (Irizarry et al., 2004; Irizarry et al., 2005).

Menschen, die homozygot für das ϵ 4-Allel des APOE Gens sind haben ein 6-8-fach erhöhtes Risiko Alzheimer krank zu werden. 40-50% der Alzheimerkranken aber nur 15-25% der Kontrollpopulation besitzen das ϵ 4-Allel. Heterozygote Menschen zeigen ein 3-4-fach erhöhtes Risiko. Eine große amerikanische Studie mit 2188 Patienten ergibt für das ϵ 4-Allel nur eine Sensitivität und Spezifität von 65 und 68% respektive (Mayeux et al 1998). Genotypisierung der APOE-Allele sollte daher nur bei frühen Stadien der Erkrankung vorgenommen werden da klinische Parameter zunächst bessere Diagnosemöglichkeiten zeigen (Lewczuk und Wiltfang 2008).

Der von Jellinger et al. (2008) beschriebene Biomarker ALZACS (Alzheimer associated protein) ist derzeit in klinischer Prüfung. Vorläufige Studien zeigen, dass redox-reaktive Antikörper zur Liquordiagnostik der AK geprüft werden (McIntyre et al 2007). Aus

den verschiedensten Gründen (siehe dazu Jellinger et al., 2008) ist es derzeit noch nicht möglich, spezifische Plasma- und Blutplättchen-Biomarker zu identifizieren.

Strukturelle Biomarker, die auf PET, SPECT, MRI, Voxel-basierter Morphometrie, fMRI und anderen funktionalen Neuroimaging Verfahren beruhen, zeigen vorwiegend bei kombinierter PiB-Bildgebung und strukturellem MRI hohe Sensitivität für die Konversion von MCI zu früher Alzheimer Erkrankung (Jellinger et al., 2008, Review). Der Nachweis von White Matter Lesions und Lakunen ist für Vaskuläre Demenz ein hervorragendes Signal, während kortikale und hippokampale Atrophie, Alterung und Demenz komplexe Vorgänge widerspiegeln, die mit kognitivem Verlust einhergehen (Jagust et al., 2008).

Die Zukunft der Etablierung von Biomarkern zur frühen Diagnose der AK liegt derzeit (1) in der kombinierten Analyse von CSF Parametern einschließlich Multiplexing Strategien, (2) Verbesserung der differentialdiagnostischen Möglichkeiten, (3) Verbesserung der Analyseverfahren (Präanalytik und Qualitätskontrollen) sowie (4) Erarbeitung von Möglichkeiten den degenerativen Prozeß im Blut/Plasma analytisch zu erfassen (Lewczuk und Wiltfang 2008).

Andere Verfahren betreffen die Erstellung von Antikörpermustern in Blutproben zur frühen Erkennung neurodegenerativer Erkrankungen im Allgemeinen und der AK im Besonderen. Daraus lassen sich zukünftige aber auch neue Therapiestrategien erarbeiten. Erste Ansätze zur Entwicklung von neuartigen Diagnostiken mittels UNI-array-Technologieplattform wurden erst kürzlich von der Protagen AG vorgestellt.

Konklusion

Die Etablierung von Methoden zur Früherkennung von Demenzen im Allgemeinen und AK im Besonderen mittels biologischer Marker oder bildgebender Verfahren ist essentiell, da nur dadurch auch frühe Therapiestrategien möglich sind.

7. Handlungsempfehlungen

7.1 Herausforderungen und Handlungsfelder

Die Zusammenfassung und Bewertung des gegenwärtigen Standes von Forschung und Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung der Demenz für diesen Bericht sowie die Diskussionen während des GESENT-Workshops am 2. Juli 2008 ergab mehrere Handlungsfelder, für welche Lösungsansätze erarbeitet werden müssen.

Forschung/Forschungsförderung

Wichtig ist eine weitere Stärkung und Professionalisierung der klinischen Forschung. Die KKS-Initiative (Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien) hat die grundlegenden Probleme nicht gelöst:

- a. Mangelnde Incentivierung der beteiligten Mitarbeiter einer Einrichtung
- b. Hoher bürokratischer Aufwand mit einhergehendem Zeitverzug beim Abschluss von Verträgen
- c. Qualitätsmängel bei der Studiendurchführung

Neue Instrumente für klinische Prüfstudien müssen entwickelt werden und sollten staatlich gefördert werden. Daneben sind industrieunabhängige klinische Studien, die durch BMBF/BMWi/BfArM finanziert werden, wünschenswert, auch in der Kombination

Pharmakotherapie/nicht-medikamentöse Therapie. Die Vernetzung weiterer Standorte der Grundlagenforschung und der klinischen Forschung mit dem „Kompetenznetz Degenerative Demenzen“ und dem neuen Helmholtz-Zentrum Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn kann hier wesentliche Beiträge leisten.

Phase II-Studien sollten mit hohen Teilnehmerzahlen durchgeführt werden und Abbruchkriterien sind zu schaffen, da Phase III Abbrüche zu teuer sind.

Verwaltungsvereinfachungen bei der Genehmigung klinischer Prüfungen, die gegenseitige Anerkennung von multinationalen Studien innerhalb der EU wären wünschenswert.

Für Studien, die den Einsatz ionisierender Strahlung zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken beinhalten, sind die rechtlichen Rahmenbedingungen untragbar und verhindern in vielen Fällen die Durchführung entsprechender Studien in Deutschland.

Forschungsprogramme für die universitäre Forschung sollten längerfristig angelegt werden; die Förderphasen sind zu kurz, um beispielsweise „disease modifying“ Therapiestrategien umsetzen zu können. Zusätzlich sollte ein grundlagenorientierter DFG-Schwerpunkt im Einzelantragsverfahren für Universitätsforschung aufgelegt werden mit dem Motto „junge, frische“ Ideen zu jedem Zeitpunkt zu fördern ohne auf Großprojekte mit Projekt-definierten Forschungsschwerpunkten Rücksicht nehmen zu müssen. Die Rückholung junger deutscher Wissenschaftler, die sich im Ausland bewährt haben, ist dringend erwünscht und durch gezielte Fördermaßnahmen zu unterstützen.

Die Erforschung individueller Lebenszeitprofile von Personen (sozialer Status, Lebensgewohnheiten, Erkrankungen, Medikation, etc.) kann in Ergänzung zu den bekannten Altersstudien wertvolle Erkenntnisse zu Risikofaktoren von Subformen der Demenzen liefern.

Entwicklung/Entwicklungszusammenarbeit von Akademia, Kliniken und Industrie

Die universitäre beziehungsweise außeruniversitäre **Entwicklung von Substanzen** gegen Subformen der Demenz ist im Rahmen der Discovery/Entwicklungsphase angesiedelt. Der Kostenrahmen zur eigenständigen Weiterentwicklung übersteigt die finanziellen Möglichkeiten dieser Institute bei weitem. Auch fehlt es meist an Infrastruktur um vorgeschriebene Nachweise (wie zum Beispiel zur Toxikologie und ähnlichen Bereichen) eigenständig zu erbringen. Die frühe Kooperation mit Pharmaunternehmen ist daher anzustreben. Staatliche Unterstützung für diese Kooperationen und zur Entwicklung von Antidementiva in Deutschland würden für die mittelständische Industrie und Start-up-Firmen den Konkurrenzdruck global agierender Konzerne senken.

Vernetzung von Wirtschaft und Wissenschaft wird ständig gefordert aber: (a) Der „Euro“ aus wissenschaftlichen Industrieprojekten wird universitär im Vergleich zum „DFG/BMBF-Euro“ nur partiell angerechnet. (b) Der Wissenschaftler/Kliniker wird ständig und vermehrt mit Korruption in Zusammenhang gebracht so dass bereits viele diese Vernetzung ablehnen. Regularien sind zu schaffen beziehungsweise neu zu strukturieren, welche die Konsortien von Wirtschaft und Wissenschaft unangreifbar machen. Dies ist eine Voraussetzung dafür, dass die Fördermaßnahmen von BMBF und BMWi verstärkt angenommen werden.

Der **finanzielle Rahmen von Start-up-Firmen und mittelständischen Unternehmen** erlaubt kein breit angelegtes Screening von mehr als 10 Substanzen in der Discovery/Entwicklungsphase. Die möglichst umfangreiche Prüfung vieler Substanzen in dieser Phase ist aber Grundvoraussetzung, um eine realistische Chance zu erhalten ein Medikament gegen Subformen von Demenzen zu entwickeln. Der enge finanzielle Rahmen ist auch ein entscheidender Wettbewerbsnachteil gegenüber großen Konzernen und kann dazu

führen, dass bei erfolgreicher Medikamentenentwicklung eine innovative kleinere Firma von einem Konzern aufgekauft wird.

Zusammenarbeit entlang der Wertschöpfungskette

Erforderlich ist die bessere Vernetzung von Regulierungsbehörden, Industrie, Akademia und Laienorganisationen.

Die Schwerpunktsetzung des BfArM für das Gebiet der ZNS-aktiven Substanzen (mit Beratungsgesprächen und der aktiven Präsenz auf der EMEA Ebene) ist wichtig und kann sich zu einem Standortvorteil entwickeln.

Anwendung innovativer Arzneimittel

In jedem Fall ist davon auszugehen, dass innerhalb der nächsten 10 bis 15 Jahre Medikamente als Erstmaßnahmen zur Behandlung zur Verfügung gestellt werden. Bei gleichzeitig erfolgreicher Entwicklung von biologischen Markern kann es gelingen den progredienten Verlauf dieser Erkrankungen wenigstens entscheidend zu verzögern.

Der Anteil der **Arzneimittelkosten** von 1% der Gesamtkosten einer Behandlung rechtfertigt die beschleunigte Entwicklung von innovativen Medikamenten, da nur diese in der Lage sein werden, die Patienten möglichst lange im häuslichen Bereich zu betreuen beziehungsweise die Erkrankung zu stoppen. Je nach Berechnungsart könnten so zwischen 12 und 40% der Kosten für staatliche Fürsorge gespart werden. Die zunehmenden Tendenzen zur Preisregulierung auch für innovative Präparate erhöhen jedoch die wirtschaftlichen Risiken der Arzneimittelentwicklung und sind daher kontraproduktiv.

Therapeutisches Drug Monitoring (TDM), welches sich in der psychiatrischen Praxis mehr und mehr bewährt, ist für die multiple Pharmakotherapie des Demenzkranken in

Bezug auf Compliance, Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen unverzichtbar und muss daher obligatorisch sein und von den Krankenkassen finanziert werden (als „Muss“ des Qualitätsmanagements in der Krankenversorgung). Kosten-Nutzen-Studien als Auflage für Firmen 5 Jahre nach Zulassung sollten in einem mit BfArM und IQWiG vorab festgelegten Design verpflichtend vorgeschrieben werden. Die einheitliche Anwendung der Pharmakovigilanz-Meldepflichten der EU in allen Mitgliedstaaten wäre wünschenswert.

Systematische Fortbildung durch Ärztekammern (Finanzierung; Organisation) zum optimalen Einsatz der verfügbaren präventiven und therapeutischen Optionen wären wünschenswert.

7.2 Handlungsempfehlungen an den Gesetzgeber

Es gibt zwei generelle Probleme bei der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien:

1. Viel versprechende prä- und klinische Daten sind keine Gewähr dafür, dass ein Wirkstoff oder eine Behandlungsmethode auch zur Anwendung am Menschen zugelassen wird und damit am Patienten angewendet werden kann. So kommt **von ca. 8000-10000 Substanzen** nach etwa 12 Jahren Forschungs- und Entwicklungstätigkeit **nur ein Medikament auf den Markt**. Die Entwicklung aller anderen muss im Laufe der gesetzlich vorgeschriebenen Entwicklung wegen unzureichender Wirkung, eines ungünstigen pharmakologischen Profils oder toxischer Effekte und unerwünschter Arzneimittelwirkungen abgebrochen werden. Dabei entstehen den forschenden Arzneimittelherstellern einschließlich der Fehlschläge durchschnittlich Kosten von mehr als 450 Millionen Euro. Neue Zahlen sprechen gar von 800 Millionen Euro (Fischer und Breitenbach, 2003). Bei der Entwicklung von ursächlich wirkenden Medikamenten bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Parkinson-Krankheit oder der Alzheimer-

Demenz dürften die Kosten aufgrund der oben aufgeführten Probleme noch deutlich höher sein.

2. Aufgrund der hohen Entwicklungskosten muss der **Schutz vor Nachahmern** gewährleistet sein. Das gegenwärtige Patentrecht bietet keine wirtschaftliche Grundlage für die Entwicklung und arzneimittelrechtliche Zulassung von bekannten Wirkstoffen, die sich in präklinischen Versuchen als neuroprotektiv wirksam gezeigt haben, und deren Patentschutz für den Wirkstoff selbst bereits abgelaufen ist. Ein sogenanntes „second medical use“-Patent für die Indikation „neuroprotektive Therapie der Alzheimer Erkrankung“ (Synonym: disease modification) wird in der Regel nicht erteilt, weil die Verwendung in der neuen Indikation als naheliegend angesehen wird (keine erfinderische Höhe).

Um diese Probleme seitens des Gesetzgebers zu lösen, gibt es folgende Möglichkeiten:

1. **Verlängerung des Patentschutzes** um z.B. 3-5 Jahre (entspräche in etwa der klinischen Entwicklungsdauer in der Indikation „disease modification in Alzheimer’s disease“) für Therapieansätze in Indikationen mit herausragender gesellschaftlicher Bedeutung, wie z.B. Alzheimer-Demenz. Dies könnte in Anlehnung an den „paediatric investigation plan (PIP)“ geschehen, mit dem die Europäische Zulassungsbehörde **EMA** sehr erfolgreich Anreize geschaffen hat für die Entwicklung von Medikamenten bei Kindern.
2. **Ausweitung des Orphan-Drug-Status** auf gesellschaftlich relevante Indikationen wie z.B. der Alzheimer-Demenz. Dies würde einen finanziellen Anreiz bieten, um weiterhin Medikamente in diesem Indikationsgebiet mit dem hohen Risiko des Scheiterns zu entwickeln.

3. **Gewährung eines zusätzlichen exklusiven Datenschutzes** auf weitere 10 Jahre für Therapieansätze in Indikationen mit herausragender gesellschaftlicher Bedeutung, wie z.B. Alzheimer-Demenz, deren Patentschutz und Datenschutz für andere Indikationen bereits abgelaufen ist. Dies würde die Entwicklung von in präklinischen Versuchen neuroprotektiv wirksamen Wirkstoffen ermöglichen, deren Schutzzeit bereits abgelaufen ist oder deren verbleibende Schutzzeit eine Weiterentwicklung wirtschaftlich nicht rechtfertigt. Letztendlich geht es darum, viel versprechende Entwicklungspotentiale von etablierten Wirkstoffen zum Nutzen der Patienten vollständig auszuschöpfen. Dies wird derzeit dadurch behindert, dass die Vermarktung von Nachahmerprodukten (Generika) zu früh einsetzt und sich den forschenden Arzneimittelherstellern keine wirtschaftliche Basis für weitere Investitionen bietet.

7.3 Allgemeine Handlungsempfehlungen

1. Die mögliche Kombination aktueller Behandlungsstrategien beziehungsweise der Kostenersatz dieser Maßnahmen muss von den Krankenkassen gefordert werden, da die Chance der Verzögerung des Krankheitsprozesses gewahrt werden muss (und damit die Kostenreduktion im Bereich der Pflege). Auf Kombination von Antidementiva bezogene klinische Studien können nur mit staatlichen Fördermaßnahmen realisiert werden.
2. Präventive Maßnahmen müssen 20-30 Jahre vor einem etwaigen Ausbruch der AK erfolgen.
3. Pharmakotherapeutische Maßnahmen müssen vor Ausbruch einer Demenz begonnen werden um möglichst viele Nervenzellen zu retten.

4. Staatliche Fördermaßnahmen sind notwendig um Produktentwicklungen deutscher mittelständischer Unternehmen und von Start-up-Firmen konkurrenzfähig zu machen.
5. Staatliche Fördermaßnahmen sind notwendig um universitären und außeruniversitären Instituten den finanziellen Rahmen für die Entwicklung von Substanzen bis zur Phase I zu ermöglichen um damit der pharmazeutischen Industrie tragfähige Patente anbieten zu können.
6. Die Nutzung und Entwicklung von Patenten lässt zu wünschen übrig. Mögliche Patententwicklungen werden zum Beispiel wegen Kapitalmangel von Patentinhabern nicht genutzt. Eine „Patentbörse“ wäre geeignet, die Nutzung von Patenten entscheidend zu fördern.
7. In Bezug auf NO-GO-Substanzen (siehe Tabelle 10 im Anhang) ist zu prüfen, ob diese im Spektrum der Demenzen einen klinischen Stellenwert haben (zum Beispiel Tenilsetam oder α -Liponsäure) oder in einer anderen Indikation erfolgversprechend sein könnten.
8. Für die im Kapitel 6 dargestellten speziellen Bereiche muss an der Lösung der beschriebenen Herausforderungen gearbeitet werden.
9. Eine „Mehrphasenstrategie“ zur Behandlung Demenzkranker ist zu entwickeln mit dem Ziel, durch präventive pharmakotherapeutische Maßnahmen Kosteneinsparungen im Bereich von Pflegeeinrichtungen zu erreichen.
10. Erstellung eines „Gesundheits-Algorithmus“ zur Vermeidung sporadischer AK.
11. Die Erforschung möglicher Pathologien des peripheren Nervensystems als Auslöser der AK ist für neue pharmakotherapeutische Ansätze dringend erforderlich.
12. Die Reduktion von Oxysterolen und Cholesterinestern bildet einen innovativen Ansatz für neue Therapieoptionen.

13. Der Erforschung der Funktion/Pathologie der Mikrovaskulatur ist Priorität einzuräumen, da der Mechanismus des Abtransportes von löslichem A β nach Auflösung der Plaques ungeklärt ist (Impfstrategie).
14. Die Feststellung und Erforschung von kausalen Parametern zur Frühdiagnose von Subtypen der Demenzen ist unabdingbar zum Erhalt möglichst vieler Nervenzellen für eine Frühtherapie mit dem Ziel die Krankheit zu stoppen oder wenigstens zu verlangsamen.
15. Verbesserung der Rahmenbedingungen zum Aufbau von MCI-Demenz-Kohorten zum Zwecke verbesserter Erforschung der Erkrankungen des „Demenz-Spektrums“ und zur Prüfung innovativer Medikamente an homogenen Patientengruppen.
16. Die prospektive Erforschung der Krankheitsentwicklung altersassoziierter Krankheiten ausgehend von einer alten zunächst aber noch gesunden Kohorte ist dringend erforderlich.
17. Die Erforschung von Biomarkern zur sicheren Frühdiagnose/Differenzialdiagnose von Demenzen ist zu intensivieren.
18. Die Entwicklung multifunktionaler Substanzen ist jener von „Mechanismus-selektiven Substanzen“ vorzuziehen um die Chance zu erhöhen, krankheitsmodifizierende Medikamente zu entwickeln.
19. In der Forschungsförderung auf EU-Ebene sollte neben den bisherigen Maßnahmen auch bei der Umsetzung des 7. Rahmenprogramms der EU der Aspekt der Medikamentenentwicklung für Demenzen im Allgemeinen und für die AK im Besonderen betont werden.

8. Quellenangaben

8.1 Teilnehmer des GESENT-Workshops am 2. Juli 2008 in Würzburg

Dr. Meng, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.KG

Dr. Czekalla, Bayer Healthcare

PD Dr. Löschmann, Wyeth Pharma GmbH

Prof. Dr. Schneeberger, Affiris GmbH

Dr. Pickhardt, Max Planck Institut, Hamburg

Prof. Dr. Demuth, Probiodrug AG

Prof. Dr. Russ, Merz Pharmaceuticals

Dr. Beier, Dr. Weissert, Merck Serono, Merck KGaA

Dr. Dorner-Ciossek, Boehringer Ingelheim GmbH

Dr. Tracik, Novartis AG

Dr. Streffer, Janssen-Cilag GmbH

Prof. Dr. Arendt, Paul Flechsig Institut, Leipzig

Prof. Dr. Förstl, Technische Universität München

Prof. Dr. v. See, Bochum

Prof. Dr. Riederer, GESENT e.V.

Dr. Schmidt, BMG

Prof. Dr. Broich, BfArM

Dr. Grötzinger, BMG

Sowie weitere Vertreter des BMG und von GESENT e.V.

8.2 Gesprächspartner in Universitäten und außeruniversitären

Einrichtungen

Prof. Dr. Dodel, Universität Marburg

Prof. Dr. Förstl, Universität München

Prof. Dr. Mandelkow, Max-Planck-Institut, Hamburg

Dr. Pickhardt, Max-Planck-Institut, Hamburg

Prof. Dr. Haass, Universität München

Prof. Dr. Mutschler, Universität Frankfurt

Prof. Dr. Kornhuber, Universität Erlangen

Prof. Dr. Hoyer, Universität Heidelberg

Prof. Dr. Arendt, Paul-Flechsig-Institut, Leipzig

Prof. Dr. Walter Müller, Universität Frankfurt

8.3 Kontaktierte und befragte Unternehmen

Abbott, Actelion (Schweiz), Affiris, Amgen, AstraZeneca, Bayer/Schering, BRAHMS (Berlin), Desitin, Digilab Biovision, EBEWE, Elan Deutschland, Evotec, GSK, Grünenthal, Janssen-Cilag, KeyNeurotek, Lilly Pharma, Lundbeck, Merck-Serono, Merz, Neurocode, Novartis, Pfizer, Probiodrug, Roche, Schwabe, Teva, Wyeth

9. Literatur

9.1 Allgemeine Literatur

- Alzheimer, A. (1907). About a peculiar disease of the cerebral cortex. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1.
- Barnham, K.J., Bush, A.I. (2008). Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Curr. Opin. Chem. Biol.* Apr;12(2):222-8.
- Bastianetto, S., Krantic, S., Quirion, R. (2008). Polyphenols as potential inhibitors of amyloid aggregation and toxicity: possible significance to Alzheimer's disease. *Mini Rev. Med. Chem.* May;8(5):429-35.
- Bibl M., Wiltfang J. (2008). New perspectives in the laboratory diagnosis of dementia. *Nervenarzt* Oct 18.
- Bird, T.D. (2008). Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med.* Apr;10(4):231-9.
- Blasko I., Kemmler G., Krampla W., Jungwirth S., Wichart I., Jellinger K., Tragl K.H., Fischer P. (2005). Plasma amyloid beta protein 42 in non-demented persons aged 75 years: effects of concomitant medication and medial temporal lobe atrophy. *Neurobiol Aging.* 2005 Aug-Sep;26(8):1135-43.
- Blasko I., Jungwirth S., Jellinger K., Kemmler G., Krampla W., Weissgram S., Wichart I., Tragl K.H., Hinterhuber H., Fischer P. (2008a). Effects of medications on plasma amyloid beta (A β) 42: longitudinal data from the VITA cohort. *J Psychiatr Res.* 42(11):946-55.
- Blasko I., Jellinger K., Kemmler G., Krampla W., Jungwirth S., Wichart I., Tragl K.H., Fischer P. (2008b). Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol Aging.* 29(1):1-11.
- Blennow K. (2004). Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx.* 1(2):213-25.
- Bowen, D. M., Smith, C.B., While, B., Flack, R.H.A., Carrasco, L.H., Gedy, J.L., Davison A. N. (1977). Chemical pathology of the organic dementias. *Brain.* 100: 427-453.

- Braak, H., Braak, E., Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur. Neurol.* 33(6):403-8.
- Braak, H., Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82: 239-259.
- Bulic B., Pickhardt M., Schmidt B., Mandelkow E.M., Waldmann H., Mandelkow E. (2009). Development of tau aggregation inhibitors for Alzheimer's disease. *Angew Chem Int Ed Engl.* 48(10):1740-52
- Cacabelos, R. (2008). Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Methods Mol. Biol.* 448:213-357.
- Davies, P., Maloney A.J. (1976). Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet.* Dec. 25;2(8000):1403.
- Dietrich, W., Erbguth, F. (2007a). Neurologische Komplikationen bei Diabetes mellitus. *Nervenheilkunde* 9/2007, 747-758.
- Dietrich, W., Erbguth, F. (2007b). Aktuelle Aspekte der Tolle des Gehirns beim Diabetes mellitus. *Nervenheilkunde* 9/2007, 759-763.
- Ferreira, P.C., Piai, K. de A, Takayanagui, A.M., Segura-Muñoz, S.I. (2008). Aluminum as a risk factor for Alzheimer's disease. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* Jan-Feb;16(1):151-7.
- Fischer D., Breitenbach J. (Hrsg.). (2003). Die Pharmaindustrie. Einblick Durchblick Perspektiven. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg Berlin.
- Fischer P, Zehetmayer S., Jungwirth S., Weissgram S., Krampla W., Hinterberger M., Torma S., Rainer M., Huber K., Hoenigschnabl S., Gelpi E., Bauer K., Leitha T., Bauer P., Tragl K.H. (2008). Risk factors for Alzheimer dementia in a community-based birth cohort at the age of 75 years. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 25(6):501-7. Epub 2008 Apr 29.
- Fukui, H., Moraes, C.T. (2008). The mitochondrial impairment, oxidative stress and neurodegeneration connection: reality or just an attractive hypothesis? *Trends Neurosci.* May;31(5):251-6. Epub 2008 Apr 9.
- Gerlach M., Hendrich A., Rueber R., Jost W., Riederer P., Winkler J., Voitalla D. (2007) Potenzielle Biomarker der Parkinsonkrankheit (Potential Biomarkers of Parkinson's Disease). *Akt Neurol*; 34: 28-30.
- Götz, J., Ittner, L.M. (2008). Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Nat. Rev. Neurosci.* Jul;9(7):532-44.

- Grünblatt E., Salkovic-Petrisic M., Osmanovic J., Riederer P., Hoyer S. (2007). Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem.* 101(3):757-70.
- Halperin, I., Korczyn, A.D. (2006). Mild cognitive impairment (MCI): characteristics, risk factors and prevention. *Harefuah*, 145(3): 229-34, 243.
- Hempel H., Teipel S.J., Fuchsberger T., Andreasen N., Wiltfang J., Otto M., Shen Y., Dodel R., Du Y., Farlow M., Möller H.J., Blennow K., Buerger K. (2004). Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry.* 9(7):705-10.
- Hempel H., Teipel S.J., Bürger K. (2007). Neurobiological early diagnosis of Alzheimer's disease. *Nervenarzt* 78(11):1310-8
- Hollander, E., Mohs, R.C., Davis, K.L. (1986). Antemortem markers of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* Sep-Oct;7(5):367-407.
- Holmes, C., Bache, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R.D., Bullock, R., Love, S., Neal, J.W., Zotova, E., Nicoll, J.A.R. (2008). Long term effects of A β 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow up of a randomised, placebo-controlled phase 1 trial. *Lancet.* Vol. 372, July 19, 216-223.
- Hort J., Valis M., Waberzinek G., Taláb R., Glossová L., Bojar M., Vyhnálek M., Skoda D., Masopust J., Stourac P. (2008). Proportion of tau protein to phosphorylated tau protein CSF levels in differential diagnosis of dementia. *Nervenarzt* 79(8):891-2, 894-6, 898.
- Hoyer, S., Riederer, P. (2003) Pathomechanisms and hypothesis-guided therapeutic strategies for late-onset Alzheimer's disease. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* Jul;71 Suppl 1:S16-26.
- Hoyer, S., Riederer, P. (2007). Alzheimer disease--no target for statin treatment. A mini review. *Neurochem Res.* Apr-May;32(4-5):695-706. Epub 2006 Oct 25.
- Hulstaert F., Blennow K., Ivanoiu A., Schoonderwaldt H.C., Riemenschneider M., De Deyn P.P., Bancher C., Cras P., Wiltfang J., Mehta P.D., Iqbal K., Pottel H., Vanmechelen E., Vanderstichele H. (1999). Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 12;52(8):1555-62.
- Ihl, R., Perisic, I., Maurer, K., Dierks, T. (1989). Effect of 3 months treatment with tenilsetam in patients suffering from dementia of Alzheimer type (DAT). *J. Neural Transm.* 1:84-85.

- Iqbal, K., Grundke-Iqbal, I. (2008). Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. *J. Cell. Mol. Med.* Jan-Feb;12(1):38-55. Epub 2007 Jan 9.
- Irizarry M.C. (2004). Biomarkers of Alzheimer disease in plasma. *NeuroRx.* 1(2):226-34.
- Irizarry M.C., Gurol M.E., Raju S., Diaz-Arrastia R., Locascio J.J., Tennis M., Hyman B.T., Growdon J.H., Greenberg S.M., Bottiglieri T. (2005). Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 8;65(9):1402-8.
- Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, Mack WJ, Vinters HV, Weiner MW, Ellis WG, Zarow C, Mungas D, Reed BR, Kramer JH, Schuff N, DeCarli C, Chui HC. (2008). Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia. *Ann Neurol.* 63(1):72-80.
- Jellinger K.A., Janetzky B., Attems J., Kienzl E. (2008). Biomarkers for early diagnosis of Alzheimer disease: 'ALzheimer ASSociated gene'--a new blood biomarker? *J Cell Mol Med.* 12(4):1094-117. Epub 2008 Mar 19.
- Jellinger, K. A. (2008). Neuropathological Aspects of Alzheimer Disease, Parkinson Disease and Frontotemporal Dementia. *Neurodegenerative Dis.* 5; 118-121.
- Jellinger, K. A. (2007). The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol.* Apr;113(4):349-88. Epub 2007 Feb 7.
- Kivipelto M., Solomon A. (2006). Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease - epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl.* 185:50-7.
- Korczyn, A.D., Vakhapova, V. (2007). The prevention of dementia epidemic. *J Neurol Sci.* 257(1-2):2-4. Epub 2007 May 8.
- Korczyn, A.D. (2005). The underdiagnosis of the vascular contribution to dementia. *J Neurol Sci.* 229-230: 3-6. Epub 2005 Jan 8.
- Korczyn, A.D. (2002). Mixed dementia – the most common cause of dementia. *Ann N y Acad Sci.* 977:129-34.
- Kornhuber J., Bormann J., Retz W., Hübers M., Riederer P. (1989). Memantine displaces [3H]MK-801 at therapeutic concentrations in postmortem human frontal cortex. *Eur J Pharmacol.* 166(3):589-90.

- Kornhuber J., Bormann J., Hübers M., Rusche K., Riederer P. (1991). Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol.* 206(4):297-300.
- Leon, de M.J., Mosconi L., Blennow K., DeSanti S., Zinkowski R., Mehta P.D., Pratico D., Tsui W., Saint Louis L.A., Sobanska L., Brys M., Li Y., Rich K., Rinne J., Rusinek H. (2007). Imaging and CSF studies in the preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1097:114-45.
- Lewczuk, P., Wiltfang, J. (2008). Neurochemical dementia diagnostics: State of the art and research perspectives. *Proteomics.* Mar;8(6):1292-301.
- Li, L., Hölscher, C. (2007). Common pathological processes in Alzheimer disease and type 2 diabetes: a review. *Brain Res Rev.* Dec;56(2):384-402. Epub 2007 Sep 11.
- Lönneborg A. (2008). Biomarkers for Alzheimer disease in cerebrospinal fluid, urine, and blood. *Mol Diagn Ther.* 12(5):307-20.
- Mann, D.M.A., Yates, P.O. (1986). Neurotransmitter deficits in Alzheimer's disease and in other dementing disorders. *Human Neurobiology.* 5: 147-158.
- Mayeux R. (1998). Evaluation and use of diagnostic tests in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 19(2):139-43.
- Mayeux R., Honig L.S., Tang M.X., Manly J., Stern Y., Schupf N., Mehta P.D. (2003). Plasma A[β]40 and A[β]42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk. *Neurology.* 11;61(9):1185-90.
- McIntyre J.A., Chapman J., Shavit E., Hamilton R.L., Dekosky S.T. (2007). Redox-reactive autoantibodies in Alzheimer's patients' cerebrospinal fluids: preliminary studies. *Autoimmunity.* 40(5):390-6.
- Münch, G., Taneli, Y., Schraven, E., Schindler, U., Schinzel, R., Palm, D., Riederer, P. (1994). The cognition-enhancing drug tenilsetam is an inhibitor of protein crosslinking by advanced glycosylation. *J. Neural Transm.* 8(3):193-208.
- Münch, G., Riederer, P., Marahrens, A., Kenkies, M., Hager, K. (2000). Demenz-Therapie-erste Erfolge mit α -Liponsäure. *Geriatric Journal,* 10;21-23.
- Olanow C.W., Hauser R.A., Jankovic J., Langston W., Lang A., Poewe W., Tolosa E., Stocchi F., Melamed E., Eyal E., Rascol O. (2008). A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying

- therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord.* 15;23(15):2194-201.
- Osmanovic, J., Plaschke, K., Salkovic-Petrisic, M., Grünblatt, E., Riederer, P., Hoyer, S. (2009). Chronic exogenous corticosterone application leads to a generation of an insulin-resistant brain state in rats. *Stress*, in press 2009.
- Piefke, M., Markowitsch, H. J. (2007). Gedächtnis und Gedächtnisstörung. *Neuroanatomische und neurofunktionelle Grundlagen.* *Psychoneuro.* 33(12): 522-525.
- Portelius, E., Zetterberg, H., Gobom, J., Andreasson, U., Blennow, K. (2008). Targeted proteomics in Alzheimer's disease: focus on amyloid-beta. *Expert Rev. Proteomics.* Apr;5(2):225-37.
- Raina, P., Santaguida, P., Ismaila, A., Patterson, C., Cowan, D., Levine, M., Booker, L., Oremus, M. (2008). Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann. Intern Med.* Mar 4;148(5):379-97.
- Riederer, P., Hoyer, S. (2005). Störungen der Neurotransmission bei Demenzen, in: Wallesch, C. W., Förstl, H. (Hrsg.). (2005), *RNN-Demenzen.* Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Riederer, P., Hoyer, S. (2006). From benefit to damage. Glutamate and advanced glycation end products in Alzheimer brain. *J. Neural Transm.,* Nov;113(11):1671-7. Epub 2006 Oct 23.
- Saletu B., Semlitsch, H.V., Anderer, P., Resch, F., Presslich, O., Schuster, P. (1989). Psychophysiological research in psychiatry and neuropsychopharmacology. II. The investigation of antihypoxidotic/nootropic drugs (tenilsetam and co-dergocrine-mesylate) in elderlies with the Viennese Psychophysiological Test-System (VPTS). *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* Jan;11(1):43-55.
- Salkovic-Petrisic, M., Osmanovic, J., Grünblatt, E., Riederer, P., Hoyer, S. (2009). Modeling sporadic Alzheimer disease: The insulin resistant brain state generates multiple long-term morphobiological abnormalities inclusive hyperphosphorylated tau protein and beta-amyloid. A synthesis. *J. Alz. Dis.,* in press 2009.
- Schilling S., Zeitschel U., Hoffmann T., Heiser U., Francke M., Kehlen A., Holzer M., Hutter-Paier B., Prokesch M., Windisch M., Jagla W., Schlenzig D., Lindner C., Rudolph T., Reuter G., Cynis H., Montag D., Demuth H.U., Rossner S. (2008).

- Glutaminy cyclase inhibition attenuates pyroglutamate A β and Alzheimer's disease-like pathology. *Nat Med.* 14(10):1106-11.
- Schwabe, U. (2008). Antidementiva, in: *Arzneiverordnungs-Report 2008*. Hrsg. Schwabe, U., Paffrath, D., Springer Verlag Heidelberg, pp. 305-317.
- Sergeant, N., Bretteville, A., Hamdane, M., Caillet-Boudin, M.L., Grognet, P., Bombois, S., Blum, D., Delacourte, A., Pasquier, F., Vanmechelen, E., Schraen-Maschke, S., Buée, L. (2008). Biochemistry of Tau in Alzheimer's disease and related neurological disorders. *Expert Rev. Proteomics.* Apr;5(2):207-24.
- Schindowski, K., Belarbi, K., Buée, L. (2008). Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav.* Feb;7 Suppl 1:43-56.
- Stranahan, A.M., Norman, E.D., Lee, K., Cutler, R.G., Telljohann, R.S., Egan, J.M., Mattson, M.P. (2008). Diet-induced insulin resistance impairs hippocampal synaptic plasticity and cognition in middle-aged rats. *Hippocampus.* Jul. 23.
- Takeuchi, M., Yamagishi, S. (2008). Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr. Pharm.* 2008;14(10):973-8.
- Thal, D.R., Griffin W.S., de Vos R.A., Ghebremedhin E (2008). Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* Jun;115(6):599-609.
- Torre, de la J.C. (2008). Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 5(3-4):126-32. Epub 2008 Mar 6.
- Vellas, B., Andrieu, S., Sampaio, C., Coley, N., Wilcock, G. (2008). European Task Force Group. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* May;7(5):436-50.
- Wang, X.P., Ding, H.L. (2008). Alzheimer's disease: epidemiology, genetics, and beyond. *Neurosci Bull.* Apr;24(2):105-9.
- Waring, S.C., Rosenberg, R.N. (2008). Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* Mar;65(3):329-34.
- Weller, R.O., Boche, D., Nicoll, J.A.R. (2009). Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol.* Published online: 22 February 2009.

- Wider, C., Wszolek, Z.K. (2008). Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: lessons from genetic studies. *Neurodegener. Dis.* 5(3-4):122-5. Epub 2008 Mar 6.
- Wilson, R.J. (2008). Towards a cure for dementia: the role of axonal transport in Alzheimer's disease. *Sci. Prog.* 91(Pt 1):65-80.
- Wiltfang J., Esselmann H., Bibl M., Hüll M., Hampel H., Kessler H., Frölich L., Schröder J., Peters O., Jessen F., Luckhaus C., Pernecky R., Jahn H., Fiszer M., Maler J.M., Zimmermann R., Bruckmoser R., Kornhuber J., Lewczuk P. (2007). Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem.* 2007 May;101(4):1053-9.
- Winblad B., Gauthier S., Scinto L., Feldman H., Wilcock G.K., Truyen L., Mayorga A.J., Wang D., Brashear H.R., Nye J.S.; GAL-INT-11/18 Study Group (2008). Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*, 70(22):2024-35. Epub 2008 Mar 5.
- Zhao, B., Zhong, M., Jin, K. (2008). Neurogenesis and neurodegenerative diseases in human. *Panminerva Med.* Mar;50(1):55-64.

9.2 Abstract Literatur

Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease

Chicago (USA), 26 to 31 July 2008.

Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.

Published by Elsevier. July 2008, Volume 4, Issue 4, Supplement, (879 pages).

The International Journal of Neuropsychopharmacology

Munich (Germany), 13 to 17 July 2008.

Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium (CINP) Congress (XXVI).

Published by Cambridge University Press. July 2008, Volume 11, Supplement 1, (338 pages).

8th International Conference AD/PD

Salzburg (Austria), 14 to 18 March 2007.

Alzheimer's and Parkinson's Diseases: Progress and New perspectives.

Published by S. Karger. 2007, Volume 4, Supplement 1, (364 pages).

Fifth International congress on Vascular Dementia

Budapest (Hungary), 8 to 11 November 2007.

Published by Kenes International. 2007, (130 pages).

Alzheimer's Association 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders

Madrid (Spain), 15 to 20 July 2006.

Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.

Published by Elsevier. 2006, Volume 2, Issue 3, Supplement, (782 pages).

The International Journal of Neuropsychopharmacology

Chicago (USA) 9 to 13 July 2006.

Abstracts from XXV, Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium (CINP)

Congress, Chicago (USA), 9 to 13 July 2006. Published by Cambridge University Press.

2006, Volume 9, Supplement 1, (289 pages).

Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia: Early Diagnosis and Intervention

Washington, DC (USA), 18 to 21 June 2005.

Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.
Published by Elsevier. 2005, Volume 1, Issue 1, Supplement, (122 pages).

**37th International Danube Symposium for Neurological Science and Continuing
Education**

Ljubiana (Slovenia), 5 to 8 October 2005.

Published by Neurological Association and Society of Clinical Neurophysiology of the
Slovene Medical Association. 2005, (263 pages).

Anhang

Tabelle 2, Patentanmeldungen zum Thema "Alzheimer"

Tabelle 5, Alzheimer Substanzen in Entwicklung

Tabelle 10, NO-GO Substanzen

Tabelle 2: Patentanmeldungen zum Thema "Alzheimer" Deutsche und Internationale Unternehmen (Auswahl und Beispiele)

Firma	Patent	Kommentar
Abeta	<ol style="list-style-type: none"> 1. EP000001371986A1 ; Diagnose von Alzheimer basiert auf dem hAbeta42:hAbeta40 Verhältnis 2. WO002003040183A3 ; COMPOUNDS FOR THE DIAGNOSIS/PREVENTION/TREATMENT OF ALZHEIMER'S 3. WO002003040183A2 	Kooperation mit Uni Heidelberg.
Abbott	<ol style="list-style-type: none"> 1. EP000000444856A3 ; DIAGNOSTIC ASSAY FOR ALZHEIMER'S DISEASE ; 1991 2. WO002008104386A2 ; METHOD FOR THE TREATMENT OF AMYLOIDOSES [FR] MÉTHODE DE TRAITEMENT; 2008 3. WO002008067464A9 ; NEW Aβ CONFORMER SELECTIVE ANTI-Aβ GLOBULOMER MONOCLONAL ANTIBODIES; 2007 4. WO002007064972A3 ; MONOCLONAL ANTIBODIES AGAINST AMYLOID BETA PROTEIN AND USES THEREOF; 2006 5. WO002002089749A3; ARYLSULFONAMIDE ETHERS, AND METHODS OF USE THEREOF [FR] ETHERS ARYLSULFONAMIDE; 2002 	<p>ABT-089, Kooperation mit Neurochem, Phase II.</p> <p>ABT-107, Phase I, verschiedene neurologische Erkrankungen.</p>

<p>Accera Pharma</p>	<p>1. WO002007115282A2 ; USE OF KETOGENIC COMPOUNDS FOR TREATMENT OF AGE-ASSOCIATED MEMORY IMPAIRMENT; 2007</p>	<p>Weiter Patente zum Thema "Oxidative Schäden" und "Neurodegeneration"; Unternehmen plant Markteinführung des Präparats "Axona" in der ersten Jahreshälfte 2009.</p>
<p>Affiris</p>	<p>WO002006005706A3 ; KOMBINATIONSTHERAPIE ZUR VORBEUGUNG ODER BEHANDLUNG DER ALZHEIMER'SCHEN ... ; 2005</p>	<p>Patente der Firma Affiris betreffen die Entwicklung des neuartigen Impfstoffes.</p>
<p>Allon Therapeutics</p>	<p>WO002006099739A1 ; USE OF ADNF POLYPEPTIDES FOR TREATING PERIPHERAL NEUROTOXICITY; 2006</p>	<p>2 Substanzen in Phase II.</p>
<p>Astra Zeneca</p>	<p>1. WO002007145569A1 ; AMINO-IMIDAZOLONES AND THEIR USE AS A MEDICAMENT FOR TREATING COGNITIVE IMPAIRMENT. ALZHEIMER DISEASE, NEURODEGENERATION AND DEMENTIA; 2007 2. KR102008059423AA; NEW PYRIMIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE IN THERAPY AS WELL AS THE USE OF PYRIMIDINE DERIVATIVES IN THE MANUFACTURE OF A MEDICAMENT FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE; 2008</p>	<p>Zahllose Patente zum Thema Alzheimer in den letzten Jahren, jedoch noch keine durchschlagenden Erfolge in der Medikamentenentwicklung.</p>

Bayer/Schering	<ol style="list-style-type: none"> 1. AT000000403875E ; POLYPEPTID-BIOMARKER ZUR DIAGNOSE VON MORBUS ALZHEIMER ; 2003 2. EP000001535076B1 ; POLYPEPTID-BIOMARKER ZUR DIAGNOSE VON MORBUS ALZHEIMER [EN] POLYPEPTIDE ; 2003 	Diagnostik, keine Pharmakotherapie.
BioVision	<ol style="list-style-type: none"> 1. WO002003048775A2; VERFAHREN ZUM NACHWEIS VON MORBUS ALZHEIMER UND ZUR UNTERSCHIEDUNG; 2002 2. WO002004082455A3; METHOD FOR DETECTING ALZHEIMER'S DISEASE AND CORRESPONDING PEPTIDES; 2004 3. WO002005038463A1; METHOD FOR THE DETECTION OF A NEUROLOGICAL OR PSYCHIATRIC, DEMENTIAL; 2004 4. EP000001522856A1; Verfahren zur Erkennung von neurologische oder psychiatrische Krankheiten; 2003 	Das Unternehmen hat in den Jahren 2001-2004 eine Vielzahl von nationalen und internationalen Patenten angemeldet.
Boehringer	<ol style="list-style-type: none"> 1. WO002007017511A3; VERBINDUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER ALZHEIMER ERKRANKUNG [EN] COMPOUNDS; 2006 2. WO002007014946A1; SUBSTITUTED ETHANE-1,2-DIAMINES FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S; 2006 3. WO002006050862A1; STATINE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE; 2005 4. WO002005113582A1; SUBSTITUTED ETHANE-1,2-DIAMINES FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S; 2005 	Boehringer hält eine Vielzahl von Patenten, hat aber derzeit keine eigene Substanz mehr in Entwicklung. Die hier aufgeführten Patente betreffen WO Patente aus den letzten Jahren.
Cellzome	<ol style="list-style-type: none"> 1. EP000001657232A1; verwendung von alpha-substituierten arylessigsäuren zur vorbeugung; 2004 2. WO002006048219A1; USE OF S-ENANTIOMERS OF ALPHA-SUBSTITUTED ARYL ACETIC ACIDS FOR; 2005 3. EP000001847524A1; Terphenylderivate zur Alzheimerbehandlung [EN] Terphenyl derivatives...; 2006 4. WO002007124351A1; TERPHENYL DERIVATIVES FOR TREATMENT OF ALZHEIMER' S DISEASE [FR] ... ; 2007 	Kooperationen mit Janssen-Cilag und mit Johnson & Johnson.

Cephalon		Cephalon hält alte Patente, ansonsten keine Aktivitäten seit 2000.
Chimera Biotec		Chimera hält Patente zu der Entwicklung von Biomarkern und ist auch im ZNS Bereich aktiv, kooperiert auch mit dem Max Planck Institut.
CoMentis	<ol style="list-style-type: none"> 1. US000007335632B2; Beta-secretase inhibitors and methods of use thereof...; 2004 2. US020080207527A1; Bicyclic Compounds Which Inhibit Beta-Secretase Activity and Methods ...; 2005 3. US020080176939A1; COMPOUNDS WHICH INHIBIT BETA-SECRETASE ACTIVITY AND METHODS OF USE ... ; 2007 	Im wesentlichen Patente bezüglich Beta-sekretase Inhibitors.
Desitin		Patente bezüglich Kreatin zum Schutz von neuronalem Gewebe aus 1999
Digilab	EP000001743176A1; VERFAHREN ZUM NACHWEIS EINER NEUROLOGISCHEN ODER PSYCHIATRISCHEN ... ; 2004	Aktiv in der Biomarker Forschung; Endogene Peptid Biomarker.
Eisai		Eisai vermarktet Aricept und hat E2010 in der klinischen Prüfung; ansonsten Patente zur Neurodegeneration im allgemeinen.

Evotec	<p>1. US020070199080A1 ; Diagnostic and therapeutic use of F-box proteins for Alzheimer's; 2007 2. WO002006134128A3; DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC TARGET ADARB2 PROTEINS FOR NEURODEGENERATIVE; 2006 3. WO002005108999A3; DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC USE OF KCNJ6 FOR ALZHEIMER'S DISEASE; 2005</p>	Die Firma Evotec hat in den letzten 10 Jahren über 100 Patente zur AD und zu Demenzen im allgemeinen angemeldet, die Patente umfassen Methodik, Diagnostik und Therapie.
Elan		Elan hält weltweit hunderte Patente zur AD und zu Demenzen im allgemeinen, die Patente umfassen Methodik, Diagnostik und Therapie.
Galantos Pharma	US020070213318A1; CHOLINERGIC ENHANCERS WITH IMPROVED BLOOD-BRAIN BARRIER PERMEABILITY FOR THE TREATMENT OF DISEASES ACCOMPANIED BY COGNITIVE IMPAIRMENT; 2007	Unternehmen entwickelt Memogain, eine Substanz ähnlich dem Galantamine.
GlaxoSmithKline	<p>1. WO002006040151A8 ; SUBSTITUTED HYDROXYETHYLAMINE COMPOUNDS FOR TREATING ALZHEIMER'S ... ; 2005 2. WO002006040148A1 ;TRICYCLIC INDOLE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S ... ; 2005</p>	Glaxo hat in den Jahren 2003-2005 eine Vielzahl von Patenten angemeldet, eigene Entwicklungen blieben aber bislang aus. GSK testet Rosiglitazone für die AD.
Höchst		Aktivitäten bis 1997, danach keine Patentanmeldungen da Fusion.
Janssen	WO002006014876A1 ; METHODS OF DIAGNOSING ALZHEIMER'S DISEASE [FR] PROCEDES POUR DIAGNOSTIQUER ... ; 2005	Aktivitäten im Bereich Diagnostik seit 2005; Kooperationen mit Cellzome und Johnson & Johnson.
Eli Lilly	1. EP000001416965A2 ; ASSAYVERFAHREN FÜR ALZHEIMER-KRANKHEIT [EN] ASSAY METHOD FOR ALZHEIMER'S ... ; 2002	LY450139, a gamma-secretase inhibitor , Phase III, global, Start: Oktober 08; ansonsten zahlreiche Patente zu verschiedenen Aspekten der Demenz.

KeyNeurotek	<p>1. WO002007065702A1 ; A TISSUE-BASED ASSAY SYSTEM FOR ALZHEIMER-SPECIFIC DEGENERATION ... ; 2006</p> <p>2. WO002005034940A8 ; Duale Alanyl-Amino-peptidase-und Dipeptidylpeptidase IV Inhibitoren zur funktionellen Beeinflussung unterschiedlicher Zellen und zur Behandlung immunologischer, entzündlicher, neuronaler und anderer Erkrankungen; 2004</p>	Zahlreiche Patentaktivitäten in den letzten Jahren.
Lundbeck	<p>1. WO002003101458A1; A COMBINATION OF AN NMDA-ANTAGONIST AND ACETYLCHOLINE ESTERASE INHIBITORS; 2003</p> <p>2. US020050176826A1; Use of asc-1 inhibitors to treat neurological and psychiatric disorders; 2005</p>	Lundbeck hält eine Vielzahl von Patenten und vermarktet Ebixa.
Medivation	WO002008051599A2 ; METHODS AND COMBINATION THERAPIES FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE ... ; 2007	Patente betreffen Dimebon, das klinisch geprüft wird.
Memory Pharmaceuticals	WO002006128163A2 ; TRANSGENIC ALZHEIMER'S MOUSE MODEL VECTORS AND USES THEREOF [FR] ... ; 2006	Sehr aktives Unternehmen, kooperiert mit Roche.
Merck US; Merck Sharp Dome	<p>1. EP000001951709A2 ; IMIDAZOLIDINON-VERBINDUNGEN ALS BETA-SECRETASE-HEMMER ZUR BEHANDLUNG ... ; 2006</p> <p>2. WO002007067512A3 ; METHOD FOR IDENTIFYING MODULATORS OF ADPRH USEFUL FOR TREATING ALZHEIMER'S ... ; 2006</p> <p>3. WO002008099210A2 ; PIPERAZINE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF AD AND RELATED CONDITIONS ... ; 2008</p> <p>4. WO002008106076A2 ; METHODS FOR MONITORING DISEASE PROGRESSION OF ALZHEIMER'S DISEASE ... ; 2008</p>	Die meisten Patente betreffen den Ansatz "Beta Sekretase" .
Merz	<p>1. WO002005084655A8; 1-AMINOCYCLOHEXANE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF AGITATION AND...; 2005</p> <p>2. WO002005067908A3; MEMANTINE FOR THE TREATMENT OF MILD AND MILD-TO-MODERATE ALZHEIMER'S; 2005</p>	Erfolgreichstes dt. Unternehmen derzeit, viele Patente und Aktivitäten.
Neurocode	EP000001621201A1; Hesperidin zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des zentralen ...; 2004	Keine wesentlichen Entwicklungsaktivitäten.

Novartis	<ol style="list-style-type: none"> 1. WO002008024677A1 ; BIOMARKERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE PROGRESSION; 2007 2. WO002006005580A1 ; CYCLOSPORINS TO TREAT ALZHEIMER'S DISEASE ; 2005 3. WO002005098433A2 ; DIAGNOSTIC ASSAYS FOR ALZHEIMER'S DISEASE ; 2005 	Novartis ist neen diesen neueren Diagnostikpatenten in erster Linie mit Exelon am Markt vertreten.
Orion		Letzte Patentaktivität 1992.
Pfizer	<ol style="list-style-type: none"> 1. EP000001408333A2; DIAGNOSE UND BEHANDLUNG VON ALZHEIMER'S KRANKHEIT [EN] Diagnosis ... ; 2002 2. US020060069163A1; Method for treating Alzheimer's disease; 2005 3. WO002004039377A8; USE OF PIPERAZINE SULFONIC ACID DERIVATIVES AS CCR1 ANTAGONISTS ... ; 2003 	Pfizer hält eine Vielzahl von Patenten, kooperiert selber aber mit Trans Tech Pharma.
Priortype	WO002008122274A1 ; VERFAHREN ZUM NACHWEIS VON PATHOLOGISCH VERÄNDERTEM PRION-PROTEIN (PrPSc); 2008	Firma beschäftigt sich mit Verfahren zum Proteinnachweis und hat hier einige Patente angemeldet.
Prana	<ol style="list-style-type: none"> 1. WO002005095360A1 ; NEUROLOGICALLY-ACTIVE COMPOUNDS, 2005 2. WO002008074068A1; SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES AS ANTIAMYLOIDOGENEIC AGENTS; 2007 	PBT-2 in Phase II.
Probiodrug	US Patent 7,381,537; Compouns that inhibit mammalian glutaminy cyclase	Probiodrug hält eine Vielzahl von internationalen Patenten rund um das Thema glutaminy cyclase.
Roche	WO002007140972A1; TRANSGELIN-3 AS BIOMARKER FOR ALZHEIMER'S DISEASE [FR] TRANSGÉLINE-3 ... ; 2007	Roche hält eine Vielzahl von Patenten, in jüngster Zeit insbesondere im Bereich "Biomarker" und kooperiert intensiv mit int. Biotech Unternehmen.

SanofiAventis		Sanofi hat seit 1997 eine Reihe von Patenten (z.B. 1-PHENYLALKYL-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE ZUR BEHANDLUNG VON ALZHEIMERKRANKHEIT) angemeldet (Patente in Zusammenhang mit der mittlerweile gestoppten Entwicklung von Xaliproden).
Schwabe	EP000001056705A1 ; STABILE HYPERFORIN-SALZE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ZUR THERAPIE DER ALZHEIMERSCHEN KRANKHEIT; 1999	Darüber hinaus eine Vielzahl von aktuellen Patenten bezüglich der Herstellung von Ginkgo Biloba.
Serono	Patent Serono: EP000000326381B1 ; Verwendung von 6RF zur Diagnose von M. Alzheimer; 1989	Weiterentwicklung von Safinamid zusammen mit Merck, ansonsten keine einschlägigen Aktivitäten.
Teva	WO002007100583A3 ; PROPARGYLATED AMINOINDANS, PROCESSES FOR PREPARATION, AND USES THEREOF; 2007	Patente für Aminoindane und zu Rasagiline, das auch für die AK geprüft wird.
Torrey Pines Th.	US020070260058A1; Compounds and Uses Thereof in Modulating Amyloid Beta, 2007	NGX-267 in Phase II, diesbezügliche Patente.
Voyager	US020080214639A1 ; Leuprolide acetate and acetylcholinesterase inhibitors/NMDA receptor; 2007	Viele Patente betreffend Leuprolide.
Wyeth	1. EP000001807119A2 ; PET UND MAGNETRESONANZ ZUM SCREENING VON ALZHEIMER-THERAPEUTIKA ... ; 2005 2. WO002008131298A2; PREVENTION AND TREATMENT OF CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY; 2008 3. WO002007087151A3; COMBINATION OF ACHE INHIBITOR AND 5-HT6 ANTAGONIST FOR THE TREATMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION; 2007	Viele Patente zur Diagnostik und zur Pharmakotherapie, auch zum Thema Beta-Amyloid, sehr aktives Unternehmen, zum Teil Patente zusammen mit Elan.

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
AAB-001 (Bapineuzumab)	Wyeth & Elan (USA)	Passive anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase III (Recruiting)	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer%20Disease Drug News Perspect 2007, 20(6): 379. Gilman S et al., Neurology. 2005 May 10;64(9):1553-62. Hock C et al., Neuron. 2003 May 22;38(4):547-54. Pfeifer M et al., Science. 2002 Nov 15;298(5597):1379. Morgan D et al., Nature. 2000 Dec 21-28;408 (6815):982-5. DeMattos RB et al., PNA Sci U S A. 2001 Jul 17;98(15):8850-5. Bard F et al., Nat Med. 2000 Aug;6(8):916-9.		
AAB-002	Wyeth & Elan (USA)	Amyloid protein deposition inhibitor (monoclonal antibody)	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer%20Disease		
ABN-2401	Eisai/Bio Arctic	Passive anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.eisai.co.jp/enews/enews200741pdf.pdf		
ABT-089	Abbott Laboratories (USA)	Alpha-7 Neuronal Nicotinic Receptor (NNR) Agonist (targets the $\alpha 4\beta 2$ NNR subtype)	Alzheimer's disease; Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Phase II	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00555204?state1=NA%3AUS3AFL&rank=44 T. E. Wilens et al.; Biochem Pharmacology 74 (2007) 1092-1102. T. E. Wilens et al.; Biol Psychiatry. 2006 Jun 1;59 (11):1065-70. Rueter LE et al.; CNS Drug Rev. 2004 Summer;10(2):167-82. Bryan PD et al.; J Pharm Biomed Anal. (1999); 20 (1-2):49-63. Briggs CA, McKenna DG.; Neuropharmacology, 1998;37(9):1095-102. Prendergast MA; et al. Psychopharmacology (Berl). 1998;136(1):50-8. Decker MW et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 238(1):247-58. Sullivan JP et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997 Oct;283(1):235-46. Hui YH et al. J Chrom. B Biomed Sci Appl. 1997 Aug 1;695(2):337-47. Lin NH et al. J Med Chem. 1997 Jan 31;40(3):385-90.		
ABT-107	Neurosearch (Denmark) & Abbott Laboratories (USA)	Targets the $\alpha 7$ NNR subtype	Alzheimer's disease & Schizophrenia	Phase I	http://www.neurosearch.dk/Default.aspx?ID=1799		

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
ABT-239	Abbott Laboratories (USA)	H3 receptor antagonist	Cognition disorder; Alzheimer; Schizophrenia	Phase I	Fox GB et al., Inflamm Res. 2005 Apr;54 Suppl 1:S23-4. Zhang M et al., Brain Res. 2005 May 31;1045(1-2):142-9. Coward M et al., J Med Chem. 2005 Jan 13;48(1):38-55. Esbenshade TA et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005 Apr;313(1):165-75. Fox GB et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005 Apr;313(1):176-90.		
ABT-560	Neurosearch (Denmark) & Abbott Laboratories (USA)	Neuronal Nicotinic Receptor (NNR) agonist	Cognition disorder	Phase I	http://www.neurosearch.com/Default.aspx?ID=4 http://www.neurosearch.dk/Default.aspx?ID=1800		
ABT-834	Abbott Laboratories (USA)	H3 receptor antagonist	Cognition disorder	Phase I	www.abbott.com		
AC-3933 (Radequinil)	Dainippon Sumitomo Pharma, Otsuka (Japan)	Partial inverse agonist at benzodiazepine receptors	Dementia	Phase II	J Pharmacol (Japan), Vol. 88, No. Supplement 1, page 42 (2002) KURUMIYA S(Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Jpn)		
ACC-001+ QS21	Wyeth & Elan (USA)	Active anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase II (Recruiting)	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer		
ACC-002	Wyeth & Elan (USA)	Active anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.wyeth.com/research/projects		
ACI-01-Ab7	AC Immune (Switzerland); Genentech (USA)	Passive anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.acimmune.com/content/pdf/ACICompanyProfileJune08.pdf		
ACI-24	AC Immune (Switzerland)	Active anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase I/II (Combined)	http://www.acimmune.com/content/pdf/ACICompanyProfileJune08.pdf		
AD-01 & AD-02	Affiris GmbH (Austria)	Anti-Amyloid- β immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.affiris.com/english/home.htm GESENT's Workshop, July 2008 in Würzburg		
AL-108 & AL-208	Allon Therapeutics (Canada)	Tau kinase inhibitor; blocks A-Beta aggregation (Peptide: 8 amino acids)	Alzheimer's disease; Amnesic Mild Cognitive Impairment (AMCI)	Phase II	http://www.allontherapeutics.com/pd_development.htm Geerts H et al., Curr Opin Investig Drugs. 2008 Jul;9(7):800-11. Gozes I, Divinski I. Curr Alzheimer Res. 2007 Dec;4(5):507-9. Matsuoka Y et al., J Pharmacol Exp Ther. 2008 Apr;325(1):146-53. Blat D et al., J Med Chem. 2008 Jan 10;51(1):126-34. Zemlyak I et al., Peptides. 2007 Oct;28(10):2004-8.		

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
BGC-20-1259	BTG International Ltd. (UK)	Acetylcholinesterase and Serotonin reuptake inhibitor	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.btgplc.com/Products/197/BTGPipeline.html Neurodegenerative Diseases 8th International Conference, Salzburg 2007 (231); K.A. Maubach et al.
CAD-106	Novartis (Switzerland)	Anti-Amyloid- β immunotherapy (Peptide: 1-6 amino acids)	Alzheimer's disease	Phase II	ICAD 2008 (T128; S2-04-06); Beng Winblad et al.
CDD-0102	Cognitive Pharmaceut. (USA)	M1 muscarinic receptor agonist	Alzheimer's disease	Preclinical	ICAD 2008 (T505; P2-448); William S. Messer et al. Bachmann K et al.; Am J Ther. 2005 Jul-Aug;12(4):300-5. Messer WS; J Mol Neurosci. 2002 Aug-Oct;19(1-2):187-93. Messer WS et al.; Pharm Acta Helv. 2000 Mar;74(2-3):135-40.
CERE-110 (AAV-NGF)	Ceregene Inc. (USA)	Adeno-associated serotype 2 virus: expresses NGF protein	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.ceregene.com/pipeline.asp Bishop KM et al, Exp Neurol. 2008 Jun;211(2):574-84.
CHF-5074	Chiesi Farmaceuti (Italy)	Gamma secretase inhibitor	Alzheimer's disease	Preclinical	ICAD 2008 (T470; P2-233); Bruno P. Imbimbo et al. http://www.chiesigroup.com/2008/eng/ricerca_sviluppo/rd.html Imbimbo BP et al., J Pharmacol Exp Ther. 2007 Dec;323(3):822-30. Imbimbo Bp et al., Pharmacol Res. 2007 Apr;55(4):318-28.
CNI-1493	Uni. Marburg; Prof. Dodel	A-Beta production inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery/ Preclinical	ICAD 2006 (P1-100); Michael Bachler et al. Bacher M et al., J Exp Med 2008 Jul 7;205(7):1593-9.
CX-717 (AMPAKINES)	Cortex Pharmaceuticals (USA)	AMPA receptor agonist	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.cortexpharm.com/prodpipe/index.html Roberto Scatena et al., Exp. Op. Inv. Drugs, January 2007, Vol. 16, No. 1, Pages 59-72
CX-1739	Cortex Pharmaceuticals (USA)	Undisclosed	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.cortexpharm.com/prodpipe/index.html
Debio 9902 SR (ZT-1)	Debiopharm (Switzerland)	Acetylcholinesterase inhibitor (as quinolizidine alkaloid)	Alzheimer's disease	Phase II	ICAD 2006 (P4-366); Emmanuel Tamches et al. http://www.debiopharm.com/products/pipeline/debio-9902-sr.html Ma X, Tan C et al., J Ethnopharmacol. 2007 Aug 15;113(1):15-34. Zhang HY et al., Trends Pharmacol Sci. 2006 Dec 1;27(12):619-25. Wang R et al., Acta Pharmacol Sin. 2006 Jan 1;27(1):1-26.

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
					Zhang HY et al., Neurosci Lett. 2004 Apr 22;360(1-2):21-4.		
					Jiang H et al., Curr Med Chem. 2003 Nov ;10(21):2231-52.		
					Zhang HY et al., Neurosci Lett. 2002 Jan 14;317(3):143-6.		
					Xiao XQ et al., J Neurosci Res. 2002 Jan 1;67(1):30-6.		
					Gordon RK et al., J Appl Toxicol. 2001 Dec;21 Suppl 1:S47-51.		
					Zhou J et al., Neurosci Lett. 2001 Jun 22;306(1-2):53-6.		
					Wang R et al., Eur J Pharmacol. 2001 Jun 15;421(3):149-56.		
					Zhang JM, Hu GY. Neuroscience. 2001;105 (3):663-9.		
					Camps P et al., J Med Chem. 2000 Nov 30;43(24):4657-66.		
					Xiao XQ et al., J Neurosci Res. 2000 Sep 1;61(5):564-9.		
					Xiao XQ et al., Neurosci Lett. 2000 Jun 9;286(3):155-8.		
					Bai DL et al., Curr Med Chem. 2000 Mar;7(3):355-74.		
					Ye JW et al., J Pharmacol Exp Ther. 1999 Feb;288(2):814-9.		
					Cheng DH et al., Pharmacol Biochem Behav 1998 Jun;60(2):377-86.		
					Raves ML et al., Nat Struct Biol. 1997 Jan;4(1):57-63.		
					Zhi QX, Yi FH, XI CT. Neuroreport. 1995 Nov 13;6(16):2221-4.		
					Ashani Y et al., Mol Pharmacol. 1994 Mar;45(3):555-60.		
					Geib SJ et al., Acta Crystallogr C. 1991 Apr 15;47(Pt 4):824-7.		
Dimebon	Medivation (USA)	Acetylcholinesterase and NMDA receptor inhibitor (antagonist to H1- histamine receptor)	Mild-to-moderate Alzheimer's Disease	Phase III	Wu J, Li Q, Bezprozvanny I. Mol Neurodegener. 2008 Oct 21;3:15.		
					Gura T. Nat Med. 2008 Sep;14(9):894.		
					O'Brien JT. Lancet Neurol. 2008 Sep;7(9):768-9.		
					Doody RS et al., Lancet. 2008 Jul 19;372(9634):207-15.		
					Burns A, Jacoby R. Lancet. 2008 Jul 19;372(9634):179-80.		
					Van Marum RJ. Fundam Clin Pharmacol. 2008 Jun;22(3):265-74.		
					Grigorev VV et al., Bull Exp Biol Med. 2003 Nov;136(5):474-7.		
					Bachurin SO et al., Ann N Y Acad Sci. 2003 May;993:334-44.		
					Lermontova NN et al., Bull Exp Biol Med. 2001 Nov;132(5):1079-83.		
					Bachurin S et al., Ann N Y Acad Sci. 2001 Jun;939:425-35.		
					Lermontova NN et al., Bull Exp Biol Med. 2000 Jun;129(6):544-6.		
					Galenko Iaroshevskii PA et al., Biull Eksp Biol Med. 1997 Jul;124(7):81-5.		
					Galenko-Iaroshevskii PA et al., Biull Eksp Biol Med. 1996 Dec;122(12):642-4.		

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
					Galenko-Iaroshevskii PA et al., Biull Eksp Biol Med. 1996 May;121(5):506-8.		
					Poliashova TI. Biull Eksp Biol Med. 1995 Apr;119(4):375-7.		
					Gankina EM et al., Eksp Klin Farmakol. 1993 Jan-Feb;56(1):22-4.		
					Kiseleva EE et al., Farmakol Toksikol. 1990 May-Jun;53(3):22-4.		
					Shadurskaia SK et al., Biull Eksp Biol Med. 1986 Jun;101(6):700-2.		
					Proinova VA et al., Farmakol Toksikol. 1985 Nov-Dec;48(6):89-93.		
					Golubeva MI et al., Farmakol Toksikol. 1985 May-Jun;48(3):114-9.		
					Galenko-Iaroshevskii PA et al., Farmakol Toksikol. 1984 May-Jun;47(3):75-8.		
					Shadurskii KS et al., Farmakol Toksikol. 1983 Sep-Oct;46(5):90-2.		
					Matveeva IA. Farmakol Toksikol. 1983 Jul-Aug;46(4):27-9.		
Dp-460	D-Pharm Ltd (Israel)	selective modulator of copper and zinc homeostasis in the vicinity of cell membranes	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.dpharm.com/pipeline.asp		
E-2012	Eisai Co. Ltd. (USA)	Gamma-secretase modulator	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.eisai.co.jp/enews/enews200616.html		
EHT-0202	ExonHit (France)	Redirects the processing of the Amyloid Precursor Protein (APP) towards the α -secretase pathway	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.exonhit.com/index.php?page=58 ICAD 2008 (T168; O3-05-02); Laurent Desire et al.		
EHT-206	Exonhit (France)	Undisclosed	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.exonhit.com/index.php?page=58		
ELND-005 (AZD-103)	Transition Therapeutics (Canada) & Elan (USA)	Beta Amyloid deposition inhibitor	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.transitiontherapeutics.com/technology/alzheimers.php www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00568776?term=elnd-005&rank=1 Griffith HR et al., NMR Biomed. 2007 Dec;20(8):709-16. Fenili D et al., J Mol Med. 2007 Jun;85(6):603-11. Townsend M et al., Ann Neurol. 2006 Dec;60(6):668-76.		
Evp-6124	EnVivo Pharmaceuticals Inc.	Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit stimulator	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.envivopharma.com/template/5_5_1.html http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Evp-6124		

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
Evp-0334	EnVivo Pharmaceuticals (USA)	Histone deacetylase inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	http://www.envivopharma.com/template/5_5_1.html
EVT-101	Evotec (Germany)	Antagonist of NR2B subunit containing NMDA receptors	Alzheimer's disease; pain	Phase II (Start 2008/09)	http://www.evotec.com/en/our_pipeline/index.aspx
EVT-103	Evotec (Germany)	Antagonist of NR2B subunit containing NMDA receptors	Alzheimer's disease; pain	Preclinical	http://www.evotec.com/en/our_pipeline/index.aspx
Exebryl-1	Proteo Tech Inc. (USA)	Beta-Amyloid Protein deposition inhibitor	Alzheimer's disease	Phase I (Start 2008)	http://www.proteotech.com/pipeline/pipeline_overview.html ICAD 2008 (T463; P2-310); Alan D. Snow et al.
Gammagard [Immune Globulin Intravenous (IGIV)]	Baxter Bioscience & National Institutes of Health & Weill Medical College of Cornell Uni.	Passive anti-Amyloid-beta immunotherapy	Mild-to moderate Alzheimer's disease	Phase III (Start 2009)	http://www.baxter.com/about_baxter/news_room/news_releases/2008/09_22_08_alzheimers_phase_iii_trial.html Szabo P et al., Autoimmun Rev. 2008 Jun;7(6):415-20. Devi G et al., J Am Geriatr Soc. 2008 Apr;56(4):772-4. Relkin NR et al., Neurobiol Aging. 2008 Feb 20. Choe L et al., Proteomics. 2007 Oct;7(20):3651-60. Solomon B. et al., Drugs Today (Barc). 2007 May;43(5):333-42. Banks WA et al., Exp Neurol. 2007 Aug;206(2):248-56. Solomon B. Curr Opin Mol Ther. 2007 Feb;9(1):79-85. Weksler ME et al., Immunol Rev. 2005 Jun 1;205:244-56. Fillit H. Lancet Neurol. 2004 Dec;3(12):704. Dodel RC et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1472-4. Hack CE, J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1374-5. Du Y et al., Brain. 2003 Sep 1;126 (Pt 9):1935-9. Orgogozo JM et al., Neurology. 2003 Jul 8;61(1):46-54. Hock C et al., Neuron. 2003 May 22;38(4):547-54. Dodart JC et al., Nat Neurosci. 2002 May 1;5(5):452-7. DeMattos RB et al., Proc Natl Acad Sci, 2001 Jul 17;98(15):8850-5. Dodel R et al., Ann Neurol. 2002 Aug;52(2):253-6.

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
Glutaminyl Cyclase Inhibitor (QC)	Probiodrug (Germany)	Glutaminyl Cyclase is an enzyme catalyzing the formation of pyroglutamic peptides or proteins from an N-terminal glutamine residue	Alzheimer's disease and cardiovascular indications	Preclinical	http://www.probiodrug.de/index.php?id=15 Schilling St et al., Nature Medicine, 2008, 14, 1106-1111. Cynis H et al., Biochem. 2008, 47, 7405-7413. Schilling S et al., J. Neurochemistry 2008, 106, 12325-12336. Holger Cynis et al., Biochemistry 2008, 47, 7405-7413. Holger Cynis et al., J Mol Biol 2008, 379, 966-980. Vivian Hook et al., Biological Chemistry 2008, 389, 993-1006. Stephan Schilling et al., Biological Chemistry 2008, 389, 983-991. Stephan Schilling et al., Biochemistry 2007, 46, 10921-10930. Cynis, H. et al., Biochim Biophys Acta - Proteins and Proteomics 2006 (1764) 1618-1625. Stephan Schilling et al., Biochemistry 2006, 45 (41) 12393-12399. Cynis, H. et al., Biochim Biophys Acta - Proteins and Proteomics 2006 (1764) 1618-1625. Buchholz M et al., J. Med. Chem. 2006, 49 (2) 664-677.
GSI-136	Wyeth Research (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer
GSI-953	Wyeth Research (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease	Phase I (Recruiting)	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer ICAD 2008 (T781; P4-366); Glen Frick et al.
GSK-189254	GlaxoSmithKline (UK)	H3 receptor antagonist	Dementia	Phase I	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer%20Disease Medhurst SJ et al., Pain. 2008 Aug 15;138(1):61-9. Medhurst AD et al., J Pharmacol Exp Ther. 2007 Jun;321(3):1032-45.
GSK-742457	GlaxoSmithKline (UK)	5-HT6 receptor antagonist	Dementia	Phase II	http://www.gsk.com/investors/product_pipeline/docs/gsk-pipeline-feb08.pdf Upton N et al., Neurotherapeutics. 2008 Jul;5(3):458-69.
GSK-239512	GlaxoSmithKline (UK)	H3 receptor antagonist	Dementia	Phase I	http://www.gsk.com/investors/product_pipeline/docs/gsk-pipeline-feb08.pdf

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
Ketasyn (Axona; AC-1202)	Accera Pharma (USA)	Ketasyn is converted by the liver into ketone bodies, which provide an efficient alternative fuel for brain cells. Ketone bodies are naturally occurring compounds that are produced mainly by the liver from fatty acids during periods of extended fasting.	Age associated memory impairment	Available 2009	http://www.accerapharma.com/22/news.html Axona will be a specially formulated medical food indicated for the clinical dietary management of the metabolic processes associated with mild-to-moderate Alzheimer's Disease		
Lecozotan SR (SRA-333)	Wyeth (USA)	Selective serotonin (5HT1A) receptor antagonist	Mild to moderate dementia of the Alzheimer's type	Phase II & III	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer J Pharmacol Exp Ther. 2005 Sep;314 (3):1274-89. Epub 2005 Jun 10. Raje S et al., Clin Pharmacol Ther. 2008 Jan;83(1):86-96. Schechter LE et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005 Sep;314(3):1274-89. Childers WE Jr. et al., J Med Chem. 2005 May 19;48(10):3467-70.		
Leuprolide Acetate	Voyager Pharm. (USA)	GNRH agonist	Alzheimer's disease	Phase II	www.medicalnewstoday.com/articles/43507.php Casadesus G et al., Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004 Aug ;3(4):281-5. Welsh JS. Clin Med Res. 2008 May;6(1):1-2. Webber KM et al., Clin Med Res. 2007 Oct;5(3):177-83. Casadesus G et al., Drugs R D. 2006;7(3):187-93. Casadesus G et al., Biochim Biophys Acta. 2006 Apr;1762(4):447-52. Casadesus G et al., Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004 Aug ;3(4):281-5. Bowen RL et al., J Biol Chem. 2004 May 7;279(19):20539-45. Bowen RL et al., J Neurosci Res. 2002 Nov 1;70(3):514-8. Short RA et al., Mayo Clin Proc. 2001 Sep;76(9):906-9. Bowen RL et al., J Neuroendocrinol. 2000 Apr;12(4):351-4.		
LX-6171	Lexicon Pharm. (USA)	Inhibits a membrane protein expressed exclusively in CNS (synaptic & presynaptic membranes of glutamatergic neurons)	Cognitive Disorders (e.g. schizophrenia Alzheimer's disease, vascular dementia)	Phase II	http://www.lexpharma.com/pipeline/lx6171.html		

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
LY-450139	Eli Lilly/Elan (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease	Phase III	Siemers ER et al., Clin Neuropharmacol. 2007 November/December ; 30(6):317-325. Fleisher A et al., Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia: Abstract HT-005. Presented June 11, 2007. Siemers ER et al., Neurology. 2006 Feb 28;66 (4):602-4. Siemers E et al., Clin Neuropharmacol. 2005 May-Jun;28(3):126-32. Gitter BD et al., Neurobiol Aging 2004;25(suppl 2):S571. May PC et al., Neurobiol Aging 2004;25 (suppl 25):S65. Ness DK et al., Neurobiol Aging 2004;25(suppl 2):S238. Wong GT et al., J Biol Chem. 2004 Mar 26;279 (13):12876-82. Ikeuchi T, Sisodia SS. J Biol Chem. 2003 Mar 7;278(10):7751- 4. Hardy J, Selkoe DJ. Science. 2002;July 19 297(5580):353-6. Marambaud P et al., EMBO J. 2002 Apr 15;21(8):1948-56. Allman D et al., Cell. 2002 Apr;109 Suppl:S1-11. Ni CY et al., Science. 2001 Dec 7;294(5549):2179-81. Doerfler P et al., Proc Natl Acad Sci. 2001 Jul 31;98 (16):9312-7. Hadland BK et al., Proc Natl Acad Sci. 2001 Jun 19;98(13):7487-91. Artavanis-Tsakonas S et al., Science. 1999 Apr 30;284(5415):770-6. De Strooper B et al., Nature. 1999 Apr 8;398(6727):518-22. Greenwald I. Genes Dev. 1998 Jun 15;12(12):1751-62. Conlon RA et al., Development 1995 May;121(5):1533-45.
LY-451395	Eli Lilly (USA)	AMPA receptor agonist	Alzheimer's disease	Phase II	Jones N. et al., Neuropsychopharmacology. 2008 Jun;33(7):1713-23. Chappell A.S. et al., Neurology 2007;68:1008-1012 Jhee SS et al., J Clin Pharmacol. 2006 Apr;46(4):424-32. Zmijewski M et al., Drug Metab Dispos. 2006 Jun;34(6):925-31. Bayés M et al., Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2003 Jul-Aug;25(6):483-506.
LY-2062430 (humanised m266)	Lilly Pharma	Anti-Amyloid-β immunotherapy	Mild to moderate Alzheimer's disease	Phase II (Phase III 2009)	http://newsroom.lilly.com/releaseDetail.cfm?ReleaseID=325343
MDA-200C	Media Therapeutics Ltd. (USA)	Cell-based therapy platform	Alzheimer's disease	Discovery	http://www.mediatherapeutics.com/en/therapeutic_pipeline/

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
MEM-1003	Memory Pharmaceuticals (USA)	Calcium channel blocker (L-type)	Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment, Vascular dementia	Phase II	www.memorypharma.com/p_MEM1003.html Rose GM et al., Neurobiol Aging. 2006 Apr 16. Lowe D et al., ICAD 2006, abstract P4-437, Madrid. Nomura I et al., Neurosci Lett. 2005 Dec 31;391(1-2):1-6. Moosmang S et al., J Neurosci. 2005 Oct 26;25(43):9883-92. Yagami T et al., Biochem Pharmacol. 2004 Mar 15;67 (6):1153-65. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Cochrane Database Syst Rev 2002;(3): CD000147. Fritze J, Walden J. J Neural Transm Suppl. 1995;46:439-53. Kazda S, Towart R. Acta Neurochir (Wien). 1982;63(1-4):259-65
MEM-1414	Memory Pharmaceuticals (USA)	Phosphodiesterase type 4 inhibitor (PDE-4)	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.memorypharma.com/pipe.html
MEM-1917	Memory Pharmaceuticals (USA)	Phosphodiesterase type 4 inhibitor (PDE-4)	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.memorypharma.com/pipe.html
MEM-68626	Memory Pharmaceuticals (USA)	5-HT6 receptor antagonist	Alzheimer's disease, Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia (CIAS)	Preclinical	http://www.memorypharma.com/p_MEM68626.html http://www.lifesciencesworld.com/life-science-news/ view/77626?page=9
MGlur5 PAM	Merz Pharmaceuticals (Germany)	Metabotropic glutamate receptor 5 antagonist	Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia (CIAS)	Discovery/ Preclinical	GESENT's Workshop, July 2008, Würzburg
MK-0249	Merck (USA)	5-HT6 Modulator	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.merck.com/finance/pipeline.swf http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/ NCT00420420?term=mk-0249&rank=3
MK-0752	Merck Research Lab. (USA)	Gamma-secretase inhibitor	Alzheimer's disease	Phase I	ICAD 2006 (O4-03-02); Laura B. Rosen et al. Olson RE. & Albright CF. Curr Top Med Chem. 2008;8(1):17-33

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
Memogain (Gln 1062)	Galantos Pharma (Germany)	Prodrug of Galantamine; is pharmacologically inactive and exhibits much improved (> 15x) brain penetration. The galantamine activity is liberated after cleavage in the brain.	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.galantos.com/index.php/en/Products? PHPSESSID=8161515dec0a421fed1129c42eb27121
MND-21 (Ethyl icosapentate)	Mochida Pharmaceuticals Ltd. (Japan)	Platelet aggregation antagonist; Antihyperlipidemic agent	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.mochida.co.jp/english/business/index.html
MRZ-8456 & MRZ-8676 & -9583	Merz (Germany)	β -amyloid aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	Personal message of Merz (Prof. Riederer)
MRZ-99030	Merz (Germany)	β -amyloid aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	GESENT's Workshop, July 2008, Würzburg
nAChR APL	Galantos Pharma (Germany)	Nicotinic acetylcholinesterase rec. APL (allosteric potentiating ligand)	Alzheimer's disease	Discovery	http://www.galantos.com/index.php/en/Products? PHPSESSID=8161515dec0a421fed1129c42eb27121
NGX-267	TorreyPines Therapeutics (USA)	M1 Muscarinic agonist alpha-secretase activator	Alzheimer's disease and Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia (CIAS)	Phase II	http://www.torreypinestherapeutics.com/page.php?page_id=71
N-Phenylamine (B4D3)	Max Planck Institut Hamburg Prof. Mandelkow	Tau aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	Pickhardt M et al., Curr Alzheimer Res. 2007 Sep;4(4):397-402. GESENT's Workshop, July 2008, Würzburg
NP-031112 (NP-12) (Thiadiazolidine derivates)	Neuropharma (Spain)	Non competitive GSK-3 inhibitor	Neurodegenerative disease & Alzheimer disease	Phase I	http://www.zeltia.com/media/docs/sklrlrhyx.pdf Garcia-Palomero e. et al., Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):153-6. Rosario et al., J of Neuroscience, May 23, 2007 • 27(21):5766–5776
NP-61 (NP-0361)	Neuropharma (Spain)	Beta-amyloid modulator; Double activity on the formation & aggregation of the A β peptides as well as an inhibitor of the acetylcholinesterase (AChE)	Alzheimer's disease	Phase I	www.noscira.com/investigacion.cfm?mS=228 Neurodegenerative Diseases 8th Int. Conference, Salzburg 2007 (297); E: garcia-palomero et al. García-Palomero E. et al., Neurodegener Dis. 2008;5(3-4):153-6.

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature
NP-103	Neuropharma (Spain)	GSK-3 inhibitor	Alzheimer's disease	Preclinical	www.noscira.com/investigacion.cfm?mS=228
NP-17	Neuropharma (Spain)	Neuroprotector	Alzheimer's disease	Preclinical	www.noscira.com/investigacion.cfm?mS=228
NP-901	Neuropharma (Spain)	Trophic factor	Alzheimer's disease	Preclinical	www.noscira.com/investigacion.cfm?mS=228 ICAD 2008 (P2-402); Miguel Medina et al.
NsG-0202	NsGene A/S (Denmark)	Consists of an implantable encapsulated cell biodelivery device that secretes nerve growth factor (NGF).	Alzheimer's disease	Phase I	http://nsgene.dk/NsGene-5.aspx?M=News&PID=15&NewsID=36
PAM-3573	Merz (Germany)	β -amyloid aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	Personal message (Prof. Riederer)
PAZ-417	Wyeth (USA)	Plasminogen activator inhibitor	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer%20Disease . Jacobsen JS et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 16. Jacobsen JS et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 24;105(25):8754-9. Sankaranarayanan S et al., J Pharmacol Exp Ther. 2008 Mar;324(3):957-69. Zhao J, Pei G. Cell Res. 2008 Aug;18(8):803-4. Zorio E et al., Curr Med Chem. 2008;15(9):923-9. Li Q et al., Cell Transplant. 2008;17(4):397-408. Miners JS et al., Brain Pathol. 2008 Apr;18(2):240-52. Belinson H et al., J Neurosci. 2008 Apr 30;28(18):4690-701. Hussain I et al., J Neurochem. 2007 Feb;100(3):802-9. Cacquevel M et al., Neurobiol Dis. 2007 Aug;27(2):164-73. Lee JY et al., Neurosci Lett. 2007 Aug 9;423(1):82-7. Farris W et al., Am J Pathol. 2007 Jul;171(1):241-51. Hemming ML et al., PLoS Med. 2007 Aug;4(8):e262. Crameri A et al., EMBO J. 2006 Jan 25;25(2):432-43. Higgins PJ. J Biomed Biotechnol. 2006;2006(3):15792. Park JH et al., J Neurosci. 2006 Dec 20;26(51):13279-86. Yin KJ et al., J Neurosci. 2006 Oct 25;26(43):10939-48.

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
					Abrahamson EE et al., Exp Neurol. 2006 Feb;197(2):437-50.		
					Sadowski MJ et al., Proc Natl Acad Sci U S A.		
					2006 Dec 5;103(49):18787-92.		
					Maynard CJ et al., Int J Exp Pathol. 2005 Jun;86(3):147-59.		
					Nagai T et al., J Neurochem. 2005 Jun;93(5):1272-9.		
					Yamamoto M et al., Am J Pathol. 2005 May;166(5):1475-85.		
					Velliquette RA et al., J Neurosci. 2005 Nov 23;25(47):10874-83.		
					Erratum in: J Neurosci. 2006 Feb 15;26(7):2140-2.		
					Barten DM et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005 Feb;312(2):635-43.		
					Kranenburg O et al., Neuroscience. 2005;131(4):877-86.		
					Eckman EA, Eckman CB. Biochem Soc Trans. 2005		
					Nov;33(Pt 5):1101-5.		
					Kranenburg O et al., Mol Cell Neurosci. 2005 Mar;28(3):496-508.		
					Melchor JP et al., J Neurosci. 2003 Oct 1;23(26):8867-71.		
					Melchor JP et al., J Mol Neurosci. 2003;20(3):287-9.		
					Clarimón J et al., J Neurol. 2003 Aug;250(8):956-61.		
					Cirrito JR et al., J Neurosci. 2003 Oct 1;23(26):8844-53.		
					Guénette SY. Neuromolecular Med. 2003;4(3):147-60.		
					Korchazhkina OV et al., J Alzheimers Dis. 2002 Oct;4(5):357-67.		
					Mukherjee A, Hersh LB. J Alzheimers Dis. 2002 Oct;4(5):341-8.		
					Fukami S et al., Neurosci Res. 2002 May;43(1):39-56.		
					Salles FJ, Strickland S. J Neurosci. 2002 Mar 15;22(6):2125-34.		
					Walsh DM et al., Nature. 2002 Apr 4;416(6880):535-9.		
					Kawarabayashi T et al., J Neurosci. 2001 Jan 15;21(2):372-81.		
					Vehmas AK et al., DNA Cell Biol. 2001 Nov;20(11):713-21.		
					Exley C, Korchazhkina OV. Neuroreport.		
					2001 Sep 17;12(13):2967-70.		
					Arendash GW et al., DNA Cell Biol. 2001 Nov;20(11):737-44.		
					Tucker HM et al., J Neurosci. 2000 Jun 1;20(11):3937-46.		
					Tucker HM et al., J Neurochem. 2000 Nov;75(5):2172-7.		
					Ledesma MD et al., EMBO Rep. 2000 Dec;1(6):530-5.		
					Van Nostrand WE, Porter M. Biochemistry. 1999		
					Aug 31;38(35):11570-6.		
					Endo A et al., Neurosci Res. 1999 Jan;33(1):1-8.		

Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature		
PBT-2 (Clioquinol)	Prana Biotechnology Ltd. (Australia)	Acts as an ionophore; inhibits oligomer formation, disaggregates plaques, neutralizes A β toxicity	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.pranabio.com/img/pipeline_0601.gif Reikin NR. Lancet Neurol. 2008 Sep;7(9):762-3. Lanfelt L. et al., Lancet Neurol. 2008 Sep;7(9):779-86. Iwata N. Nippon Yakurigaku Zasshi. 2008 Mar;131(3):223. Sampson E. et al., Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD005380. Price KA. et al., Recent Patents CNS Drug Discov. 2007 Nov;2(3):180-7. Caragounis A et al., Biochem J. 2007 Nov 1;407(3):435-50. Smith DG et al., Biochim Biophys Acta. 2007 Aug;1768(8):1976-90. Ferreda E. et al., Neurotoxicology. 2007 May;28(3):445-9. Schäfer S. et al., J Mol Med. 2007 Apr;85(4):405-13. Crouch PJ. Et al., Drug News Perspect. 2006 Oct;19(8):469-74. Domingo JL. J Alzheimers Dis. 2006 Nov;10(2-3):331-41. Moret V. et al., Bioorg Med Chem Lett. 2006 Jun 15;16(12):3298-301. Ibach B et al., Pharmacopsychiatry 2005; 38: 178-179. Guay DR. Consult Pharm. 2004 Jul;19(7):637-8. Opazo C. et al., Aging Cell. 2006 Feb;5(1):69-79. Doraiswamy PM, Xiong GL. Expert Opin Pharmacother. 2006 Jan;7(1):1-10. Ibach B et al., Pharmacopsychiatry 2005; 38: 178-179. Ibach B et al., Pharmacopsychiatry 2005 Jul;38(4):178-9. Raman B et al., J Biol Chem. 2005 Apr 22;280(16):16157-62. Huckle R. Curr Opin Investig Drugs. 2005 Jan;6(1):99-107. Guay DR. Consult Pharm. 2004 Jul;19(7):637-8. Mc Carthy AM. Chem Biol. 2004 Nov;11(11):1473-4. Treiber C et al., J Biol Chem. 2004 Dec 10;279(50):51958-64. Di Vaira M et al., Inorg Chem. 2004 Jun 28;43(13):3795-7. Ritchie CW et al., Arch Neurol. 2003 Dec;60(12):1685-91. Erratum in: Arch Neurol. 2004 May;61(5):776. Rosenberg RN. Arch Neurol. 2003 Dec;60(12):1678-9. Bush AI. Trends Neurosci. 2003 Apr;26(4):207-14. Regland B et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2001 Nov-Dec;12(6):408-14. Cherny RA et al., Neuron. 2001 Jun;30(3):665-76.		

					Treiber C et al., J Biol Chem. 2004 Dec 10; 279(50):51958-51964.
					Ritchie CW et al., Expert Opin Investig Drugs.
					2004 Dec ;13(12):1585-92.
					Atamna H, Frey WH.
					Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jul 27; 101(30):11153-8.
					Di Vaira M et al.,
					Inorg Chem. 2004 Jun 28 ; 43(13):3795-7.
					Ritchie CW et al.,
					Arch Neurol. 2003 Dec;60(12):1685-91.
					Rosenberg RN.
					Arch Neurol. 2003 Dec;60(12):1678-9.
					Regland B et al.,
					Dement Geriatr Cogn Disord. 2001 Nov-Dec;12(6):408-14.
					Cherny RA et al., Neuron. 2001 Jun ; 30(3):665-76.
					Multhaup G et al., Science. 1996 Mar 8;271(5254):1406-9.
					Bush AI et al., Science. 1994 Sep 2;265(5177):1464-7.
					Bush AI et al., J Biol Chem. 1993 Aug 5;268(22):16109-12.
PeptiClere	Proteo Tech Inc.	(12- and 13-mers) derived from globular domain regions of various laminin A chains, which binds to the beta-amyloid protein	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.proteotech.com/pipeline/pipeline_overview.html
PF-4494700 (TTP-488)	Trans Tech Pharma & Pfizer (licensed to Pfizer)	Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts	Alzheimer's disease	Phase II	http://media.pfizer.com/files/research/pipeline/2008_0930/pipeline_2008_0930.pdf
PF-4360365	Pfizer (USA)	Anti-Amyloid-β immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase I	http://media.pfizer.com/files/research/pipeline/2008_0930/pipeline_2008_0930.pdf Alzheimer's & Dementia, Volume 4, Issue 4, Pages T472-T473
Phenylthiazolyl hydrazide (BSc3094)	Max Planck Institut Hamburg Prof. Mandelkow	Tau aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	Pickhardt M et al., Biochemistry. 2007 Sep 4;46(35):10016-23. GESENT's Workshop, July 2008, Würzburg
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature

Pioglitazone (Actos)	Takeda Pharmaceutical (Japan)	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist (PPAR-Gamma)	Alzheimer's disease	Phase II	Approved for the treatment of type-2 diabetes mellitus. ICAD 2006 (P2-408); david S. Geldmacher et al. Sato T. et al., Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2008 Jul;45(4):428-33. Grommes C. et al., Mol Pharmacol. 2006 Nov;70(5):1524-33. Galea E. et al., Diabetologia. 2006 Sep;49(9):2153-61. Heneka MT. Et al., Brain. 2005 Jun;128(Pt 6):1442-53. Yan Q. et al., J Neurosci. 2003 Aug 20;23(20):7504-9.	
PN-401	Wellstat Therapeutics (USA)	Prodrug of the nucleoside uridine	Alzheimer's, Huntington's, Parkinson's disease	Phase I	http://www.wellstat.com/Therapeutics/theraindex.html Alzheimer's and Dementia, Volume 1, Issue 1, Pages 68-68 Pharmacological Treatments / 1 (Suppl 1) (2005), page 68 Saydoff JA. et al., Neurobiol Dis. 2006 Dec;24(3):455-65. Doroshov JH. et al., Invest New Drugs. 2006 Nov;24(6):537-42. Garcia RA. Et al., Brain Res. 2005 Dec 20;1066(1-2):164-71. Saif MW. & Von Borstel L. Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Jul;58(1):136-42. Saydoff JA. et al., Brain Res. 2003 Dec 19;994(1):44-54. Hidalgo M. et al., J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1):167-77. Kelsen DP. et al., J Clin Oncol. 1997 Apr;15(4):1511-7.	
PRX-03140	Epix Pharmaceuticals (USA)	Selective agonist of a serotonin 5-HT-4 receptor	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.epixpharma.com/products/prx-03140.asp Shachem S. 10th International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD) July 14-20, 2006; Madrid, Spain. Granholm AE et al., Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2005. Lezoualc'h F et al., Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2005. Mohler EG et al., Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2005. Bockaert J et al., Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004 Feb 1;3(1):39-51. Dwolatzky T et al., BMC Geriatr. 2003 Nov 2;3:4. Moser PC et al., J Pharmacol Exp Ther. 2002 Aug 1;302(2):731-41.	
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature	

					Lamirault L, Simon H. Neuropharmacology. 2001 Dec 1 ; 41(7):844-53.
					Matsumoto M et al., J Pharmacol Exp Ther. 2001 Mar 1;296 (3):676-82.
					Consolo S et al., Neuroreport. 1994 Jun 2;5(10):1230- 2.
					Buschke H, Fuld PA. Neurology. 1974 Nov 1;24(11):1019-25.
PRX-07034	Epix Pharmaceuticals (USA)	Selective antagonist of a specific GPCR, 5-HT-6 receptor	Alzheimer's disease Cognitive disorder	Phase I	http://www.epixpharma.com/products/prx-07034.asp Fone KC. Neuropharmacology. 2008 Jul 4. Halford JC. Et al., Drugs. 2007;67(1):27-55.
PX-106	Pharmexa/Lundbeck	Passive anti-Amyloid-beta immunotherapy	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.pharmexa.com/cms/site.aspx?p=64
R-1450	Roche (Switzerland)	Anti-Amyloid-β immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase I	http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00531804?term=roche+alzheimer&rank=1 Roche sent us the infos!
R-3487 (MEM-3454)	Roche & Memory Pharm. (USA)	Agonist of the nicotinic alpha-7 receptor subunit	Alzheimer's disease; Cognitive Impairment Associated with Schizophrenia (CIAS)	Phase IIa	http://www.memorypharma.com/pipe.html Roche sent us the infos! Mazurov A. et al., Curr Med Chem. 2006;13(13):1567-84.
R-4996 (MEM-63908)	Roche & Memory Pharm. (USA)	Agonist of the nicotinic alpha-7 receptor subunit	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.memorypharma.com/p_MEM63908.html Roche sent us the infos!
REMBER (Methylthioninium Chloride)	TauRX (United Kingdom)	Tau Aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Phase II	ICAD 2008 (T167; 03-04-07); Claude M. Wischik et al.
Rhodanine (bb14)	Max Planck Institut Hamburg Prof. Mandelkow	Tau aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	Bulic B et al., Angew Chem Int Ed Engl. 2007;46(48):9215-9. GESENT's Workshop, July 2008, Würzburg
Rosiglitazone XR (Avandia®)	GlaxoSmithKline (UK)	Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) gamma agonist	Alzheimer's disease	Phase III	Indicated for the treatment of Type-2 Diabetes mellitus! http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00490568?term=Rosiglitazone+alzheimer&recr=Open&rank=1 ICAD 2006 (P2-397); Marina E. Zvartau-Hind et al. Risner ME. et al., Pharmacogenomics J. 2006 Jul-Aug;6(4):246-54.
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature

					Pedersen WA. et al., Exp Neurol. 2006 Jun;199(2):265-73.
					Bubber P. et al., Ann Neurol. 2005 May;57(5):695- 703.
					Arvanitakis Z. et al., Arch Neurol. 2004 May;61 (5):661-6.
					Ho L. et al., FASEB J. 2004 May;18(7):902-4.
					Watson GS, Craft S. CNS Drugs. 2003;17(1):27-45.
					Gibson GE et al., Ann Neurol. 2000 Sep;48(3):297-303.
					Leibson CL et al., Am J Epidemiol. 1997 Feb 15;145(4):301-8.
SAM-315	Wyeth (USA)	5-HT6 receptor antagonist	Alzheimer's disease,	Phase I	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer
SAM-531	Wyeth (USA)	5-HT6 receptor antagonist	Alzheimer's disease	Phase-II	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer
SDGI-T200801	Bioalvo Company (Portugal)	Tau aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Discovery	http://www.bioalvo.com/swf/RD/PipelineChart.html
SDGI-T200801	Bioalvo Company (Portugal)	Tau aggregation inhibitor; Beta amyloid modulator	Alzheimer's disease	Discovery	http://www.bioalvo.com/swf/RD/PipelineChart.html
SGS-518	Saegis Pharmaceuticals (USA)	Antagonist for the 5-HT6 subtype of the serotonin receptor	Cognitive impairment associated with schizophrenia	Phase II	www.saegispharmaceuticals.com
SGS-742	Saegis Pharmaceuticals & Novartis AG (USA)	GABA-B receptor agonist	Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment	Phase II	Current in Pharmacology 2006, 6:37-43 (chem. formel); GABA-B receptor: a site of therapeutic benefit Bullock R. Curr Opin Investig Drugs. 2005 Jan;6(1):108-13. Foerstl W et al., Biochem Pharmacol. 2004 Oct 15;68(8):1479-87. Heese K et al., Neuropharmacology. 2000 Jan 28;39(3):449-62. Getova D et al., Eur J Pharmacol. 1997 Feb 5;320 (1):9-13. Gleiter CH et al., J Clin Pharmacol. 1996 May;36(5):428-38. Mobius HJ et al., J Clin Pharmacol 1995;35(9):922 Malcangio & Bowery, Clin Neuropharmacol. 1995 (4):285-305. Malcangio M et al., Eur J Pharmacol. 1993 Nov 30;250(1):153-6. Pratt GD, Bowery NG. Br J Pharmacol. 1993 Oct;110(2):724- 35. Mondadori C et al., Behav Neural Biol. 1993 Jul;60(1):62-8. Olpe HR et al., Eur J Pharmacol. 1993 Mar 23;233(2-3):179-86.
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature

SP-04 & SP-08	Samaritan Pharma (USA)	binds to Amyloid-beta 1-42	Alzheimer's disease	Discovery	http://www.samaritanpharma.com/research.asp	
SP-233 (Caprospinol)	Samaritan Pharma (USA)	binds to Amyloid-beta 1-42	Alzheimer's disease	Preclinical	http://www.samaritanpharma.com/research.asp	
SRA-444	Wyeth Research (USA)	5HT-1A antagonist	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.wyeth.com/ClinicalTrialListings?query=Alzheimer Schechter LE. et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005 Sep;314(3):1274-89.	
SRN-003-556	KeyNeurotek (Germany)	Tau aggregation inhibitor	Alzheimer's disease	Preclinical	Sylvie Le Corre et al., PNAS, 2006; Vol.103-No.25, 9673-9678 ICAD 2008, Chicago. Compound for further development is not suitable! Personal message (Dr. Till Mack, KeyNeurotek)	
SYN-114	Roche	5-HT6 receptor antagonist	Cognitive disorders	Phase II	www.synosia.com/pipeline.html	
SUVN-502	Suven Life Science (India)	5-HT6 receptor antagonist	MCI/Alzheimer's disease schizophrenia	Phase I	Volume 4, Issue 4, Supplement, Page T495 (July 2008) http://www.suven.com/Pdf/discoverypipeline.pdf	
SUVN-501 & -507	Suven Life Science (India)	5-HT6 receptor antagonist	MCI/Alzheimer's disease schizophrenia	Preclinical	http://www.suven.com/Pdf/discoverypipeline.pdf	
T-817MA (benzothioephene derivates)	Toyama Chemical (Japan)	Against A β (1– 42)/oxidative stress-induced neurotoxicity	Alzheimer's disease	Phase II	Kawasaki T et al., Neuropharmacology. 2008 Oct;55(5):654-60. Yamashita D et al., Neurosci Res. 2008 May;61(1):38-42. Seo T et al., Psychopharmacology (Berl). 2008 Apr;197(3):457-64. Nguyen PT et al., Hippocampus. 2007;17(6):443-55. Fukushima T et al., Neurochem Int. 2006 Jan;48(2):124-30. Hirata K et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005 Jul;314(1):252-9.	
TAK-065	Takeda Pharmaceutical (Japan)	Neuroregeneration enhancer	Alzheimer's disease; Parkinson's disease	Phase I	http://www.takeda.com/pdf/usr/default/09_1_30482_2.pdf	
TV-3279	Varinel (USA)	Cholinesterase inhibitor	Alzheimer's disease, Parkinson's disease	Discovery	Personal message from Prof. Youdim to Prof. Riederer	
Drug	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature	

TV-3326 (Ladostigil)	Varinel (USA)	Cholinesterase-butrylesterase and barin selective monoamine oxidase (MAO) A & B inhibitory	Alzheimer's disease, ALS Parkinson's disease	Discovery	Personal message from Prof. Youdim to Prof. Riederer Weinreb O et al., Chem Biol Interact. 2008 Sep 25;175(1-3):318-26. Weinreb O et al., Front Biosci. 2008 May 1;13:5131-7. Luques L et al., Exp Neurol. 2007 Aug;206(2):209-19. Youdim MB et al., Neurotox Res. 2006 Dec;10(3-4):181-92. Youdim MB. Curr Alzheimer Res. 2006 Dec;3(5):541-50. Weinreb O et al., Antioxid Redox Signal. 2007 Feb;9(2):169-79. Yogev-Falach M et al., FASEB J. 2006 Oct;20(12):2177-9. Youdim MB et al., Mech Ageing Dev. 2005 Feb;126(2):317-26. Carreiras MC, Marco JL. Curr Pharm Des. 2004;10(25):3167-75. Youdim MB, Weinstock M. Neurotoxicology. 2004 Jan;25(1-2):243-50. Youdim MB et al., Biochem Pharmacol. 2003 Oct 15;66(8):1635-41. Youdim MB et al., Ann N Y Acad Sci. 2003 May 993:378-86; discussion 387-93. Buccafusco JJ et al., Neuroscience. 2003;119(3):669-78. Weinstock M et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Jun;27(4):555-61. Maruyama W et al., Neurosci Lett. 2003 May 8;341(3):233-6. Youdim MB, Weinstock M. Mech Ageing Dev. 2002 Apr 30;123(8):1081-6. Youdim MB, Weinstock M. Cell Mol Neurobiol. 2001 Dec;21(6):555-73. Weinstock M et al., Ann N Y Acad Sci. 2001 Jun;939:148-61.
V950	Merck & Co. Inc. (USA)	Anti-Amyloid-β immunotherapy	Alzheimer's disease	Phase I	http://www.merck.com/finance/pipeline.swf
VK-28 & HLA-20	Varinel (USA)	Brain permeable iron chelator; Monoamine oxidase A/B inhibitor selective brain inhibitory	Alzheimer's disease Huntington's disease Friedrich's ataxia	Discovery	Personal message from Prof. Youdim to Prof. Riederer Youdim MB et al., Mech Ageing Dev. 2005 Feb;126(2):317-26 Youdim MB et al., Ann N Y Acad Sci., 2004 Mar;1012:306-25
VAR-10300 (M30)	Varinel (USA)	Brain permeable iron chelator; Monoamine oxidase (MAO) A & B selective brain inhibitory	Alzheimer's disease Parkinson's disease	Preclinical	http://www.varinel.com/index.php?page=pipeline&subPage=var10300 Youdim MB. Curr Alz. Res., 2006 Dec;3(5):541-50
Drug (Imaging)	Company	Target/Mechanism	Indication	Status	Resource/Literature

[18F]-AV-45	Avid Radiopharmaceuticals, Inc.	Amyloid Imaging (Diagnostic)	Alzheimer's disease	Phase II	http://www.avidrp.com/pipeline/		
					http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00702143?term=AV-45&rank=1		
[18F]-BAY94-9172 (AV-1-ZK)	Avid Radiopharmaceuticals & Bayer-Schering Pharma (Germany)	Amyloid Imaging (Diagnostic)	Alzheimer's disease	Phase II (Start 2008)	ICAD-2008 (IC-P3-208); Ch.C. Rowe et al. Drug Report Data Volume 30, Issue 3, March 2008, pages 195-284		
					http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00750282?term=BAY94-9172&rank=1		
[18F]-AH-110690	GE Healthcare (USA)	Amyloid Imaging (Diagnostic)	Alzheimer's disease	Phase II (Recruiting)	ICAD 2008 (T308; P1-303); Rick Vandenberghe et al. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00785759?recr=open&cond=%22Alzheimer+Disease%22		

Tabelle 10: NO-GO Substanzen

(ausgewählte und bekannte Substanzen, die hinsichtlich der Alzheimer Krankheit geprüft wurden, deren Weiterentwicklung von den forschenden Unternehmen aber aus verschiedenen Gründen gestoppt wurde)

Firma	Substanz	Kommentar
AstraZeneca	Ispronidine	Entwicklung nach Phase II gestoppt. Kein Unterschied zwischen zentralen und peripheren nikotinergen Effekten.
Aventis	Besipiridine	Entwicklung nach Phase III gestoppt. Substanz wird von anderen Firmen für andere Indikationen weiterentwickelt.
Asta Pharma	α -Liponsäure	α -Liponsäure, eine Substanz, die als Medikament zur Behandlung von Neuropathien Verwendung findet, zeigte in einer klinischen Studie gute Effekte bei Alzheimerpatienten (Münch et al., 2000). Dieser wurde auf entzündungshemmende, antioxidative und AGE-hemmende Eigenschaften der Substanz zurückgeführt. Nach dem Verkauf von Asta Pharma wurde α -Liponsäure nicht weiterentwickelt.
Boehringer Ingelheim	Tesofensine	Entwicklung nach Phase II gestoppt. NeuroSearch hat daraufhin 2006 die Rechte an der Substanz erhalten und will die Substanz im Bereich Diabetes Typ II und Fettsucht weiterentwickeln.
Boehringer Ingelheim	Talsaclidine	Entwicklung von Boehringer Ingelheim nach Phase II gestoppt.
Cortex	Ampalex (CX-516)	Entwicklung nach Phase II gestoppt.
Forest	Neramexane	Substanz zeigte in Phase III keine signifikante Wirkung bei der Behandlung der AK Die Weiterentwicklung für die AK wurde 2004 gestoppt, die Substanz wird derzeit für andere Indikationen getestet.
Myriad Genetics	Tarenflurbil (Flurizan)	Substanz zeigte in Phase III keine signifikante Wirkung bei der Behandlung der leichten Form von Alzheimer hinsichtlich der primären Endpunkte der Studie. Als Hauptuntersuchungsmerkmale wurden im Vorfeld die Bereiche Wahrnehmung sowie das Verhalten der Patienten im alltäglichen Leben definiert. Myriad Genetics hat Mitte 2008 angekündigt, die Weiterentwicklung zu stoppen.

Casella (später Hoechst, Aventis beziehungsweise SanofiAventis)	Tenilsetam	Diese Substanz wurde in zwei kleineren klinischen Studien positiv bei AK geprüft (Ihl et al., 1989) und zeigte 1994 in grundlegenden Studien Hemmung der A β -Aggregation (als damals völlig neuer und daher innovativer Wirkmechanismus; Münch et al., 1994). Der Verkauf von Casella und die folgenden Fusionen verhinderten letztendlich eine weitere Entwicklung.
Neurochem	Tramiprosate (Alzhemed)	Substanz zeigte 2007 keine signifikanten Verbesserungen hinsichtlich des Gedächtnisverlustes bei der Alzheimer Krankheit im Rahmen einer US Phase III Studie und bekam keine FDA Zulassung.
SanofiAventis	Xaliproden	Keine signifikante Wirkung in Phase III. Die Entwicklung wurde gestoppt.