

Medikamentenentwicklung für  
Demenzen in Deutschland (MED-D)



## **Zusammenfassung** des Berichts 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 $\beta$ -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 $\beta$ -Biosynthese (Entwicklung von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasehemmern bzw. Aktivierung von  $\alpha$ -Sekretase), Verhinderung der Oligomerisierung und Aggregation von zunächst löslichem A $\beta$ -Protein, Abbau von bereits gebildeten Plaques durch Immunisierungsstrategien mit A $\beta$ -Antikörpern, Verhinderung der Aggregation von Tau-protein.

- Die A $\beta$ -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 $\beta$  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  $\alpha$ -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.