

## Newsletter 2:

# KRANKHEITSMODIFIZIERENDE und NEUROPROTEKTIVE THERAPIESTRATEGIEN: METHODISCHE GRENZEN

Der 10. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für experimentelle und klinische Neuro-Psychopharmako-Therapie (GESENT e.V.) wurde am 5. Dezember 2014 abgehalten. Im Vordergrund standen Beiträge zu Neuerungen im Gesundheitswesen, AMNOG sowie zur Realität der Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Ein Thema daraus war ein Beitrag von Peter Riederer zur "Rolle molekularer Targets für die Medikamentenentwicklung".

Im von vielen totgesagten Zeitalter der Neurochemie wurde nicht nur ein Großteil der Neuro-Psychopharmaka entwickelt, sondern auch Hinweise dafür erarbeitet, wie den Krankheitsverlauf modifizierende und somit neuroprotektive Therapiestrategien entwickelt werden können. Damals gab es validierte Befunde zu Neurotransmitterstörungen, d.h. z.B. Verminderung von Dopamin bei Morbus Parkinson, Verminderung von Acetylcholin bei Alzheimer Demenz, Verminderung von Noradrenalin und Serotonin bei Depression sowie erhöhte dopaminerge Aktivität bei schizophrenen Psychosen. Daraus entwickelten sich Strategien zur Supplementierung von Neurotransmittern bei Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer und endogenen Depressionen. Neuroleptika wurden für die Behandlung schizophrener Psychosen eingeführt.

Die Umsetzung dieser Strategien auf molekularer Ebene hat aber bis jetzt keine neuen therapeutischen Ansätze für die Langzeitbehandlung dieser chronisch verlaufenden neurodegenerativen Gehirnerkrankungen und psychiatrischen Krankheiten erbracht.

Die Gründe dafür sind vielfältig:

1. die Ätiologie der sporadischen Formen dieser Erkrankungen sind unbekannt
2. die Auslöser sind heterogen
3. die Zelltodmechanismen und die betroffenen Nerventypen sind unterschiedlich und vielfältig
4. die genetischen Veränderungen bei sporadischen ZNS-Erkrankungen sind multifaktoriell
5. die betroffenen Neurotransmitterstörungen sind individuell unterschiedlich ausgeprägt
6. die Phänotypen dieser Krankheiten sind außerordentlich heterogen

**Molekulare Targets** für zukünftige Medikamente wurden bisher vorwiegend durch genomweite Assoziations-Studien (GWAS) von Blutproben ermittelt: jedoch werden die Analyseergebnisse durch technische und klinische Faktoren, wie z.B. pathologischer Stress, Agonalzustand/-phase, klinische Medikation, Verlaufsstadium der Krankheit, Variationen des Genpolymorphismus, ethnische Unterschiede etc. beeinflusst.

Die Probleme mit GWAS sind mannigfaltig. Die Festlegung hoher Signifikanzgrenzen erfordert hohe Fallzahlen. Dies führt zu Informationsverlust und Verlust der Chance für homogene Subgruppenanalyse.

Entsprechen die Daten der Blutuntersuchung den genetischen Verhältnissen von Gehirnregionen?

Wie wirken sich Umweltfaktoren/Epigenetik aus? Es ist bekannt, dass soziale Faktoren, wie z.B. Unterstützung der Kranken im täglichen Leben, Lebenskrisen/-umstände zu de-novo-Mutationen führen können.

Wie gut ist die Spezifität und Selektivität der Befunde zu Biomarkern?

Des Weiteren sind auch die **experimentellen Modelle** zu ZNS-Erkrankungen hinterfragenswert. Sie bilden größtenteils bestenfalls nur einzelne Symptome der zu erforschenden Erkrankungen ab, nicht aber den individuellen und damit vielfältigen Symptomkomplex.

Bei neurodegenerativen Erkrankungen werden kaum Langzeitmodelle entwickelt. Experimentelle Akutmodelle spiegeln nicht die Progredienz der Erkrankungen wider.

Tiermodelle für Subgruppen von ZNS-Krankheiten sind derzeit unzulänglich verfügbar. Die durch diese Gegebenheiten fehlenden validierten Targets führen zum Scheitern von so geplanten Medikamentenstrategien in klinischen Studien am Menschen.

Im Laufe von Jahrzehnten sind stark verbesserte **Studiendesigns** (1970 - 1980 retrospektiv, 1980 - 1995 prospektiv mit pharmakologischer Endpunktbehandlung, 1990 - 2002 prospektiv mit Bildgebung, 2005 delayed-start-design) verfügbar. Aber gleichzeitig nehmen Auflagen und Bestimmungen seitens der Regulationsbehörden zu (siehe unseren Newsletter I, 2014).

Auch ändern sich die **Rahmenbedingungen zur Medikamentenentwicklung** ständig, die zunehmende Komplexität multizentrischer Studien mit unberechenbaren Risiken nimmt zu, rasche Expansion der Grundlagenwissenschaften zur Neurobiologie oben erwähnter Erkrankungen ist zu erkennen. Die forschende Arzneimittelindustrie ist in ihren Entscheidungsabläufen überfordert - was ist wichtig und was nicht? Dazu kommen die enormen, immer weiter **steigenden Kosten** der Arzneimittelentwicklung von jetzt etwa einer Milliarde Euro pro Medikament. Scheitern von Phase I - III Studien bedingen hohe Verluste für die Arzneiersteller. Viele forschende Arzneimittelhersteller haben daher die Entwicklung von wirksamen ZNS-Arzneien derzeit aufgegeben. Erst dann ist wieder mit fundamentalen Neuentwicklungen zu rechnen, wenn validierte Targets und Biomarker für ZNS-Erkrankungen vorliegen.

Aufgrund der **Vielfalt von Pathways** und interagierenden Netzwerken, in welchen ein molekulares Target mit bis zu hunderten anderen molekularen Schaltern verbunden ist und diese entsprechend beeinflusst, ist es wenig wahrscheinlich in absehbarer Zeit validierte Ziele für Arzneimittelziele zu entdecken.

Potenziert wird diese gegenwärtige Schwäche der Medikamentenentwicklung noch durch die **anhaltende Akzeptanzkrise** für die Neuro-Psychopharmako-Therapie in der Öffentlichkeit sowie dem aktuellen Trend in Klinik und Praxis bevorzugt psychotherapeutisch und nicht pharmakotherapeutisch zu behandeln. Hierzu ist festzustellen, dass im Gegensatz zu einer Pharmakotherapie aus verschiedenen Gründen (Sprachbarriere, Einsichtsfähigkeit, Änderungspotenzial) nicht jeder Patient psychotherapierbar ist.

Die Weiterentwicklung der Psychopharmakologie fokussiert auf eine **personalisierte, individuelle Therapie** – dies beinhaltet die Entwicklung multifunktionaler Pharmaka sowie die Durchführung von Studien zur Kombination spezifischer Medikamente ebenso wie die Entwicklung von Leitlinien zur Kombinationstherapie bei Multimorbidität. Bestehende Richtlinien zur Durchführung von Medikamentenentwicklungen wären unserer Ansicht nach entsprechend zu ändern und zu adaptieren.

Wir danken Armin Szegedi, New York, für entsprechende Hinweise.

gez. der Vorstand, Februar 2015