

Therapeutische Defizite - lassen Sie sich überwinden?

Am Beginn eines Überblicks über therapeutische Defizite sowie Ansätze zu ihrer Überwindung ist es lohnend und zugleich erforderlich, sich klarzumachen, dass in früheren Jahrhunderten mehr Menschen durch Pest, Cholera oder andere Infektionskrankheiten als durch Kriegseinwirkung umkamen und noch um die Jahrhundertwende 1900 die Diphtherie bei Kindern und die Tuberkulose bei Erwachsenen die Statistik der Todesursachen anführte. Eine schwere bakterielle Infektion hatte zu dieser Zeit kaum eine höhere Heilungschance als derzeit ein metastasierter bösartiger Tumor. Als Gespenst drohte, wie heute AIDS, - weitgehend unheilbar - die Syphilis. Ein Typ-I-Diabetiker hatte nach Ausbruch der Erkrankung eine Lebenserwartung von wenigen Jahren, Schizophrene wurden in Institutionen, die man Irrenanstalten nannte, in der Regel lebenslang verwahrt. Effektive Psychopharmaka, Mittel gegen hohen Blutdruck oder Herzinfarkt, Cortison-Derivate, Wirkstoffe gegen Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, Hormone oder Vitamine, um nur einige relevante Beispiele zu nennen waren unbekannt. Außer - allerdings zahlreichen Pflanzen und Pflanzenauszügen, z.B. Opiumtinktur, Alceextract oder Fingerhutaufgüsse, sowie einigen in reiner Form isolierten Pflanzeninhaltsstoffen, z.B. Morphin oder Chinin, stand dem Arzt im Jahre 1900 nur ein kleines Arsenal von wirksamen Medikamenten zur Verfügung. Acetylsalicylsäure zählte beispielsweise dazu oder Phenacetin, ferner Nitroglycerin sowie von herausragender Bedeutung die seit Mitte des 19. Jahrhunderts entdeckten Narkosemittel Lachgas, Äther und Chloroform. Sehr viel mehr gab es nicht. Vor diesem Hintergrund wird die damalige Definition der Inneren Medizin als der Lehre von den unheilbaren Krankheiten verständlich. Deutlich wird aber auch der außerordentliche Wandel in der medikamentösen Therapie, der sich seitdem vollzogen hat.

Doch warum diese Rückbesinnung auf das Gestern? Wohl deswegen, weil der Stellenwert, den die Öffentlichkeit den heutigen Arzneimitteln trotz der damit erzielten Erfolge zumisst, sich fraglos zum Negativen hin verändert hat. Was ohne Schwierigkeiten zur Verfügung steht, verliert offensichtlich an Gewicht, wird rasch als selbstverständlich betrachtet. Was hätte vor Einführung des Diphtherieserums eine Mutter am Bett ihres nach Luft ringenden, todkranken Kindes für eine Heilung nicht alles gegeben? Doch solche Erfahrung liegt weit zurück. Heute wird kaum noch von den lebensrettenden Wirkungen von Antibiotika, sondern wesentlich mehr über deren Nebenwirkungen gesprochen. Nur dort, wo wirksame Arzneimittel fehlen, z.B. bei bestimmten Krebserkrankungen, wird man sich der Bedeutung einer effektiven Pharmakotherapie wieder bewusst, wird nach jedem Strohhalm gegriffen, und es ist dann auch plötzlich kein Preis mehr zu hoch. Soll man diesen Sachverhalt beklagen? Es würde nichts nützen. Wohl aber macht es Sinn, die Entwicklungen, die sich insbesondere im 20. Jahrhundert bei der Pharmakotherapie vollzogen, nüchtern nachzuvollziehen (vgl. Tab. 1) und gleichzeitig zu fragen, wie es zukünftig weitergehen wird, welche neuen Aspekte sich für die Arzneimittelforschung und damit für die Überwindung therapeutischer Defizite ergeben.

Tab. 1. Gegenwärtige medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten wichtiger Erkrankungen (Auswahl)

Erkrankung bzw. Symptom	Therapiemöglichkeit		Therapie- defizit
	symptomatisch	kausal	
Bakterielle Infektionen		+++	+
Virale Infektionen	+	++	++
Mykosen		+++	+
Wurminfektionen		+++	+
Schmerz	+++		+
Morbus Parkinson	+++		++
Dementielle Erkrankungen	+		+++
Psychosen	+++		+++
Epilepsien	+++		++
Autoimmunerkrankungen	++		++
Hypertonie	+++		+

Koronare Herzkrankheit	+++	+	++
Herzinsuffizienz	+++		++
Apoplektischer Insult	+		+++
Fettstoffwechselstörungen	+++		+
Gicht	+++	+	
Diabetes mellitus	+++	+	+
Asthma bronchiale	+++	+	+
Maligne Tumoren	++	+	+++

Eine solche Betrachtung hat notwendigerweise die Methoden und Strategien der Arzneimittelforschung zu berücksichtigen, welche die Voraussetzung für zukünftige Erfolge darstellen (Tab. 2).

Tab. 2. Methoden bzw. Strategien in der Arzneimittelforschung (Auswahl)

„Klassische“	„Neuere“
Isolierung und Prüfung von Naturstoffen	Hochdurchsatz-Screening
Einsatz körpereigener Substanzen als Pharmaka	Kombinatorische Chemie
Partialsynthetische Abwandlung von Naturstoffen	Suche nach neuen Targets durch Genomanalyse (einschließlich Proteomics und Erstellung von SNP*-Profilen)
Ungezieltes Screening synthetischer Verbindung	Gentechnologische Herstellung körpereigener Wirkstoffe
Gezieltes Screening synthetischer Stoffe	Gentechnologische Abwandlung körpereigener Substanzen
Arzneistoffentwicklung durch Rezeptor-, Ionenkanal-, Transporter- und Enzymforschung	Suche nach Peptidomimetika
Auffinden neuer therapeutischer Möglichkeiten durch Aufklärung der Ätiopathogenese von Erkrankungen	Endothelforschung
Suche nach qualitativen und quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehungen (einschließlich Computer-gestützter Wirkstoffentwicklung)	Entwicklung „humanisierter“ monoklonaler Antikörper
Entwicklung von Pro-Drugs	Einsatz von transgenen und Knock-out-Tieren
Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten durch Verbesserung der Arzneiformen	Xenotransplantation
	Gentherapie

*SNP= single nucleotide polymorphism

Zusätzlich zu den seit längerem eingesetzten „klassischen“ Verfahren, die nach wie vor unentbehrlich sind, erlangten in der Arzneimittelforschung gerade in letzter Zeit neue methodische und strategische Ansätze verstärkt an Bedeutung. So wurde beispielsweise durch die Einführung des *Hochdurchsatz-Screenings* (high-throughput screening), das es - robotergestützt - erlaubt, in kurzer Zeit Tausende potentielle Wirkstoffe auf eine Vielzahl von Effekten zu untersuchen, ein bedeutsames Nadelöhr in der Wirkstoffentwicklung, nämlich das herkömmliche, zeitaufwendige Screening, beseitigt.

Andererseits gelang es mit der Technik der *kombinatorischen Chemie*, die Zahl der einer pharmakologischen Prüfung zugänglichen Substanzen gleichfalls drastisch zu erhöhen. Beide Methoden zusammen ermöglichen nunmehr das wesentlich schnellere und effektivere Auffinden von Leitstrukturen. Das Problem dabei ist jedoch, aus den zahlreichen so genannten „Hits“ die therapeutisch relevanten auszuwählen, ein nach wie vor schwieriges Unterfangen, das viel Erfahrung erfordert. Auch sind die Kenntnisse über Struktur-Toxizitäts-Beziehungen nach wie vor begrenzt, d. h. dass weiterhin aufwändige, viel Zeit erfordernde Toxizitätsprüfungen unerlässlich sind.

Durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms sowie der Erbsubstanz anderer Spezies (*Genomics*) lassen sich neue Zielstrukturen (Targets) für innovative Pharmaka gewinnen. Zusätzlich zur Aufklärung der Gene selbst erweist sich die Analyse der von den Genen kodierten Proteine (*Proteomics*) als besonders nützlich. Bedeutsam in diesem Zusammenhang ist auch der Nachweis *genetischer Polymorphismen*, die in hohem Maße infolge unterschiedlicher Biotransformation für das verschiedene Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie innerhalb einer Patientenpopulation verantwortlich sind. Bereits heute werden daher bei einer Reihe klinischer Studien die entsprechenden Probanden bzw. Patienten auf solche genetische Polymorphismen untersucht.

Erst mit *gentechnologischen Methoden* wurde es möglich, in großem Umfang körpereigene Polypeptide und Eiweiße (z.B. Erythropoetin, t-PA, Wachstumshormon, G-SF, Interferone und viele andere) als Therapeutika einzusetzen. (Interessanterweise ist nach wie vor eine der am besten sprudelnden Quellen für neue Wirkstoffe der menschliche Organismus.) Ebenfalls gentechnologisch können solche körpereigene Aminosäurederivate in ihren therapeutischen Eigenschaften optimiert werden. Als Beispiel seien neue, lang oder rasch und kurz wirkende Insuline oder t-PA-Analoga genannt.

Da Eiweißkörper aber nicht peroral appliziert werden können und damit ihre Anwendung vor allem bei Langzeittherapie mit Problemen behaftet ist, wird in zunehmendem Maße versucht, *Peptidomimetika* zu entwickeln, d. h. Substanzen, die ohne selbst ein Peptid zu sein, die Wirkung eines Peptids zu imitieren vermögen. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gehören beispielsweise hierzu-

Ein weiterer besonders erfolgversprechender Ausgangspunkt für die Gewinnung neuer Pharmaka ist die *Endothelforschung*. Immer stärker wird deutlich, dass an der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen, z.B. Herz-Kreislauf- oder Autoimmun-Krankheiten, das Endothel maßgeblich beteiligt ist. Die Aufrechterhaltung einer ungestörten Endothelfunktion bzw. deren Wiederherstellung sowie die Verhinderung der Bildung oder die Blockade sog. endothelialer Adhäsionsmoleküle erwiesen sich als bedeutsame therapeutische Optionen.

Die Möglichkeit, weitgehend humanisierte und damit kaum mehr antigen wirkende *monoklonale Antikörper* herzustellen, stellt eine weitere Bereicherung der medikamentösen Therapie zahlreicher Erkrankungen, z. B. von Abstoßungsreaktionen nach Transplantation oder von Tumoren, dar.

Transgene sowie *Knock-out-Tiere* sind nicht nur wertvoll für die Synthese spezieller Arzneistoffe, z. B. von glykosylierten Proteinen, die mit Bakterien nicht gewonnen werden können, sondern sie dienen auch als wichtige Krankheitsmodelle. Inwieweit sie darüber hinaus für die *Xenotransplantation* einsetzbar sind, ist derzeit noch nicht definitiv zu entscheiden.

Die außerordentlichen Erwartungen, die in die *Gentherapie* gesetzt wurden, haben sich bisher - leider - nicht erfüllt. Trotz der zahlreichen Rückschläge und Enttäuschungen ist jedoch damit zu rechnen, dass zukünftig gentherapeutische Verfahren die Behandlungsmöglichkeiten wesentlich verbessern.

Ziel der Arzneimittelforschung am Beginn des Jahrtausends ist es somit, bestehende Behandlungsmöglichkeiten zu verbessern sowie die genannten therapeutischen Defizite zu beseitigen oder sie zumindest zu verringern. Auf dem Weg dorthin ist es erforderlich, die obengenannten Methoden und Strategien sinnvoll einzusetzen und sie, falls nötig, durch weitere, erst noch zu erforschende, zu ergänzen. Schritte auf diesem Weg wurden bereits und werden weiterhin unternommen. Einige relevante Beispiele sind - stellvertretend für viele andere - nachstehend aufgeführt.

Am Zentralnervensystem angreifende Pharmaka

Psychopharmaka. Die Situation auf den psychiatrischen Abteilungen vor der Entdeckung der *Psychopharmaka* kann man sich heute kaum noch vorstellen. Zu schnell wurde vergessen welche um-

wälzenden Veränderungen diese Wirkstoffe mit sich brachten. Doch fehlt noch immer die Möglichkeit zur kausalen Therapie, es können nur Symptome behandelt werden, und der Vorwurf der „chemischen Keule“ darf nicht einfach beiseite geschoben werden. Doch es zeichnen sich neue Perspektiven ab. Mit den sog. *atypischen Neuroleptika* wurde ein neues Kapitel in der Behandlung von Schizophrenen aufgeschlagen, und die neueren *Antidepressiva* sind wesentlich besser verträglich als die älteren Verbindungen.

Antiparkinsonmittel. Die Aufklärung der Ätiopathogenese der Parkinsonschen-Erkrankung und die Einführung der modernen Antiparkinsonmittel ist eine (Glanzleistung der biochemischen Arzneimittelforschung. Was aber noch geleistet werden muss, ist die Verhinderung der weiteren Zerstörung dopaminerger Nervenzellen und damit das Aufhalten der sonst unausweichlichen Progression der Erkrankung, d. h. die Entwicklung *neuroprotektiver Substanzen*. Wie bei anderen degenerativen Krankheiten des Zentralnervensystems gibt es hierfür bereits mehrere rationale Ansatzpunkte. Einer davon ist die Synthese und Prüfung von Wirkstoffen, die mit *Glutamatrezeptoren*, insbesondere NMDA-Rezeptoren, interagieren. NMDA-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Kationenkanäle, die im geöffneten Zustand für Natrium-, Kalium- und Calciumionen durchlässig sind. *Nichtkompetitive NMDA-Antagonisten*, z.B. *Amantadin* (PK-Merz®), verhindern die Überstimulation von NMDA-Rezeptoren und damit den durch den gesteigerten Einstrom von Calciumionen bedingten Zelltod. Eine Progressionsverhinderung oder -verlangsamung bei Parkinson-Patienten kann außerdem durch Applikation sog. *neurotrophischer Faktoren* wie beispielsweise *Glial Derived Neurotrophic factor* (GDNF) versucht werden. In Tierversuchen schützte GDNF dopaminerge Neurone vor der Zerstörung und stellte bei vorgeschädigten Neuronen deren Funktionalität wieder her.

Antidementiva. In besonderem Maße gefordert sind die Arzneimittelforscher auch bei einem der zweifellos größten Probleme, mit dem sich die Medizin derzeit und noch stärker zukünftig konfrontiert sieht: der durch die höhere Lebenserwartung stetig zunehmenden Zahl dementer Patienten. Sind *Antidementiva*, d.h. Pharmaka zur Behandlung dementieller Syndrome, eine Utopie oder zeichnen sich erfolgversprechende Entwicklungen ab, gibt es einen Hoffnungsschimmer? Es wäre fahrlässig, zu große Erwartungen zu wecken, die derzeitige Situation zu positiv darzustellen. Doch auch hier hat die biochemische und molekularbiologische Forschung bereits wesentliche Erkenntnisse gewonnen, die zu gewissem Optimismus Anlass geben. So wurde nachgewiesen, dass bei Morbus Alzheimer

- *nichtsteroidale Antiphlogistika* sich günstig auf den Krankheitsverlauf auswirken und

- *Cholinesterasehemmer* [z.B. *Donepezil* (Aricept®), *Rivastigmin* (Exelon®), *Galantamin* (Reminyl®)], die den Abbau des für Gedächtnis und Lernen wichtigen und bei Alzheimer-Patienten in bestimmten Hirnregionen nur noch unzureichend gebildeten Neurotransmitters Acetylcholin verhindern, kognitive Leistungen zu verbessern vermögen.

Aus der Gruppe der bereits oben erwähnten Glutamatantagonisten hat sich *Memantine* (Akatinol Memantine®) bei dementen Patienten aller Schweregrade bewährt. Nachfolgesubstanzen befinden sich in präklinischer Prüfung.

Inwieweit mit Radikalfängern, z. B. Vitamin C und E, ein günstiger Effekt bei Alzheimer-Patienten erreicht werden kann, ist noch offen.

Ein prinzipiell anderer Ansatz besteht in der Entwicklung von Wirkstoffen, die durch Hemmung der Bildung von β 4-Amyloid das Fortschreiten der Krankheit verzögern. Ferner wird versucht, die Selbstaggregation von β 4-Amyloid und damit dessen toxische Wirkung zu verhindern. Eine weitere, sich allerdings noch im Anfangsstadium befindliche Strategie besteht darin, durch *Gentherapie mit dem Nervenwachstumsfaktor-Gen* Nervenzellatrophien zu stoppen oder sogar rückgängig zu machen.

Ein echter Durchbruch wird allerdings wohl erst dann gelingen, wenn eine sichere Frühdiagnose gestellt und die Progression der Erkrankung zuverlässig erfasst werden kann, da erst dadurch der Stellenwert einer therapeutischen Intervention sicher zu beurteilen ist.

Am Herz-Kreislauf-System angreifende Pharmaka

Antihypertonika. Bei richtiger Anwendung und Einnahmetreue des Patienten lässt sich mit blutdrucksenkenden Substanzen die Zahl der Schlaganfälle um etwa 50 % und die der Herzinfarkte um 30 - 40 % verringern. Würden mit den heute zur Verfügung stehenden Antihypertensiva alle Patienten mit Hochdruck ausreichend behandelt, so könnten mehr Patientenjahre gerettet werden, als wenn es gelänge, sämtliche Patienten mit einem bösartigen Tumor von diesem zu befreien. Leider ist dieser Sachverhalt weder in Fach- noch in Patientenkreisen ausreichend bekannt.

Bemerkenswert ist weiterhin, dass trotz der Vielzahl bereits vorhandener Antihypertonika noch immer nach neuen blutdrucksenkenden Substanzklassen gesucht wird. Eine solche neue Substanzgruppe stellen die *Vasopeptidase-Inhibitoren* mit *Omapatrilat* als am weitesten entwickelten Vertreter dar. Vasopeptidase-Inhibitoren hemmen sowohl das Angiotensin-Konversions-Enzym (ACE) als auch die sog. neutrale Endopeptidase, die natriuretische Peptide (atriales natriuretisches Peptid, ANP; „brain derived“ natriuretisches Peptid, BNP; C-Typ natriuretisches Peptid, CNP) spaltet. Als Folge der Enzymblockade kommt es zu ausgeprägter Vasodilatation, Natriurese und Unterdrückung der Proliferation glatter Muskelzellen in den Gefäßen.

Eine weitere erfolgversprechende Arzneistoffgruppe stellen die *Endothelinantagonisten* zu denen beispielsweise *Bosentan* gehört, dar.

Herzinsuffizienz-Therapeutika. Bei der Therapie der *Herzinsuffizienz* führten neue pathophysiologische Erkenntnisse nicht nur zu einem entscheidenden Paradigmenwandel, sondern auch zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Prognose. Die Entlastung und nicht mehr die Anregung des Herzens sowie die Hemmung des bei Herzinsuffizienten stimulierten sympathischen Nervensystems sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron- und Adiuretin-Systems stehen heute im Vordergrund der therapeutischen Maßnahmen. Und ein weiteres Therapieprinzip zeichnet sich bei der chronischen Herzinsuffizienz ab: Die Beeinflussung des sog. Remodelling, d. h. des strukturellen Umbaus des Herzens, mit u. a. *Aldosteronantagonisten*, z. B. Spironolacton sowie Spironolacton-Analogen. Entscheidend für eine weitere wesentliche Verbesserung der Herzinsuffizienz-Therapie wird sein, Substanzen zu entwickeln, mit denen es gelingt, die Apoptoserate von Myozyten und damit das Fortschreiten der Herzinsuffizienz zu verringern.

Pharmaka zur Therapie eines apoplektischen Insults. Die Behandlung eines Schlaganfalls ist noch immer wenig befriedigend. Zwar lässt sich, sofern die Patienten rasch genug in eine Spezialklinik, eine Stroke Unit eingewiesen werden, bei einem Ischämie-bedingten Apoplex durch eine Thrombolyse der nekrotische Bezirk und damit das Ausmaß der Schädigung signifikant verringern, doch sind die damit zu erreichenden Erfolge durch die erhöhte Zahl von Blutungen, insbesondere Hirnblutungen, mit den entsprechenden Folgen belastet. Inwieweit sich mit neuen Wirkstoffen, z. B. 5-HT_{1A}-Agonisten, bessere Ergebnisse erzielen lassen, bleibt abzuwarten.

Pharmaka zur Therapie von Autoimmunerkrankheiten

An chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Wegenerscher Granulomatose oder systemischem Lupus erythematodes, werden erneut große therapeutische Probleme erkennbar. Der Einsatz sowohl effektiverer als auch spezifischer wirkender Pharmaka erscheint dringend erforderlich. Durch die Aufklärung wichtiger Entzündungsmechanismen konnten in letzter Zeit neue therapeutische Targets und damit Wege für die Entwicklung innovativer antientzündlich wirkender Pharmaka gefunden werden. Zu diesen Targets gehören die *proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin- 1β (IL- 1β) und Interleu-*

kin (II-6). Prinzipiell betrachtet besteht die Möglichkeit, deren Synthese zu hemmen, Antikörper gegen sie einzusetzen, sie mit löslichen Rezeptoren bevor sie ihre Wirkung entfalten können, in der Blutbahn abzufangen oder ihre Rezeptoren zu blockieren. Therapeutisch bereits eingesetzt werden der chimäre anti-TNF- α -Antikörper *Infliximab* (Remicade®) sowie das TNF- α -Rezeptor-Fusionsprotein (TNF- α -Rezeptor plus Fc-Teil von IgG1) *Etanercept* (Enbrel®). Mit beiden Substanzen konnten bemerkenswerte klinische Erfolge erzielt werden, ein Beweis für die Richtigkeit der pathogenetischen Vorstellungen. Darüber hinaus wird derzeit intensiv an der Gewinnung von Substanzen gearbeitet, welche die *Synthese von TNF- α oder Interleukin- β hemmen*. Zu den TNF- α -Syntheseblockern gehören beispielsweise verschiedene *Phosphodiesteras-hemmer*, *Ciclosporin* (Sandimmun®) sowie interessanterweise auch *Thalidomid*. Die Unterdrückung der Interleukin- β -Bildung aus einer inaktiven Vorstufe ist möglich durch *Hemmstoffe des Interleukin-1-Konversions-Enzyms* (ICE, Caspase-1). Zu diesen ICE-Hemmstoffen gehört u. a. *HMR 3480/VX-740*. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Unterdrückung von Immunreaktionen nicht unproblematisch ist. So besteht die Gefahr schwerer Infektionen sowie die des vermehrten Auftretens von Tumoren.

Antiinfektiva

Antibakteriell wirksame Substanzen. Die Entdeckung der Sulfonamide sowie die der Antibiotika hat die Behandlung *bakterieller Infektionen* grundlegend zum Positiven geändert. Die heute für die Behandlung von bakteriell hervorgerufenen Erkrankungen zur Verfügung stehenden Möglichkeiten sind fraglos gut oder zumindest zufriedenstellend, doch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Resistenzentwicklung bei einer Reihe von Keimen zu erheblicher Besorgnis Anlass gibt und speziell in der Klinik z. T. bereits schwere Probleme mit resistenten Erregern bestehen. Auch sind bakterielle Infektionen bei immunsupprimierten Patienten oft kaum zu therapieren. Der Wettlauf zwischen dem Auffinden neuer Antibiotika und der Resistenzentwicklung der Bakterien ist keineswegs auf Dauer gewonnen und, um ihn nicht zu verlieren, sind laufende Anstrengungen erforderlich. Das Ergebnis einer solchen Anstrengung ist z.B. das Auffinden einer neuen Klasse von Antiinfektiva, der *Oxazolidinone*. Diese zeichnen sich durch einen besonderen Wirkungsmechanismus aus: Sie hemmen einen sehr frühen Schritt der bakteriellen Proteinbiosynthese, die Bildung eines funktionstüchtigen Initiationskomplexes. Der erste, gerade eben eingeführte Vertreter der Oxazolidinone ist *Linezolid* (Zyvoxid®), das eine Alternative zu den Glykopeptid-Antibiotika bei Infektionen mit mehrfach resistenten grampositiven Erregern darstellt.

Virustatika. Erst vor kurzem - sieht man von den körpereigenen Interferonen ab - wurden wirksame antivirale Stoffe mit in der Regel allerdings engem Wirkungsspektrum, z. B. gegen Herpes-, Hepatitis- oder HI-Viren, gefunden. Ein wesentlicher Motor war dabei in den letzten Jahren die AIDS-Forschung. Es ist ein wesentlicher Fortschritt, dass es mit Kombinationen von reversen *Transkriptase-* und *Proteinase-Hemmern* gelingt, bei HIV-Infizierten die Virusvermehrung effektiv zu unterdrücken und damit deren Leben wesentlich zu verlängern. Doch besteht nach wie vor Bedarf an zusätzlichen Anti-HIV-Substanzen.

Mit der Einführung von *Neuraminidase-Inhibitoren*, wie z. B. *Zanamivir* (Relenza®) oder *Osetamivir* (Tamiflu®), mit denen eine echte Virusgrippe wirksam behandelt werden kann, wurde nun ein weiterer wichtiger Erfolg bei der antiviralen Therapie erzielt. Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass nach dem ersten Weltkrieg der Grippeepidemie mehr Menschen als dem gesamten Krieg zum Opfer fielen.

Ist nun endlich auch eine wirksame Behandlungsmöglichkeit gegen Rhinoviren und damit gegen Schnupfen in Sicht? Mit *Pleconaril*, einem Virustatikum, welches das Uncoating verhindert und damit in einer sehr frühen Phase der viralen Infektion eingreift, konnte in mehreren klinischen Studien eine rasche Beschwerdeverbesserung bei viralen Infektionen der oberen Luftwege nachgewiesen werden.

Tumorthapeutika

Trotz einer Reihe wesentlicher Fortschritte, z. B. bei Leukämien oder anderen Systemtumoren ist die Therapie von Malignomen ein noch immer größtenteils ungelöstes Problem. Neue Strategien und neue Konzepte sind daher zwingend erforderlich. Ein solcher Wandel in der Tumorbehandlung beginnt sich zumindest teilweise abzuzeichnen. So wird man zukünftig nicht mehr ausschließlich danach trachten, Tumorzellen durch Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie zu vernichten, sondern man wird vielmehr zusätzlich versuchen, dem Tumor die Wachstumsmöglichkeiten zu entziehen. Von den verschiedenen Methoden, mit denen dies vermutlich erreichbar sein wird, seien nachfolgend einige wenige beschrieben. Wie jedes andere Gewebe ist ein Tumor für seine Ernährung und damit für sein Wachstum und Überleben auf die Zufuhr von Blut über entsprechende Blutgefäße angewiesen. Über mikroskopische Größe hinaus kann er nur wachsen, wenn parallel zu diesem Wachstum Gefäße gebildet werden. Zu dieser Gefäßbildung, der *Angiogenese*, ist der Tumor jedoch nicht selbst in der Lage, er ist dazu zwingend auf Bindegewebe, d. h. auf normales, nicht tumoröses Gewebe, das sog. *Stroma* angewiesen. Mit Hilfe spezieller, von ihm freigesetzter Faktoren muss er das Bindegewebe zum Wachstum und damit gleichzeitig zur Angiogenese veranlassen, erst dann kann er weiterwachsen. Es leuchtet ein, dass mit einer effektiven Verhinderung des Stromawachstums bzw. der Angiogenese sich eine neue Möglichkeit der Tumorbehandlung eröffnet. Frappierend ist in diesem Zusammenhang, dass unser Organismus neben angiogenen, wie z. B. *vascular endothelial growth factor* (VEGF), auch antiangiogene Faktoren, das *Angiostatin* und *Endostatin*, synthetisiert. Diese können heute bereits gentechnologisch hergestellt werden, und erste Versuche bei krebserkrankten Patienten sind zumindest teilweise erfolgreich verlaufen. In zahlreichen pharmazeutischen Firmen werden darüber hinaus u. a. *Antikörper gegen Tumorstroma-Antigene* (z.B. gegen das fibroblast activating protein, FAP), *nicht-peptidische FAP-Hemmstoffe* sowie ebenfalls *peptidische* und *nichtpeptidische Angiogenesehemmstoffe*, z. B. VEGF-Synthesehemmer oder VEGF-Rezeptorblocker, entwickelt.

Naturgemäß sind Prognosen darüber, ob - und wenn ja wann - Erfolge sich damit einstellen, schwierig bis unmöglich. Doch wird am Beispiel der Tumorstroma- bzw. Antioangiogeneseforschung deutlich, dass neue Richtungen auf diesem zentralen und überaus schwierigen Gebiet der medikamentösen Therapie eingeschlagen werden können und eingeschlagen wurden.

Schlussbetrachtung

Bei allem erreichtem und noch zu erwartendem Fortschritt sollten wir uns der unabänderlichen Tatsache bewusst bleiben, dass jede wirksame Therapie und damit auch jede wirksame Pharmakotherapie nur Hilfe auf Zeit bedeutet, nicht mehr, allerdings auch nicht weniger. Diese Erkenntnis führt zu Bescheidenheit, sie vermittelt das notwendige Augenmaß. Peter Bamm¹ schreibt dazu in seinem Buch „Ex ovo“: „Die Arzneimittelforschung hat zu großartigen Erfolgen geführt. Eine Aufgabe, die ihrer Lösung noch harret, ist, diese Erfolge in eine Ordnung einzubauen, die ihnen einen Sinn gibt. Die Fortschritte, die die Forschung Jahr für Jahr erringt, sind nicht nur bewundernswerte Siege, sondern auch eine ununterbrochene Mahnung an die menschliche Gesellschaft, sich ihrer eigenen Fähigkeiten würdig zu erweisen.“

¹ Peter Bamm, Ex ovo - Essays über die Medizin, Deutsche Verlags-Anstalt GmbH, Stuttgart (1956)

Verfasser:

Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Dres. h. c. Ernst Mutschler
Pharmakologisches Institut
Biozentrum Niederursel
Marie-Curie-Straße 9
60439 Frankfurt am Main

1 Pet