

Da es keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede zwischen den verfügbaren Acetylcholinesterasehemmern gibt, sollte die Auswahl eines dieser Wirkstoffe gemäß der Leitlinie anhand des Neben- und Wechselwirkungsprofils erfolgen. Donepezil und Galantamin werden vorwiegend über das Cytochrom-P450-System der Leber metabolisiert; Rivastigmin wird fast ausschließlich hydrolysiert und unterliegt kaum einem hepatischen Metabolismus. Alle drei Wirkstoffe werden überwiegend renal eliminiert, allerdings unterscheiden sich die jeweiligen Anteile der Ausscheidung über Urin und Fäzes. Die Wirkstoffe unterscheiden sich also darin, was das Risiko möglicher Wechselwirkungen betrifft. Diese Unterschiede können relevant sein, da ein Großteil der Alzheimer-Patienten multimorbide ist und mit mehreren Arzneimitteln behandelt wird; entsprechend hoch ist bei diesen Patienten das Risiko von Interaktionen.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen dieser Substanzklasse zählen gastrointestinale Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö), Appetitlosigkeit,

Kopfschmerzen und Schwindel. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Herzerkrankungen und bei Einnahme anderer Arzneimittel, die eine Wirkung auf das Herz haben können, sowie bei Patienten mit bekanntem schweren Asthma bronchiale oder anderen obstruktiven Lungenerkrankungen.

Wenn Zweifel an einem günstigen Verhältnis von Nutzen zu Nebenwirkungen eines Acetylcholinesterasehemmers auftreten, kann entsprechend der Leitlinie ein Absetzversuch vorgenommen werden oder die Umstellung auf einen anderen Acetylcholinesterasehemmer erwogen werden (Empfehlungsgrad B).

Fazit

Für die Pharmakotherapie bei Demenzen stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, deren Wirksamkeit bei verschiedenen Formen und in verschiedenen Stadien der Demenz unterschiedlich gut belegt ist. Dies sind vor allem die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie der NMDA-Antagonist Memantin.

Um die volle Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer auszuschöpfen, ist es wichtig, dass diese ausreichend hoch dosiert werden. Sowohl bei der Dosierung als auch bei der Auswahl eines Wirkstoffs sollte die Verträglichkeit, also das Risiko möglicher Neben- und Wechselwirkungen, berücksichtigt werden.

Quellen

1. S3-Leitlinie „Demenzen“ <http://www.dgppp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf> (Zugriff am 1.3.2011)
2. Prof. Dr. med. Klaus Schmidtke, Offenburg, Dr. med. Volker Woiton, Hannover, Prof. Dr. med. Georg Adler, Mannheim, Prof. Dr. med. Harald Hampel, Frankfurt. Symposium „Ein Jahr S3-Leitlinie Demenzen: Bestandsaufnahme am praktischen Beispiel“, veranstaltet von Sanofi-Aventis im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Berlin, 25. November 2010.
3. Adler G, et al. [Poster], DGPPN 2007.
4. Wattmo C, et al. Risk factors for nursing home placement in Alzheimer's disease: a longitudinal study of cognition, ADL, service utilization and cholinesterase inhibitor treatment. *Gerontologist* 2011;51:17-7.

*Dipl.-Biol. Anne Bleick,
Stuttgart*

Demenerkrankungen

Ginkgo-biloba-Spezialextrakt wirksam in Prävention und Therapie

Die positiven Wirkungen des Ginkgo-biloba-Spezialextrakts EGb 761® auf das Zentralnervensystem sind vielfältig. Das spiegelt sich auch in den Ergebnissen klinischer Studien mit Demenzpatienten wider. Entsprechende Daten wurden bei einem von der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG veranstalteten Symposium präsentiert und diskutiert.

Eine Alzheimer-Demenz wird keineswegs nur durch extrazelluläre Beta-Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles ausgelöst. Auch schon kleine intra- und extrazelluläre Beta-Amyloid-Oligomere, oxidativer Stress, neuronale Entzündungsprozesse und Schädigungen der Mitochondrien sowie der nachfolgende gesteigerte Verlust von Neuriten und ganzen Neuronen spielen bei der Entstehung der Alzheimer-Demenz eine wichtige Rolle. Einige dieser

Prozesse sind auch für die physiologische Hirnalterung von Bedeutung. Die meisten dieser Pathomechanismen werden durch die wirksamen Inhaltsstoffe von Ginkgo biloba positiv beeinflusst, also durch Flavonolglykoside (Flavonoide) und Terpenlactone (Ginkgolide, Bilobalid). Verschiedene Wirkungen dieser Inhaltsstoffe wurden in vitro nachgewiesen: sie inhibieren die Oligomerbildung von Beta-Amyloid, vermindern oxidativen Stress

– auch in den Mitochondrien –, wirken der Apoptose entgegen und fördern die Verfügbarkeit von Brain-derived neurotrophic Factor (BDNF) sowie die Neuentstehung von Neuriten und Synapsen [1–7].

Die vielfältigen Wirkungen basieren im Wesentlichen auf einer Verbesserung der Mitochondrienfunktion und einem Schutz vor freien Radikalen.

Auf die Inhaltsstoffe kommt es an

Das Europäische Arzneibuch verlangt bei quantifizierten, raffinierten Ginkgotrockenextrakten (Ph. Eur 6.3) einen Gehalt von

- 22–27% Flavonoiden, berechnet als Flavonolglykoside,
- 2,6–3,2% Bilobalid,
- 2,8–3,4% Ginkgoliden (A, B und C) und
- maximal 5 ppm Ginkgolsäuren im getrockneten Extrakt. Doch zahlreiche Ginkgo-Produkte aus dem Inter-

net, Nahrungsergänzungsmittel oder Ginkgo-Tees erfüllen diese Anforderungen bei weitem nicht. In diesen Produkten ist der Gehalt an Ginkgolsäuren häufig zu hoch; diese können zytotoxisch wirken und Allergien verursachen. Viele dieser Produkte enthalten zu wenig Flavonoide, Ginkgolide und/oder Bilobalid. Es kommt auch vor, dass Flavonoide wie Quercetin aus Kostengründen aus anderen Pflanzen gewonnen und beigemischt werden [8, 9]. In Deutschland als Arzneimittel zugelassene Präparate (z. B. Tebonin®) sind dagegen von hoher Qualität und Reinheit; die darin enthaltenen Ginkgo-extrakte entsprechen den hohen Anforderungen des Arzneibuchs.

In aufwendigen Messungen konnte nachgewiesen werden, dass die im Spezialextrakt EGb 761® enthaltenen Flavonolglykoside und Terpenlactone in relevanten Konzentrationen in Hippocampus, Striatum, Frontal- und Kleinhirn ankommen [10, 11].

Prävention von Alzheimer-Demenz

An der kürzlich abgeschlossenen GuidAge-Studie, einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie über fünf Jahre, nahmen 2854 Probanden teil. Die europäische Studie ist damit eine der bislang größten Studien zur Prävention einer Alzheimer-Demenz. Die Teilnehmer waren mindestens 70 Jahre alt (Durchschnitt 76,8 Jahre), zwei Drittel waren weiblich. Sie hatten beim Hausarzt über beginnende Gedächtnisstörungen geklagt, aber zu Studienbeginn noch durchschnittlich 27,8 von 30 Punkten im *Mini-Mental-Status-Test* erzielt. Sie erhielten entweder den Ginkgoextrakt EGb 761® (2-mal täglich 120 mg) oder Placebo. Primärer Endpunkt war die Dauer bis zur Entwicklung einer Alzheimer-Demenz, die gegebenenfalls bei den jährlichen Untersuchungen diagnostiziert wurde [12, 13].

Über den fünfjährigen Beobachtungszeitraum war in der Verum-Gruppe eine Tendenz zu einer verringerten Alzheimer-Inzidenz zu beobachten (4,3% vs. 5,2%; $p=0,31$). In der Subgruppe derjenigen, die die Studienmedikation über

mindestens vier Jahre regelmäßig eingenommen hatten, wurde die Inzidenz sogar fast halbiert (1,6% vs. 3,0%; $p=0,03$) [13].

Insgesamt lag die *Compliance* bei 93%. Diese hohe Therapietreue wurde wahrscheinlich zumindest teilweise dadurch erreicht, dass die beteiligten Kliniken sehr eng mit einer großen Zahl von Hausärzten, die in klinischer Forschung geschult waren, zusammenarbeiteten [13].

Nach diesen Ergebnissen, die allerdings noch nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht wurden, ist der Ginkgo-Spezialextrakt ein vielversprechender Kandidat für die Prävention einer Alzheimer-Demenz. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass der Extrakt lange genug und in ausreichend hoher Dosis eingenommen wird. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum in mehreren klinischen Studien keine Wirksamkeit von Ginkgo-Extrakten nachgewiesen werden konnte, beispielsweise in der Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden *Ginkgo-Evaluation-of-Memory(GEM)-Studie*, an der über 3000 Senioren teilgenommen hatten [14]. Trotz der großen Zahl der Teilnehmer und einer mittleren Beobachtungsdauer von über 6 Jahren konnte in dieser Studie keine Wirksamkeit des Ginkgo-Extrakts EGb 761® (2-mal täglich 120 mg) in der Prävention oder der Verzögerung einer Demenz festgestellt werden. Allerdings nahmen am Ende der GEM-Studie nur noch rund 60% der Teilnehmer die Studienmedikation ein. Nach einer *Metaanalyse der Cochrane-Collaboration* zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakten waren die meisten der bis 2009 durchgeführten Studien zu klein und mit einer Dauer von wenigen Monaten zu kurz, um eine Wirksamkeit belegen zu können, und die Ergebnisse der größeren, längeren Studien waren widersprüchlich, so dass bis dahin ein Wirksamkeitsnachweis ausstand [15].

Wirksamkeit bei kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomen

Bei vielen Demenz-Patienten treten neben kognitiven Symptomen auch

neuropsychiatrische Symptome auf. Die Wirksamkeit eines Ginkgo-Extrakts auf diese beiden Symptomkomplexe wurde in der GOTADAY-Studie untersucht. Eingeschlossen waren 410 Patienten mit leichter bis mäßiger Demenz (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz oder Mischform) und neuropsychiatrischen Symptomen. Sie erhielten randomisiert und doppelblind über 24 Wochen entweder den Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® (1-mal täglich 240 mg) oder Placebo. Primäres Studienziel waren die Veränderungen im Gesamtscore des Syndromkurztests (SKT), einer neuropsychologischen Testbatterie, mit der die Wirksamkeit von Antidementiva überprüft werden kann, und im Gesamtscore des neuropsychiatrischen Inventars (Neuropsychiatric Inventory, NPI) gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten.

Nach 24 Wochen unterschieden sich die Ergebnisse sowohl im Syndromkurztest als auch im neuropsychiatrischen Inventar hochsignifikant zwischen den beiden Gruppen (jeweils $p<0,0001$) [16].

Bei einer nachträglichen Analyse der Studiendaten fanden sich Korrelationen zwischen dem Schweregrad neuropsychiatrischer Symptome zu Beginn und den kognitiven sowie funktionalen Ergebnissen. Die Patienten sprachen also trotz neuropsychiatrischer Begleitsymptomatik auf die Behandlung an und hatten sogar bei schwerer Symptomatik den größeren Nutzen von der Therapie.

Quelle

Prof. Dr. Walter E. Müller, Frankfurt/M. Prof. Dr. Siegfried Kasper, Wien, Prof. Dr. Manfred Schubert-Zsilavecz, Frankfurt/M. Dr. Kristina Leuner, Frankfurt/M., Prof. Dr. Anne Eckert, Basel, Prof. Dr. Ralf Ihl, Krefeld. Symposium und Journalisten-Dialog „Neues aus der Wissenschaft: EGb 761® im Blickpunkt der ZNS-Forschung“, Frankfurt/Main, 22. und 23. Oktober 2010, veranstaltet von Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG.

Literatur

1. Luo Y, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12197–202.
2. Eckert A, et al. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 (Suppl 1):S15–23.

3. Xu Y, et al. Restoration of impaired phosphorylation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) by EGb 761 and its constituents in β -expressing neuroblastoma cells. *Eur J Neurosci* 2007;26:2931–9.
4. Hou Y, et al. Anti-depressant natural flavonols modulate BDNF and beta amyloid in neurons and hippocampus of double TgAD mice. *Neuropharmacology* 2010;58:911–20. Epub 2009 Nov 14.
5. Tchanchou F, et al. Stimulation of neurogenesis and synaptogenesis by bilobalide and quercetin via common final pathway in hippocampal neurons. *J Alzheimers Dis* 2009;18:787–98.
6. Smith JV, et al. Anti-apoptotic properties of Ginkgo biloba extract EGb 761 in differentiated PC12 cells. *Cell Mol Biol* 2002;48:699–707.
7. Abdel-Kader R, et al. Stabilization of mitochondrial function by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *Pharmacol Res* 2007;56:493–502.
8. Krzywon M, et al. Ginkgohaltige Teeprodukte nicht ohne Risiko. Zu viel Ginkgosäuren im Aufguss. *Dtsch Apo Ztg* 2008;46:62–5.
9. Tawab M, et al. Nahrungsergänzungsmittel mit Ginkgo unter der Lupe. *Pharm Ztg* 2010;20:62–7.
10. Ude C, et al. Plasma and brain levels of terpeno trilactones in rats after an oral single dose of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761(R). *Planta medica* 2011;77:259–64.
11. Rangel-Ordóñez L, et al. Plasma levels and distribution of flavonoids in rat brain after single and repeated doses of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761®. *Planta medica* 2010;15:1683–90.
12. Andrieu S, et al. GuidAge study: a 5-year double blind, randomised trial of EGb 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. i. rationale, design and baseline data. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:406–15.
13. Pressemitteilung Ipsen, Paris, 22.06.2010.
14. Snitz BE, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults. A randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663–70.
15. Birks J, et al. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD003120.
16. Ihl R, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 Dec 7 [Epub ahead of print].

*Simone Reisdorf,
Erfurt-Linderbach*

Multiple Sklerose

Bei der Therapieauswahl Nutzen und Risiken abwägen

Ärzte haben bei der Auswahl einer Therapie die schwierige Aufgabe, für jeden Patienten den Nutzen und mögliche Risiken verschiedener Therapien gegeneinander abzuwägen. Bei Wirkstoffen, die seit Jahren für die Therapie der multiplen Sklerose eingesetzt werden, liegen mittlerweile umfangreiche Erfahrungen aus der Langzeitanwendung vor. Die Ergebnisse der 15-Jahres-Auswertung einer der Zulassungsstudien von Glatirameracetat wurden bei einem von den Firmen Sanofi-Aventis Deutschland und TEVA Pharma veranstalteten Satellitensymposium im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Mannheim vorgestellt.

Mit der zunehmenden Anzahl von Optionen für die Therapie der multiplen Sklerose müssen die behandelnden Ärzte bei der Auswahl mehr denn je zwischen möglichem therapeutischem Nutzen und potenziellen Risiken abwägen. Der Nutzen einer Therapie wird von Neurologen und Patienten teilweise recht unterschiedlich bewertet. Während eine Verringerung der Schubrate und der Behinderungsprogression für Ärzte relevante Kriterien für die Bewertung des Nutzens sind, haben für die betroffenen Patienten auch Wirkungen auf Symptome wie Fatigue, Depression und Kognition eine hohe Bedeutung. Durch Glatirameracetat und Interferone wurde die Schubrate in Placebo-kontrollierten Studien um jeweils rund 30 % verringert [1]; neuere Wirkstoffe

senkten die Schubrate in klinischen Studien teilweise noch stärker. Ein direkter Vergleich der Studienergebnisse ist aber kaum möglich, da sich die Einschlusskriterien in den letzten Jahren verändert haben. In klinischen Studien, in denen Glatirameracetat direkt mit Interferon beta-1a oder Interferon beta-1b verglichen wurde, konnten bei der Reduktion der Schubraten keine relevanten Unterschiede zwischen Glatirameracetat und den Interferonen festgestellt werden [2, 3]. Die Wirkstoffe unterschieden sich im Profil der unerwünschten Wirkungen; insgesamt (z. B. in Bezug auf die Abbruchraten) war die Verträglichkeit allerdings vergleichbar. Mittlerweile liegen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Glatiramer-

acetat auch umfangreiche Langzeitdaten aus der offenen, prospektiven Verlängerung der Zulassungsstudien vor [4]. Die 100 Patienten, die die Behandlung mit Glatirameracetat (20 mg/Tag s. c.) im Anschluss an die 1991 begonnene Pilotstudie weitergeführt und beibehalten hatten, waren bei der Auswertung der 15-Jahres-Daten im Mittel seit 23,3 ($\pm 5,1$) Jahren an schubförmiger multipler Sklerose erkrankt. Im Langzeitverlauf wurden keine wesentlichen Veränderungen im EDSS-Wert (Expanded disability status scale) beobachtet: er betrug zu Beginn der Therapie im Mittel 2,5 ($\pm 1,3$) und bei der letzten Untersuchung 3,1 ($\pm 2,1$). Innerhalb der 12 Monate vor Therapiebeginn hatten die Patienten 1,12 ($\pm 0,82$) Schübe; während der Langzeittherapie wurde die Schubrate auf durchschnittlich 0,25 ($\pm 0,34$) Schübe pro Jahr gesenkt. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit traten keine bisher unbekannt Nebenwirkungen auf.

Die Auswahl einer Therapie sollte bei jedem Patienten anhand des bisherigen Krankheitsverlaufs und der Krankheitsaktivität erfolgen, außerdem müssen potenzielle Nebenwirkungen einer Therapie berücksichtigt werden. Bei neuen Therapien ist zu bedenken, dass eine Beurteilung des Nutzens und der Risiken aufgrund der begrenzten Erfahrungen in der Langzeitanwendung nur teilweise möglich ist. Letztendlich muss