

Nach sechs Monaten war der Anteil der Patienten mit relevanter klinischer Verschlechterung nur halb so groß wie unter Placebo.

Aufgrund der multifaktoriellen Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz erscheint es sinnvoll, eine *kombinierte Behandlung* mit *Memantin* und einem *Acetylcholinesterase-Hemmer* (AChEH) durchzuführen. Dafür liegen mittlerweile Ergebnisse aus Studien mit naturalistischem Setting vor. So konnten durch eine kombinierte Gabe die kognitiven

und funktionalen Fähigkeiten bei Alzheimer-Patienten länger erhalten bleiben als unter einer AChEH-Therapie allein oder unter keiner standardisierten medikamentösen Behandlung.

Ferner konnten unter Behandlung mit Memantin Verhaltensauffälligkeiten wie Aggressivität, Wahnvorstellungen und Reizbarkeit signifikant reduziert werden (Gauthier et al., Int J Geriatr Psychiatry 2008). Dies alles sind alltagsrelevante Parameter, die sich nicht nur positiv für den Patienten auswirken, sondern

auch zu einer besseren Lebensqualität von Angehörigen und Betreuenden beitragen.

Quelle

Prof. Dr. med. Vjera Holthoff, Dresden, Prof. Dr. med. Dipl.-Physiker Matthias W. Riepe, Günzburg, Satellitensymposium „Update Demenz und Depression“, veranstaltet von Merz Pharmaceuticals im Rahmen des DGPPN-Kongresses, Berlin, 25. November 2009.

Reimund Freye,
Baden-Baden

Demenz

Ginkgo-Extrakt hat keinen Einfluss auf den kognitiven Abbau

In der bisher größten Studie zur Wirksamkeit von Ginkgo-Extrakt auf die Hirnleistungen älterer Menschen zeigte das Verum gegenüber Placebo keinen Vorteil für die Verminderung von Demenz jeder Genese.

Der Extrakt aus den Blättern des Ginkgo-baumes (*Ginkgo biloba*) enthält ein komplexes Gemisch von Flavonolen, Flavonglykosiden und Flavonen, dessen Heilkräfte seit Jahrtausenden geschätzt werden. Ginkgo-Präparate gehören heute zu den am häufigsten verwendeten Phytopharmaka zur Vorbeugung von altersassoziierten Störungen der Gedächtnisleistung. Zu den vermuteten Wirkungsmechanismen zählen eine zerebrale Gefäßerweiterung, eine Minderung der Blutviskosität, antioxidative Effekte auf freie Sauerstoffradikale und eine Beeinflussung des Neurotransmittersystems. Darüber hinaus konnte *G. biloba* in einigen In-vitro-Studien die an der Entstehung von Alzheimer-Demenz beteiligte Ablagerung von Amyloid beta verhindern.

Eine der bisher größten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Ginkgo biloba-Extrakten ist die Ginkgo-Evaluation-of-Memory-(GEM-)Studie, eine randomisierte doppelblinde Studie, die zwischen 2000 und 2008 an mehreren akademischen Zentren in den USA durchgeführt wurde. Primärer Endpunkt der Studie war die Inzidenz von Demenz (alle Arten von Demenz und Alz-

heimer-Demenz), sekundärer Endpunkt war unter anderem geistiger Abbau und das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse; die Ergebnisse zur Demenz-Prävention wurden 2008 veröffentlicht, und vor kurzem wurden auch die Auswertungen der sekundären Endpunkte publiziert. Ursprünglich war die Studie geplant für eine Dauer von 5 Jahren, sie wurde aber verlängert, da die Entwicklung der Demenz zu Studienbeginn geringer war als angenommen.

Studienteilnehmer waren 3 069 Senioren zwischen 72 und 96 Jahren (im Mittel 79,1 Jahre) mit normalen kognitiven Fähigkeiten oder leichten Beeinträchtigungen (Mild cognitive impairment, MCI). Sie erhielten zweimal täglich eine Tablette mit entweder 120 mg des Ginkgo-Spezialextraktes EGb761 (n=1 545) oder Placebo (n=1 524).

Gemessen wurden die Veränderungen der Hirnleistung mit der modifizierten Mini-Mental-Status-Examination (3MSE), der Fremdbeurteilungsskala CDR (Clinical dementia rating), der kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) und mit verschiedenen neuropsychologischen Tests. Letztere umfassten

Gedächtnisleistungen, räumliche Orientierung, Sprachvermögen, Konzentrationsfähigkeit und „exekutive Funktionen“ (höhere geistige Leistungen).

Über eine mittlere Beobachtungszeit von 6,1 Jahren konnte keine Wirksamkeit von *G. biloba* in der Prävention oder Verzögerung von Demenz bei alten Menschen festgestellt werden. Auch die Auswertung des sekundären Endpunkts Prävention geistigen Abbaus lieferte ähnliche Ergebnisse: Weder die Veränderung der Gehirnfunktion insgesamt noch einzelne Teilbereiche wurden durch die Einnahme des Ginkgo-Extrakts beeinflusst.

Die Auswertung des anderen sekundären Endpunkts (Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) ergab keine Veränderung in der Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse. Die Inzidenz von Herzinfarkt, Angina pectoris und Insult war in beiden Gruppen gleich. In der Ginkgo-biloba-Gruppe waren mehr hämorrhagische Insulte als unter Placebo, jedoch weniger Zwischenfälle durch periphere Gefäßerkrankungen.

Die Ergebnisse zur Hirnleistung stimmen überein mit einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration von 2009 zur Wirksamkeit von Ginkgo-Extrakt bei Demenz und nachlassender geistiger Leistungsfähigkeit, bei der in 35 klinischen Studien keine oder unzureichende Effekte von Ginkgo-Präparaten festgestellt wurden.

Es sollte allerdings nicht unerwähnt bleiben, dass die Therapietreue über die Studiendauer stark nachließ. So nahmen

zum Studienende nur noch 60,3 % der Teilnehmer die Studienmedikation ein, wobei sich Verum- und Placebo-Gruppe kaum unterschieden. Die statistische Auswertung erfolgte in der Intention-to-treat-Population, das heißt, die Ergebnisse aller Teilnehmer, die mindestens eine Dosis erhalten hatten, wurden ausgewertet.

Eine weitere, ähnlich große 5-Jahres-Studie (GuidAge-Studie) läuft zurzeit in Frankreich, diese untersucht ebenfalls die Wirkung von Ginkgo in der Prävention der Alzheimer-Demenz.

Alzheimer-Demenz

Tarenflurbil bremst den kognitiven Abbau nicht

In einer Phase-III-Studie an 1 684 randomisierten Patienten mit leichter Alzheimer-Krankheit unterschieden sich die kognitive Leistung und die operative Fähigkeit im Alltag nicht signifikant zwischen einer Behandlung mit Tarenflurbil (R-Flurbiprofen) und Placebo.

Zu den Charakteristika der Alzheimer-Erkrankung gehört die Bildung sogenannter Amyloid-Plaques. Eine wesentliche Rolle in der Entstehung spielt dabei die Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins (Amyloid precursor protein, APP) durch Beta- und Gamma-Sekretase in unterschiedlich lange Peptidketten, darunter das *Amyloid-beta-Peptid* ($A\beta$). Insbesondere das aus 42 Aminosäuren bestehende $A\beta_{42}$ aggregiert über verschiedene Zwischenstufen zu den histopathologisch charakteristischen *Amyloid-Plaques*.

Während mit den bislang verfügbaren Medikamenten nur die Symptome und nicht die Ursachen der Erkrankung behandelt werden können, wird derzeit verstärkt nach kausal wirksamen Mitteln gesucht. Studien haben gezeigt, dass Tarenflurbil, bei dem es sich chemisch um das R-Enantiomer des nichtsteroidalen Antiphlogistikums Flurbiprofen handelt, in vitro und in vivo die $A\beta_{42}$ -Produktion durch die Gamma-Sekretase stark zugunsten kürzerer und weniger toxischer $A\beta$ -Formen (z. B. $A\beta_{38}$ und $A\beta_{37}$) gesenkt wird. In einer Phase-II-Studie führte Tarenflurbil bei Patienten mit leichter Alzheimer-Krankheit dosis-

Quellen

- Snitz BE, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults. A randomized trial. JAMA 2009;302:2663–70.
- DeKosky ST, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia. A randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2253–62.
- DeKosky ST, et al. The Ginkgo evaluation of memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of ginkgo biloba extract in prevention of dementia. Contemp Clin Trials 2006;27:238–53.
- Kuller LH, et al. Does ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events? Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:41–7.
- Fitzpatrick AL, et al. Recruitment of the elderly into a pharmacologic prevention trial: the gink-

go evaluation of memory study experience. Contemp Clin Trials 2006; 27:541–53.

Luo Y, et al. Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the ginkgo biloba extract EGB761. Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99:12197–202.

Andrieu S, et al. GuisAge study: a 5-year double blind, randomised trial of EGB761 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.

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

der Plasmakonzentration. Eine Senkung der Plasmaspiegel von $A\beta_{42}$ war dabei nur kurzzeitig bei Plasma-Spitzen-Konzentrationen von Tarenflurbil nachweisbar. Möglicherweise war die Dosierung von 800 mg zweimal täglich zu niedrig für länger anhaltende, klinisch nachweisbare Effekte.

Die Studienautoren geben auch zu bedenken, dass bisher noch von keiner Substanz, die auf die Bildung von Amyloid abzielt, eine Wirkung auf den Verlauf der Alzheimer-Demenz nachgewiesen werden konnte.

Quellen

- Green RC, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease. A randomized controlled trial. JAMA 2009;302:2557–64.
- Kukar TL, et al. Substrate-targeting gamma-secretase modulators. Nature 2008;453:925–9.
- Wilcock GK, et al. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized phase II trial. Lancet Neurol 2008;7:483–93.
- Galasko DR, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and Abeta levels after short-term administration of R-flurbiprofen in healthy elderly individuals. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007;21:292–9

Rosemarie Ziegler,
Albershausen

Psychopharmakotherapie im Internet:

<http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse,
Termine, Autorenhinweise