

3. Xu Y, et al. Restoration of impaired phosphorylation of cyclic AMP response element-binding protein (CREB) by EGb 761 and its constituents in Aβ-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 (± 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 (± 1,3) und bei der letzten Untersuchung 3,1 (± 2,1). Innerhalb der 12 Monate vor Therapiebeginn hatten die Patienten 1,12 (± 0,82) Schübe; während der Langzeittherapie wurde die Schubrate auf durchschnittlich 0,25 (± 0,34) Schübe pro Jahr gesenkt. Während der gesamten Nachbeobachtungszeit traten keine bisher unbekanntes 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

die Behandlungsstrategie langfristig angelegt werden; dies bedeutet, dass auch die Möglichkeiten einer Therapie- eskalation schon im Vorfeld bedacht werden sollten.

Quellen

1. Prof. Dr. med. Bernd Kieseier, Düsseldorf. Satellitensymposium „Copaxone® 2.0 – steigende Bedeutung trotz kommender Alternativen“, veranstaltet von Sanofi-Aventis Deutschland

GmbH und TEVA Pharma GmbH im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Mannheim, 24. September 2010.

2. O'Connor P, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009;8:889–97.
3. Mikol DD, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs. glatiramer acetate in relapsing

MS disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903–14.

4. Ford C. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010;16:342–50.

Abdol A. Ameri,
Weidenstetten

Schwere Depression

Agomelatin stärker wirksam als Fluoxetin

In einer 8-wöchigen Doppelblindstudie wurde die antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin (25–50 mg/Tag) mit der von Fluoxetin (20–40 mg/Tag) bei 515 Patienten mit schwerer Depression verglichen. Der Score auf der Hamilton Depression Rating Scale, 17-Item-Version (HAMD₁₇) betrug bei diesen Patienten zu Beginn der Studie mindestens 25 Punkte. Nach acht Wochen war der Score bei den Patienten unter Agomelatin signifikant stärker reduziert als bei den Patienten unter Fluoxetin (p=0,024). Auch bei den sekundären Endpunkten zeigte sich eine überlegene Wirksamkeit von Agomelatin.

Agomelatin wirkt als Agonist an den Melatonin-Rezeptoren MT₁ und MT₂ sowie als Antagonist an Serotonin (5-HT)_{2C}-Rezeptoren. Die Stimulation der Melatonin-Rezeptoren beeinflusst den Schlaf und die zirkadiane Rhythmik, die Blockade der 5-HT_{2C}-Rezeptoren erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin im frontalen Kortex. Beide Mechanismen, also die Restrukturierung des gestörten zirkadianen Rhythmus sowie die erhöhte noradrenerge und dopaminerge Aktivität im frontalen Kortex, tragen vermutlich zur antidepressiven Wirksamkeit von Agomelatin bei.

Die Wirksamkeit von Agomelatin in der Akuttherapie wurde in drei von sechs Plazebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (über 6 oder 8 Wochen) nachgewiesen, die anderen drei, nicht veröffentlichten Studien zeigten keinen Vorteil von Agomelatin [1]. Eine nachträgliche Auswertung der Studienergebnisse ergab, dass Agomelatin auch bei schwer depressiven Patienten (HAMD₁₇-Score: ≥ 25 Punkte) wirksam ist. Primäres Ziel der vorliegenden prospektiven

Studie war es, eine überlegene antidepressive Wirksamkeit von Agomelatin (25–50 mg/Tag) gegenüber Fluoxetin (20–40 mg/Tag) bei Patienten mit schwerer Depression zu zeigen [2]. Die Studie wurde zwischen 2005 und 2008 in 41 Zentren in den USA, Südamerika und Europa durchgeführt.

Studiendesign

An der Studie nahmen insgesamt 515 ambulante Patienten teil. Sie wurden randomisiert einer 8-wöchigen Behandlung mit Agomelatin (n=252) oder Fluoxetin (n=263) zugeteilt. Die Startdosis konnte bei unzureichender Wirksamkeit in der Agomelatin-Gruppe nach Woche 2 von 25 mg/Tag auf 50 mg/Tag und in der Fluoxetin-Gruppe nach Woche 4 von 20 mg/Tag auf 40 mg/Tag erhöht werden.

Eingeschlossen waren Frauen und Männer zwischen 18 und 65 Jahren mit der Diagnose einer depressiven Erkrankung nach DSM-IV-TR (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision). Der HAMD₁₇-Score betrug mindestens

25 Punkte und der Score des klinischen Gesamteindrucks, Teil Schweregrad der Erkrankung (CGI-S) mindestens 4 Punkte. Darüber hinaus mussten mindestens 7 der 9 Symptome (A1–A9) der diagnostischen Kriterien einer depressiven Episode vorhanden sein.

Ausschlusskriterien waren unter anderem Depression mit saisonalem Muster und Depression mit psychotischen Merkmalen. Ausgeschlossen waren weiterhin Patienten mit bipolaren Störungen, Zwangsstörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen. Auch therapieresistente Patienten wurden nicht aufgenommen, wobei Therapie-resistenz als erfolglose Behandlung mit adäquaten Dosen zweier verschiedener Antidepressiva über einen Zeitraum von wenigstens jeweils vier Wochen definiert war.

Primärer Wirksamkeitsparameter war die Änderung des HAMD₁₇-Gesamtscores vom Einschluss bis zur letzten Beurteilung. Sekundäre Wirksamkeitskriterien waren unter anderem die Scores des klinischen Gesamteindrucks Teil Schweregrad (CGI-S) und Teil Zustandsänderung (CGI-I), der Gesamtscore der drei Schlaf-Items der HAMD₁₇-Skala und der Gesamtscore der Hamilton-Angstskala (HAM-A). Weiterhin war eine Analyse der Responder und Remitter vorgesehen. Eine Response nach HAMD₁₇ war definiert als Reduktion des Scores um ≥ 50%, eine Remission als Reduktion des Scores auf ≤ 6. Eine Response nach CGI-I lag bei einem Score von 1 oder 2 (sehr stark oder stark verbessert) vor. Zur Beurteilung von Sicherheit und Verträglich-