

Die GEM-Studie über die präventive Wirksamkeit von Ginkgo biloba gegen Demenz

Redaktioneller Kommentar

Die Zeitschrift «JAMA» hat im November 2008 eine Studie mit dem Titel «Ginkgo biloba for Prevention of Dementia» veröffentlicht. Eine deutsche Kurzfassung dieser Studie findet man in diesem Heft (vgl. S. 4 ff). Es handelt sich dabei um eine zweiarmlige, randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Kohortenstudie, in der die primäre Zielvariable die präventive Wirksamkeit des Ginkgo-biloba-Extrakts EGb 761 gegen die Entstehung von Demenz jeder Genese und gegen Alzheimer-Demenz im Speziellen ist.

Das wichtigste Resultat der GEM-Studie zeigt für den Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761 keine präventive Wirksamkeit gegen die Entstehung von Demenz im Allgemeinen und von Alzheimer im Speziellen.

Für Phytotherapiekreise ist die primäre Zielvariable von höchster Wichtigkeit, spricht sie doch dem Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761 bei Personen im hohen Alter eine präventive Wirksamkeit gegen die Entstehung von Demenz ab. Sind damit 20 Jahre intensive Ginkgo-biloba-Forschung zunichtegemacht, muss man deshalb nun das Ginkgo-biloba-Dossier schliessen?

Kommentar von J. Silver

Für einen Kommentator der GEM-Studie, Jonathan Silver vom Langone Medical Center der New York University, scheint dies klar der Fall zu sein. Im «Journal Watch Psychiatry», November 2008, publizierte er einen Kommentar über die GEM-Studie mit dem vielsagenden Titel «Ginkgo to Prevent Dementia? Forget About it» und dem ironischen Wortspieluntertitel «In a GEM of a study, another alternative treatment bites the dust» (In einem Kleinod von einer Studie beisst eine weitere alternative Behandlung ins Gras). Silver schreibt weiter: Einige präklinische Studien liessen auf eine neuroprotektive Wirkung des Ginkgo-biloba-Extrakts schliessen, obwohl einige

Behandlungsstudien (darunter Metaanalysen) wenig kognitiven Nutzen erbracht haben. Die Amerikaner geben für Ginkgo jährlich 100 Millionen Dollar aus, in der Hoffnung, es unterstütze das Gedächtnis oder wirke gegen Gedächtnisverlust.

Diese gut geplante und ebenso gut ausgeführte Studie gebe eine definitive Antwort auf die Frage, ob Ginkgo biloba präventiv gegen Demenz wirkt: Es wirkt nicht, auch nicht bei Personen mit einer beginnenden Alzheimer-Demenz.

Wirkliche Evidenz?

Es gibt meiner Meinung nach verschiedene Aspekte, die einer näheren Betrachtung bedürfen:

- die Resultate der GEM-Studie
- das Studiendesign
- andere Studien
- Warum gerade Ginkgo biloba beziehungsweise EGb 761?

Die Resultate der Studie

Am Schluss der Studie nahmen nur noch etwa 60 Prozent der Probanden das Studienpräparat ein. Inwiefern diese doch schlechte Compliance die Resultate der GEM-Studie beeinflusst hat, müsste in weiteren Auswertungen untersucht werden. Die primäre Zielvariable der Studie war die Prävention von Demenz durch EGb 761. Insofern wurde mit der Publikation der Studie auch das wichtigste Resultat veröffentlicht.

Das Studiendesign

Beim Studiendesign fallen folgende Punkte auf:

- ◆ das Alter der Probanden
- ◆ die Behandlungsarme
- ◆ die Dauer der Einnahme.

Mit durchschnittlich 79 Jahren weisen die Probanden der GEM-Studie ein sehr hohes Alter auf, in dem allenfalls bei vielen Probanden die Hirnveränderungen im Hin-

blick auf den Ausbruch einer Demenz schon begonnen haben. Darauf weisen auch die Autoren der GEM-Studie selber hin: «Eine mögliche Einschränkung der Studie liefert die Tatsache, dass die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Hirnveränderungen bis zum klinischen Befund einer Demenz bekannter Weise lang ist und deshalb eine positive oder negative Wirkung von Ginkgo biloba viele Jahre braucht, bis sie sichtbar wird.» Mit dieser Überlegung der Autoren der GEM-Studie wird auch schon auf die Einnahmedauer von Ginkgo biloba hingewiesen. Braucht es allenfalls einen früheren Beginn und eine viel längere Einnahme von Ginkgo biloba? Die GEM-Studie wurde als zweiarmlige Studie durchgeführt. Warum nicht dreiarmlig? In vielen ähnlichen Studien werden neben dem Präparat, dessen Wirksamkeit überprüft wird, ein Plazeboarm sowie ein Arm mit einem etablierten Vergleichspräparat geführt. Warum wurde hier also nicht ein Cholinesterasehemmer oder ein Nootropikum als dritter Arm getestet?

Andere Studien

Diesem Negativresultat der GEM-Studie stehen die Resultate anderer Studien gegenüber, die die Wirksamkeit von Ginkgo biloba beweisen (1–4).

An dieser Stelle ist die höchst bemerkenswerte Tatsache zu erwähnen, dass es von keinem zur Prävention oder Behandlung von Demenz jeder Genese verwendeten Präparat eine ähnliche Studie wie die GEM-Studie gibt, die zu einem positiven Resultat führt, also belegt, dass das entsprechende Präparat für die Prävention von Demenz wirksam ist. Das führt dann zur Frage:

Warum gerade Ginkgo biloba beziehungsweise EGb 761?

Es muss hier deutlich gesagt werden, dass die GEM-Studie sehr sorgfältig durchge-

führt wurde. In dieser Beziehung hebt sich die GEM-Studie positiv von anderen amerikanischen Studien über die Wirksamkeit von pflanzlichen Arzneimitteln ab, bei denen im Studiendesign fundamentale Fehler gemacht wurden.

Aber warum wurde nun gerade innerhalb der Gruppe von Präparaten, die gegen Probleme mit kognitiven Funktionen verwendet werden, das pflanzliche Arzneimittel EGB 761 überprüft und dazu noch ohne dass ein synthetisches «Konkurrenzpräparat» als dritter Behandlungsarm mitgeführt wurde? Die Annahme darf laut ausgesprochen werden, dass wahrscheinlich beim synthetischen Präparat dasselbe Negativresultat wie bei EGB 761 ermittelt worden wäre.

Doch welcher Studienleiter würde es wagen, einem entsprechenden synthetischen Präparat die Wirksamkeit abzusprechen? Man sieht hier sehr deutlich, wie etablierte synthetische Präparate von der Mehrheit der Fachleute anders beurteilt werden als ein pflanzliches Arzneimittel. Dieses wird schon von Anfang an mit Skepsis bedacht, seine Wirksamkeit wird zuerst einmal infrage gestellt. Studien über solche «unwissenschaftliche Präparate» mit positiven Resultaten werden prinzipiell angezweifelt. Und irgendetwas findet man immer, mit dem man die Evidenz solcher Studien ablehnen kann. Auf der anderen Seite begegnet man synthetischen Präparaten einseitig positiv, entsprechende Studien werden viel weniger skeptisch beurteilt und kommentiert!

An dieser Stelle soll ausdrücklich niemandem Manipulation vorgeworfen werden. Im Gegenteil: Das National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) hat ja das Design, die Durchführung, die Auswertung und Interpretation der Resultate der GEM-Studie unterstützt. Insofern hat also eine Institution mitgewirkt, die sicher nicht gegen die Komplementärmedizin arbeitet.

Trotzdem fehlt in der GEM-Studie meiner Meinung nach der sehr wichtige dritte Be-

handlungsarm! Weiter fällt auf, dass die drei oben erwähnten Positivstudien über EGB 761 (1–3) in der GEM-Studie nicht zitiert werden. Ich kann mir vorstellen, dass solche Phänomene aus unbewussten Entscheidungen beteiligter Personen entstehen. Keine Studie besteht aus reiner Wissenschaft: Zu einem gewissen Teil fließen Überzeugungen und Emotionen in das Studiendesign, in die Auswertung und die Interpretation der Resultate ein.

Mir fällt angesichts der Beurteilung der pflanzlichen Arzneimittel durch die etablierte Wissenschaft ein Vergleich ein: Eine Frau hat mir einmal gesagt, dass die Leistungen von Frauen weniger positiv beurteilt würden als entsprechende Leistungen von Männern. Frauen müssten mehr leisten, bessere Resultate erzielen und weniger Fehler machen als Männer, damit ihre Leistungen als gleichwertig beurteilt werden. Meiner Meinung nach ist das bei Personen aus gewissen Gegenden dieser Welt genau gleich. Sind daher pflanzliche Arzneimittel weiblich, oder stammen sie aus einer südlichen Gegend? ◆

Christoph Bachmann

Literaturreferenzen:

1. Andrieu S., Gillette S., Amouyal K., Nourhashemi F., Reynish E., Ousset P.J., Albaredo J.L., Vellas B., Grandjean H.: Association of Alzheimer's disease onset with Ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol Med Sci* 2003; 58A: 372–377.
2. Dartigues J.F., Carcaillon L., Helmer C., Lechevalier N., Lafuma A., Khoshnood B.: Vasodilators and Nootropics as Predictors of Dementia and Mortality in the PAQUID Cohort. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 395–399.
3. Napryeyenko O., Borzenko I.: For the GIDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 2007; 57: 4–11.
4. Grass-Kapanke B., Hoerr R., Tribanek M., Kaschel R.: Effects of Ginkgo biloba extract EGB 761® on cognition and quality of life in subjects with very mild cognitive impairment. *International Journal of Psychology* 2008; 43.