

Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761® bei Demenz wirksam

Keine relevanten klinischen Unterschiede im Vergleich mit Cholinesterasehemmern

Eine kritische Überprüfung von in den letzten Jahren erschienenen Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit von EGb 761® bei Demenzerkrankungen zeigt eine klare Evidenz. Dank dieser Tatsachen wurde EGb 761® in unseren Nachbarländern Deutschland und Österreich von den zuständigen Gremien als Standard der Demenzbehandlung aufgenommen. In der Schweiz ist das noch nicht der Fall.

Christoph Bachmann

Einleitung

Zwei 2009 erschienene Übersichtsartikel befassen sich mit den in den letzten Jahren erschienenen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Ginkgo-biloba-Spezialextrakts EGb 761® bei Demenzerkrankungen untersuchten (1, 2). Die Autoren beider Studien kommen zu dem eindeutigen Schluss, dass EGb 761® die Evidenzkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit erfüllt.

EGb 761® versus Plazebo

Verschiedene dieser Studien zeigen gemäss den Empfehlungen führender Zulassungsbehörden (z.B. EMEA, FDA) die klinische Wirksamkeit von EGb 761® bei Demenz auf verschiedenen Ebenen (vgl. *Tabelle*).

In fast allen Studien konnte für EGb 761® eine signifikante Wirkung in einem validierten kognitiven Test wie auch mit anderen Prüfparametern (globale Beurteilung, Alltagsaktivitäten, neuropsychiatrische Symptome usw.) nachgewiesen werden. Diese Studien umfassen also Kriterien für die kognitiven Leistungen, Alltagsaktivitäten und sozialen Kompetenzen. Dafür wurden die klinische Gesamtbeurteilung wie auch klinisch-geriatrische Beurteilungsskalen verwendet.

Kasper und Mitautoren (1) folgern daraus, dass die Wirksamkeit von EGb 761® auf allen relevanten Ebenen der Wirksamkeitsprüfung für Antidementiva als weitgehend gesichert gilt.

EGb 761® im Vergleich mit anderen Antidementiva

Es gibt auch zahlreiche Studien, bei denen EGb 761® mit anderen Antidementiva verglichen wird.

Verzögerung der Symptomprogression

Setzt man bei einer Studie die Differenz zwischen Verum und Plazebo in Relation zur Progression der Plazebogruppe, so kann man daraus errechnen, um welche Zeitdauer die Symptomprogression durch die Behandlung bei den Verumpatienten im Mittel verzögert wird. Mit dieser Methode konnte gezeigt werden (18), dass die Verzögerung der Progression mit EGb 761® ähnlich wirksam ist wie mit Cholinesterasehemmern (vgl. *Abbildung 1*).

In dieser Darstellung ist anstelle von Metrifonat, das keine Zulassung erhalten hat,

das inzwischen registrierte Galantamin berücksichtigt.

Responderraten

Die Responderrate ist für die Therapieentscheidung wichtiger als die durchschnittliche Verbesserung. Bei einer Demenzstudie gilt eine Abnahme des ADAS-cog-Werts um 4 oder mehr Punkte als klinisch relevante Verbesserung. *Abbildung 2* zeigt, dass EGb 761® zu einer mit den etablierten Cholinesterasehemmern vergleichbaren Responderrate führt.

Für die Cholinesterasehemmer wurden die Daten aus Studien entnommen, die für die Zulassung der entsprechenden Substanzen relevant waren.

Betrachtet man, um wie viel die Verum-Responder-Raten die Plazebo-Responder-Raten übersteigen, das heisst um wie viel mehr klinisch bedeutsame Therapieergebnisse mit dem Verum erzielt werden, dann erhält man folgende Resultate:

Rivastigmin: 8 Prozent

Galantamin: 17,4 Prozent

EGb 761®: 9 beziehungsweise 20 Prozent

Donepezil: 26,7 Prozent.

Man sieht daraus, dass EGb 761® im Mittel der zugelassenen Cholinesterasehemmer liegt. Wenn man den Patienten täglich 120 mg EGb 761® verabreicht, fällt die Responderrate deutlich geringer aus, als wenn die tägliche Dosis 240 mg beträgt.

Beurteilung durch Fachgremien

Die vorliegenden Resultate sprechen eine eindeutige Sprache und haben in Österreich und Deutschland zu entsprechenden Stellungnahmen von Fachgremien geführt. Im österreichischen Alzheimer-Krankheit-Konsensus (13) werden die Ginkgo-biloba-Extrakte EGb 761® und LI 1370 auf dieselbe Stufe wie die Cholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin und Tacrin gestellt. Diese

Tabelle:

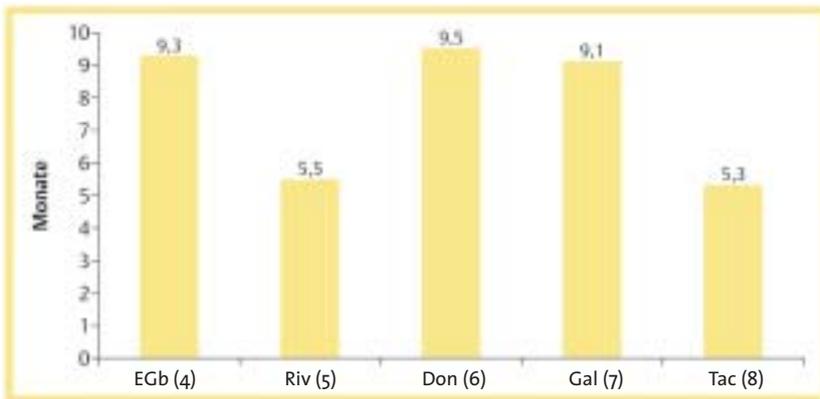
Neuere klinische Studien mit EGb 761® bei Demenz

Studie	Design	Patienten/ Diagnose	Tagesdosis, Dauer (Wochen)	Ergebnisse				
				Kognitiver Test	Globale Beurteilung	Alltags- aktivitäten	Neuropsychiatrische Symptome	Lebensqualität
Ihl, in Vor- bereitung	rd, pc, db	404 AD, VD, MF	1 x 240 mg 24	+	+	+	+	+
Napryeyenko 2007	rd, pc, db	395 AD, VD, MF	2 x 120 mg 22	+	+	+	+	n.u.
Schneider 2005	rd, pc, db	513 AD	2 x 60 mg od. 2 x 120 mg 26	o +**	o +**	o	n.u.***	n.u.
Kanowski 2003	rd, pc, db	205 AD, MID	2 x 120 mg 24	+	+	o	n.u.***	n.u.
Le Bars 2002, 2000 (1997)	rd, pc, db	309 AD, MIF	3 x 40 mg 52	+	o	+	n.u.	n.u.

rd = randomisiert, pc = plazebokontrolliert, db = doppelblind, + = signifikant besser als Plazebo, o = kein signifikanter Unterschied, n.u. = nicht untersucht
AD = Alzheimer-Demenz, VD = Vaskuläre Demenz, MF = Mischform mit neuropsychiatrischen Symptomen, MID = Multiinfarkt-Demenz
* strukturierte geriatrische Skala, ** in der Subgruppe mit neuropsychiatrischen Symptomen, *** Depressionsskala nur zum Abschluss bedeutsamer depressiver Symptomatik

Abbildung 1:

Verzögerung der Symptomprogression



EGb = EGb 761 120 mg, Riv = Rivastigmin 6–12 mg, Don = Donepezil 10 mg, Gal = Galantamin 24 mg, Tac = Tacrin 80–160 mg

Ansicht wurde 2004 von der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft und 2006 von der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie bestätigt (14, 15). In Deutschland hat die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde in ihrer «Behandlungsleitlinie Demenz» aus dem Jahr 2000 festgehalten, dass zwischen EGb 761® und anderen Antidementiva keine differenzielle Indikation besteht (16). In einer kürzlich vom Deutschen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) publizierten evidenzbasierten Be-

wertung wurde der Nutzen von EGb 761® in der Behandlung der Alzheimer-Demenz in Bezug auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und des klinischen Gesamteindrucks bestätigt (17). Erstaunlicherweise und leider fehlen bis heute solche Stellungnahmen entsprechender Fachgremien in der Schweiz (EGb 761® wird in der Schweiz von der Schwabe Pharma AG unter dem Markennamen Tebokan® [80 mg bzw. 120 mg] vertrieben). Das mag auch mit der Tatsache zu tun haben, dass in der Schweiz auch für EGb 761® 240 mg die Indikation «Demenz» nicht zugelassen ist. Die Überlegung sei aber er-

laubt, dass ein Engagement entsprechender Fachgremien in dieser Richtung zu entsprechenden Resultaten führen könnte! ♦

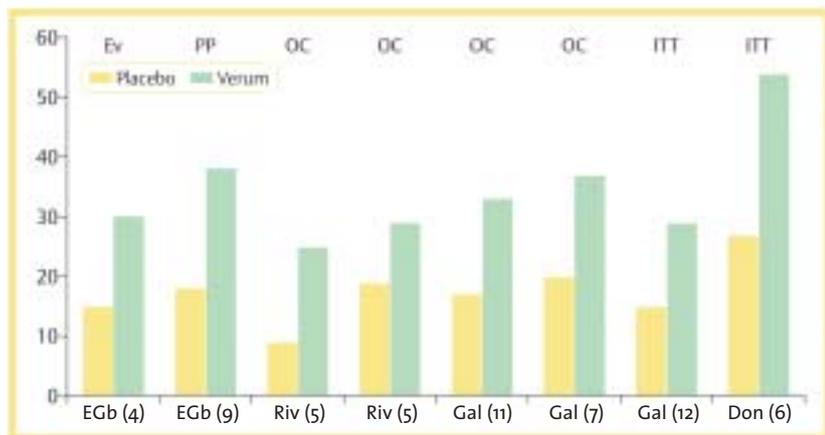
Dr. C. Bachmann

Literaturreferenzen:

1. Kasper S., Winkler D., Kutzelnigg A.: Stellenwert von Ginkgo-biloba-Extrakt bei Demenzerkrankungen, Pharm Unserer Zeit 2009(5); 38: 424–430.
2. Kasper S., Schubert H.: Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® in der Behandlung der Demenz: Evidenz für Wirksamkeit und Verträglichkeit, Fortschr Neurol Psychiatr DOI 10.1055/s-0028-1109504.
3. Birks J. Grimley E.J.: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia, Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21; (1): CD03120.
4. Le Bars P.L., Katz M.M., Berman N. et al.: A placebo-controlled, doubleblind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia, JAMA 1997; 278: 1327–1332.
5. Corey-Bloom J., Anand R. Veach for the ENA 713 B352 Study Group J.: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease, International Journal of Geriatric Psychopharmacology 1998; 1: 55–65.
6. Rogers S.I., Farlow M.R., Dood R.S. et al.: A 24 week, double-blind, placebocontrolled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease, Neurology 1998; 50: 136–145.
7. Tariot P.N., Solomon P.R., Morris J.C. et al.: A 5-month, randomized, placebocontrolled trial of galantamine in AD, Neurology 2000; 54: 2269–2276.
8. Knapp M.J., Knopman D.S., Solomon P.R. et al.: A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease, JAMA 1994; 271: 985–991.
9. Kanowski S., Herrmann W.M., Stephan K. et al.: Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract

Abbildung 2:

Responderraten unter EGb 761® und Cholinesterasehemmern



EGb = EGb 761 120 mg [37] bzw. 240 mg [35], Riv = Rivastigmin 6–12 mg, Gal = Galantamin 24 mg, Don = Donepezil 10 mg; Ev = evaluable cases, OC= observed cases, ITT = intention to treat

EGb 761® in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia, *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47–56.

10. Rösler M., Anand R., Cicin-Sain A. et al.: Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial, *Br Med J* 1999; 318: 633–640.

11. Raskind M.A., Peskind E.R., Wessel T. et al.: A 6-month randomized, placebocontrolled trial with a 6-month extension, *Neurology* 2000; 54:2261–2268.

12. Wilcock G.K., Lilienfeld S., Gaens E. et al.: Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial, *Br Med J* 2000; 321: 1445–1449.

13. Bancher C., Croy A., Dal Bianco P. et al.: Österreichisches Alzheimer-Krankheit-Konsensus, *Neuropsychiatr*, 1998; 12: 126–167.

14. Alf C., Bancher C., Benke T. et al.: Konsensusstatement «Demenz» der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft und der Österreichischen Alzheimer-Liga, *Neuropsychiatr* 2004; 18: 39–46.

15. Kasper S., Kalousek M., Saletu B. et al.: Demenzerkrankungen – Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the Art 2006, *Clinicum psy Sonderausgabe* November 2006. Wien: Medizin Medien Austria.

16. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN. Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie Band 3, *Behandlungsleitlinie Demenz*. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 26–29.

17. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer-Demenz. Abschlussbericht. Auftrag A05 – 19B, Version 1.0. In: IQWiG (Hrsg). *IQWiG-Berichte – Jahr: 2008 Nr.39*. Köln: IQWiG, 2008. http://www.iqwig.de/download/A=5-19B_Abschlussbericht_Ginkgohaltige-Praeparate-bei-Alzheimer-Demenz.pdf

18. Wettstein A.: Cholinesterasehemmer und Ginkgoextrakte – in der Demenztherapie vergleichbar? *Fortschr Med* 1999; 117: 11–18.