

Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761[®] wirkt präventiv gegen Alzheimer

Resultate einer mehrjährigen Studie belegen Wirksamkeit

Vor Kurzem sind die Resultate der GuidAge-Studie bekannt gegeben worden, der längsten und grössten europäischen Studie über die präventive Wirkung gegen Alzheimer. Dabei konnte belegt werden, dass der Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761[®] bei einer Population von älteren Personen mit Gedächtnisstörungen eine präventive Wirkung gegen die Entstehung von Demenz vom Alzheimer-Typ besitzt.

Christoph Bachmann

Einleitung

Vor einiger Zeit sind das Design und die Baseline-Daten der GuidAge-Studie publiziert worden (1). Es handelt sich dabei um eine 5 Jahre dauernde, prospektive Studie, mit der die präventive Wirkung von EGb 761[®] gegen Alzheimer bei älteren Personen überprüft wurde. Bei den Probanden handelte es sich um Leute, die ihrem Hausarzt spontan von Gedächtnisproblemen berichtet hatten. Inzwischen hat die Firma Ipsen, die in Frankreich den Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761[®] vertreibt,

die Resultate der GuidAge-Studie bekannt gegeben (vgl. unten).

Studiendesign

Die GuidAge-Studie wurde als multizentrische, doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte, Parallelgruppen-, Phase-III-Studie angelegt. Während 5 Jahren wurden die Probanden entweder mit EGb 761[®] oder mit Plazebo behandelt.

Patienten

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten und Patientinnen, die mindestens 70 Jahre alt waren und ihrem Hausarzt spontan von Gedächtnisproblemen berichtet hatten und entweder im eigenen Haushalt oder in einem Heim lebten, ohne ein Pflegefall zu sein. Um die Homogenität der Probanden zu gewährleisten, wurden die rekrutierten Personen kognitiven und neuropsychologischen Tests unterzogen. Dabei mussten sie folgende Werte aufweisen:

Covi Anxiety Scale (CAS)	< 6
Geriatric Depression Scale (GDS)	> 15
Mini Mental State Examination (MMSE)	> 25

Der MMSE entspricht den in Frankreich geltenden Normen für das durchschnittliche soziokulturelle Niveau und das durchschnittliche Bildungsniveau, entsprechend der PAQUID-Studie (2). Patienten mit grossen Gedächtnisproblemen, die im Studienplan genau definiert wurden, konnten an der Studie nicht teilnehmen.

Von den ursprünglich 4066 rekrutierten Personen durchliefen 3411 eine Validation visit im Memory reference Center, bei der weitere Einschlusskriterien geprüft wurden: der Grober-and-Buschke-Test (Anforderung \geq centile 10), die Geriatric Depression Scale (Anforderung \leq 0,5), und es durften keine Depression und keine Angstzustände (DMS IV) vorhanden sein. Nach

der Validation visit wurden 951 Männer und 1901 Frauen in den weiteren Verlauf der Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug 76,8 Jahre. Es wurde auch ein Test zur Erfassung des soziokulturellen Niveaus durchgeführt, das die Ausbildung und berufliche Beschäftigung mit einbezog. Das Ausbildungsniveau sah folgendermassen aus:

Primarschulabschluss	396
Schulzeugnis (O-Niveau)	1046
Sekundarschulabschluss	676
Universitätsdiplom	730
Fehlende Angaben	3

Weiter wurde der McNair-and-Kahn-Fragebogen ausgefüllt, mit dem kognitive Schwierigkeiten in der Ausübung von Alltagsaktivitäten erfasst werden. Potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung einer Demenz (u.a. zerebrovaskuläre Krankheiten, Bluthochdruck, Alkoholismus usw.) wurden ebenfalls erfasst.

Die Baseline-Kognitivdaten aller rekrutierten Personen wurden erhoben und dokumentiert.

Studienverlauf

Sofern nötig wurde eine 4-wöchige Wash-out-Phase eingeschaltet und eine Liste von unerlaubten Präparaten definiert, die seit mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn nicht mehr eingenommen werden durften. Die in die Studie aufgenommenen Probanden wurden dann in die EGb-761-Gruppe oder in die Plazebogruppe randomisiert. Der Artikel von Andrieu et al. machte keine Angaben über die quantitative Aufteilung der Probanden auf die EGb 761[®]-Gruppe und die Plazebogruppe.

Die Probanden besuchten während der 5 Jahre dauernden Studie vierteljährlich den Hausarzt. Dabei wurden gleichzeitig entstandene Krankheiten und deren Behandlungen erfasst, die Compliance überprüft,

allenfalls aufgetretene unerwünschte Ereignisse dokumentiert, die das Studienmedikament für das nächste Quartal abgegeben. Im Falle eines Demenzverdachts wurde der Proband ans Memory reference Center überwiesen. Jährlich wurde im Memory reference Center eine Reihe von neuropsychologischen Tests zur Erfassung der Kognitivfunktionen und des psychischen Zustands durchgeführt. Während dieser Visite wurden die diagnostischen Kriterien für eine Alzheimer-Demenz erhoben (DSM-IV und NINCDS-ADRAD). Eine diagnostizierte Demenz galt als Endpunkt, und der Proband schied aus der Studie aus. Die Diagnose einer Depression und die Überprüfung von Gleichgewichtsstörungen wurden bei den Hausärzten erhoben.

Medikation

Die Probanden erhielten 2-mal täglich 120 mg EGb 761® oder ein identisch aussehendes Placebo. Die Verblindung war genau dokumentiert und wurde unter Verschluss gehalten.

Endpunkte

Die primäre Zielvariable war die Entstehung einer Alzheimer-Erkrankung gemäss DSM-IV- und den NINCDS-ADDA-Kriterien. Diagnostizierte Alzheimer-Erkrankungen wurden von einem unabhängigen Beratergremium verifiziert. Sekundäre Messpunkte erfassten Veränderungen in der Clinical-Dementia-Rating-Skala (CDR) und Veränderungen in den neuropsychologischen Tests. Alle Resultate wurden mit geeigneten statistischen Methoden ausgewertet.

Resultate

Wie erwähnt sind die Resultate der GuidAge-Studie noch nicht offiziell publiziert worden. Die Firma Ipsen hat jedoch kürzlich mit einer Pressemitteilung die ersten Resultate bekannt gegeben (3). Die Firma Ipsen vertreibt in Frankreich den Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761® und hat die GuidAge-Studien in Auftrag gegeben.

Bei den ausgewerteten Probanden wurde im Verlaufe der Studie in der EGb 761®-Gruppe bei 61 Probanden (4,3%) und in der Placebogruppe bei 73 (5,2%) Probanden eine Alzheimer-Demenz festgestellt. Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,31$). Die in der Placebogruppe festgestellte Rate an Alzheimer-Demenz liegt aber um 50 Prozent unter der im Allgemeinen in der französischen Bevölkerung festgestellten Rate.

Eine Subgruppenauswertung der Probanden, die das Prüfmedikament mindestens 4 Jahre lang einnahmen, zeigte einen signifikanten Vorteil für den Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761®. In dieser Probandengruppe entwickelte sich bei 29 Probanden (3,0%) der Placebogruppe eine Alzheimer-Demenz und bei 15 Probanden (1,6%) der EGb 761®-Gruppe ($p = 0,03$). Der Ginkgo-biloba-Extrakt senkt das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken also um 47 Prozent. In der Subgruppe der Männer ist der Unterschied noch grösser. Dort ist das Verhältnis EGb 761®- und Placebogruppe 2,9 Prozent zu 7,0 Prozent ($p = 0,007$).

Damit konnte die präventive Wirkung von EGb 761® gegen die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz belegt werden.

Details der Resultate werden dann in der Publikation vorgestellt. ◆

Anschrift des Verfassers

Dr. Christoph Bachmann
Hirschmattstrasse 46
6003 Luzern
c.a.bachmann@bluewin.ch

Literaturreferenzen:

1. Andrieu Sandrine 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, Current Alzheimer Research, 2008; 5: 406–415.
2. Lechevalier-Michel N. et al.: Normative Data for the MMSE, the Benton visual retention test, the Isaacs's set test, the digit symbol substitution test and the Zazzo's cancellation task in subjects over the age 70: results from the PAQUID Study. Rev Neurol 2004(11); 160: 1059–1070.
3. Pressemitteilung Ipsen vom 22.06.2010.

Kommentare zu den Resultaten

Prof. Michael Habs,

Geschäftsführer Dr. Wilmar Schwabe GmbH, Karlsruhe, Hersteller von EGb 761®:

«Die Veränderungen im Gehirn, die zu einer manifesten Alzheimer-Krankheit führen, entwickeln sich über viele Jahre hinweg. Es überrascht deshalb nicht, dass die Studienteilnehmer, die früh im Verlauf der Studie dement wurden, weniger von der Schutzfunktion des Extrakts profitierten, da bei ihnen die Krankheit bereits bestand. Wenn auch diese sowie die vorzeitig aus der Studie ausgeschiedenen Probanden in die Auswertung einbezogen wurden, also die Gesamtheit der Studienteilnehmer betrachtet wurde, blieb der Behandlungseffekt erkennbar, wenn auch statistisch nicht signifikant.»

Prof. Ralf Ihl,

Universität Düsseldorf und Chefarzt der Klinik für Gerontopsychiatrie, Maria-Hilf-Krankenhaus, Krefeld:

«Weder für zugelassene Demenzmedikamente noch für alle anderen untersuchten Wirkstoffe wie Aspirin, Vitamin E, Hormone, Cholesterinsenker oder blutdrucksenkende Arzneimittel konnte bisher ein Schutz vor Alzheimer-Demenz gezeigt werden. Zwar gab es bisher schon Hinweise, dass Ginkgo biloba vorbeugend wirksam sein könnte, mit den Ergebnissen dieser Studie haben wir jetzt einen ersten wissenschaftlich nachprüfaren Beleg erhalten, dass der Extrakt bei der Vorbeugung der Alzheimer-Krankheit hilfreich sein kann.»