

Ginkgo biloba – Ergebnisse und methodische Beurteilung klinischer Studien zur Demenzbehandlung



Ralf Ihl

Einleitung

Klinische Studien zur Behandlung der Demenz mit Ginkgo biloba liegen im Wesentlichen für das Extrakt Ginkgo biloba (EGb 761®) vor. Es unterscheidet sich in seiner Zusammensetzung erheblich von den Inhaltsstoffen der Blätter des Ginkgobaums. Vor dem Extraktionsprozess wachsen die Ginkgobäume in drei Plantagen auf drei Kontinenten heran, damit erhält man weitestgehend unabhängig von Umweltbedingungen wie dem Wetter vergleichbare Ausgangsblätter. Während eines 27-schrittigen Extraktionsprozesses werden giftige beziehungsweise unwirksame Stoffe entzogen, hilfreiche Stoffe hingegen angereichert. Es verbleibt eine Vielzahl von Stoffen im Extrakt, von denen einige als hilfreich identifiziert werden konnten:

Flavonglykoside (24% Quercetin, Kaempferol, Isorhamnetin – Halbwertszeit 3 Stunden)
Terpenlaktone (3,1% Ginkgolide A, B, C, J, M, 2,9% Bilobalide, Halbwertszeit 2 bis 6 Stunden).

Für sich alleine zeigen die Stoffe keine hinreichende Wirksamkeit bei der Demenz. Wirksamkeit ist allerdings gefunden worden für die Kombination der Stoffe in dem Extrakt EGb 761®.

Als wesentliche Wirkmechanismen werden angesehen:

- ◆ Radikalfängereigenschaft
- ◆ Verhinderung der Bildung von Aβ-Oligomeren, Förderung des α-Sekretaseabbaus, Schutz vor Aβ-Toxizität
- ◆ gesteigerte neuronale Insulinsensitivität
- ◆ Mitochondrienschutz und -funktionsverbesserung
- ◆ erhöhte Blutviskosität mit verbesserter Mikrozirkulation.

lität vor. Die Zusammenfassung beschreibt nur solche Studien, die den Kriterien der Weltgesellschaft der Biologisch Psychiatrischen Fachgesellschaften (WFSBP, 2011) und auch den Kriterien des deutschen Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) entsprechen. Wesentliche Kriterien waren dabei zum Beispiel plazebokontrolliert, randomisiert, doppelblind (RCT) und eine Vermeidung von das Ergebnis massgeblich beeinflussenden methodischen Schwächen. Die Kriterien wurden von drei Studien erfüllt. Eine vierte Studie führte ohne Plazebokontrolle

Methodik

Zur Wirksamkeit bei der Demenz liegt eine Vielzahl von Studien unterschiedlicher Qua-

Tabelle 1:

Unterschiedliche Zusammensetzung von Ginkgo-biloba-Blättern und dem Extrakt EGb 761 (mg/10 g)

	Ginkgoblätter	EGb 761®
Ginkgo Flavonglykoside	30	2400
Ginkgolide	0,5	600
Biflavonoide	160	< 10
Ginkgolssäuren	170	< 0,05

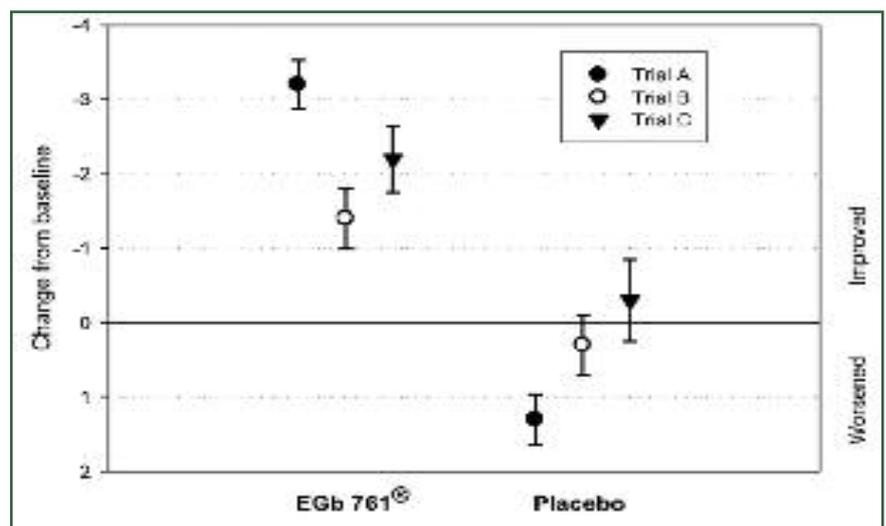


Abbildung 1: Ergebnisse im SKT.

Trial A = Napryeyenko et al., 2007; Trial B = Ihl et al., 2010; Trial C = Herrschaft et al., 2012

Tabelle 2:

Einschluss- und Outcomekriterien der 4 beschriebenen Studien

Untersuchung	A: Napryeyenko et al., 2007	B: Ihl et al., 2010	C: Herrschaft et al., 2012	D: Yancheva et al., 2009
Land	Ukraine	Ukraine	Weissrussland, Moldawien, Russische Föderation	Bulgarien
Einschlussdiagnose	Wahrscheinliche AD oder mögliche AD mit zerebrovaskulärer Krankheit oder wahrscheinliche VaD			Mögliche AD
Einschlusskriterien	SKT 9–23 Punkte; NPI ≥ 6 Punkte; TE4D ≤ 35 Punkte; CDT < 6 Punkte			
Behandlung	EGb 761® 2 x 120 mg/Tag (n = 198), Plazebo (n = 197); 22 Wochen	EGb 761® 1 x 240 mg/Tag (n = 202), Plazebo (n = 202); 24 Wochen	EGb 761® 1 x 240 mg/Tag (n = 200), Plazebo (n = 202); 24 Wochen	EGb 761® 2 x 120 mg/Tag (n = 30), Donepezil 1 x 10 mg/Tag (n = 32), EGb 761® + Donepezil (n = 31); 22 Wochen
Outcomekriterien	SKT	SKT, NPI	SKT, NPI	SKT, NPI, GBS (Gesamtwert und ADL-Teilwert), Wortflüssigkeitstest, CDT, NPI
Sekundäre Outcomekriterien	NPI, GBS (Gesamtwert und ADL-Teilwert), Wortflüssigkeitstest, CDT, NPI	ADL-IS, DEMQL-Proxy, Wortflüssigkeitstest, NPI Caregiver Distress Score, Tinnitus, Schwindel	ADL-IS, DEMQL-Proxy, Wortflüssigkeitstest, NPI Caregiver Distress Score, Tinnitus, Schwindel	Wortflüssigkeitstest, CDT, NPI Caregiver Distress Score, Tinnitus, Schwindel

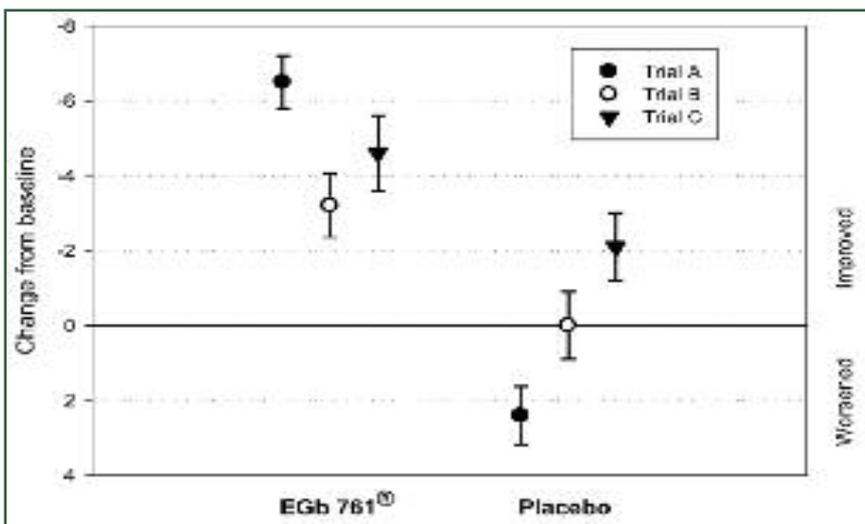


Abbildung 2: Ergebnisse im NPI. Trial A = Napryeyenko et al., 2007; Trial B = Ihl et al., 2010; Trial C = Herrschaft et al., 2012

mit relativ niedriger Fallzahl einen methodisch sonst guten Vergleich durch und soll daher ebenfalls vorgestellt werden:

- ◆ Napryeyenko et al., 2007
- ◆ GOTADAY, Ihl et al., 2010
- ◆ GOT-IT!, Herrschaft et al., 2012
- ◆ Yancheva et al., 2009 (nicht plazebo-kontrollierter Vergleich mit Donepezil).

Die Darstellung hier fusst auf der Publikation der Daten von Ihl (2013). Die Einschlusskriterien und Baselinedaten der vier aktuellen Studien sind nachfolgend dargestellt (Tabellen 2 und 3).

Ergebnisse

Die drei RCT zeigten jeweils eine signifikante Überlegenheit von EGb 761® gegenüber Plazebo (siehe Abbildungen 1 und 2). Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse im SKT, Abbildung 2 die Ergebnisse im NPI. In der Vergleichsstudie von Yancheva et al., 2009, war EGb 761® als Monotherapie einer Monotherapie mit Donepezil sowie einer Kombinationstherapie von EGb 761® mit Donepezil gegenübergestellt worden. Hierbei fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

In allen Studien fand sich weder eine erhöhte Rate unerwünschter Ereignisse noch von Nebenwirkungen.

Zusammenfassung

Drei methodisch gute, voneinander unabhängige Studien belegen jeweils signifikant die Überlegenheit von EGb 761® gegenüber Plazebo. Eine Vergleichsstudie wurde mit geringer Power durchgeführt und konnte keinen Unterschied zwischen EGb 761®, Donepezil oder einer Kombination von beiden finden. Hieraus lässt sich schliessen, dass der Unterschied so gering ist, dass es einer grossen Power bedarf, ihn zu finden, so es ihn überhaupt gibt. Es gibt keinen Hinweis auf Unverträglichkeiten des Extrakts. In den Behandlungsleitlinien der WFSBP wird ihm wie den anderen Antidementiva zugesprochen, bei einem Teil der Patienten einen moderaten Effekt für eine begrenzte Zeit erreichen zu können. Eine überlegene Substanz zur Behandlung der Demenz ist nicht bekannt. ◆

Anschrift des Referenten
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Ralf Ihl
 Universität Düsseldorf, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Alexianer Krefeld GmbH
 Maria-Hilf-Krankenhaus
 Klinik für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
 Diessemer Bruch 81
 D-47805 Krefeld
 ralf.ihl@t-online.de

Tabelle 3:

Baselinewerte der 4 beschriebenen Studien

Studie	A		B		C		D		
Behandlung	EGB 761®	Plazebo	EGB 761®	Plazebo	EGB 761®	Plazebo	EGB 761®	Donepezil	EGB 761® + Donepezil
n	198	197	202	202	200	202	31	32	31
Geschlecht weiblich	143 (72%)	142 (72%)	139 (69%)	133 (66%)	139 (70%)	140 (69%)	17 (55%)	27 (84%)	21 (68%)
Alter in Jahren	65 ± 8	63 ± 8	65 ± 10	65 ± 9	65 ± 9	65 ± 9	69 ± 8	66 ± 8	68 ± 9
Demenzdauer in Jahren	2,2 ± 2,1	2,0 ± 1,9	2,1 ± 2,3	2,4 ± 2,5	3,2 ± 2,2	3,4 ± 2,8	2,7 ± 2,6	2,0 ± 1,3	2,5 ± 2,5
Diagnose: AD	n/p	n/p	64 (32%)	57 (28%)	107 (54%)	101 (50%)	31 (100%)	32 (100%)	31 (100%)
AD mit CVD	n/p	n/p	99 (49%)	113 (56%)	73 (36%)	79 (39%)	-	-	-
VaD	n/p	n/p	39 (19%)	32 (16%)	20 (10%)	22 (11%)	-	-	-
SKT-Summenwert	15,6 ± 3,9	15,4 ± 3,7	16,7 ± 3,9	17,2 ± 3,7	15,1 ± 4,1	15,3 ± 4,2	15,7 ± 4,7	17,4 ± 4,2	17,4 ± 4,4
NPI Composite Score	21,3 ± 9,5	21,6 ± 9,9	16,4 ± 8,1	17,0 ± 8,2	16,8 ± 6,9	16,7 ± 6,4	18,9 ± 7,1	21,5 ± 9,7	20,3 ± 8,0
NPI Caregiver Distress	13,5 ± 6,7	13,4 ± 6,4	9,6 ± 5,6	10,0 ± 5,4	10,2 ± 5,3	10,1 ± 5,1	10,7 ± 4,3	11,8 ± 5,1	11,8 ± 5,3
Wortflüssigkeitstest	7,0 ± 2,0	7,1 ± 2,0	6,4 ± 2,1	6,5 ± 2,2	7,6 ± 1,9	7,6 ± 1,9	8,5 ± 3,2	7,9 ± 3,1	7,9 ± 3,1
GBS-ADL	4,8 ± 3,9	4,9 ± 4,1	n/a	n/a	n/a	n/a	2,9 ± 2,8	3,9 ± 4,6	3,5 ± 3,8
ADL-IS	n/a	n/a	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,5	1,7 ± 0,6	1,8 ± 0,6	n/a	n/a	n/a
Tinnitus	2,1 ± 2,3	2,1 ± 2,2	1,3 ± 1,8	1,5 ± 1,8	1,4 ± 1,8	1,4 ± 1,8	0,7 ± 1,6	0,6 ± 1,4	0,5 ± 1,2
Schwindel	3,3 ± 2,3	3,4 ± 2,1	2,0 ± 1,9	2,1 ± 1,8	2,0 ± 1,8	1,8 ± 1,8	0,7 ± 1,3	0,9 ± 1,5	1,0 ± 1,5

Literaturreferenzen:

Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGB 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res.* 2012 Jun; 46(6): 716–23.

Ihl R. Effects of Ginkgo biloba extract EGB 761® in dementia with neuropsychiatric features: review of recently completed randomised, controlled trials. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013 Nov; 17 Suppl 1: 8–14.

Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr 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.

Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry.* 2011; 12(1): 2–32.

Napryeyenko O, Borzenko I, Group G-NS. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007; 57(1): 4–11.

Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R, et al. Ginkgo biloba extract EGB 761®, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging & mental health.* 2009 Mar; 13(2): 183–90.

Anmerkung der Redaktion:

Der Ginkgo-biloba-Extrakt EGB 761 ist in der Schweiz unter der Marke Tebokan® im Handel.