

## Ginkgo biloba in der Prävention von Demenzen

Im November 2008 erschien im *Journal of American Medical Association* eine aufwändige randomisierte und placebo-kontrollierte Studie zur Frage der Wirksamkeit moderner Zubereitungen aus den Blättern von *Ginkgo biloba* in der Prävention von Demenzen (GEM, Ginkgo Evaluation of Memory), die wesentliche Teilergebnisse der Untersuchung präsentierte [3]. Studienplanung und Fortgang der Studie wurden mehrfach zur Diskussion gestellt und wiederholt international publiziert. An dieser Präventionsstudie (durchgeführt 2000 – 2008) nahmen insgesamt 3'069 Menschen im Alter von  $\geq 75$  Jahren teil (2'587 Menschen mit normalen kognitiven Fähigkeiten und 482 mit MCI (minimal cognitive impairment)). 95% der Teilnehmer gehörten zur weissen und knapp 5% zur nicht-weissen Bevölkerung. Die Teilnehmer erhielten täglich eine hohe Dosis eines *Ginkgo biloba*-Spezialextraktes (EGb 761; 240 mg) oder ein adäquates Placebo und wurden alle 6 Monate auf das Auftreten einer Demenz untersucht. Das mediane *follow up* betrug 6.1 Jahre. Die verwendete ausserordentlich umfangreiche neuropsychologische Testbatterie erfasste 6 Dimensionen. Lokalisiert war die Studie an 5 akademischen medizinischen Zentren der USA.

Die quantitativ fundierten Ergebnisse erscheinen eindeutig: Das Neuaufreten einer Demenz unterscheidet sich nicht signifikant (Demenzrate pro 100 Personenjahre: 3.3 in der *Ginkgo biloba*-Gruppe und 2.9 in der Placebogruppe, *hazard ratio* für *Ginkgo biloba* im Vergleich zu Placebo 1.12 [95%-Konfidenzintervall 0.94 – 1.33] für alle Demenzformen und 1.16 [95%-Konfidenzintervall 0.97 – 1.39] für Alzheimer-Demenz). Ebenso unterschieden sich weder die Dropout-Rate noch das Profil der unerwünschten Wirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen. Vergleichbar hatte die Prävention mit *Ginkgo biloba* keinen Einfluss auf die Demenzentwicklung bei den Menschen mit MCI. Die wissenschaftlichen und praktischen Schlussfolgerungen sind daher klar, auch wenn die Aussage der Autoren in einem Punkt ergänzt werden muss: „In this study, *Ginkgo biloba* at 120 mg twice a day was not effective in reducing either the overall incidence rate of dementia or AD incidence in elderly individuals with normal cognition or those with MCI.“ Mit *elderly individuals* sind Menschen  $\geq 75$  Jahre angesprochen, d.h. es geht um einen relativ späten Präventionsbeginn. Darüber hinaus liefert die Studie detaillierte Angaben zu Profil und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen. Blutungskomplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar (Häufigkeit aller Blutungen 9.2% in der Placebogruppe und 8.9% in der *Ginkgo biloba*-Gruppe, gastrointestinale Blutungskomplikationen 5.1% versus 5.4%).



Eine Demenz-Prävention mit *Ginkgo biloba*-Zubereitungen bei Menschen  $\geq 75$  Jahren scheint bislang zumindest keine durchgängige Praxis gewesen zu sein. Auch beziehen sich die bisherigen Studien auf die therapeutische Verwendung von *Ginkgo biloba*. Insofern wurde mit dieser Studie Neuland betreten.

Viele Details der Studienplanung und Durchführung wurden von den Autoren minutiös dargelegt. Trotzdem wurden einige zentrale Punkte eines solchen Ansatzes nicht oder sehr eigentümlich abgehandelt. Vor allem die Dosiswahl ist essentiell für jede realistische Studie. Es kann durchaus als sehr ungewöhnlich angesehen werden, wenn ohne stichhaltige Begründung für einen primärpräventiven Ansatz die höchste bislang verwendete therapeutische Dosis verwendet wird. Genau dies wurde in dieser Studie unternommen. Die Autoren schreiben: „The 240-mg dose of EGb 761 was chosen based on information from prior clinical studies suggesting a dose-response relationship up to 240 mg. Moreover, this dose is commonly used.“ Auf den möglichen gravierenden Unterschied der Dosiswahl für therapeutische oder primärpräventive Interventionen wird nicht eingegangen. Dass die bisherigen Studien eine dosisabhängige Zunahme der Wirksamkeit bis 240 mg/Tag nahe legen, ist eine sehr kühne, aber nicht unbedingt datenkonforme Interpretation der Ergebnisse bislang publizierter Studien. Eine solche Schlussfolgerung lässt sich auch nicht dem Cochrane-Review von 2007 entnehmen [1]. Dieser lag zwar zu den Zeitpunkten der Studienplanung noch nicht vor, aber bei der Manuskriptabfassung dieser Studie, die Ende 2008 erschien, war er wohl bekannt. Auch vor einem Jahrzehnt (Zeitraum der Studienplanung) war eine dosisabhängige Zunahme der Wirksamkeit bis 240 mg/Tag keineswegs gesichert. Einige Studien wiesen daraufhin, dass möglicherweise sogar niedrigere Tagesdosen wirksamer als höhere sein könnten [2]. Die Aussage, dass die Dosis von 240 mg üblicherweise eingesetzt wird, ist eine unbelegte Behauptung. Sie mag möglicherweise für Patienten zutreffen, die an den involvierten 5 akademischen Zentren der USA behandelt werden, aber eine Analyse von leicht auffindbaren, allerdings nicht immer englischsprachig publizierten Studien aus verschiedenen europäischen Ländern widerspricht recht eindrücklich dieser Aussage [2,4,5]. Möglicherweise liegt in solch unterschiedlich selektiven Wahrnehmungen von in verschiedenen Ländern geübter Praxis und durchgeführter Forschung einer der Gründe für die verblüffenden mehr oder minder grossen transatlantischen Diskrepanzen in der Wirksamkeit von Phytotherapeutika.

1. Birks J, Grimley Evans J. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub2.
2. Blumenthal M (ed): The ABC Clinical Guide to Herbs. Seite 185–200. American Botanical Council. Austin 2003.
3. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al.: *Ginkgo biloba* for Prevention of Dementia: Randomized Controlled Trial. JAMA 2008;300:2253–2262.
4. Saller R, Reichling J, Hellenbrecht D: Phytotherapie. Klinische, pharmakologische und pharmazeutische Grundlagen. Seite 155–163. Haug Verlag, Heidelberg 1995.
5. Spiess E, Juretzek W, Schulz V: *Ginkgo-biloba*-Blätter. In: Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, V Schulz (Hrsg): Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. 2006. Hager ROM 2008; Springer electronic media. (<http://www.Hagerrom.de>)

Professor Dr. med. Reinhard Saller, Institut für Naturheilkunde, UniversitätsSpital Zürich