

Ginkgo in der Demenzbehandlung

Ralf Ihl

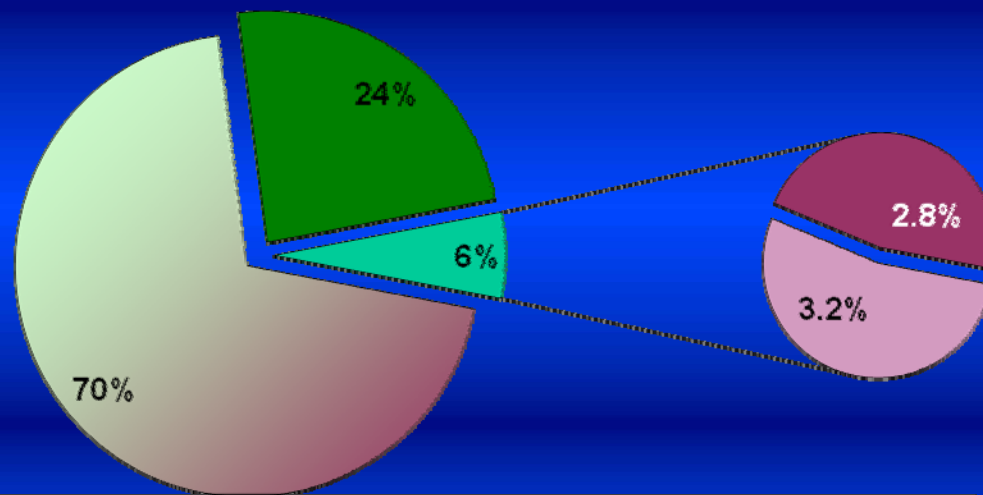
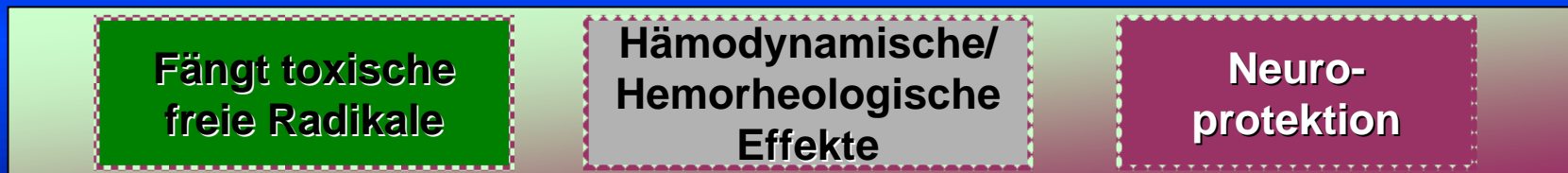


Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ralf Ihl
Alexianer Krankenhaus
Kölner Str. 64
51149 Köln
E-Mail: r.ihl@alexianer-koeln.de

Pharmakologie und Zusammensetzung von EGb 761®

Der Extrakt EGb 761® ist der aktive Bestandteil klinisch getesteter Ginkgo Produkte. Die spezifizierten Inhalte des Extrakts (GFG, TL) werden als aktive Marker angesehen. Ihr pharmakologischer Effekt trägt zur Wirksamkeit von EGb 761® bei, unterscheidet sich aber von der Pharmakologie von EGb 761®.



Other constituents Ginkgo Flavone Glycosides Ginkgolides Bilobalide

Spezifikation EGb 761®:
24% Ginkgo flavone Glykoside
6% Terpenlactone
(3.1% Ginkgolide ABC
2.9% Bilobalide)
≤ 5ppm Ginkgolische Säuren

Pharmacologisches Profil von EGb 761®

- Neuroprotektion
 - Steigerung des zerebralen Energiemetabolismus
 - Protektion vor Hypoxie- and Ischaemiefolgen
 - Membranprotektion
- Ausgleich altersassoziierter Neurotransmitterdefizite
 - Effekte auf das zentrale cholinerge System
- Verbesserung des Gedächtnisses und der Lernfähigkeit
- Verbesserung der Stressadaptation
- Radikalfängereigenschaften
- Haemodynamische und haemorheologische Effekte
- Effekte auf sensorische Organe

Experimentelle Effekte von EGb 761®

- Neuroprotektion (Integrität/Funktion)
 - Energiemetabolismus
 - Zellüberleben
 - Membranintegrität und -funktion
 - Prävention von Amyloidablagerungen
- Verbesserung der Neurotransmission
 - Acetylcholin
 - Serotonin

Klinische Effekte von EGb 761®

- Effekte bei gesunden Freiwilligen
 - Blutviskosität
 - Elektroenzephalographie
 - Kognitive Funktion
- Klinische Wirksamkeit
 - Vasculäre kognitive Beeinträchtigungen/
Vasculäre Demenz
 - Alzheimerkrankheit (inkl. vasculärer
Risikofaktoren)
 - Periphere Durchblutungsstörungen

Evidenz

Lateinisch: “evidencia”. Es bedeutet:

Augenscheinlichkeit,
Offensichtlichkeit oder
einen Zustand völliger Klarheit

These: Evidenz kann nicht mittels statistischer Aussagen erreicht werden. Statistische Aussagen betreffen die Wahrscheinlichkeit und schaffen keine „völlige Klarheit“.

Studien führen „nur“ zu Wahrscheinlichkeitsaussagen.

ITT EGb761 – 6 -Monate

ITT Ginkgo 6 Monate	Gruppeneffekt		Placebo- Verum Differenz	ADAS-cog >4		Responder Differenz PI vs. Verum
	Pla- cebo	Verum		Pla- cebo	Verum	
Kanowski et al., 1996 MID SKT>4 DAT	-0,52 -1,17	-1,95 -3,38	1,43 2,21	18 %	38 %	20 %
Le Bars et al., 2000						
All	0,3	-1	1,3	17 %	26 %	9 %
Alzheimer	0,6	-1,1	1,7	16 %	28 %	12 %

ITT-EGb761 – 12- Monate

ITT Ginkgo 12 Monate	Gruppeneffekt		Placebo- Verum Differenz	ADAS-cog >4		Responder Differenz Pl. vs. Verum
	Pla- cebo	Verum		Pla- cebo	Verum	
Le Bars et al., 1997						
All	1.5	0.1	1.4	14 %	27 %	13 %
Alzheimer	1.5	-0.2	1.7	13 %	29 %	16 %

Metaanalysen zu Antidementiva

CA=Cochrane-Analyse

Substanz	Metaanalysen	Aussage zur Alzheimerkrankheit
Dihydroergotoxin	Olin et al., 2000 (CA)	Gering wirksam
Donepezil	Birks et al., 2000 (CA)	Wirksam
Galantamin	Olin and Schneider, 2001 (CA)	Wirksam
Ginkgo biloba	Oken et al., 1998	Vergleichbar mit Cholinesterasehemmern
EGb761	Ernst and Pittler, 1999	Wirksam
	Birks et al., 2002 (CA)	Wirksam
Memantine	Areosa and Sherriff 2003 (CA)	Wirksam
Nimodipin	Lopez-Arrieta and Birks, 2000 (CA)	Nicht belegt
Piracetam	Flicker and Grimley Evans, 2000 (CA)	Weitere Untersuchungen erforderlich
Rivastigmin	Birks et al., 2000 (CA)	Wirksam
Tacrin	Qizilbash et al., 2000 (CA)	Weitere Untersuchungen erforderlich

EPIDOS-Studie

Andrieu et al., J Gerontol Biol Sci Med Sci, 58:372-377, 2003

Bevölkerungsstudie an 1462 Frauen über 75 Jahre

7 Jahre Untersuchungsdauer

69 Alzheimerkranke mit

345 gematchten kognitiv unauffällige Kontrollpersonen

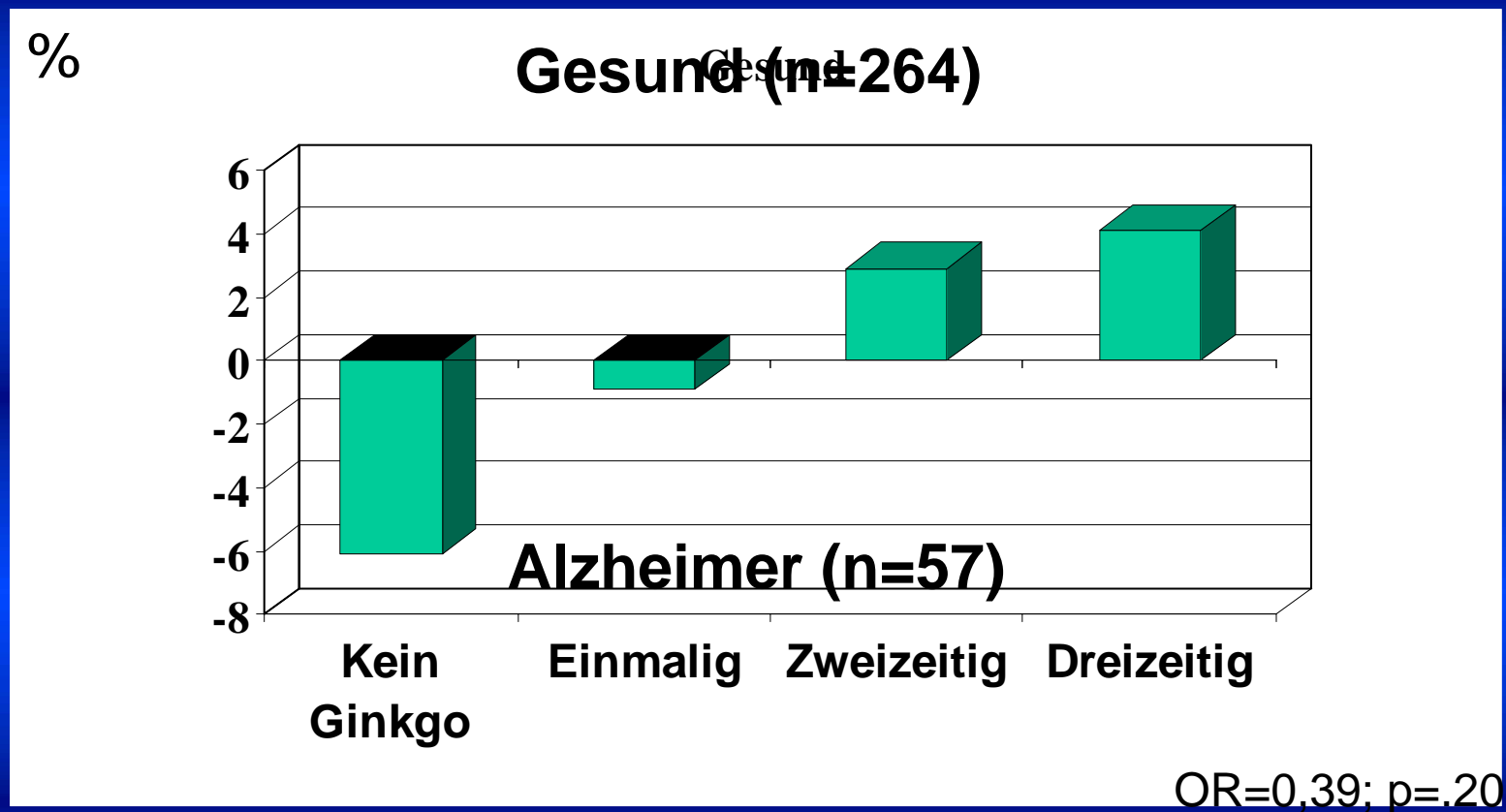
Frauen, die an Alzheimer erkrankten, hatten signifikant weniger häufig Zerebralthérapeutika wie EGb761 eingenommen als Frauen, die nicht erkrankten

(odds ratio 0.31, 95% confidence interval = 0.12-0.82, $p < 0.018$)

Das Ergebnis unterstreicht die dringende Notwendigkeit von prospektiven Studien zur prophylaktischen Wirksamkeit.

Schützt Ginkgo vor Alzheimer?

Prozentanteilsvergleich über 7 Jahre
Ginkgo vs. Nicht Ginkgo (Andrieu et al., 2003)



**GINKGO BILOBA EXTRACT EGB 761®
BEI DER BEHANDLUNG DER DEMENZ MIT VERHALTENSTÖRUNGEN
EINE RANDOMISIERTE, PLACEBO-KONTROLLIERTE, DOPPEL-BLINDE
UNTERSUCHUNG**

R. Ihl, A. Napreyenko, S. Schlaefke, R. Hoerr

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Ralf Ihl
Alexianer Krankenhaus
Kölner Str. 64
51149 Köln
E-Mail: r.ihl@alexianer-koeln.de

Patienten

N	400
Drop outs (Baseline)	9 (EGb 5, PL 4) (5 ohne Daten nach Auswertbares N)
Auswertbares N	395
Kriterien Kriterien	AD:NINCDS/ADRDA VD:NINDS/AIREN
AD	214 (EGb 104 / PI 110)
VD	181 (EGb 94 / PI 87)

Design

- Randomisierte Zuordnung zu doppel-blinder Behandlung
- EGb 761® 240 mg oder Placebo
- Behandlungsdauer 22 Wochen
- 14 Zentren in der Ukraine
- Primäre Zielvariable: SKT
- Sekundäre Zielvariable: NPI, Gottfries-Bråne-Steen Scale, Uhrentest, Wortflüssigkeit, HAMD, Begleitsymptomskala (Schwindel, Tinnitus)
- Statistische Analyse nach dem intent-to-treat (ITT) Princip. Primäre Wirksamkeitsanalyse mit Varianzanalyse (ANOVA) mit den Variablen Zentrum und Behandlung.

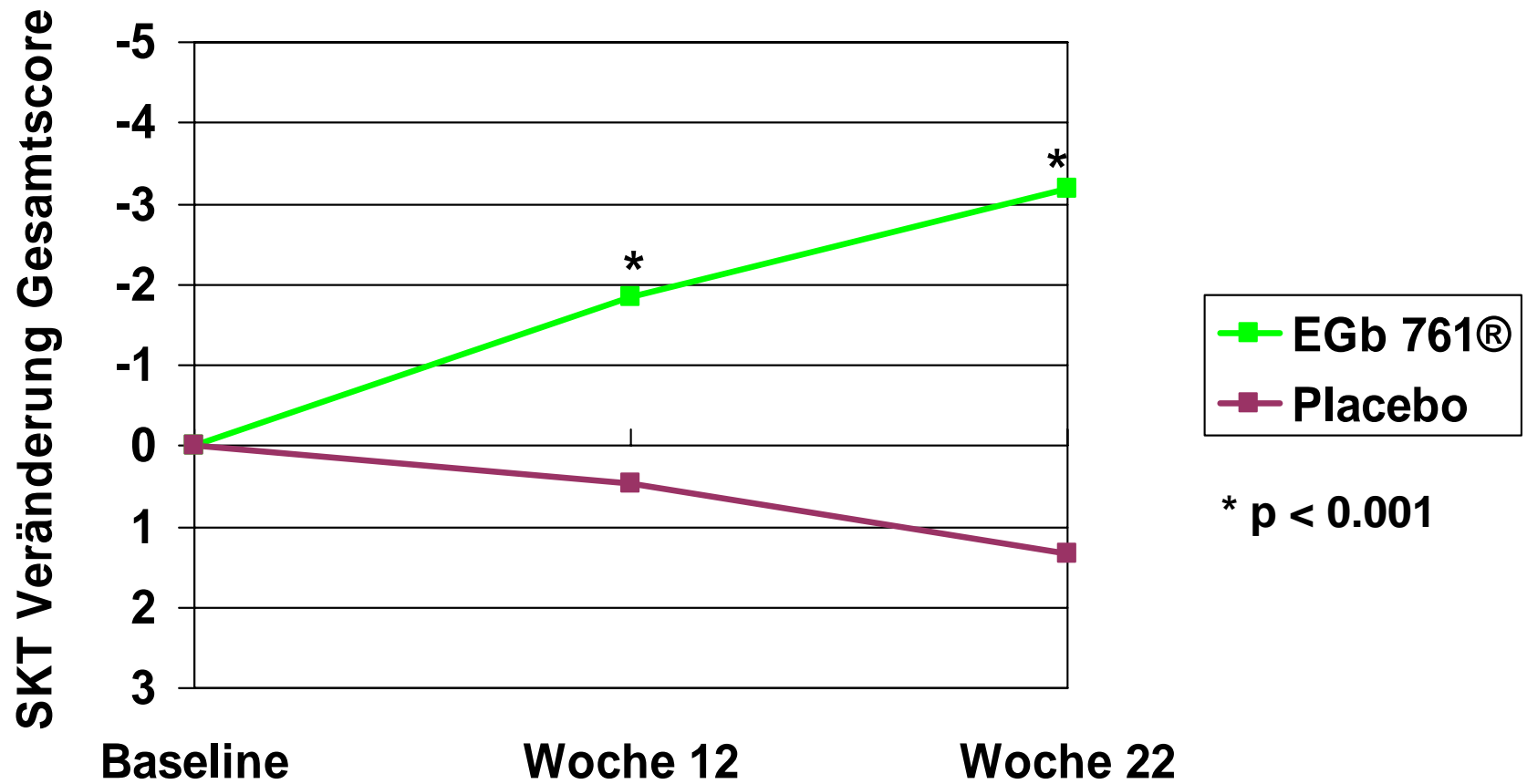
Einschluss/Ausschluss

- Leichte bis mäßige Demenz mit Verhaltensstörungen
- TFDD (screening test) Gesamtscore 35 oder weniger
- Uhrentest nach Sunderland < 6 Punkte
- SKT 9 bis 23
- Neuropsychiatric Inventory (NPI, 12-item Version) Gesamtscore mindestens 5 und mindestens ein Item außer Wahn und Halluzination mindestens 3 Punkte
- Hamilton (HAMD) Gesamtscore < 20
- Keine andere psychiatrischen Krankheiten (DSM-IV axis I) oder schwere somatische Störungen
- Weder andere Antidementiva noch hirnleistungssteigernde Medikamente
- Keine Medikament mit starkem anti-cholinergen Effekt

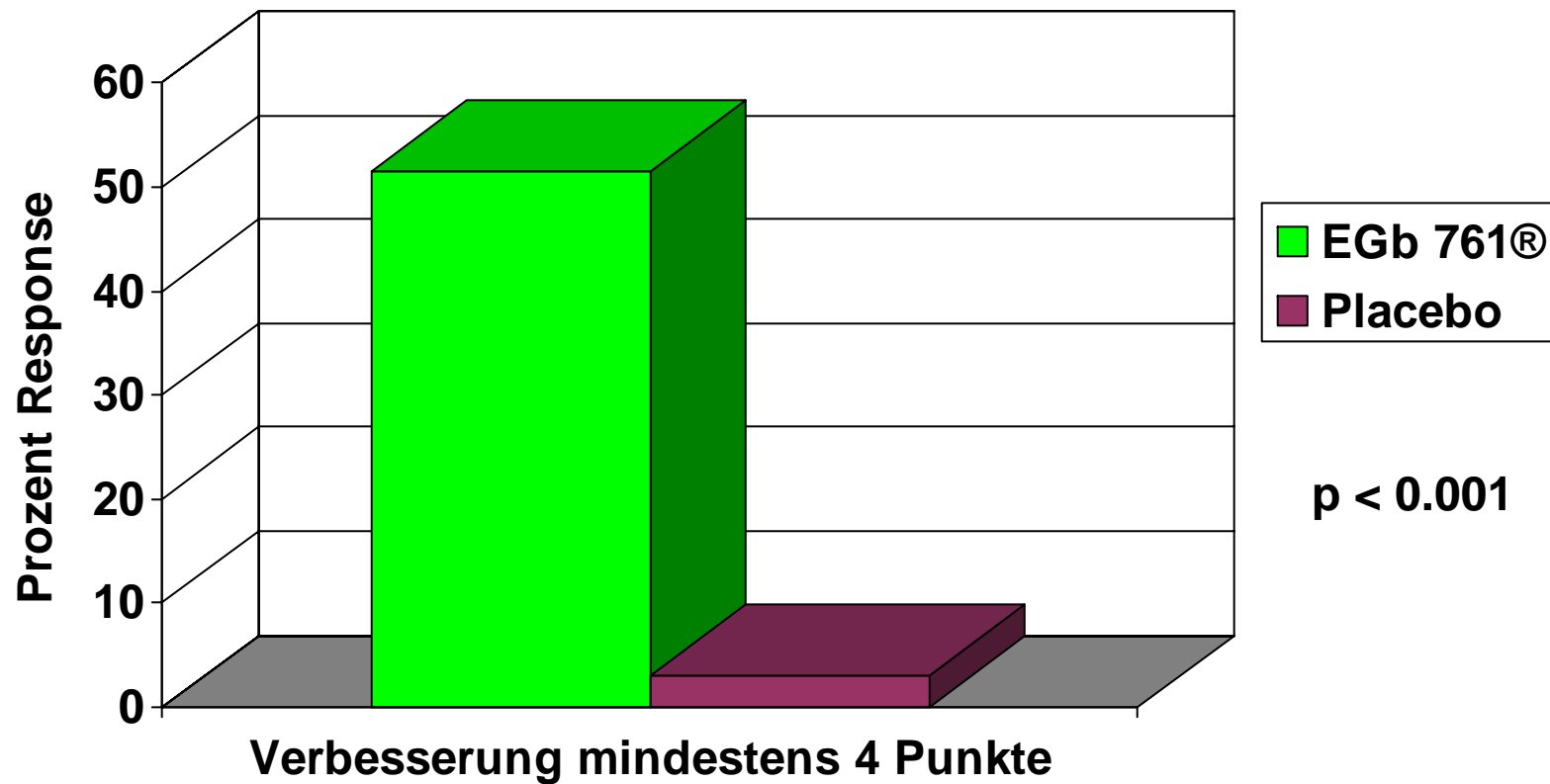
Patientwerte Baseline

	EGb 761®	Placebo
Geschlecht m/w	28 % / 72 %	28 % / 72 %
Alter [Jahre]	65 ± 8	63 ± 8
SKT	15.6 ± 3.9	15.4 ± 3.7
NPI	21.3 ± 9.5	21.6 ± 9.9

SKT

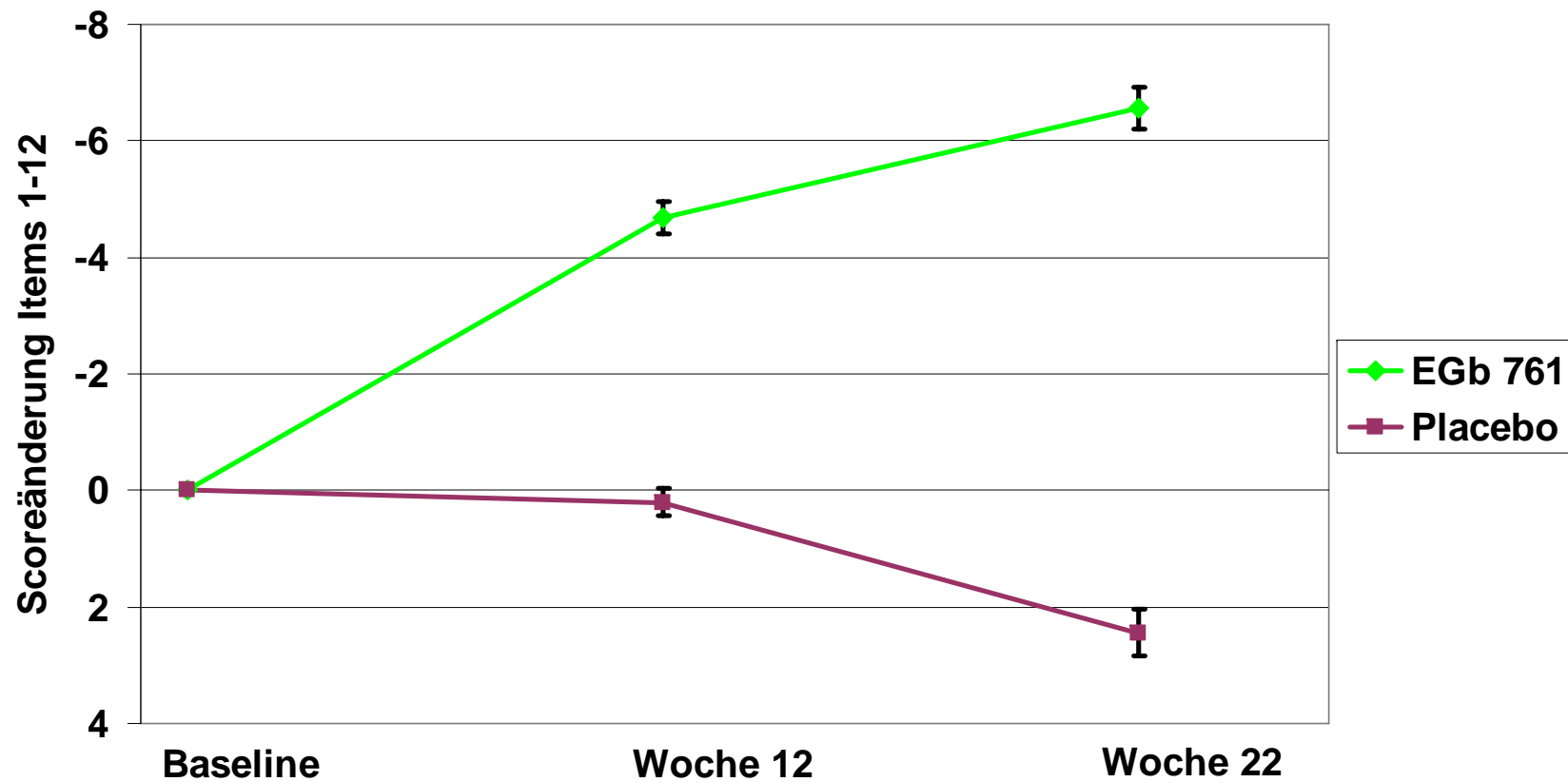


SKT: Responderraten

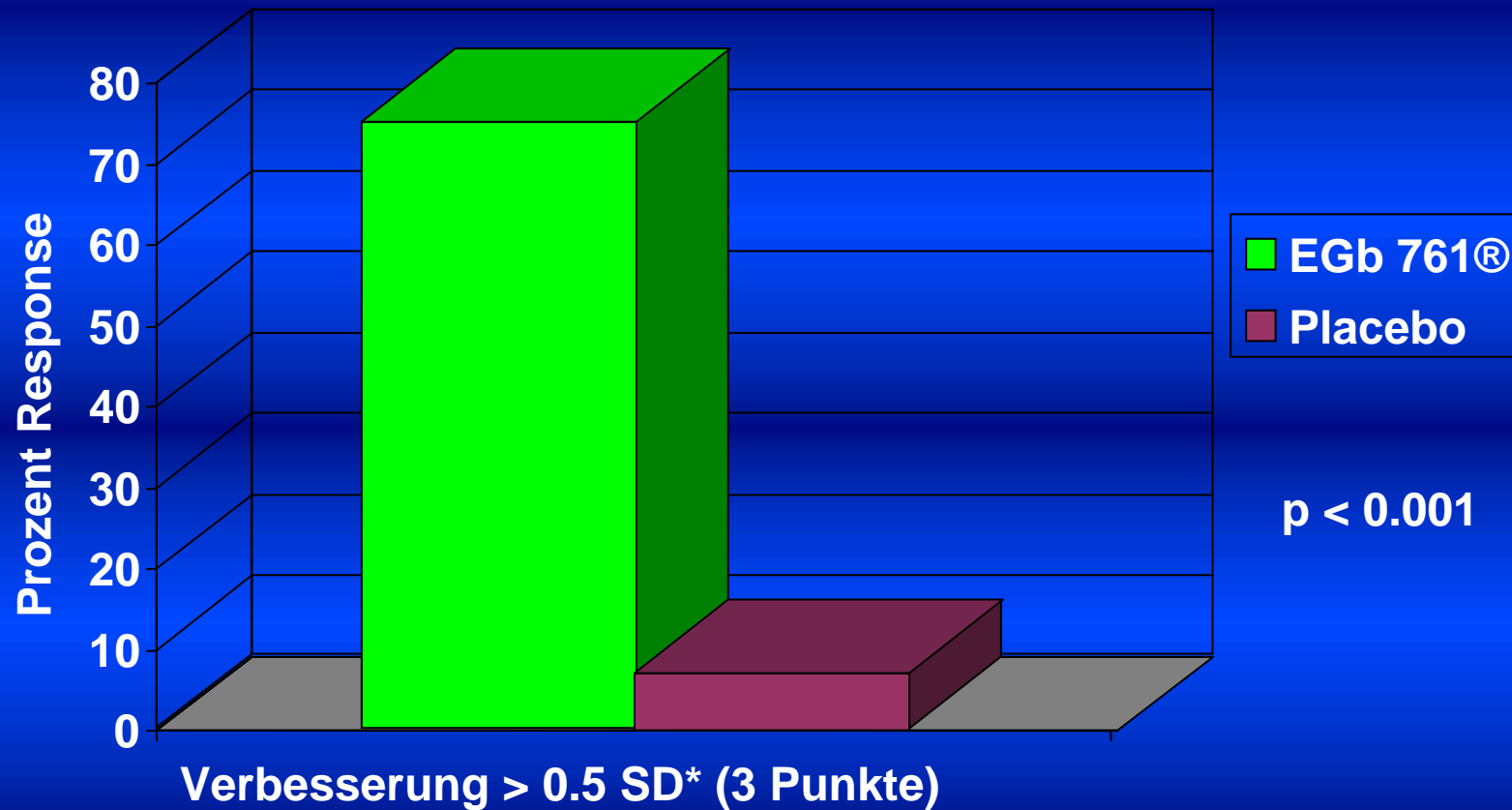


Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Häufigkeit x Schweregrad

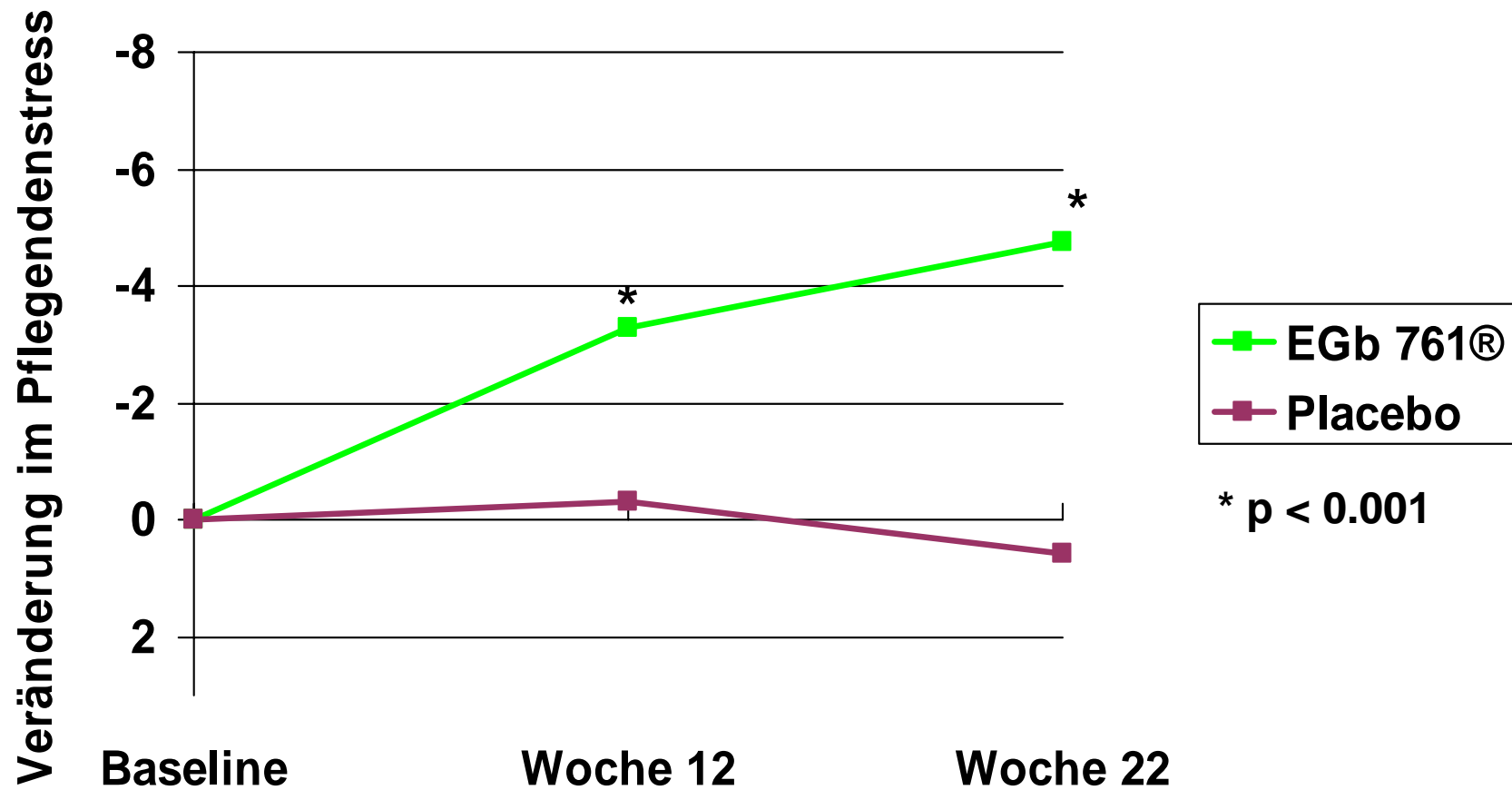


NPI: Responderraten

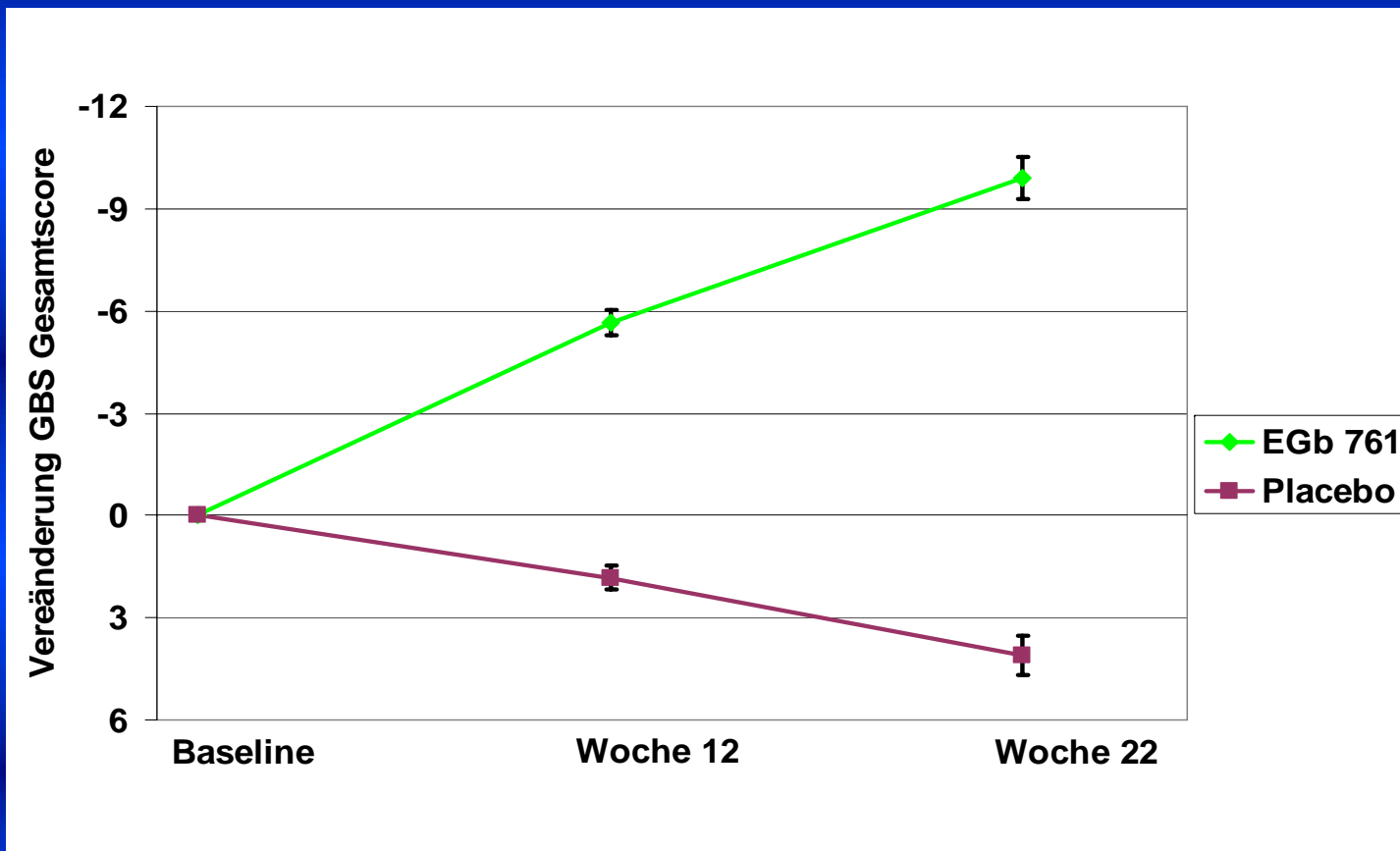


(* SD = Standardabweichung)

Neuropsychiatric Inventory (NPI) Pflegerstress

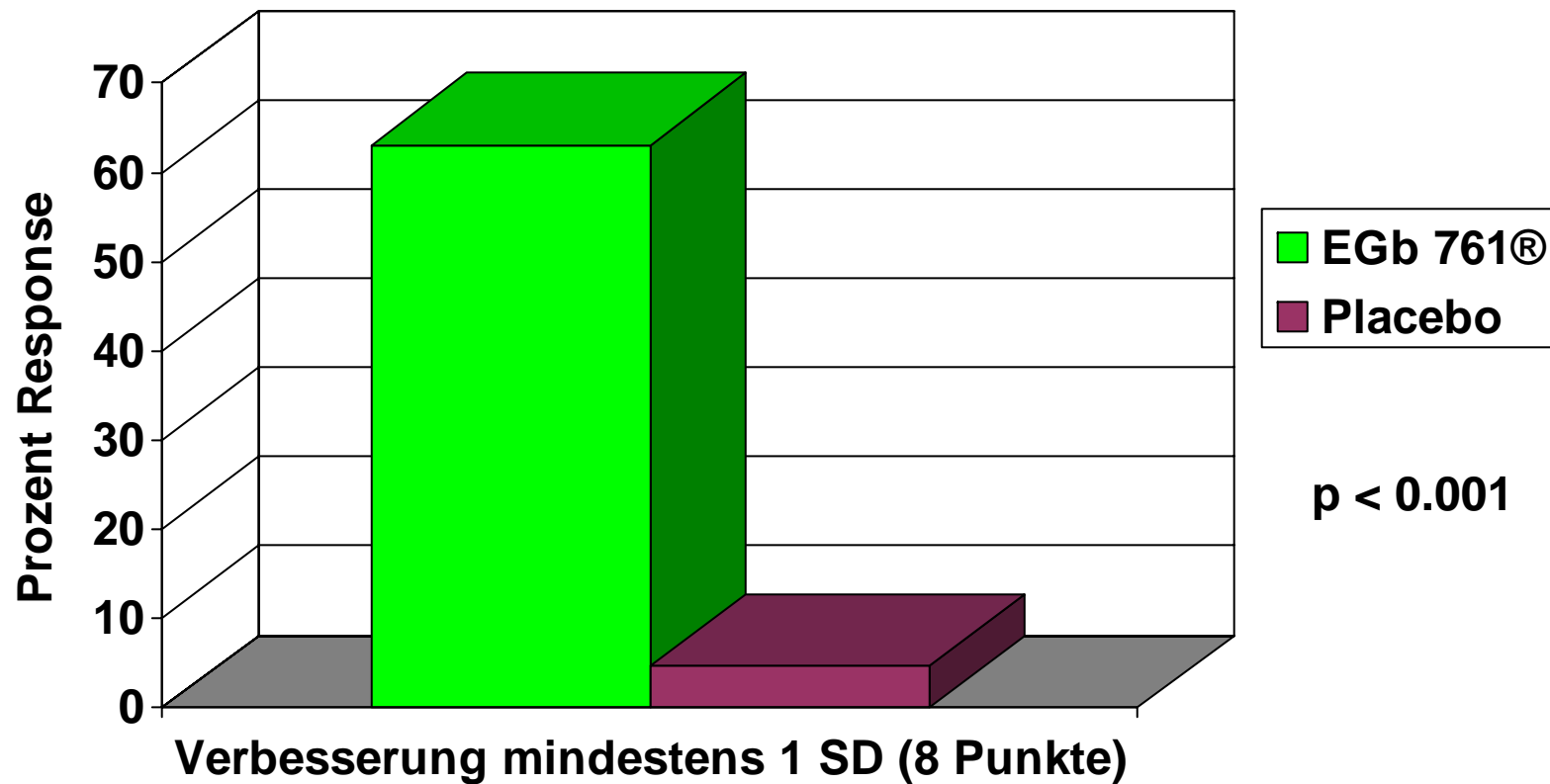


Gottfries-Bråne-Steen Scale (GBS)



* p < 0.001

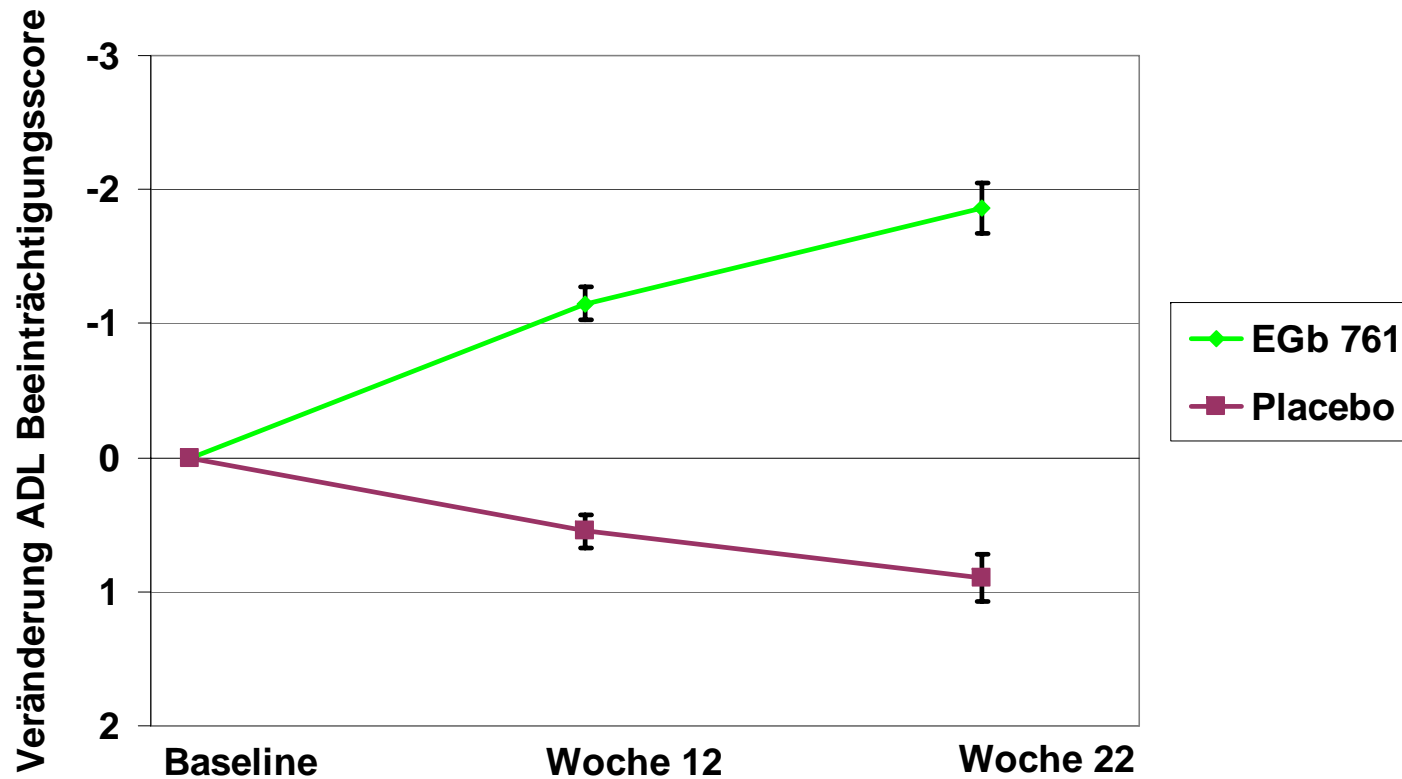
GBS: Responderraten



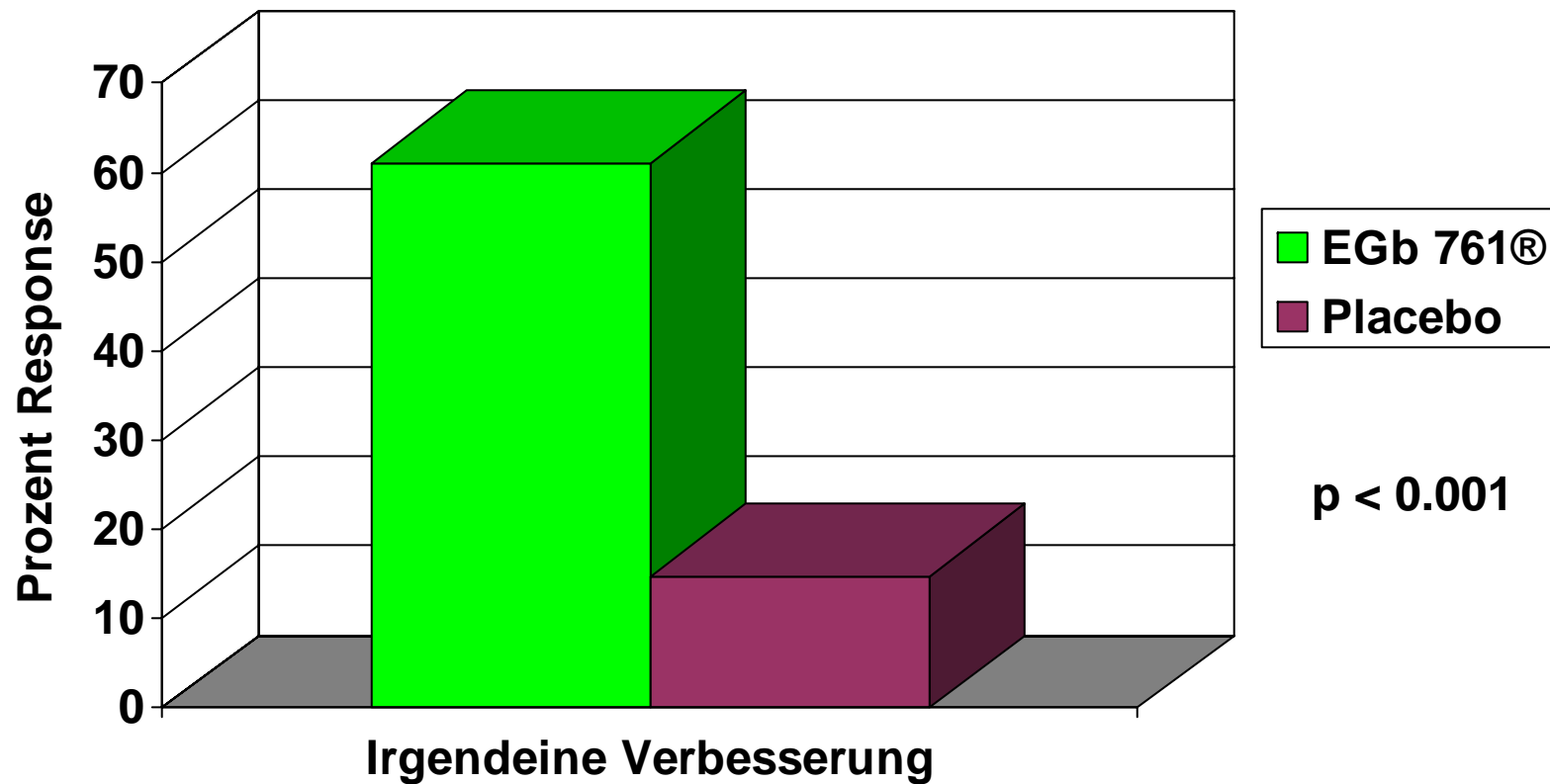
(* SD = Standardabweichung)

GBS

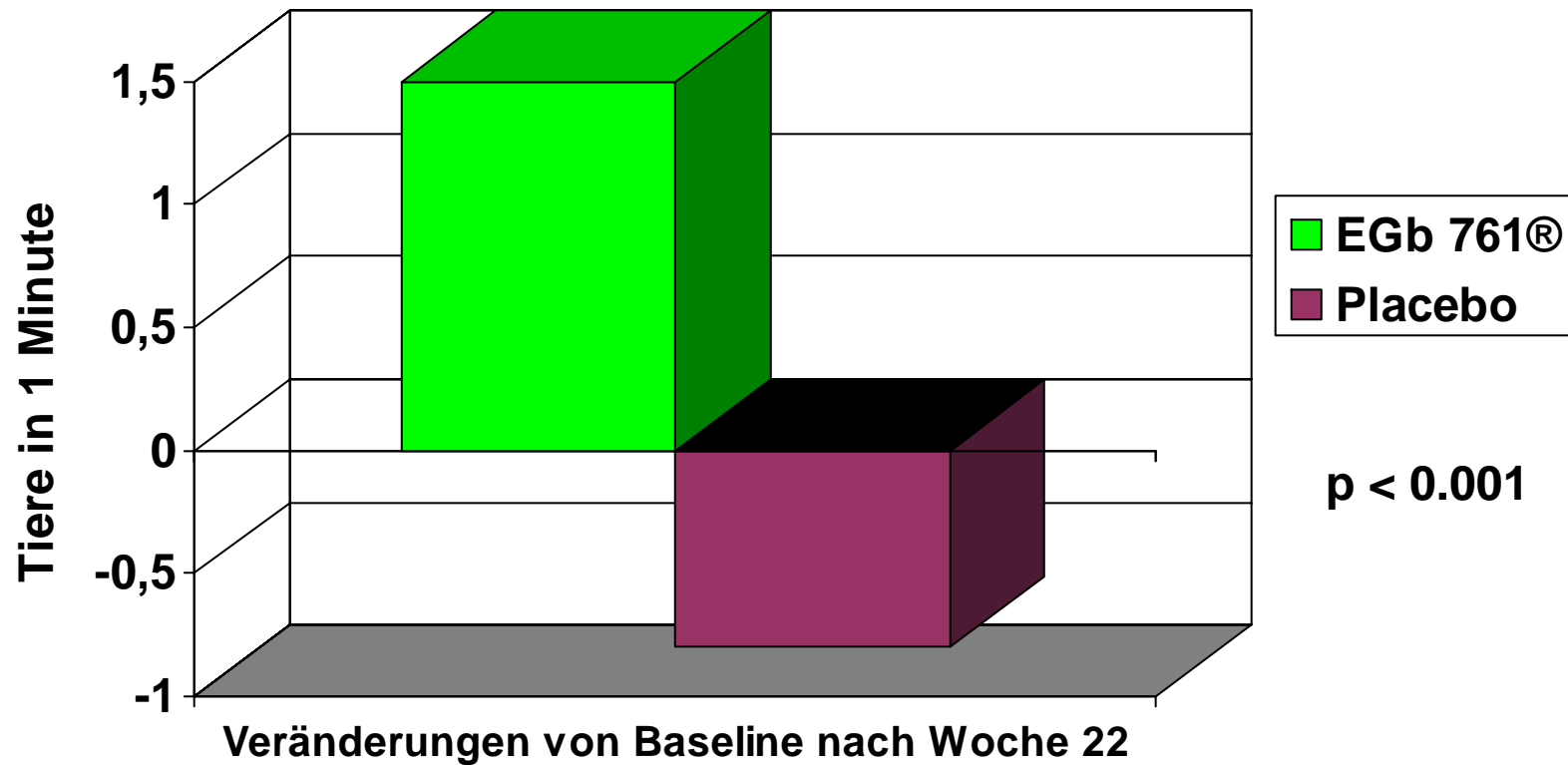
Activities of Daily Living (ADL)



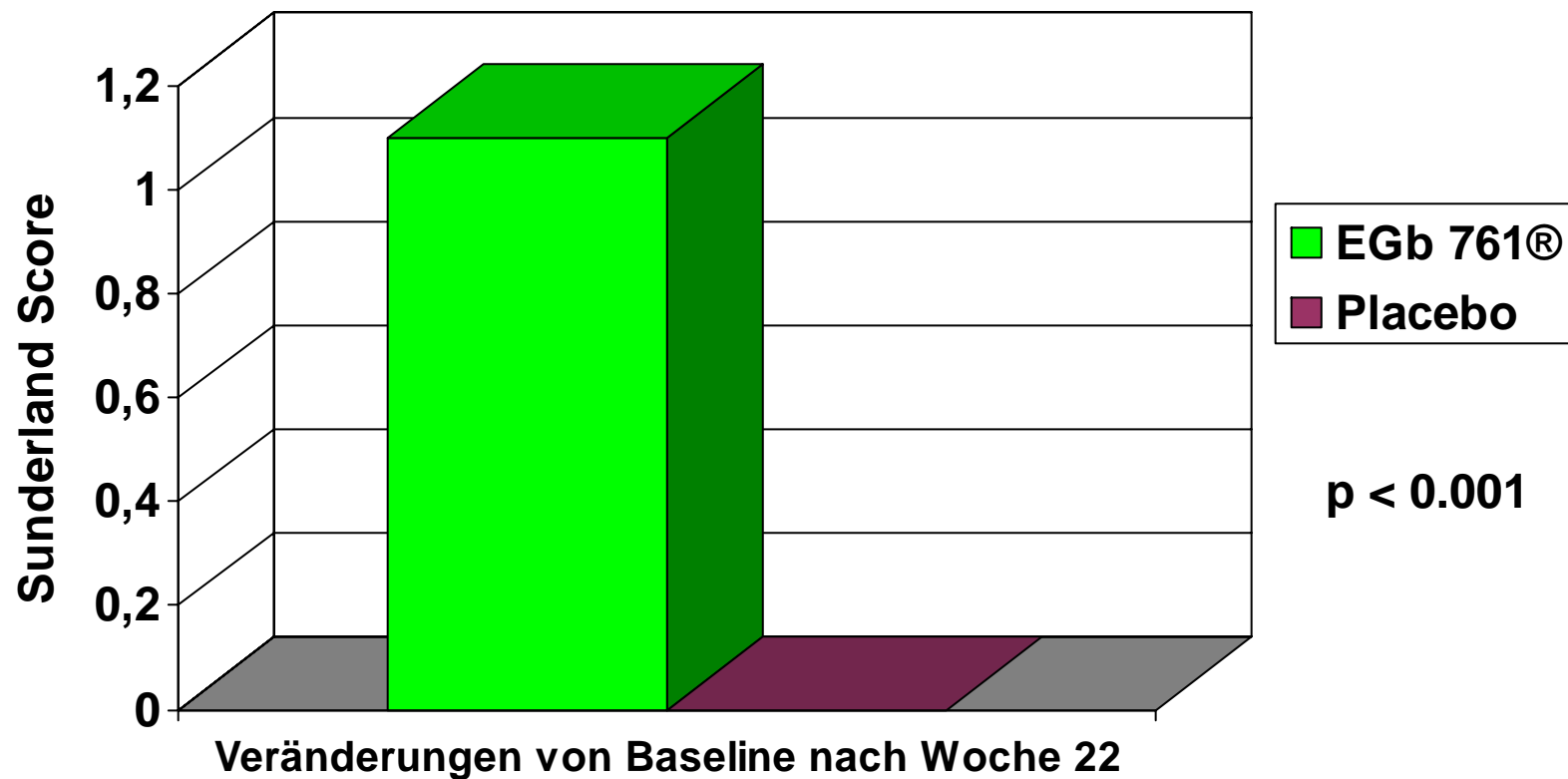
GBS-ADL Responderraten



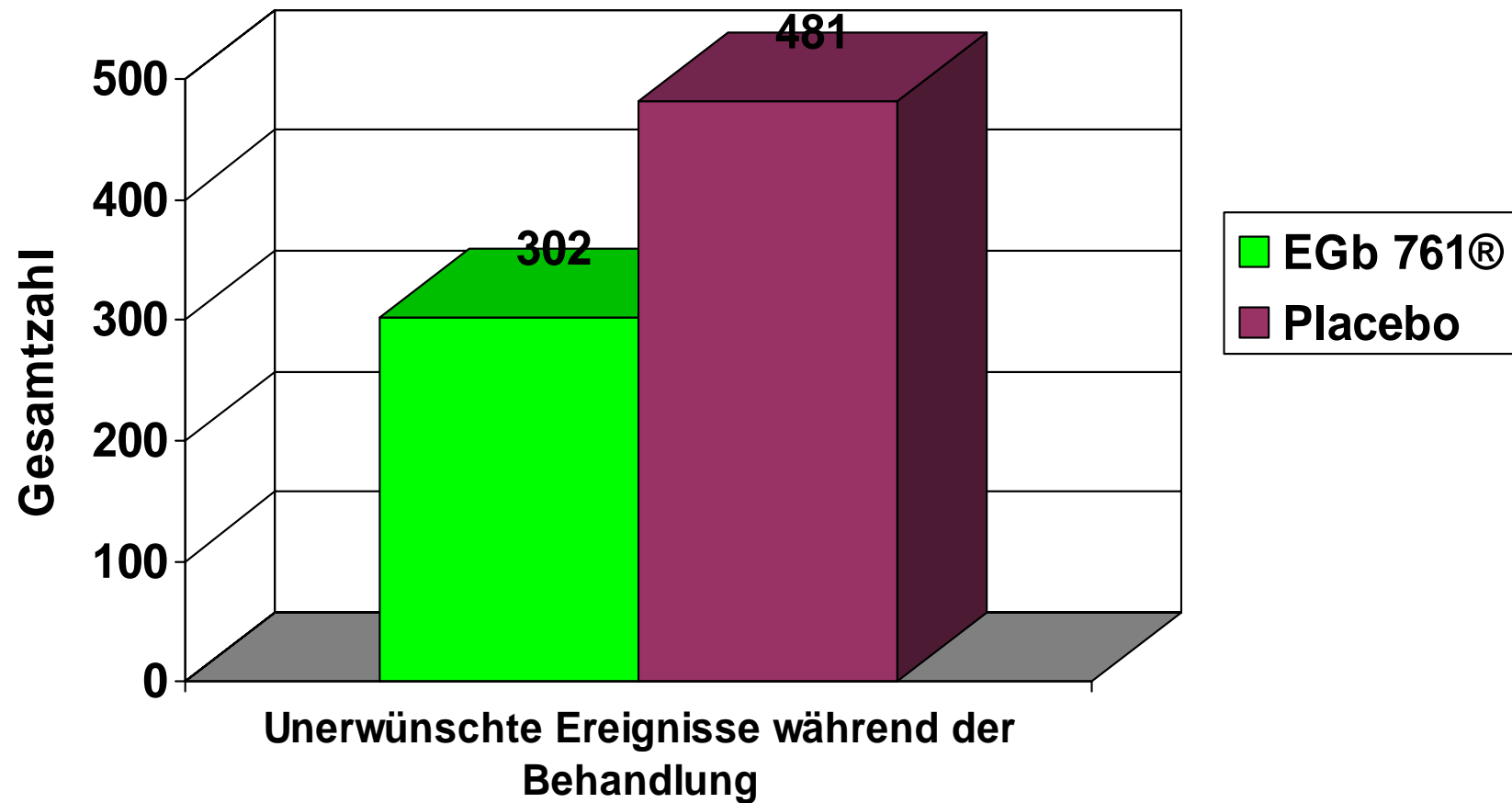
„Wortflüssigkeit“ (TFDD)



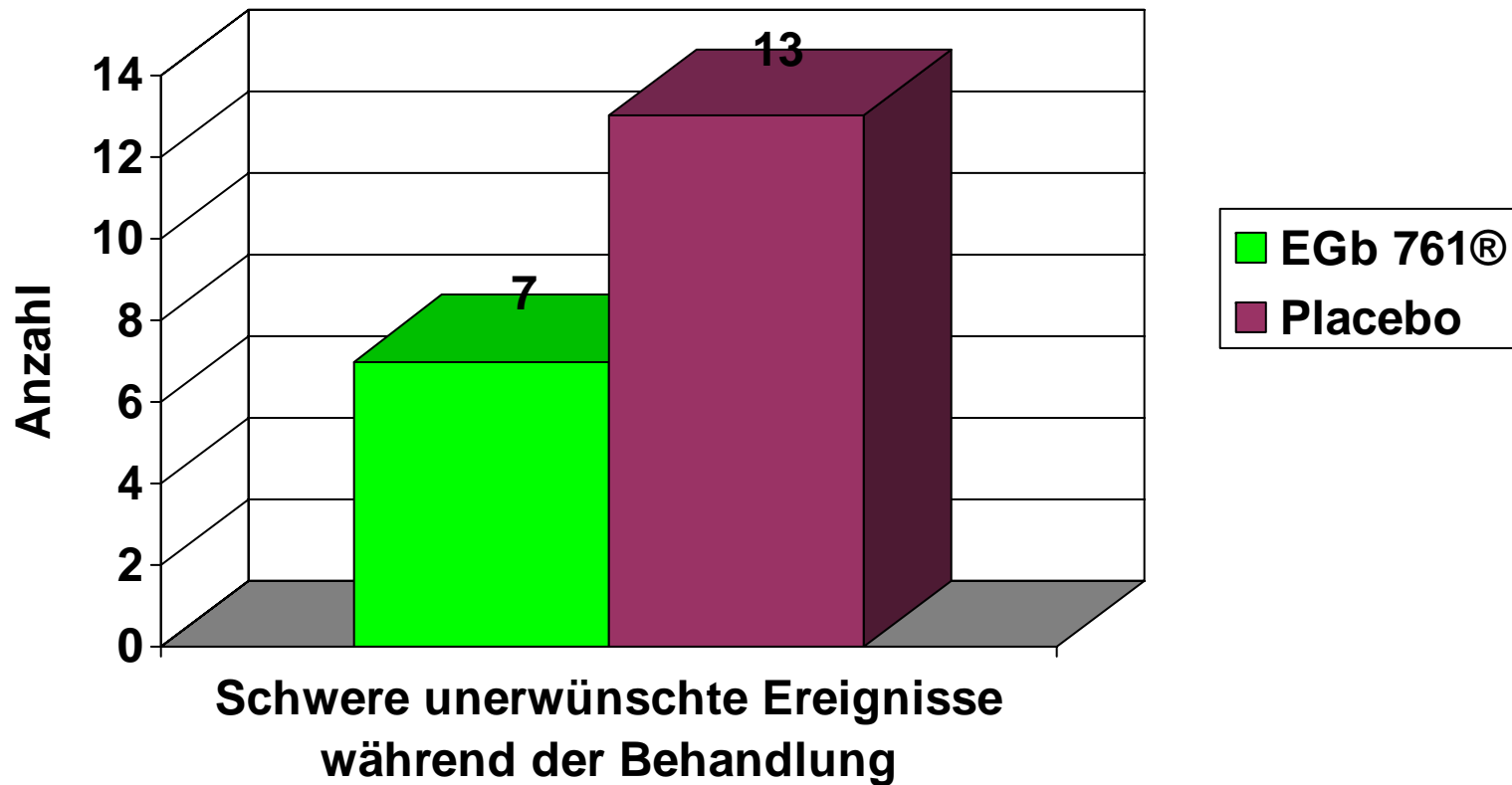
Uhrentest (TFDD)



Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse



Sicherheit: Schwere unerwünschte Ereignisse



Psychoaktive Substanzen Baseline

Substanz	EGb 761 [®] [Anzahl (%) der Patienten]	Placebo [Anzahl (%) der Patienten]
Hypnotika und Sedativa	8 (4)	3 (1.5)

Start mit psychoaktiven Substanzen während der randomisierten Behandlung

Substanz	EGb 761 [®] [Anzahl (%) der Patienten]	Placebo [Anzahl (%) der Patienten]
Anxiolytica	2 (1)	0 (0)
Hypnotica und Sedativa	4 (2)	7 (3.5)
Psychostimulantien und Nootropica	0 (0)	1 (0.5)
Andere (Betahistine)	0 (0)	2 (1)

**EGb 761[®], Donepezil oder eine
Kombination von beiden bei
Alzheimer-Demenz mit
Neuropsychiatrischen Symptomen:**

Die GINDON Studie

Patienten und Methoden

- 94 ambulante Patienten, 50 Jahre oder älter
- Demenz mit neuropsychiatrischen Symptomen
- wahrscheinliche Alzheimer-Krankheit (AD) nach den diagnostischen Kriterien von NINCDS/ADRDA
- TFDD (Screening-Test): Gesamtscore 35 oder weniger im kognitiven Teil
- Uhren-Test (CDT) nach Sunderland: Score unter 6
- Syndrom-Kurztest (SKT): Gesamtscore 9 bis 23

Patienten und Methoden

- Neuropsychiatric Inventory (NPI, 12 Item-Version): Gesamtscore mindestens 5 und mindestens ein Item Score (außer Wahnvorstellungen oder Halluzinationen) mindestens 3
- Hamilton Depressions-Skala (HAMD): Gesamtscore unter 20
- Keine andere psychische Erkrankung (DSM-IV Achse I) oder schwerwiegende körperliche Erkrankung
- Kein anderes Antidementivum oder Nootropikum
- Keine stark anticholinerg wirkenden Arzneimittel

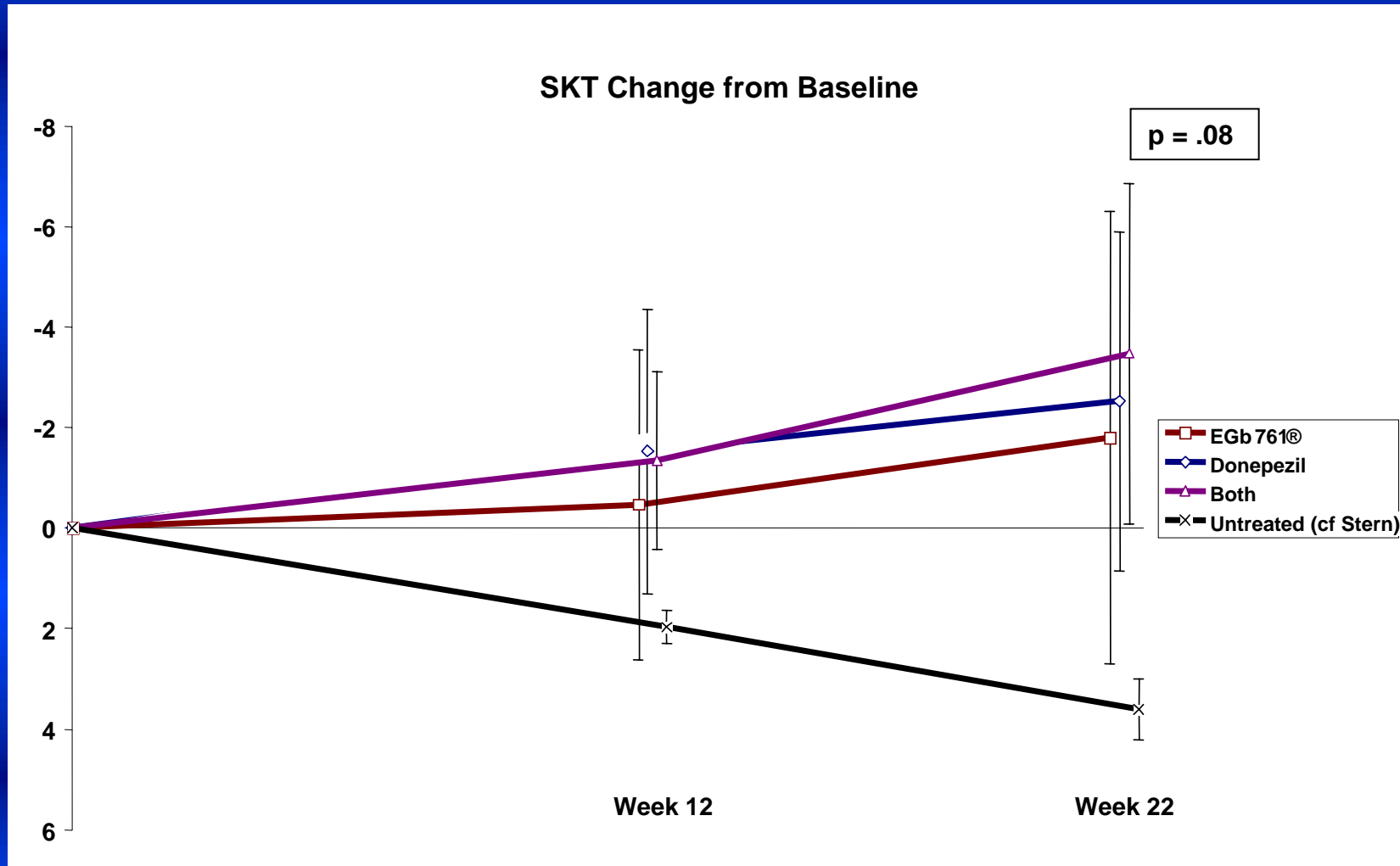
Patienten und Methoden

- Randomisierte Zuteilung zu den Behandlungsgruppen
- Doppelblinde Behandlung mit EGb 761[®] (240 mg/die), Donepezil (10 mg/die; 5 mg/die von Woche 1 bis 4) oder beiden Wirkstoffen kombiniert (gleiche Dosierung, Double-Dummy-Technik)
- Behandlungsdauer: 22 Wochen
- Zielgrößen: SKT, NPI, Gottfries-Bråne-Steen Skala (GBS, incl. ADL), CDT, Verbal Fluency Test, HAMD, 11-Punkte-Box-Skalen (Schwindel, Tinnitus)
- Statistische Analyse exploratorisch mittels ANCOVA nach dem ITT-Prinzip

Demographie und Baselinewerte

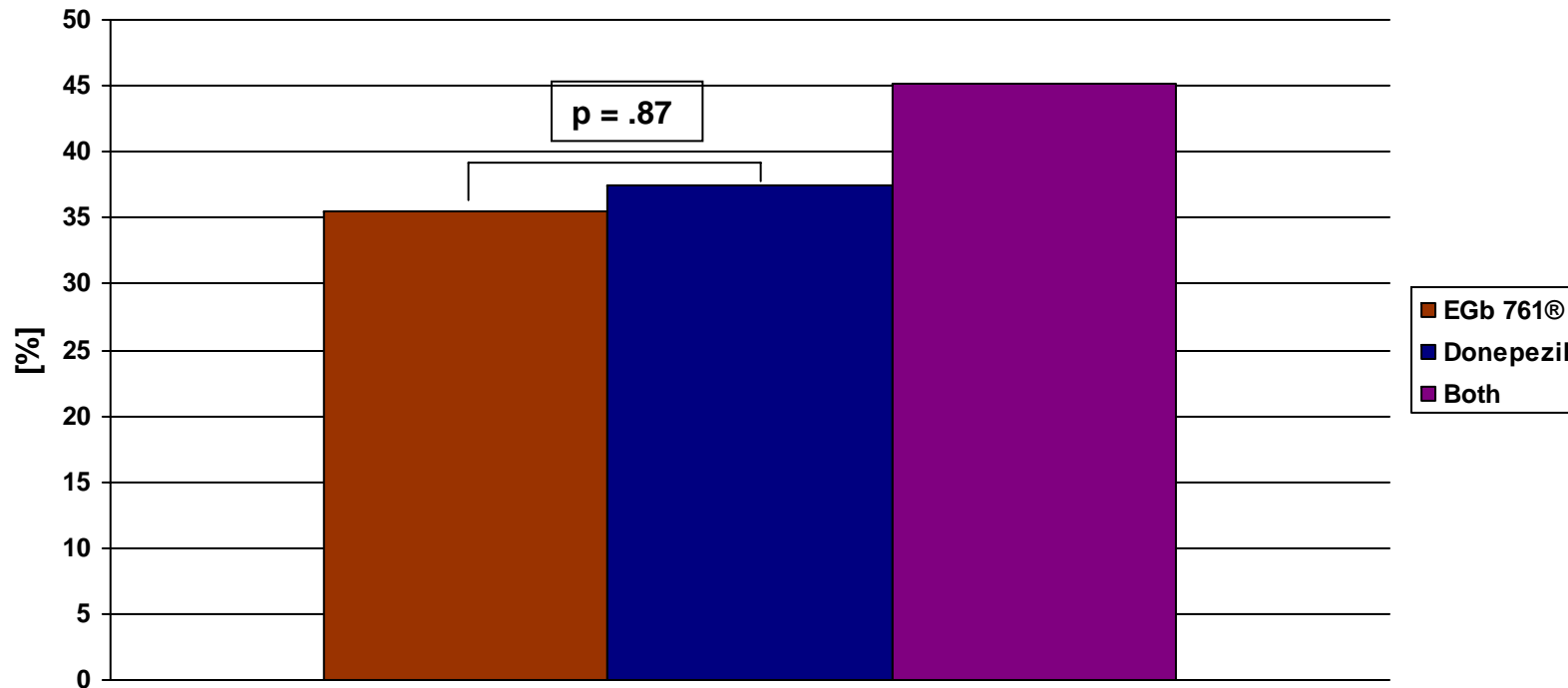
	EGb 761 [®]	Donepezil	Kombination
Geschlecht (m/w)	45%/55%	16%/84%	32%/68%
Alter [Jahre]	69 ± 8	66 ± 8	68 ± 9
SKT	15.5 ± 4.6	17.4 ± 4.2	17.4 ± 4.4
NPI	18.7 ± 7.1	21.5 ± 9.7	20.3 ± 8.0

Wirksamkeit: SKT

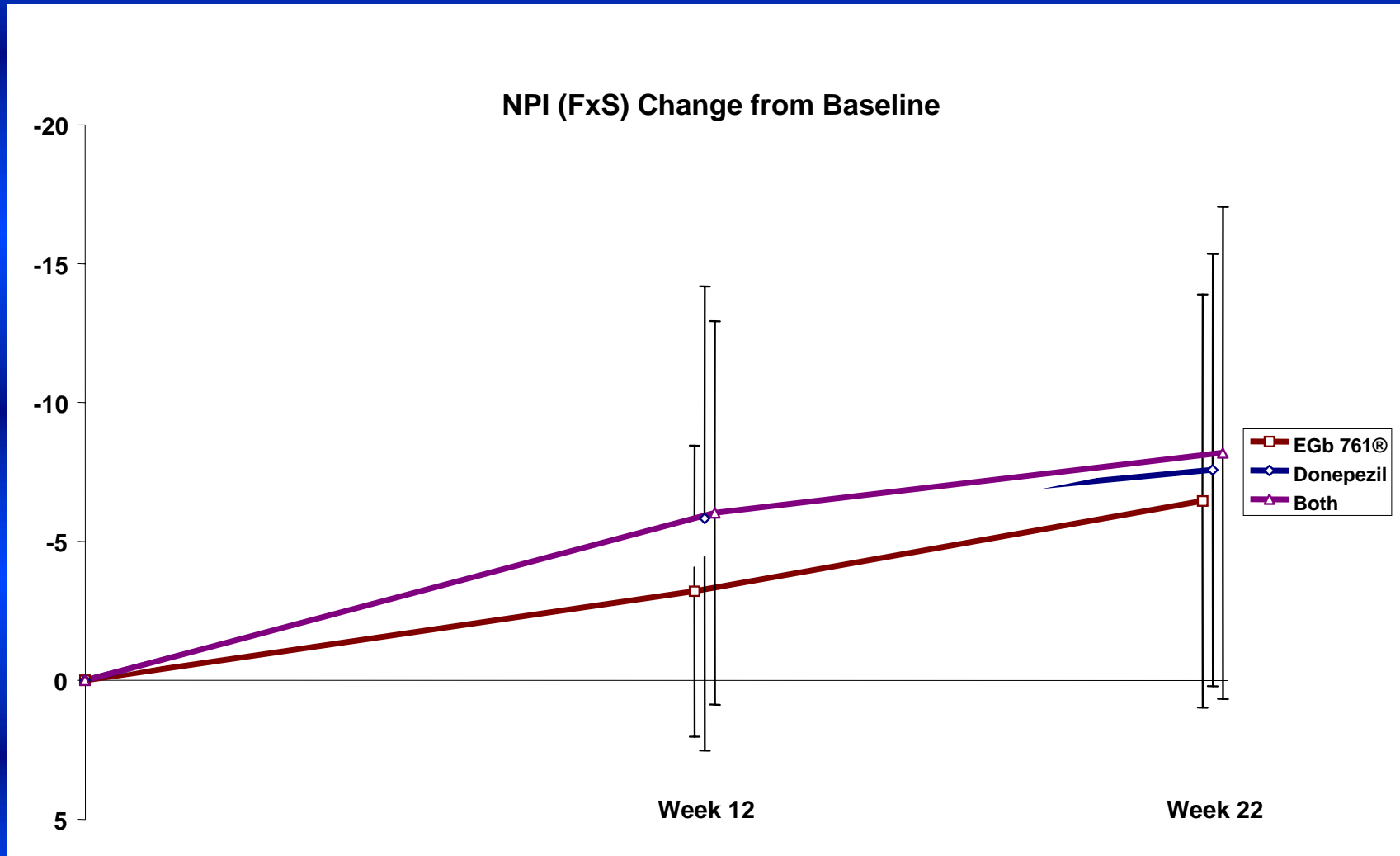


Wirksamkeit: SKT

SKT Response: Improvement by at least 4 points

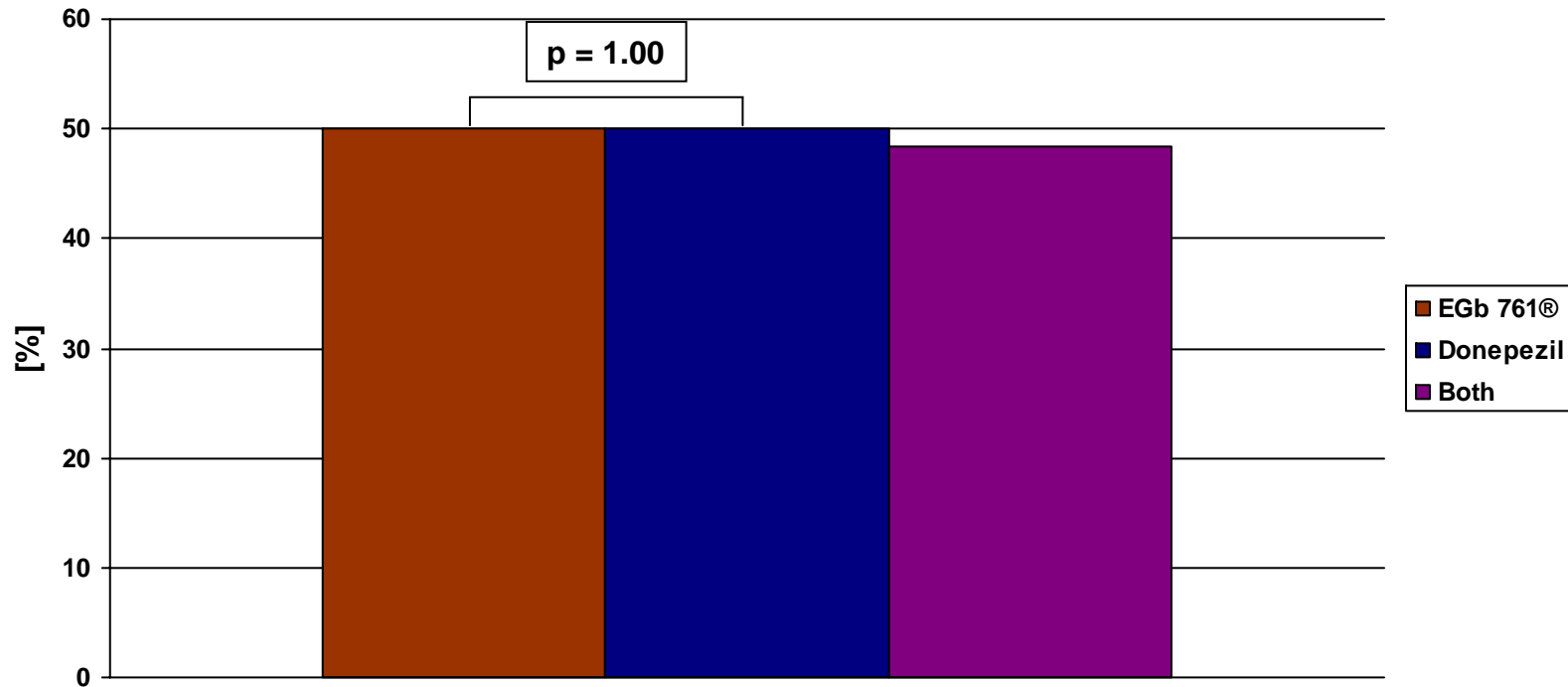


Wirksamkeit: NPI

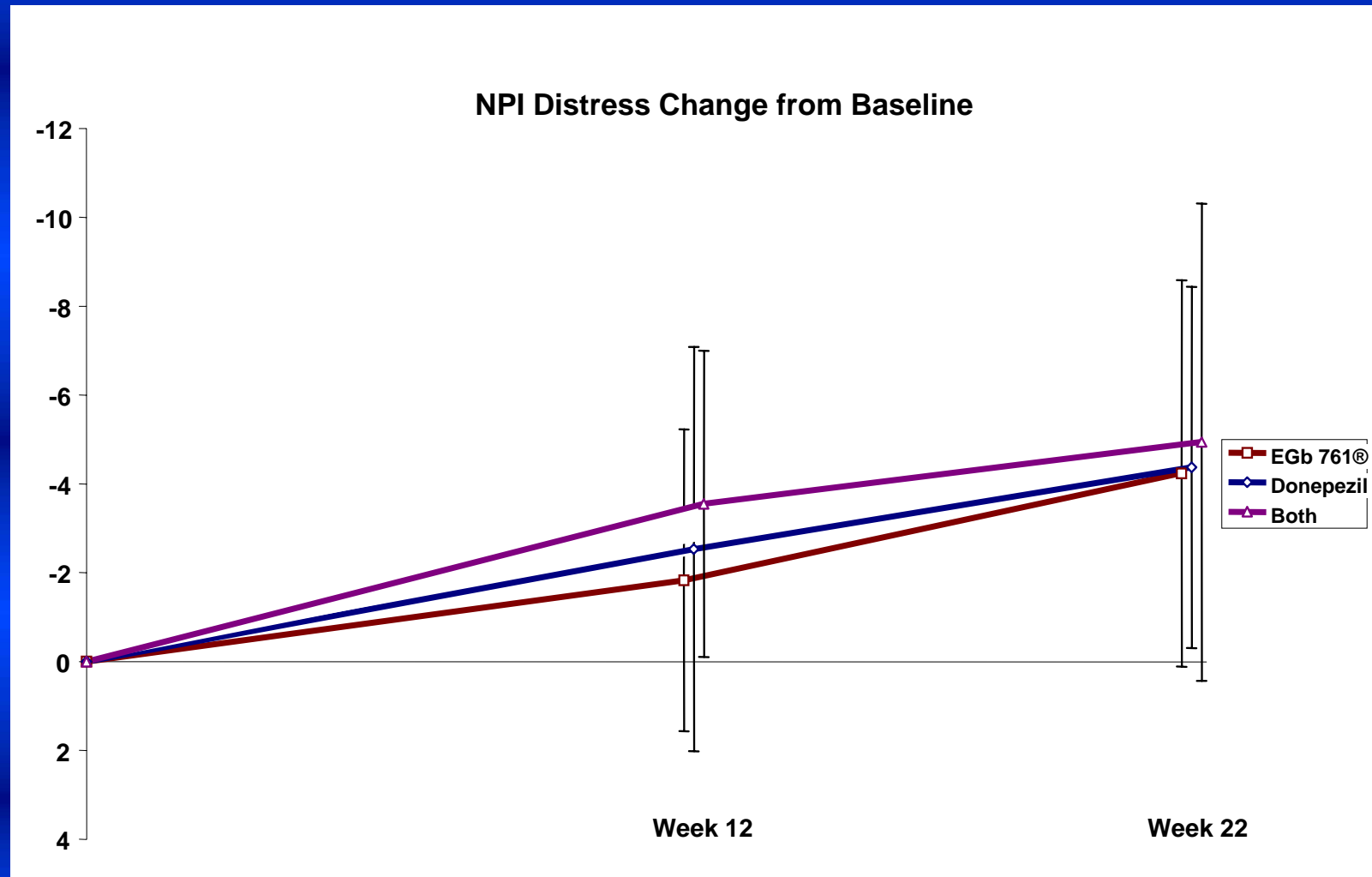


Wirksamkeit: NPI

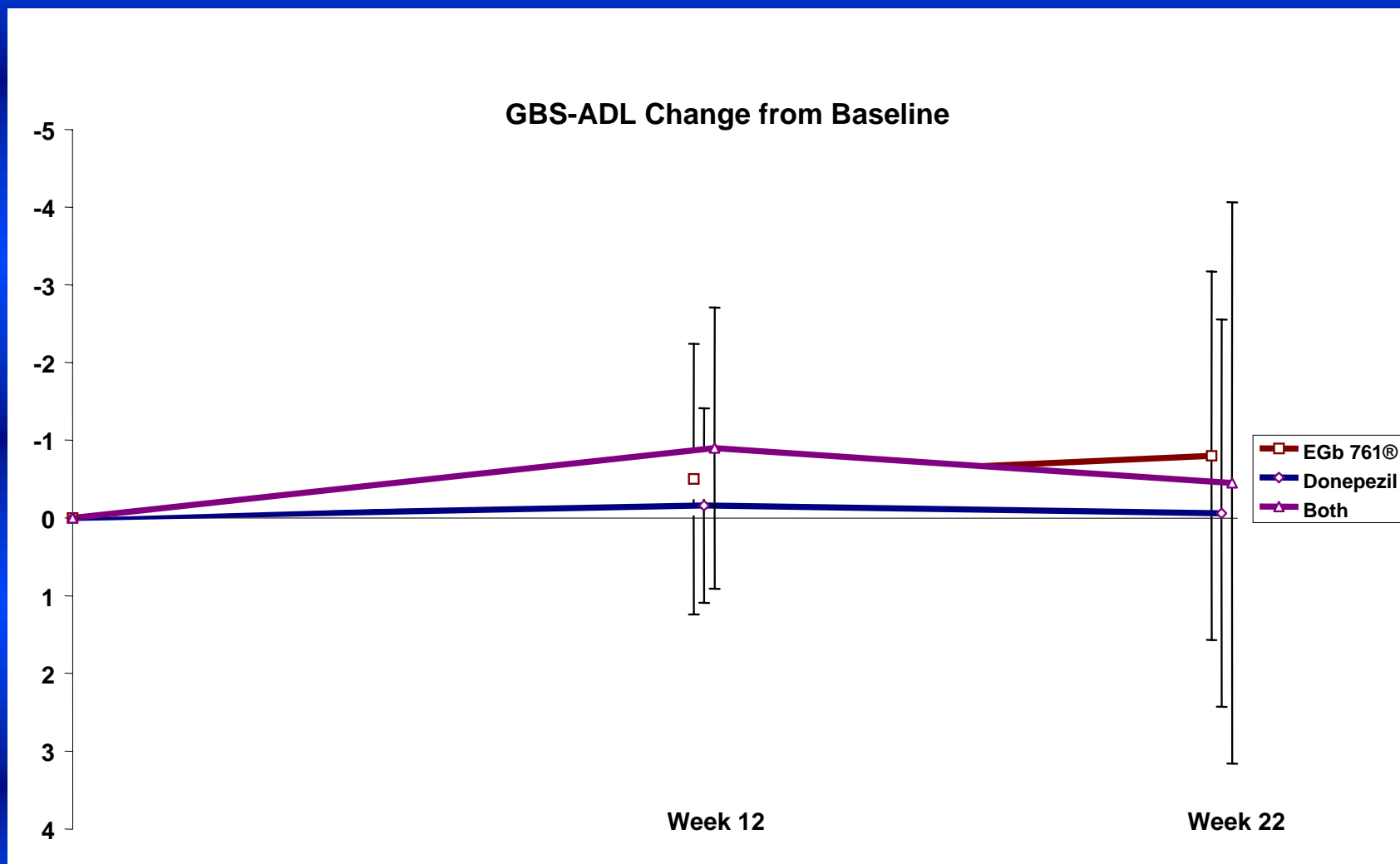
NPI Response: Improvement by more than 0.5 SD



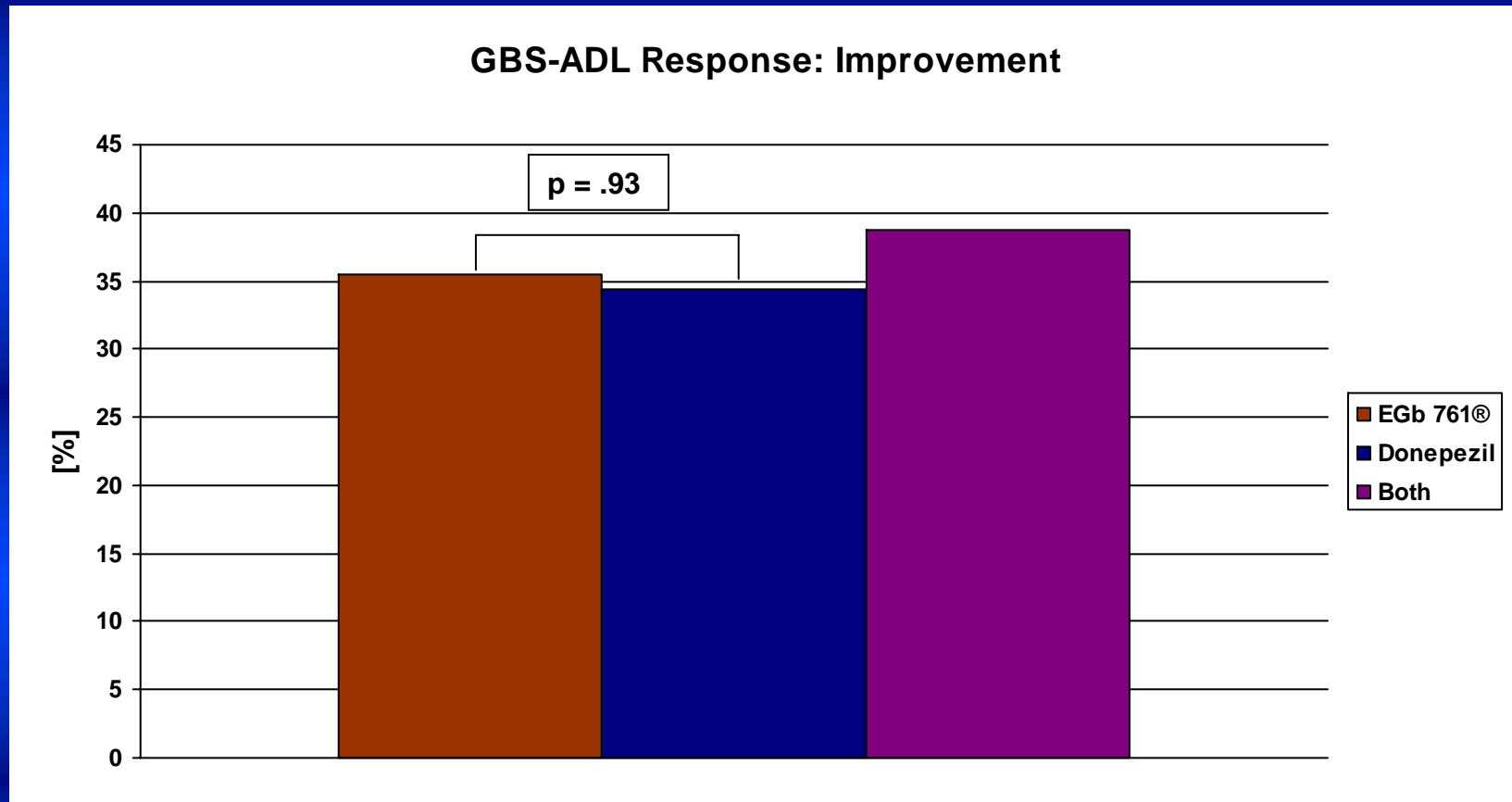
Wirksamkeit: NPI



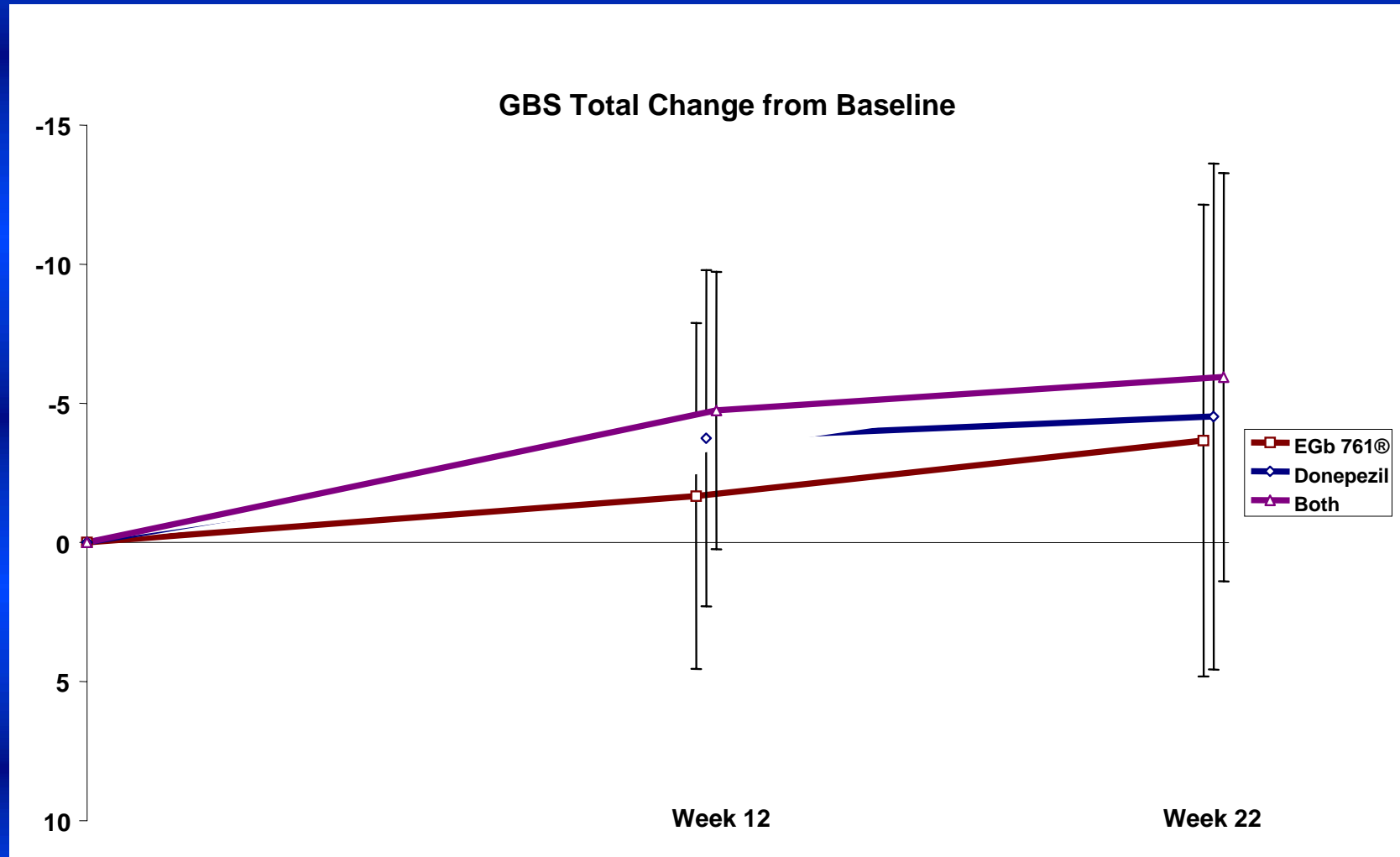
Wirksamkeit: GBS-ADL



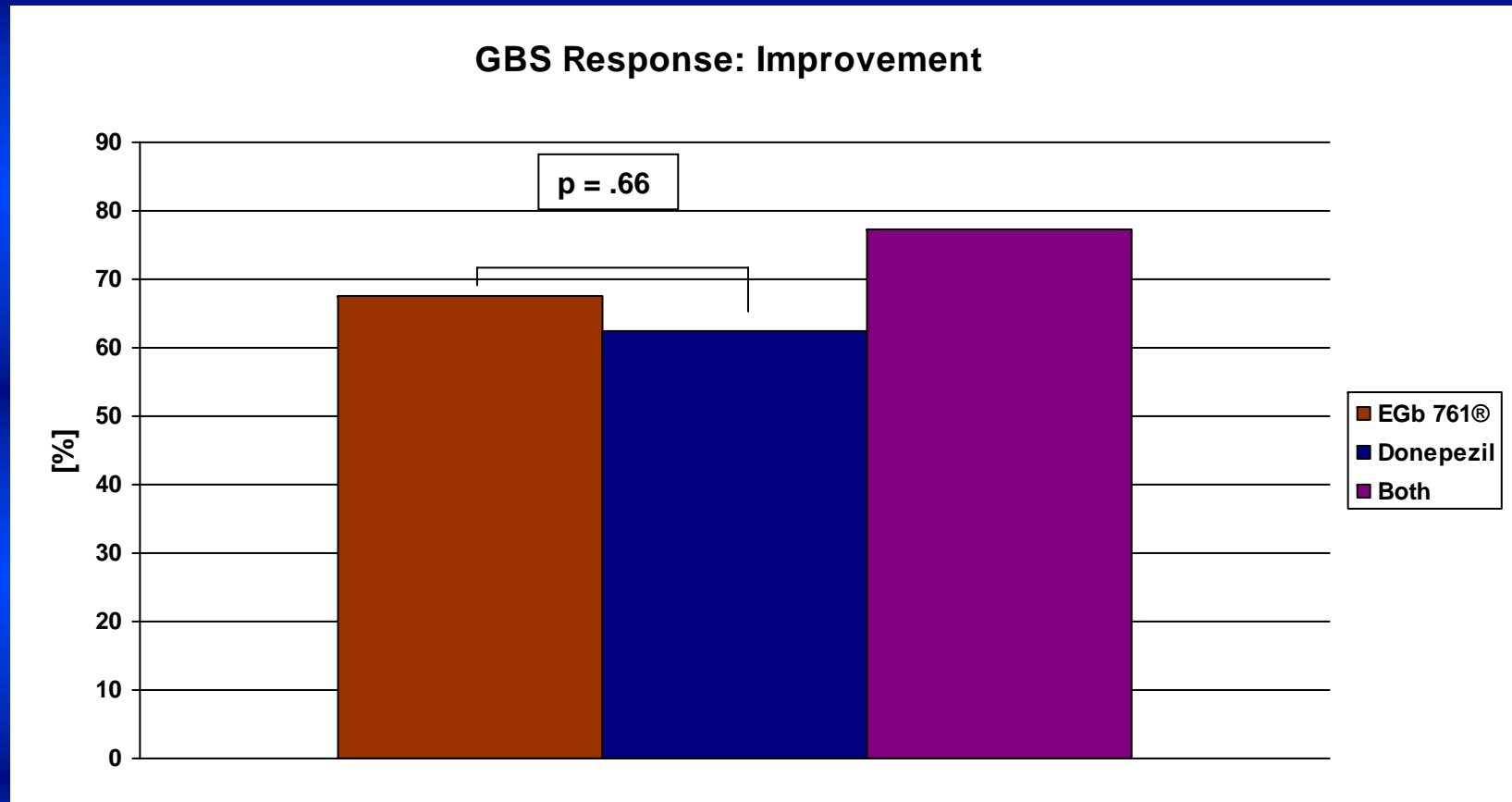
Wirksamkeit: GBS-ADL



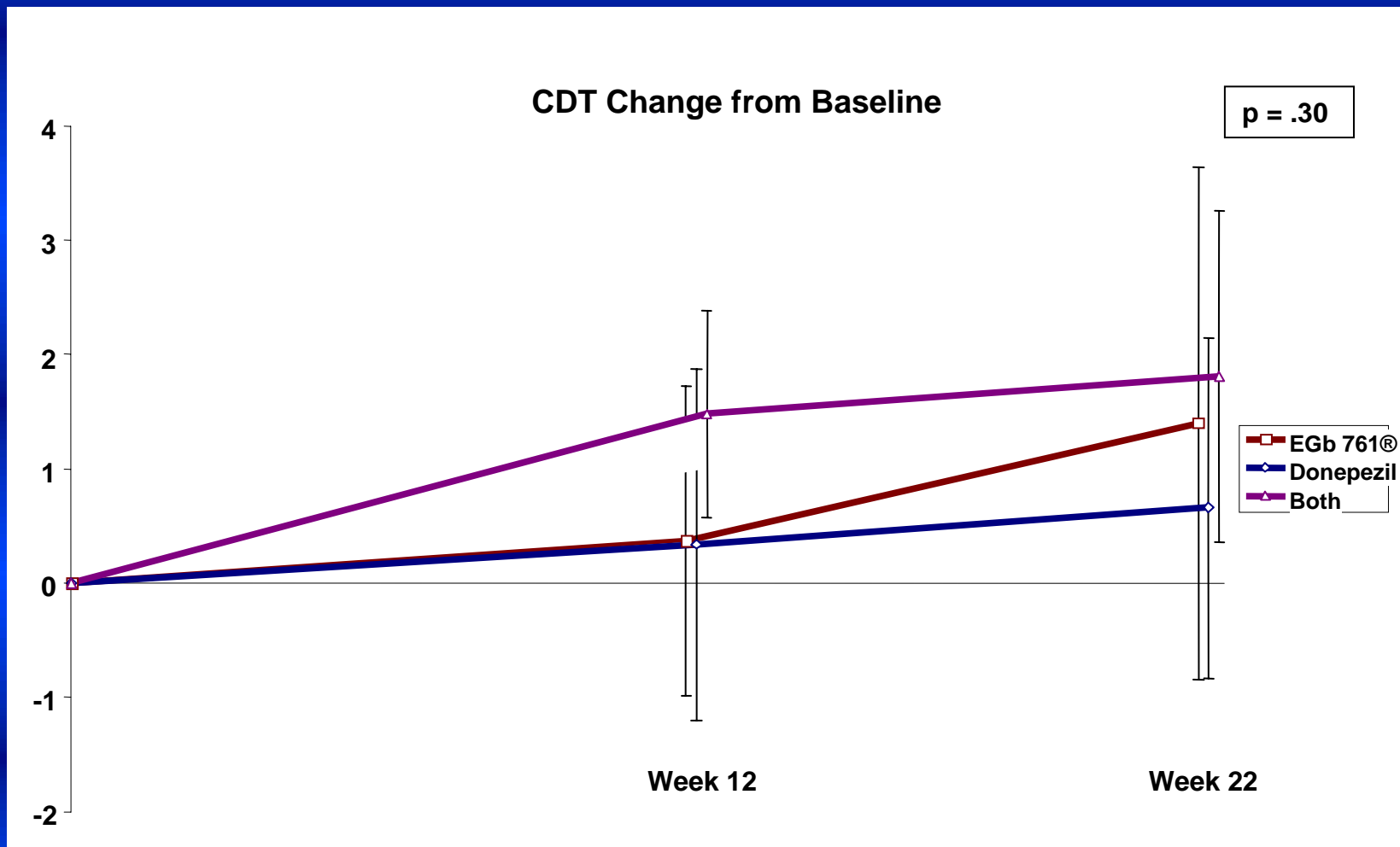
Wirksamkeit: GBS



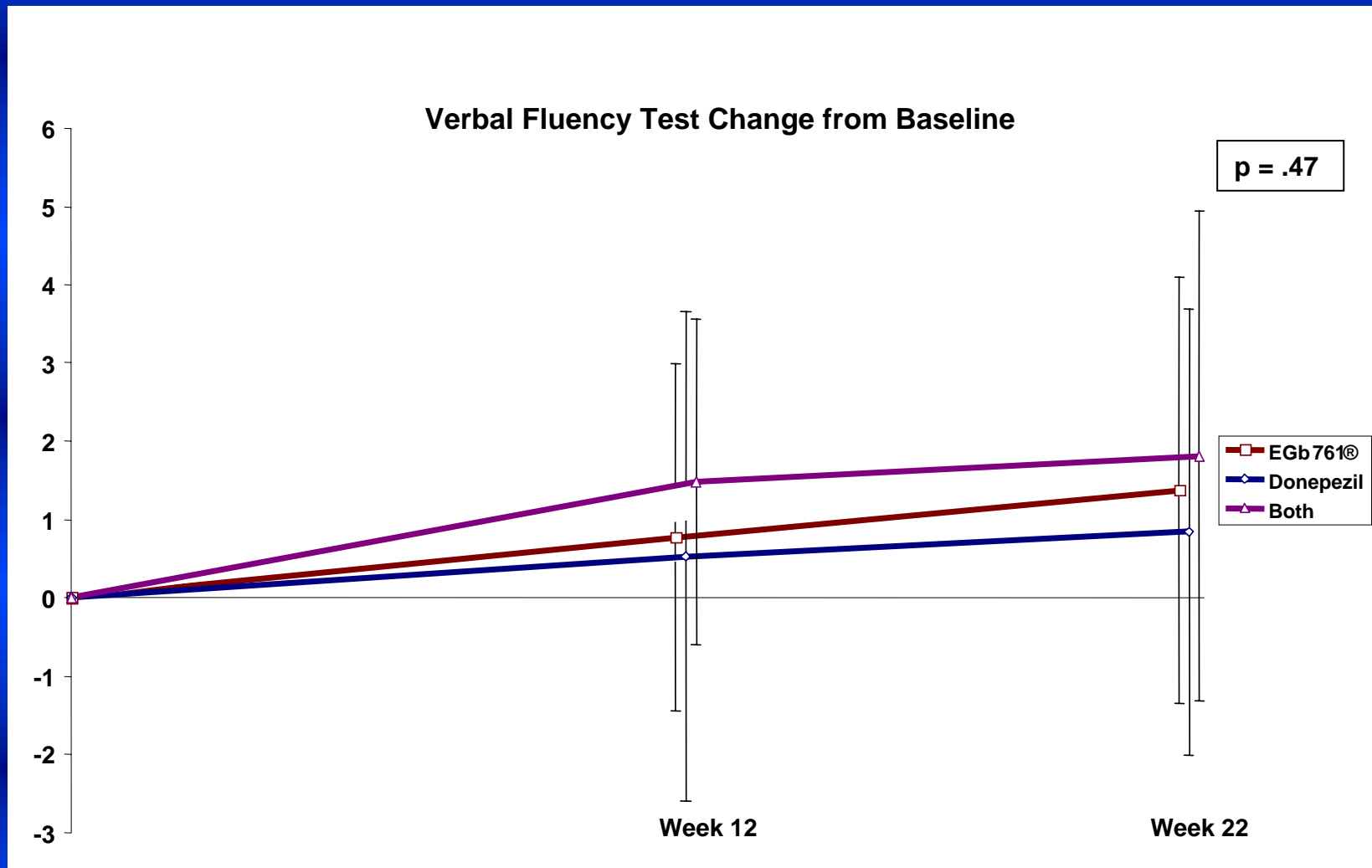
Wirksamkeit: GBS



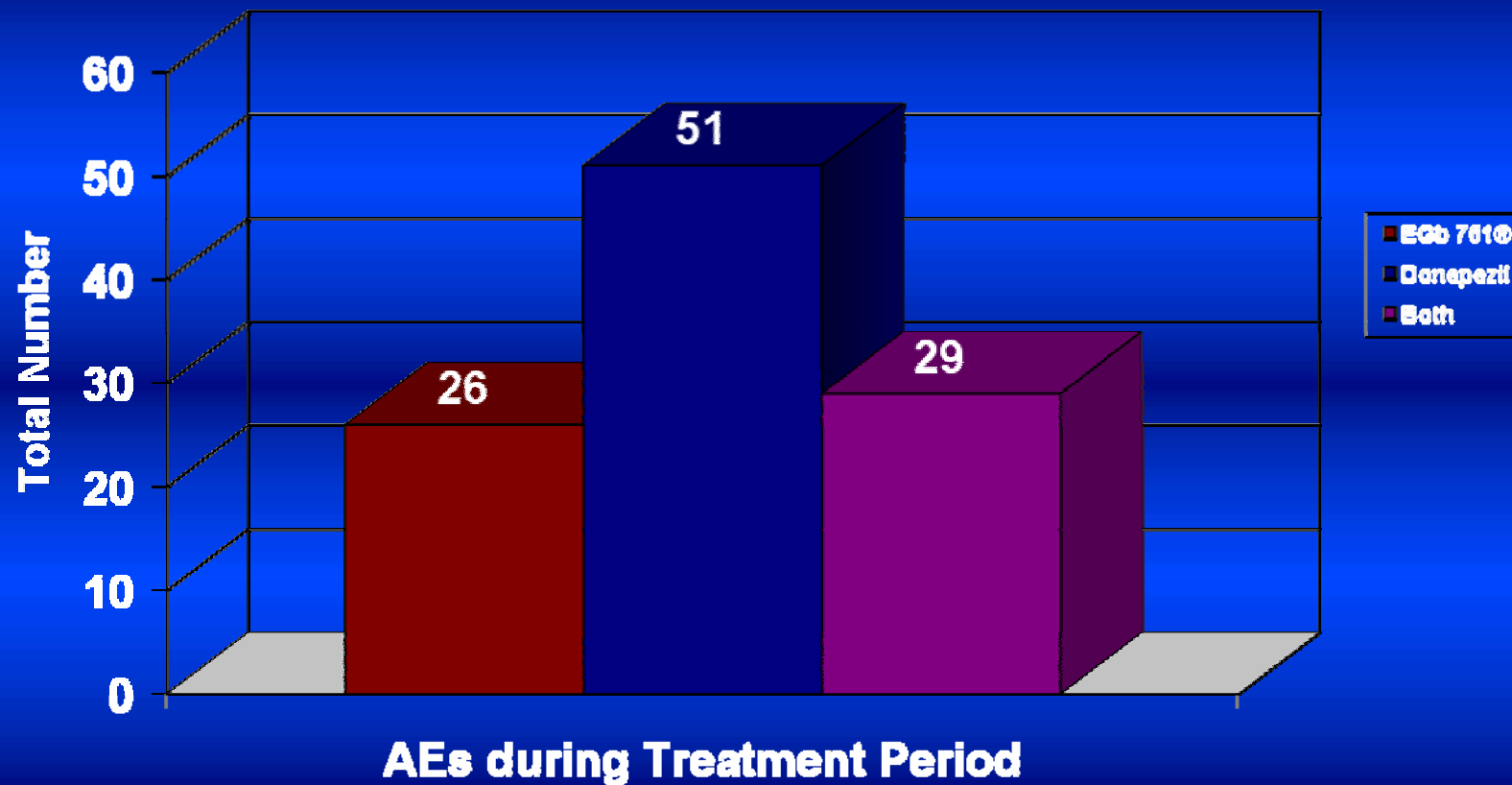
Wirksamkeit: CDT aus TFDD



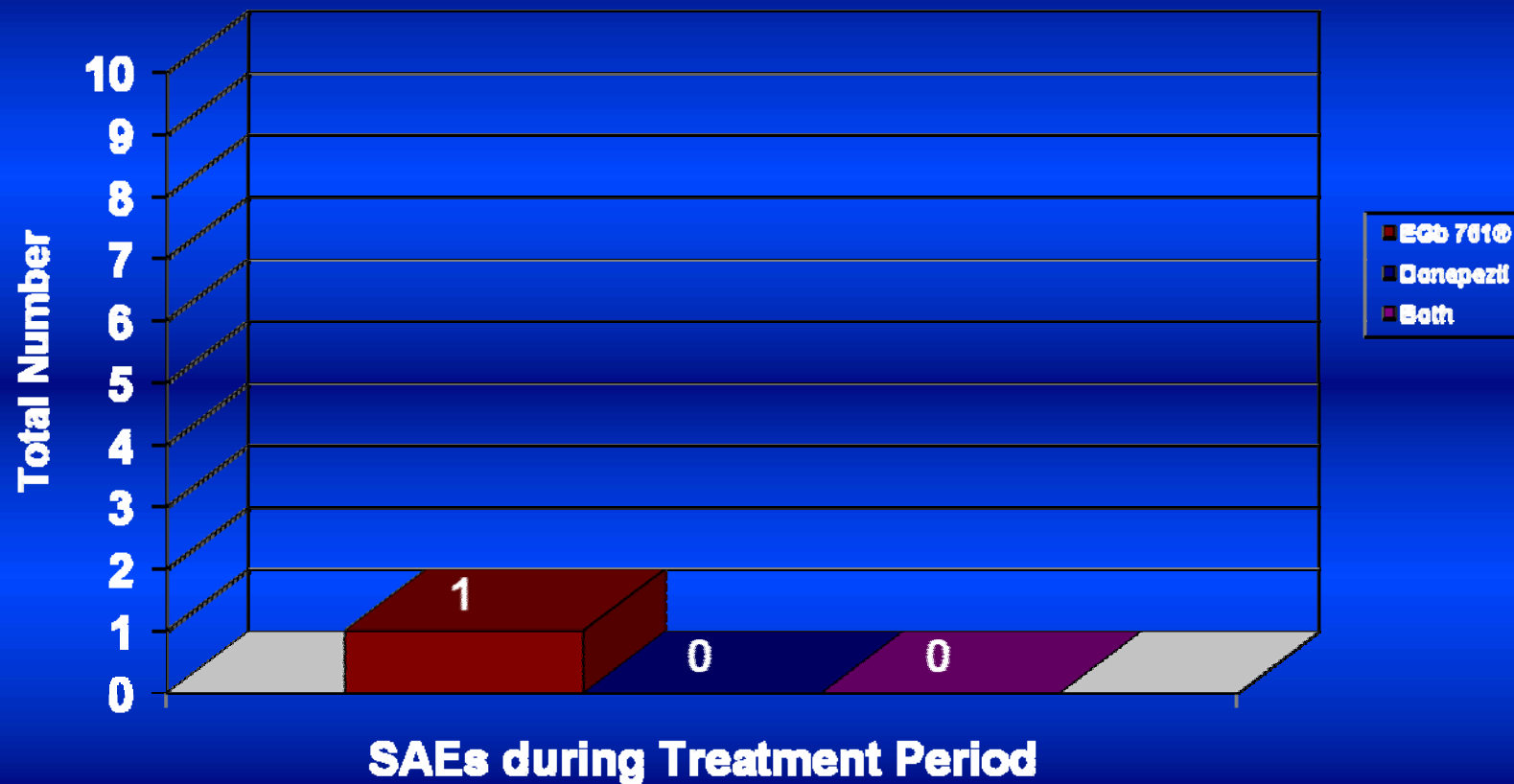
Wirksamkeit: Verbal Fluency Test aus TFDD



Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse



Sicherheit: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse



Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeit von Ginkgo biloba EGb761 ist durch Studien und Metaanalysen belegt für

die Alzheimerkrankheit und vaskuläre Demenzen.

Die Wirksamkeit ist im Umfang der der Cholinesterasehemmer vergleichbar.

Eine Kombinationstherapie ist ersten Daten zufolge aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen sinnvoll und könnte zu mehr als additiven Effekten führen.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Nebenwirkungen von Cholinesterasehemmern durch EGb761 gemindert werden.