

Präventive, frühe und ergänzende Behandlung der Demenz mit Ginkgo biloba Extrakt EGb 761®

Der Expertenbericht zur optimalen Anwendung von standardisiertem Ginkgo-Extrakt Tebokan® (EGb 761®) bei der Prävention und Behandlung von Demenz und leichter kognitiver Störung («mild cognitive impairment» – MCI) wurde auf einer Tagung am 15. Oktober 2014 in Zürich erarbeitet. Der Bericht gibt einen Überblick über relevante Studien zu EGb 761® und soll ein besseres Verständnis zum Einsatz und Nutzen des Ginkgo-Extraktes ermöglichen. Die Anwendung von EGb 761® im Gesamtmanagement der Demenz und MCI wird unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage und der klinischen Erfahrung der teilnehmenden Experten diskutiert.



Dr. med. Irene Bopp-Kistler
Zürich

Wirkmechanismus von EGb 761®

Der Extrakt von Ginkgo biloba ist in der Regel eine heterogene Substanz, von der nur etwa 40% der Inhaltsstoffe und deren Effekte bekannt sind. Deswegen ist der standardisierte Gesamtextrakt EGb 761® der Wirkstoff, der in mehr als 500 präklinischen und klinischen Studien verwendet wurde. Der Wirkmechanismus des standardisierten EGb 761® Extraktes ist multifaktoriell. Die durch EGb 761® vermittelten molekularbiologischen Wirkmechanismen wurden in zahlreichen präklinischen Studien demonstriert und bestehen insbesondere aus dessen neuroprotektiven Effekten, einem positiven Einfluss auf verschiedene Aspekte der Neuroplastizität (1), der Verbesserung der mitochondrialen Funktion (2–4), sowie in der Verbesserung der Neurotransmitterbalance (Erhöhung des Dopamin-, Serotonin- und Noradrenalin-Spiegels) und der Blutzirkulation (5). EGb 761® wirkt neben seinen hypoxie- und neuroprotektiven Eigenschaften der altersbedingten Reduktion von muskarinergen Cholinrezeptoren und α 2-Adrenozeptoren entgegen und fördert die Acetylcholinaufnahme im Hippocampus (6). Bei Patienten mit metabolischem Syndrom werden durch EGb 761® die Biomarker für den oxidativen Stress, für Entzündung und für Arteriosklerose sowie die Bildung von Nanoplaques signifikant gesenkt (7, 8).

Diese Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung liefern die Grundlage für den Einsatz von EGb 761® bei einer Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, die im wesentlichen auf den beschriebenen Mechanismen beruht.

Die Rolle von EGb 761® bei der frühen Behandlung von MCI und Prävention der Demenz

In einer klinischen Studie von Amieva et al. (9) wurden 3612 gesunde über 65-jährige Personen, die repräsentativ für ein Gebiet im Südwesten Frankreichs waren, eingeschlossen und über 20 Jahre beobachtet. Daten zu den Studienteilnehmern wurden anhand eines Fragebogens erhoben, der von speziell ausgebildeten Psychologen bei Studieneinschluss und nach 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 und 20 Jahren bei den Teilnehmern daheim abgefragt wurde. Drei

Gruppen wurden verglichen: 589 Personen, die die Einnahme von EGb 761® bei mindestens einem der zehn Kontrollbesuche berichteten; 149 Personen, die die Einnahme von Piracetam bei einem der Kontrollbesuche berichteten; und 2874 Personen, die angaben, weder EGb 761® noch Piracetam einzunehmen. Beim direkten Vergleich von EGb 761® und Piracetam im Mini-Mental-Status-Test (MMST) zur Bewertung der allgemeinen mentalen Verfassung, verschlechterte sich die EGb 761®-Gruppe weniger schnell als die Piracetam-Gruppe, bei einem mittleren Unterschied von -0,87 MMST-Punkten pro Kontrollbesuch ($p=0.0001$). Für den Benton Visual Retention Test (BVRT), einem Multiple-Choice-Test für das visuelle Gedächtnis und den Isaacs Set Test (IST) für Sprachkompetenz zeigten sich vergleichbare signifikante Unterschiede zugunsten von EGb 761® (mittlerer Unterschied: BVRT -0,57 Punkte, $p=0.0045$; IST -1,92 Punkte, $p=0.0005$). Des Weiteren wurden signifikant weniger Psychopharmaka in der EGb 761®-Gruppe eingenommen.

Die Placebo-kontrollierte GuidAge-Studie (10) zeigte bei einer eher heterogenen Gesamtpopulation von über 70-jährigen Personen (2854 Patienten) über einen Zeitraum von 5 Jahren kein verminderes Risiko der Entwicklung von Alzheimer-Demenz unter EGb 761® – hierbei wurde der primäre klinische Endpunkt nicht erreicht. In die Gesamtanalyse wurden Personen einbezogen, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes mindestens eine Dosis EGb 761® oder Placebo erhielten. Allerdings wurde in der Studie die Hypothese berücksichtigt, dass eine mögliche Wirkung von EGb 761® nur bei einer Mindesttherapiedauer von 4 Jahren gezeigt werden könnte (11). Eine vordefinierte Subgruppenanalyse von Personen, die EGb 761® über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren einnahmen, zeigte eine signifikante Senkung der Konversionsrate zur Demenz gegenüber Placebo um ca. 50%. Die Compliance war hier mit 95% sehr gut. Die Subgruppenanalyse der GuidAge-Studie deutet eine mögliche präventive Wirkung bezüglich Demenzentwicklung bei gesicherter, längerer Einnahme von EGb 761® an. Eine abschliessende Beurteilung einer möglichen Demenzprävention durch EGb 761® ist derzeit noch nicht möglich.

Positive Effekte von EGb 761® bei Personen mit very Mild Cognitive Impairment (vMCI) und Mild Cognitive Impairment (MCI) wurden anhand der Studien von Grass-Kapanke et al. (12) und Gavrilova et al. (13) gezeigt. In der Studie von Grass-Kapanke et al. erhielten 291 Personen mit vMCI im Alter von 45 bis 65 Jahren über einen Zeitraum von 12 Wochen EGb 761® (240 mg pro Tag) oder Placebo. Unter EGb 761® zeigte sich eine positive Wirkung auf die Gedächtnisleistung anhand der Wechsler Memory Scale III-delayed recall für die Wiedererkennung von menschlichen Gesichtern auf Fotos und eine signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeit gegenüber Placebo im Vienna Test System-Work Performance Series, einem computerisierten Rechentest der Konzentration und Ausdauer.

Insbesondere für den Appointment-Test, einem mehrteiligen, am echten Leben orientierten Gedächtnistest für unterschiedliche Altersgruppen und auch für kognitiv intakte Personen, zeigten sich signifikant bessere Resultate für die mit EGb 761® behandelte «more distinctly impaired subgroup» (DIS). Gavrilova et al. testeten EGb 761® (240 mg pro Tag) gegen Placebo während einer 24-wöchigen Behandlung von 160 über 55-jährigen Personen mit amnestischer MCI. Alle im Neuropsychiatric Inventory (NPI) Score erfassten neuropsychiatrischen Symptome wurden verbessert. Positive Ergebnisse in den Angst- und Depressionsskalen unterstützen die Daten. Auch wurde die kognitive, visuell-motorische und exekutive Leistungsfähigkeit verbessert. Diese Fähigkeiten wurden anhand des Trail-Making Tests differenziert erfasst.

Erhalt der Alltagsaktivitäten durch EGb 761®

Bei Demenzerkrankten steht neben der Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, v.a. das Funktionieren im Alltag sowie potentiell auftretende Verhaltensstörungen im Vordergrund. Bei einer

Umfrage unter pflegenden Angehörigen von Alzheimer-Erkrankten wurden die Funktionen im Alltag sowie das Verhalten als die problematischsten Symptome benannt (14). Zur Messung der Funktionen im Alltag dienen beispielsweise der Barthel-Index (activities of daily living, ADL) und der functional independence measure (FIM), der auch Komponenten der Kognition und der Kommunikation beinhaltet.

ADL sind ein wichtiger Wirksamkeitsnachweis für Antidementiva und ein guter Prädiktor für den Zeitpunkt der Institutionalisierung der Patienten bei Verlust der Funktionalität oder der Entwicklung von nicht-kognitiven Symptomen wie Halluzinationen, Agitation oder einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus (15, 16).

Drei unabhängige Metaanalysen von Daten aus drei Placebo-kontrollierten Studien zu Alltagsaktivitäten von 1201 Demenzpatienten zeigten eine Verbesserung der ADL-Scores unter EGb 761®, während sich Patienten unter Placebo verschlechterten oder ihren Status behielten (17–22). Unter Behandlung mit EGb 761® konnte eine Progressionsverzögerung der ADL von bis zu 22,3 Monaten erreicht werden. Insgesamt ist die Wirkung von EGb 761® vergleichbar mit der Wirkung der Antidementiva, für die man eine ADL-Progressionsverzögerung von 1-2 Jahren feststellen konnte (19).

EGb 761® zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome

Neuropsychiatrische Symptome, oder auch die «behavioral and psychological symptoms of dementia» (BPSD), repräsentieren eine heterogene Gruppe nicht-kognitiver Symptome und Verhaltensweisen von Personen mit Demenz und nehmen im Verlauf der Krankheit drastisch zu, was zu einer Belastung der Betreuer führt (23). Insbesondere depressive Symptome und destruktives Verhalten sind zusammen mit der Vergesslichkeit belastend für das

TAB. 1 Nebenwirkungen von Antidementiva

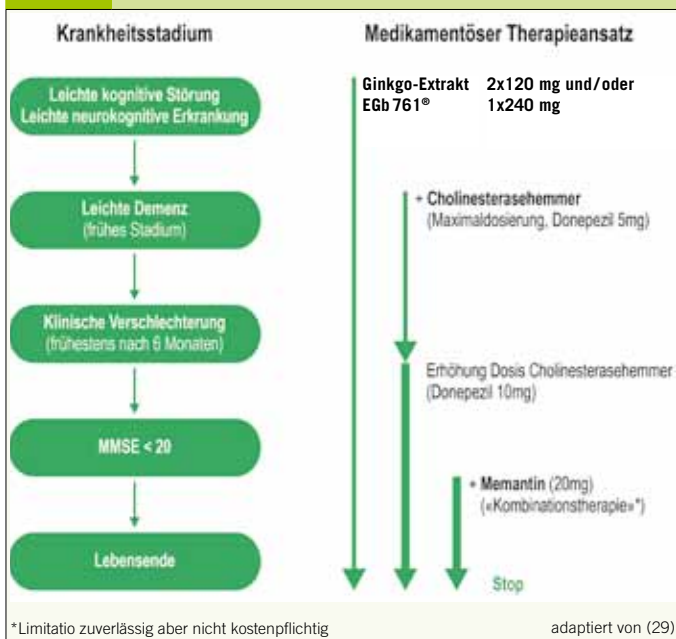
Generischer Name in alphabetischer Reihenfolge	Kontraindikation	Gastrointestinal	Schlaf	Verhalten	Neurologisch	Sonstige
Donepezil	Überempfindlichkeit gegen Piperidin-derivate	Diarrhö, Übelkeit , Erbrechen Appetitverlust, gastrointestinale Beschwerden	Müdigkeit, Schlaflosigkeit	Halluzinationen, Agitation, aggressives Verhalten	Kopfschmerzen , Muskelkrämpfe, Synkope, Schwindel, Schmerz	Unfälle, Hautausschlag, Juckreiz, Harninkontinenz, Dyspnoe *
Galantamin	Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen	Übelkeit, Erbrechen , Appetitmangel, Gewichtszunahme, Bauchschmerzen, Dyspepsie, gastrointestinale Beschwerden	Schlaflosigkeit, Somnolenz	Asthenie, Verwirrtheit, Depression, Fatigue, Unpässlichkeit	Schwindel, Synkope, Tremor, Kopfschmerzen	Rhinitis, Urogenitalinfektionen, Fieber, Stürze, Verletzung, Dyspnoe *
Ginkgo biloba EGb 761	Schwangerschaft	Übelkeit	Schlaflosigkeit	Konfusion, Unruhe	Kopfschmerzen	Allergische Reaktionen, Einzelfallberichte von Blutungen**
Memantine	Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen	Obstipation	Müdigkeit	Reizbarkeit	Schwindel, Kopfschmerzen	Erhöhter Blutdruck
Rivastigmin	Schwere Leberfunktionsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Carbamat-derivate	Übelkeit, Erbrechen , Diarrhö, Appetitverlust, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Gewichtsverlust	Somnolenz, Müdigkeit	Agitation, Verwirrtheit, Asthenie	Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor, Synkope	Vermehrtes Schwitzen, Dyspnoe, Hautirritationen bei Patch *

Nebenwirkungen mit einer Wahrscheinlichkeit von 1/10 und höher sind fett markiert. Klinische Studien mit EGb 761® ergaben keine spezifischen Nebenwirkungen, adaptiert von (28).

* Vorsicht bei gleichzeitigen Betablockertherapie, EKG-Kontrollen empfohlen, die Autoren raten bei höhergradigen Blockierungen vom Einsatz dieser Substanzen ab.

** deren ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Ginkgo-Zubereitungen bisher nicht eindeutig gesichert ist.

ABB. 1

Möglicher Einsatz von Antidementiva in Tripelkombination

Umfeld. Beim therapeutischen Algorithmus für diese Symptome haben nicht-pharmakologische Interventionen einen besonders hohen Stellenwert (24) und sollten vor der medikamentösen Therapie angeboten werden. Für verschiedene solcher Interventionen liegen keine ausreichenden evidenzbasierten Daten vor, aber sehr viel Praxiserfahrung, wie zum Beispiel bei pflegerischen Interventionen. Dazu gehören sowohl Therapien zur Stabilisierung der Kognition wie die kognitive Stimulation und die Reminiszenztherapie, Zusatztherapien wie die Validationstherapie, die Aromatherapie und die Bewegungsförderung, als auch Musiktherapie, Aktivierungstherapie oder psychologisch-psychotherapeutische Verfahren.

Zu den pharmakotherapeutischen Interventionen der BPSD gehören Antipsychotika, Antidepressiva und Antidementiva, sowie die Behandlungsmöglichkeiten von Schlafstörungen und Schmerzen, welche an anderer Stelle in einer Empfehlung zur Therapie der BPSD ausführlich beschrieben sind (24).

Die Studienlage für EGb 761® bei der Behandlung der BPSD hat sich in den vergangenen Jahren durch neue breit angelegte Studien stark verbessert. Diese Studien zeigten zusätzlich zu einer guten Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptome eine Wirkung von EGb 761® auf kognitive Veränderungen (12) sowie auf die Aufmerksamkeitsleistung. Drei Studien zu EGb 761® zeigen eine Verbesserung der neuropsychiatrischen Symptome anhand des NPI sowohl bei Alzheimer-Demenz (AD), wie auch vaskulärer Demenz (VaD) und Mischformen (AD/VaD) (20-22,25). In diesen Studien wurden gerade auch die Mischformen zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz einbezogen, wie sie in der Praxis häufig vorkommen. In allen drei klinischen Studien wurde für die Patientengruppe, welche EGb 761® eingenommen hatte, zudem ein verbesserter Caregiver Distress Score festgestellt, wodurch sich eine Reduktion der Belastung der Angehörigen zeigt.

Der Effekt von EGb 761® auf BPSD bei MCI wurde ebenfalls untersucht (13), wobei auch in dieser Studie das neuropsychiatrische Inventar (NPI) verwendet wurde. Die NPI-Veränderungen in der

Studie von Gavrilova et al. waren mit der EGb 761®-Therapie signifikant besser als unter Placebo.

Diese Ergebnisse weisen auf die Wirksamkeit von EGb 761® bei altersbedingter Demenz mit neuropsychiatrischen Symptomen hin. Das Nebenwirkungsprofil von EGb 761® bei der Behandlung der BPSD ist im Vergleich zu anderen Psychopharmaka als günstig zu bewerten. Nebenwirkungen traten in den oben genannten Studien nur selten auf und unterschieden sich statistisch nicht von jenen unter Placebo (18).

Kombination von EGb 761® mit anderen Antidementiva

Auf den potentiellen Nutzen einer Kombinationstherapie mit Donepezil und EGb 761® zur Behandlung der Alzheimer-Demenz deuten die ersten Ergebnisse der sogenannten GINDON-Studie, einer Pilotstudie von 2009, hin (26). Die Kombination von Donepezil und EGb 761® bei AD mit BPSD zeigte positive Effekte auf Verträglichkeit und Wirksamkeit (NPI, SKT, ADL u.a.) und führte zu der Hypothese, dass eine Kombinationstherapie einer Monotherapie mit EGb 761® oder Donepezil überlegen sein könnte. Basierend auf den unterschiedlichen Wirkmechanismen der beiden Substanzen wird eine ergänzende Wirkung vermutet: dies könnte insbesondere bei der Langzeitbehandlung von Patienten eine Rolle spielen. Unter der EGb 761®-Monotherapie und sogar unter der Kombinationstherapie mit Donepezil und EGb 761® traten signifikant weniger Nebenwirkungen als unter der Donepezil-Monotherapie auf. Die im ambulanten Rahmen häufig verwendete Kombination von Donepezil/EGb 761® scheint somit eine gut verträgliche und wirksame Option darzustellen, unter der sich gezeigt hat, dass Patienten bis zu drei Jahre stabil bleiben können (26).

Weitere Hinweise auf eine positive Wirkung einer Kombination von EGb 761® mit AChE-Hemmern auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Demenz kommen von der prospektiven, multizentrischen ICTUS-Studie, welche insgesamt 828 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimerdemenz über einen Zeitraum von einem Jahr untersuchte (27). Die Patienten erhielten entweder Donepezil (55%), Rivastigmin (27%) oder Galantamin (18%) mit oder ohne gleichzeitiger Gabe von EGb 761® (120 mg pro Tag). Die Patienten mit der Kombinationstherapie mit EGb 761® wiesen nach 12 Monaten im MMST bessere Ergebnisse auf als Patienten mit der ACE-Hemmer-Monotherapie (mittlerer Unterschied +1,9 MMST-Punkte, $p = 0.005$). Ein Trend zur Verbesserung im ADAS-cog konnte für die Kombinationstherapie beobachtet werden, welcher jedoch nicht signifikant war. Ein positiver Einfluss auf die Alltagsaktivitäten durch die Kombinationstherapie konnte in der Studie nicht gezeigt werden.

Die Tripelkombination mit Memantin-Donepezil und EGb 761® wurde von den Experten als mögliche Therapieoption vorgeschlagen. Memantin sei keine teure Behandlung, werde jedoch im Vergleich zu Donepezil weniger verschrieben und nicht als alternative Therapie zu Donepezil betrachtet. Auch hier wird die individualisierte Therapie unter Berücksichtigung aller Faktoren betont, insbesondere bezüglich der Nebenwirkungsprofile der Substanzen.

Pharmakoökonomische Aspekte

In drei kontrollierten klinischen Studien wurde eine Verzögerung der Verschlechterung der Alltagsaktivitäten durch Behandlung mit hochdosiertem EGb 761® (240 mg pro Tag) gezeigt (20-22). In einer

Metanalyse dieser Studien wurden die pharmakökonomischen Auswirkungen einer Behandlung mit EGb761® auf ambulante Demenzpatienten in Österreich im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo untersucht (19). In einer separaten Kosten-Nutzen-Analyse wurden die Kosten eines Behandlungserfolges von AChE-Hemmern und EGb761® verglichen. Die Analysen zeigen, dass EGb761® bei einer Dosierung von 240 mg pro Tag die Progression einer Verschlechterung der Alltagsaktivitäten im Vergleich zu Placebo um 22,3 Monate verzögert.

Unter Berücksichtigung der Erstattungsbeiträge für Arzneimittel, Arzthonorare und Leistungen der Pflegeversicherungen in Österreich wurden die Pflegegesamtkosten bei einer Behandlung mit EGb761® im Vergleich zu Placebo berechnet. Insgesamt konnten mit EGb761® Nettoeinsparungen gegenüber Placebo erzielt werden, welche überwiegend durch einen späteren Eintritt in höhere Pflegestufen zustande kamen. Aus den der Analyse zugrunde liegenden Studien wurden NNT-Werte («numbers needed to treat») für EGb761® im Vergleich zu Placebo bezüglich einer Verbesserung des NPI-Scores und der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (ADCS-CGIC) abgeleitet (Tab. 2) und daraus die Kosten für einen zusätzlichen Behandlungserfolg mit EGb761® berechnet. Ein behelfsweiser Vergleich mit NNT-Werten zur Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (CIBIC-Plus) aus Metaanalysen von AChE-Hemmer-Studien zeigte, dass mit EGb761® geringere Kosten je Behandlungserfolg verbunden sind.

Bei der Bewertung dieser Analyse ist zu beachten, dass die drei zu Grunde liegenden EGb761®-Studien nicht als pharmakökonomische Studien konzipiert wurden und nicht mit direkt vergleichbaren Messinstrumenten wie die Studien der AChE-Hemmer durchgeführt wurden (ADCS-CGIC, CIBIC-Plus). Desweiteren ist ein Behandlungskostenvergleich aus den beiden Metaanalysen aufgrund der Heterogenität der Daten mit Vorsicht zu interpretieren.

Schlussfolgerung

EGb761® ist ein nach strengen Kriterien hergestelltes standardisiertes pflanzliches Arzneimittel, das vielfache Wirkungen besitzt. Es fördert die Mikrozirkulation und damit die Durchblutung (5), hat antioxidative und damit neuroprotektive sowie entzündungshemmende Eigenschaften (2–4, 7, 8). Zudem hat es Einfluss auf die Stimulation verschiedener Neurotransmittersysteme (Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin) (1, 6).

Diese in der Grundlagenforschung nachgewiesenen Wirkungen liefern die Grundlage für den Einsatz von EGb761® bei kognitiven Leistungsstörungen, wie auch bei Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit vaskulären und neurodegenerativen Störungen, die zur Entwicklung dementieller Syndrome führen können.

TAB. 2 Ginkgo biloba-Extrakt EGb 761®: NNT-Analyse

Studie	Responder/ N (Ansprechrate [%])		Differenz der Ansprech- raten (EGb 761®- Placebo) und 95% CI (%)	NNT und 95% CI
	EGb 761®	Placebo		
Verbesserung des NPI-Scores ≥4				
Napryeyenko et al. (15)	149/198 (75.25)	14/197 (7.11)	68.15 (60.14; 76.15)	2 (1.3; 1.7)
Ihl et al. (16)	91/202 (45.05)	48/202 (23.76)	21.29 (10.96; 31.61)	5 (3.2; 9.1)
Herrschaft et al. (17)	113/200 (56.50)	78/202 (38.61)	17.89 (6.90; 28.87)	5 (3.5; 14.5)
Kombiniert (MH, fix)			35.56 (31; 41)	3 (2.4; 3.2)
Verbesserung des ADCS-CGIC-Scores <4				
Ihl et al. (16)	109/202 (53.96)	52/202 (25.74)	28.22 (17.76; 38.67)	4 (2.6; 5.6)
Herrschaft et al. (17)	137/200 (68.50)	76/202 (37.62)	30.88 (20.27; 41.49)	4 (2.4; 4.9)
Kombiniert (MH, fix)			29.55 (23; 36)	4 (2.8; 4.3)
NNT-Werte berechnet für die einzelnen Studien und kombiniert (Mantel-Haenszel-Methode, fixe Effekte). Die NNT-Werte bezüglich der Abnahme des NPI-Scores (um mindestens 4 Punkte) und bezüglich der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (um mindestens 4 Punkte) waren vergleichbar mit Cholinesterasehemmern, Referenz: (19)				

NNT-Werte berechnet für die einzelnen Studien und kombiniert (Mantel-Haenszel-Methode, fixe Effekte). Die NNT-Werte bezüglich der Abnahme des NPI-Scores (um mindestens 4 Punkte) und bezüglich der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (um mindestens 4 Punkte) waren vergleichbar mit Cholinesterasehemmern, Referenz: (19)

Die EGb761® zugeschriebenen Wirkmechanismen legen nicht nur Effekte auf der Symptomebene im Rahmen der akuten und längerfristigen Behandlung, sondern auch im Rahmen der Prävention nahe.

Mittlerweile weist eine Reihe von klinischen Studien auf positive Wirkungen von EGb761® bei der Behandlung kognitiver Leistungsstörungen, aber auch bei der Besserung und Stabilisierung der Alltagsfunktionalität sowie bei BPSD im Rahmen von vaskulären und neurodegenerativen Demenzen, sowie bei Mischformen hin (20–22). Auch bei sehr leichter und leichter kognitiver Störung (MCI) konnten unter der Gabe von EGb761® positive Effekte beobachtet werden (13).

EGb761® weist im Vergleich zu den meisten anderen Psychopharmaka und Antidementiva ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf (18). Kombinationstherapien mit anderen Antidementiva sind möglich und können vom klinischen Standpunkt durchaus sinnvoll sein. Einige Studien zeigen auch bessere Wirkungen von dualen Therapien, die EGb761® mit verschiedenen AChE-Hemmern kombinieren und unterstützen so die klinischen Beobachtungen (26, 27). Auch eine Tripelkombination mit EGb761®, einem AChE-Hemmer und Memantin ist möglich und wird klinisch gut vertragen.

Der Abbau in den Alltagsaktivitäten und das Auftreten von Verhaltensstörungen sind für das betreuende Umfeld die wesentlichen Faktoren, die einen Verbleib im häuslichen Umfeld oder einem üblichen Pflegeheim limitieren. Studien mit EGb761®, die diese beiden Bereiche mit standardisierten Skalen untersuchten, weisen auch hier auf positive Wirkungen von EGb761® (im Placebovergleich) hin (20–22).

Diese Daten werden unterstützt durch eine anhand des Auftretens und der Intensität von ADL vorgenommenen Metanalyse, die eine Progressionsverzögerung durch EGb761® im Vergleich zu Placebo zeigen. Ein Vergleich von EGb761® und den drei zugelassenen

Cholinesterasehemmern bezüglich einer Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks (19) zeigte ein günstigeres Verhältnis von Behandlungskosten zu Behandlungserfolg für EGb 761®.

Aus diesen Daten und Überlegungen ergibt sich, dass EGb 761® als eine wirksame Substanz bei leichten kognitiven Leistungsstörungen wie auch bei Patienten mit dementiellen Syndromen angesehen werden kann. Es ist als Monotherapie in der Schweiz für die Behandlung der Demenz nicht zugelassen, der Einsatz bei MCI, sowie eine Kombinationstherapie im Rahmen der Demenzbehandlung kann vom klinischen Standpunkt aber durchaus Sinn machen und zu einem besseren Therapieergebnis, mit reduzierter Belastung der Angehörigen und einem besseren Kosten-Nutzen-Verhältnis der Behandlung führen.

Fazit

- EGb 761® ist ein nach strengen Kriterien hergestelltes standardisiertes pflanzliches Arzneimittel, das vielfache Wirkungen besitzt: es fördert die Mikrozirkulation und damit die Durchblutung, hat antioxidative und damit neuroprotektive sowie entzündungshemmende Eigenschaften und hat Einfluss auf die Stimulation verschiedener Neurotransmittersysteme
- Diese nachgewiesenen Wirkungen liefern die Grundlage für den Einsatz von EGb 761® bei kognitiven Leistungsstörungen, wie auch bei Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit vaskulären und neurodegenerativen Störungen, die zur Entwicklung dementieller Syndrome führen können
- Eine Reihe von klinischen Studien weist auf positive Wirkungen von EGb 761® bei der Behandlung kognitiver Leistungsstörungen, aber auch bei der Besserung und Stabilisierung der Alltagsfunktionalität sowie bei BPSD
- EGb 761® weist im Vergleich zu den meisten anderen Psychopharmaka und Antidementiva ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf
- Kombinationstherapien mit anderen Antidementiva sind möglich und können vom klinischen Standpunkt durchaus sinnvoll sein. Einige Studien zeigen auch bessere Wirkungen von dualen Therapien, die EGb 761® mit verschiedenen AChE-Hemmern kombinieren. Auch eine Tripelkombination mit EGb 761®, einem AChE-Hemmer und Memantin ist möglich und wird klinisch gut vertragen

Literatur:

1. Müller WE, Heiser J, Leuner K. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb 761(R) on neuroplasticity. *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug;24 Suppl 1:S21-4. PubMed PMID: 22784424.
2. Eckert GP, Renner K, Eckert SH, Eckmann J, Hagl S, Abdel-Kader RM, et al. Mitochondrial dysfunction - a pharmacological target in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2012 Aug;46(1):136-50. PubMed PMID: 22552779.
3. Eckert A, Keil U, Scherping I, Hauptmann S, Müller WE. Stabilization of Mitochondrial Membrane Potential and Improvement of Neuronal Energy Metabolism by Ginkgo Biloba Extract EGb 761. *Annals New York Academy of Sciences*. 2005;1056:474-85.
4. Eckert A. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr*. 2012 Aug;24 Suppl 1:S18-20. PubMed PMID: 22784423.
5. Siegel G. Körperreine Radikalfänger- und Leberenzyme: Bedeutung für die Blut-Hirn-Schranke. *InFo Neurologie & Psychiatrie*. 2012;10(5):6-12.
6. DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*. 2000 Jul;1(1):25-58. PubMed PMID: 11475535.
7. Siegel G, Ermilov E, Knes O, Rodriguez M. Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):584-8. PubMed PMID: 25463092.

Dr. med. Irene Bopp-Kistler¹

Prof. Dr. med. Egemen Savaskan²

Dr. Dan Georgescu³

Marion Reichert⁴

PD Dr. med. Ulrich Hemmeter⁵

Prof. Dr. med. Reto W. Kressig⁶

¹ Universitätsklinik für Akut-Geriatrie, Stadtspital Waid, Zürich

² Klinik für Alterspsychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

³ Bereich Alters- und Neuropsychiatrie, Psychiatrische Dienste Aargau AG

⁴ Luzerner Psychiatrie Memory Clinic

⁵ Psychiatrische Klinik Wil

⁶ Universität Basel und Universitäre Altersmedizin, Felix Platter-Spital Basel

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Reto W. Kressig

Universitäre Altersmedizin, Felix Platter-Spital,
Burgfelderstrasse 101, 4055 Basel

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

AChE Acetylcholinesterase

AD Alzheimer-Demenz

ADAS-cog Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

ADCS-CGIC Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change

ADL Activities of Daily Living

BPSD Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

BVRT Benton Visual Retention Test

CIBIC-Plus Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus caregiver input

DIS Distinctly Impaired Subgroup

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FIM Functional Independence Measure

IADL Instrumental Activities of Daily Living

IST Isaacs Set Test

LKB Leichte Kognitive Beeinträchtigung

MCI Mild Cognitive Impairment

MMST Mini Mental Status Test

NNT Numbers Needed to Treat

NPI Neuropsychiatric Inventory

SKT Syndrom Kurztest

VaD Vaskuläre Demenz

vMCI very Mild Cognitive Impairment

WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry

8. Rodriguez M, Ringstad L, Schafer P, Just S, Hofer HW, Malmsten M, et al. Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by Ginkgo biloba (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atherosclerosis*. 2007 Jun;192(2):438-44. PubMed PMID: 17397850.
9. Amieva H, Meillon C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS One*. 2013;8(1):e52755. PubMed PMID: 23326356. Pubmed Central PMCID: 3543404.
10. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2012 Oct;11(10):851-9. PubMed PMID: 22959217.
11. Andrieu S, Gillette S, Amouyal K, Nourhashemi F, Reynish E, Ousset PJ, et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Apr;58(4):372-7. PubMed PMID: 12663701.
12. Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine* 2011 (2):48-56.
13. Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impair-

- ment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *International journal of geriatric psychiatry*. 2014 Oct;29(10):1087-95. PubMed PMID: 24633934.
14. Georges J, Jansen S, Jackson J, Meyrieux A, Sadowska A, Selmes M. Alzheimer's disease in real life - the dementia carer's survey. *International journal of geriatric psychiatry*. 2008 May;23(5):546-51. PubMed PMID: 18232054.
 15. Evidenzbasierte Therapieleitlinien: Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009.
 16. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial functioning. *J Amer med Ass*. 1973;185:914-9.
 17. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clinical interventions in aging*. 2014;9:2065-77. PubMed PMID: 25506211. Pubmed Central PMCID: 4259871.
 18. Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015 Aug 11. PubMed PMID: 25114079.
 19. Rainer M, Mucke H, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: a pharmaco-economic analysis of the Austrian setting. *Wien Klin Wochenschr*. 2013 Jan;125(1-2):8-15. PubMed PMID: 23292640.
 20. 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. PubMed PMID: 17341003.
 21. 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. *International journal of geriatric psychiatry*. 2011 Nov;26(11):1186-94. PubMed PMID: 21140383.
 22. Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *Journal of psychiatric research*. 2012 Jun;46(6):716-23. PubMed PMID: 22459264.
 23. Fauth EB, Gibbons A. Which behavioral and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *International journal of geriatric psychiatry*. 2014 Mar;29(3):263-71. PubMed PMID: 23846797.
 24. Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, Fischlin R, Georgescu D, Giardini UH, Martin; Hemmeter, Ulrich; Justiniano, Isabella; Kressig, Reto W.; Monsch, Andreas; Mosimann, Urs P.; Mueri, Renè; Munk, Anna; Popp, Julius; Schmid, Ruth; Wollmer, Marc A. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD). *Praxis (Bern 1994)*. 2014;103(3):135.
 25. von Gunten A, Schlaefke S, Uberla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2015 Aug 27;1-12. PubMed PMID: 26223956.
 26. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health*. 2009 Mar;13(2):183-90. PubMed PMID: 19347685.
 27. Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, Cantet C, Ousset PJ, Cesari M, et al. Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: data from the ICTUS study. *Phytomedicine*. 2014 May 15;21(6):888-92. PubMed PMID: 24548724.
 28. Ihl R, Frolich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Moller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2011 Feb;12(1):2-32. PubMed PMID: 21288069.
 29. Kressig RW. Demenz vom Alzheimer-Typ: Nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie. *Ther Umsch*. 2015 Apr;72(4):233-8. PubMed PMID: 25791046.