

Kurzfassung

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele sowie die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Für die Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, bei denen Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz, eingeschlossen wurden. Die Diagnosesicherung sollte anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben [1], erfolgt sein. Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden, wurden nicht berücksichtigt.

Die zu prüfende Intervention war „Ginkgo biloba“ in jeglicher in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Darreichungsform und Zubereitung. Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung und jegliche anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

Es wurden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Aktivitäten des täglichen Lebens, kognitive Leistungsfähigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (z. B. Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit), Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung), Mortalität und therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse. Zusätzlich wurden auch Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung angehörigenelevanter Therapieziele ermöglichen: Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen und Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en. Als ergänzende Informationen sollten zudem Ergebnisse berichtet werden, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen. Ergebnisse zu angehörigenelevanten Therapiezielen und zum klinischen Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck flossen nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Allerdings sollten gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang

zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen erfolgen.

Für die Ersteinstellung von Medikamenten zur Pharmakotherapie kognitiver Störungen wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Kontrolle nach 12 Wochen empfohlen, um einen Therapieerfolg abschätzen zu können [2]. Von der EMEA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [1]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da davon ausgegangen wurde, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein mehr als kurzfristig anhaltender Effekt beobachtet werden kann. Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

Die systematische Literaturrecherche erfolgte in 4 elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials [Clinical Trials] und CHID via ADEAR) und erfasste den Zeitraum bis September 2007. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse der Primär- und relevanter Sekundärpublikationen, wie systematischer Übersichten, HTA-Berichte sowie von Stellungnahmen zum Fragenkatalog des G-BA durchsucht. Außerdem wurden Anfragen an Hersteller von ginkgohaltigen Präparaten in Deutschland gestellt.

Das Literaturscreening wurde von mindestens 2 Gutachtern unabhängig voneinander durchgeführt. Das vorab festgelegte methodische Vorgehen (Berichtsplan) und die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG (Vorbericht) wurden im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben. Sofern sich Änderungen anhand von unklaren Aspekten der Stellungnahmen ergaben, wurde dies im Bericht vermerkt. Wesentliche unklare Aspekte bezüglich der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden in den wissenschaftlichen Erörterungen diskutiert. Im Anschluss erfolgte die Erstellung des Abschlussberichts.

Ergebnisse

Eine elektronische Literaturrecherche in den relevanten bibliografischen Datenbanken, die Suche in den Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen sowie der Kontakt zu Herstellern und Autoren ermöglichten die Identifizierung von 7 vollständig abgeschlossenen und größtenteils publizierten Studien, die die für den vorliegenden Bericht definierten Einschlusskriterien erfüllten.

Alle eingeschlossenen Studien verwendeten den standardisierten Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761 des deutschen Herstellers Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG (Karlsruhe), bis auf die Studie DIGGER 2007 wurden alle Studien auch von diesem Hersteller finanziert.

6 der eingeschlossenen Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) verglichen Ginkgo biloba mit einem Placebo, bei

Yancheva 2006 wurde ein aktiver Vergleich mit Donepezil und einer Kombination aus Donepezil und Ginkgo biloba untersucht. Die Studien- und Berichtsqualität der Studie Schneider 2005 wies keine erkennbaren Mängel auf, die Studien DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schwabe 2008 und Yancheva 2006 hatten leichte Mängel.

Bei der gemeinsamen Betrachtung aller Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität in den meisten Endpunkten. Die Faktoren „Alter“, „Dosierung“ und „psychopathologische Begleitsymptome“ wurden als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. Für die Faktoren „Alter“ und „psychopathologische Begleitsymptome“ waren Subgruppenanalysen jedoch nur eingeschränkt möglich, da nicht für alle Studien die entsprechenden Informationen vorlagen. Für die Dosierungen 120 mg und 240 mg wurden die Ergebnisse separat zusammengefasst, wenn eine erhebliche Heterogenität vorlag. Dies war bei den meisten Endpunkten der Fall. Die Ergebnisse der Hochdosisgruppe waren dabei zumindest qualitativ weitgehend homogen und sind daher für die Nutzenbewertung von größerer Relevanz. Das Fazit basiert, falls nicht anders gekennzeichnet, auf diesen Daten.

Für das Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ zeigte die ausschließliche Betrachtung von Studien, die eine Dosierung von 240 mg verwendet haben, einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba. Für das Therapieziel „begleitende Psychopathologie“ gibt es nur für die generelle Psychopathologie einen Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba. Es findet sich kein eindeutiger Hinweis, sondern nur eine Tendenz für eine positive Beeinflussung der Depressionssymptomatik durch Ginkgo biloba. Für das Therapieziel „Kognition“ liefern die Studien einen Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo biloba. Eine Aussage zum Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich für die Hochdosisgruppe nur auf Basis der Schwabe-2008-Studie treffen. Obwohl sich hier ein statistisch signifikanter Vorteil von Ginkgo biloba zeigte, wurde aufgrund der wenigen verfügbaren Daten lediglich ein Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität attestiert. Zur Beurteilung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) lagen aus den Studien keine Daten vor. In den Studien wurden insgesamt nur wenige Todesfälle berichtet. Aus diesem Grund lassen sich keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der Mortalität durch Ginkgo biloba ableiten. Die Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren insgesamt uneinheitlich. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse generell zeigte sich kein Hinweis auf einen Schaden durch Ginkgo biloba. Allerdings gibt es einen Beleg dafür, dass unter Ginkgo biloba mehr Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrechen als unter Placebo.

Zu der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen finden sich nur in einer Studie mit einer niedrigen Dosierung Daten, sodass für die Hochdosisgruppe keine Aussage getroffen werden kann. Zum emotionalen Stress der betreuenden Angehörigen liegen für die Hochdosisgruppe

Daten aus 2 Studien vor. Es zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba, über die Größe des Effekts kann aufgrund der hohen Heterogenität der Ergebnisse keine Aussage getroffen werden. Zur Beurteilung des Betreuungsaufwandes lagen nur Daten einer Studie mit einer niedrigen Dosierung vor, eine Aussage für die Hochdosisgruppe ist somit nicht möglich. Für den klinischen Gesamteindruck fielen die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Dosierung zugunsten von Ginkgo biloba aus; es liegt somit ein Beleg für eine günstige Beeinflussung vor, auch wenn die Stärke des Effekts zwischen den Studien deutlich variierte.

Obwohl die Faktoren „Alter“ und „begleitende Psychopathologie“ einen modifizierenden Effekt vor allem auf die Zielgrößen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „kognitive Fähigkeiten“ erkennen lassen, ist eine Interpretation aufgrund unzureichender Informationen erschwert. Da die Studien bezüglich verschiedenster Faktoren sehr heterogen sind, ist eine klare Abgrenzung einzelner modifizierender Faktoren nicht zu erreichen. Es ist aber festzustellen, dass das durchschnittliche Alter und das Ausmaß einer begleitenden Psychopathologie potenziell relevante Faktoren sind, um die Heterogenität zumindest teilweise zu erklären.

Fazit

Für das Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ gibt es einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba, Extrakt EGb 761, bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich. Für die Therapieziele „kognitive Fähigkeiten“ und „allgemeine psychopathologische Symptome“ sowie für das angehörigerelevante Therapieziel „Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen“ (gemessen anhand des emotionalen Stresses der Angehörigen) gibt es bei einer Dosis von 240 mg täglich einen Hinweis auf einen Nutzen. vor). Der Nutzen von Ginkgo biloba basiert allerdings auf sehr heterogenen Ergebnissen, daher kann zur Größe eines möglichen Effekts keine zusammenfassende Aussage getroffen werden. Es gibt zudem einen Hinweis, dass dieser Nutzen nur bei Patienten mit begleitenden psychopathologischen Symptomen vorhanden ist. Weiterhin ist zu beachten, dass die Ergebnisse durch 2 Studien, die in einem osteuropäischen Versorgungskontext mit speziellen Patientenkollektiven (u. a. hohes Ausmaß einer begleitenden Psychopathologie) durchgeführt wurden, stark beeinflusst wurden.

Die Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren insgesamt uneinheitlich. Bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse generell zeigte sich kein Hinweis auf einen Schaden durch Ginkgo biloba. Allerdings gibt es einen Beleg dafür, dass unter Ginkgo biloba mehr Patienten die Studie wegen unerwünschter Ereignisse abbrechen als unter Placebo.

Aufgrund der sehr heterogenen Studienlage kann für eine niedrige Dosierung (120 mg täglich) keine abschließende Aussage zum Nutzen getroffen werden. Relevante Studien zu anderen Ginkgo-Extrakten lagen nicht vor.

Der Nutzen von Ginkgo biloba im Vergleich zu anderen für die Alzheimer Demenz zugelassenen Wirkstoffen wie den Cholinesterasehemmern oder Memantin ist unklar, da nur eine einzige, explorative Studie den direkten Vergleich (mit Donepezil) untersuchte.

Trotz der Berücksichtigung der Dosierung von Ginkgo biloba bei der Interpretation der Ergebnisse konnte die erhebliche Heterogenität nicht ausreichend erklärt werden. Eine Einschätzung der Effektstärke war auf Basis der vorhandenen Studienlage nicht möglich. Weitere Studien, die speziell auf einzelne Subgruppen von Patienten mit einer Alzheimer Demenz ausgerichtet werden, sind nötig, um subgruppenspezifische Aussagen zu ermöglichen. Da die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung von 2 Studien dominiert werden, die nicht in einem westlichen Versorgungskontext durchgeführt wurden, sollten zukünftige Studien in einem westlichen Standards entsprechenden Versorgungskontext durchgeführt werden. Sofern aufgrund der vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten mit z. B. Cholinesterasehemmern placebokontrollierte Studien schwierig durchführbar erscheinen, würden als Alternative adäquate Vergleichsstudien mit anderen Antidementiva infrage kommen. Zusätzlich wünschenswert sind Daten aus Langzeitstudien, um Effekte und mögliche Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Ginkgo biloba zu untersuchen.

Schlüsselwörter: ginkgohaltige Präparate, Ginkgo biloba, EGb 761, Antidementiva, Alzheimer Demenz, systematische Übersicht