

# **Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz**

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Berichtsplan**

Auftrag A05-19B  
Version 1.0  
Stand: 01.10.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-19B

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

# Inhaltsverzeichnis

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>                                  | <b>1</b>  |
| <b>2</b>   | <b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Benennung potenziell relevanter Studien .....</b>                                   | <b>2</b>  |
| <b>2.2</b> | <b>Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (Studienauswahl).....</b>              | <b>3</b>  |
| 2.2.1      | Studiendauer.....  | 3         |
| 2.2.2      | Indikation .....   | 3         |
| 2.2.3      | Studiendesign .....  | 4         |
| <b>3</b>   | <b>Literatur.....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>4</b>   | <b>Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>4.1</b> | <b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>          | <b>8</b>  |
| <b>4.2</b> | <b>Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen .....</b>           | <b>13</b> |
| 4.2.1      | Alzheimer-Ethik e. V. ....   | 13        |
| 4.2.2      | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ....                                | 18        |
| 4.2.3      | Cassella-med GmbH & Co. KG .....   | 23        |
| 4.2.4      | Deutsche Alzheimer Gesellschaft .....  | 26        |
| 4.2.5      | Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie .....                             | 29        |
| 4.2.6      | Deutsche Gesellschaft für Neurologie.....  | 34        |
| 4.2.7      | Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e. V.....                          | 42        |
| 4.2.8      | Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie .....                 | 45        |
| 4.2.9      | Hirnliga e. V. ....  | 48        |
| 4.2.10     | Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel.....  | 51        |
| 4.2.11     | Universität Witten Herdecke .....  | 65        |
| <b>4.3</b> | <b>Stellungnahmen von Einzelpersonen.....</b>  | <b>71</b> |
| 4.3.1      | Prof. Dr. Wilhelm Gaus.....  | 71        |
| 4.3.2      | Dr. Brigitte Grass-Kapanke.....  | 74        |
| 4.3.3      | Prof. Dr. med. Ralf Ihl.....   | 77        |
| 4.3.4      | Prof. Dr. Walter E. Müller.....  | 79        |
| 4.3.5      | Prof. Dr. med. Volker Schulz.....  | 83        |
| <b>5</b>   | <b>Wissenschaftliche Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....</b> | <b>86</b> |

## 1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Im Zuge des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) wurde die Verpflichtung zur Transparenz von Verfahrensschritten neu gefasst. Somit hat das IQWiG nach § 139a Abs. 5 SGB V in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben und diese Stellungnahmen in die Entscheidung einzubeziehen. Für Aufträge, die bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG in Bearbeitung waren, bestand bisher keine formale Möglichkeit zur Stellungnahme zum Berichtsplan. Für diese Projekte wurde eine Übergangsregelung festgelegt.

Für den Auftrag A05-19B bedeutet dies konkret, dass das bereits erfolgte Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht in der Version 1.0 [1] nun dem Berichtsplan zugeordnet wird. Der Vorbericht enthielt neben den Ergebnissen der Bewertung auch die Methodik der Bewertung analog der Darstellung im Berichtsplan. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurde explizit zur Stellungnahme zur berichtsspezifischen Methodik (analog dem Berichtsplan) aufgerufen und diese Möglichkeit auch wahrgenommen. Von den eingegangenen Stellungnahmen werden daher in Kapitel 2 diejenigen Teilaspekte gewürdigt, die bei einem Anhörungsverfahren eines Berichtsplans relevant sind, d. h. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik und die Benennung relevanter Studien. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet, aufbauend auf der im Vorbericht dargestellten berichtsspezifischen Methodik, diejenigen Änderungen, die sich durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben.

Der Berichtsplan 1.0 [2] in der Version vom 24.08.2005 wurde am 07.09.2005 im Internet veröffentlicht. Am 19.06.2006 erfolgte die Veröffentlichung eines Amendments zum Berichtsplan in der Version vom 12.06.2006. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht 1.0, wurde am 03.01.2007 im Internet publiziert sowie einem externen Review unterzogen. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 01.02.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 27.03.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz diskutiert. Ein Protokoll dieser wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 5.

Durch das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht Version 1.0, aus dem die für den Berichtsplan relevanten Punkte gewürdigt wurden, haben sich folgende Änderungen am endgültigen Berichtsplan 2.0 ergeben:

- Sensitivitätsanalyse der Behandlungsdauer, speziell für den 24-Wochen-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert.

## 2 Würdigung der Stellungnahmen

Die eingegangenen 16 Stellungnahmen (siehe Kapitel 4) betreffen inhaltliche Aspekte und Aspekte der im Vorbericht dargestellten Methodik. Neben der Benennung potenziell relevanter Studien wurden folgende methodische Aspekte angesprochen: Kriterien für die Studiauswahl, insbesondere das Studiendesign, die Studiendauer und die Indikation.

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht 1.0 gingen insgesamt 16 den formalen Anforderungen genügende Stellungnahmen ein. Die Stellungnehmenden wurden zur Diskussion unklarer Aspekte in den Stellungnahmen zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung eingeladen, wobei für 12 der Stellungnahmen Vertreter anwesend waren.

### 2.1 Benennung potenziell relevanter Studien

In den Stellungnahmen wurde auf 6 randomisierte kontrollierte Studien sowie 2 noch laufende Studien hingewiesen.

Von den benannten RCTs waren 2 Studien (Napryeyenko 2007 [3] und Yancheva 2006 [4]) durch die Recherche in bibliographischen Datenbanken noch nicht erfasst. Da diese beiden Studien für die Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten relevant erscheinen, werden diese bei der Erstellung des modifizierten Vorberichts 2.0 berücksichtigt.

Die 4 verbleibenden randomisierten kontrollierten Studien, die durch die Stellungnehmenden als zusätzlich relevant benannt wurden (Augustin 1976 [5], Gräbel 1992 [6], Taillandier 1986 [7], Rai 1991 [8]), erfüllen nicht die in dem zugrunde liegenden Berichtsplan definierten Ein- und Ausschlusskriterien für eine Berücksichtigung im Rahmen der vorliegenden Bewertung. Bei allen 4 Studien wurde das Einschlusskriterium E1 – Alzheimer Demenz – nicht erfüllt. Bei der Studie Augustin 1976 wurden nur Patienten mit vaskulärer Demenz, bei der Studie Gräbel 1992 Patienten mit zerebraler Insuffizienz vaskulärer Ursache eingeschlossen. In der Studie von Taillandier 1986 bestand die Studienpopulation aus Patienten mit altersbedingter zerebraler Störung. In die Studie von Rai 1991 wurden Patienten mit Gedächtnisschwächen eingeschlossen. Obwohl in dieser Studie für die Patientenselektion die NINCDS-ADRDA Kriterien erwähnt wurden, erscheint es unwahrscheinlich, dass es sich bei dem beschriebenen Patientenkollektiv um Patienten mit einer Alzheimer Demenz handelt. Die Bezeichnung „Alzheimer Demenz“ oder „Demenz“ wurde in der Publikation an keiner Stelle verwendet. Weiter lagen die angegebenen Baseline-MMSE-Mittelwerte der beiden Patientengruppen mit 26,8 (Ginkgo) und 24,3 (Placebo) knapp am oder sogar über dem Schwellenwert der MMSE-Skala, der für den Nachweis des Vorliegens einer leichten Demenz üblicherweise verwendet wird. Dieser Schwellenwert bewegt sich je nach Studie zwischen 24 und 26 Punkten [9,10]. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten bezüglich der Indikation der in diese Studie eingeschlossenen Patienten kann die Studie Rai 1991 nicht in eine Nutzenbewertung für Alzheimer Demenz einbezogen werden. Diese Einschätzung wird auch von den Autoren der kanadischen HTA-Organisation (ehemals CCOHTA) geteilt [11].

Die 2 noch laufenden Studien (Ginkgo-Evaluation-of-Memory-Studie [12] und die GuidAge-Studie [13]) untersuchen die möglichen Effekte von Ginkgo biloba bei der Prävention von Demenzerkrankungen und können daher für die Fragestellung der langfristigen Therapie der Alzheimer Demenz keine relevanten Informationen liefern.

## **2.2 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik (Studienauswahl)**

In mehreren Stellungnahmen wurde der Ausschluss von Studien zum Thema, die die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten, bemängelt. Es wurde argumentiert, dass ältere Studien aufgrund des Publikationszeitpunkts nicht die im Berichtsplan definierten Kriterien erfüllen könnten, da hier noch andere Vorgaben bezüglich der Diagnostik von Demenzen und der empfohlenen Dauer von Studien vorlagen. Da ginkgohaltige Präparate bereits seit mehreren Jahrzehnten zugelassen seien, würden vor allem die Studien, die zur Zulassung geführt hätten, nicht in der Nutzenbewertung gewürdigt. Die vorgebrachten Argumente werden im Folgenden für jeden Punkt einzeln beschrieben.

### **2.2.1 Studiendauer**

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die gewählte Studiendauer von 16 Wochen zu restriktiv sei und hierdurch zu viele (kürzere) Studien nicht in die Bewertung aufgenommen werden könnten. Das gewählte Vorgehen, Studien mit einer kontrollierten Beobachtungsphase von mindestens 16 Wochen einzuschließen, beruhte auf einer pragmatischen Entscheidung. Die EMEA fordert eine Dauer von mindestens 6 Monaten [14]. Jedoch wird auf der anderen Seite hinsichtlich des individuellen Therapieverlaufs davon ausgegangen, dass sich eine Änderung zum Spontanverlauf gegebenenfalls bereits früher zeigt [15].

Den Stellungnahmen wird insofern Rechnung getragen, dass im Vorbericht 2.0 zum einen die Ergebnisse von Studien mit einer Laufzeit zwischen 12 und 16 Wochen diskutiert werden. Zum anderen wird eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der von der EMEA geforderten Studiendauer (6 Monate) durchgeführt.

### **2.2.2 Indikation**

Ein weiterer Diskussionspunkt in mehreren Stellungnahmen war das gewählte Einschlusskriterium E1: die Indikation Alzheimer Demenz. Da sich die vorliegende Nutzenbewertung auf Alzheimerpatienten beschränkt und in den Einschlusskriterien eine Diagnose mithilfe von international anerkannten Kriterien definiert wurde, konnten viele ältere Studien, die in die systematischen Übersichten von z. B. Birks et al. [16] zum Thema Demenz eingeschlossen wurden, nicht berücksichtigt werden. In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass zum Zeitpunkt der Studiendurchführung die Diagnostik von Demenzerkrankungen anderen Maßstäben unterlag als die Diagnostik in aktuelleren Studien. Die Diagnose der Indikation Alzheimer Demenz, wie sie in der heutigen Zeit verwendet wird,

war zum Zeitpunkt vieler älterer Studien nicht so verfeinert. Vielmehr wurden Demenzpatienten verschiedener Pathogenese unter Schirmindikationen zusammengefasst, wie z. B. „Zerebrale Insuffizienz“ oder „Psychoorganisches Hirnsyndrom“. Diese Indikationseinteilung erschwert allerdings die differenzierte Bewertung der Alzheimer Demenz, da nicht genau festgestellt werden kann, ob es sich bei der Studienpopulation tatsächlich um mögliche Alzheimerpatienten handelt.

Den Stellungnahmen wird insofern Rechnung getragen, dass im Vorbericht 2.0 die Ergebnisse der oben erwähnten älteren Studien, die nicht speziell die Indikation Alzheimer Demenz verwendet haben, diskutiert werden.

### 2.2.3 Studiendesign

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde angemerkt, dass ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Insbesondere für die Bewertung der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse wurde vorgeschlagen, auch andere Studiendesigns wie z. B. Beobachtungsstudien oder Pharmakovigilanzdaten zu berücksichtigen. Um dies zu belegen, wurde von den Stellungnehmenden das Methodenpapier 2.0 [17] zitiert. Das Methodenpapier 2.0 beschreibt die Verwendung dieser alternativen Informationsquellen, allerdings in Zusammenhang mit der Vorrecherche. Bei diesem Schritt der Berichtserstellung dient die Suche in solchen Quellen dem Zweck, relevante unerwünschte Ereignisse für die jeweilige Fragestellung zu erhalten, um diese Ereignisse in den dann in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien überprüfen zu können.

Im vorliegenden Bericht wurde deshalb ausschließlich auf RCTs rekurriert, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Nur durch die Randomisierung kann eine strukturelle Gleichheit der Gruppen, auch hinsichtlich unbekannter Confounder, gewährleistet werden [18]. Bei der Verwendung von Daten aus anderen Studiendesigns sowie Pharmakovigilanzregistern ist eine Verzerrung der tatsächlichen unerwünschten Ereignisse nicht auszuschließen; um dieses methodische Problem zu verhindern und eine hohe Ergebnissicherheit zu erhalten, ist die Verwendung von kontrollierten Daten unerlässlich.

Die von den Stellungnehmenden zitierte Studie von Gaus et al. [19] beschreibt ausführlich, warum sich viele Studiendesigns nicht für die Erhebung von Daten zu unerwünschten Ereignissen eignen. Obwohl die Autoren auch Kritikpunkte für die Bewertung unerwünschter Ereignisse durch RCTs angeben, beruht diese Kritik nur auf der Tatsache, dass sehr seltene unerwünschte Ereignisse schwieriger festzustellen sind, da die Studiengröße häufig zu klein ist. Demgegenüber werden für alle anderen Vergleiche, wie z. B. Fallkontrollstudien oder Kohortenstudien, verschiedene schwerwiegende methodische Probleme genannt. Die in der Studie von Gaus beschriebene Auswertung einer Datenbank, die Patientendaten aus allgemeinärztlichen Praxen sammelt, unterliegt aber im Wesentlichen den gleichen methodischen Problemen, weswegen die erhaltene Information sicherlich eine gewisse

Einschätzung der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (in diesem Fall speziell nur fokussiert auf Blutungen) geben, aber keineswegs Einschluss in die Nutzenbewertung finden kann. Es werden in einer Art Cross-over-Beobachtungsstudie die Häufigkeiten von durch den Arzt diagnostizierten Blutungen von Patienten, die ein ginkgohaltiges Präparat einnehmen, mit der Häufigkeit von Blutungen bei denselben Patienten zu Zeiten, in denen sie das Präparat nicht genommen haben, verglichen. Eine Verzerrung könnte dadurch entstehen, dass Patienten während der Einnahme eines Medikamentes (in diesem Fall von Ginkgo biloba), von dem bekannt ist, dass es eventuell Blutungen hervorrufen kann, verstärkt auf Anzeichen hierfür achten und zum Arzt gehen, wodurch diese Komplikationen in die Datenbank einfließen. Während einer Phase, in der das Medikament nicht genommen wird, könnte auch die Aufmerksamkeit für derartige Anzeichen einer Blutung abnehmen.

Auch der in der Studie von Schulz [20] beschriebene Ansatz, die Anzahl der gemeldeten unerwünschten Ereignisse des UAW-Registers der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf die Anzahl der verschriebenen oder eingenommenen Einheiten des Wirkstoffes Ginkgo biloba zu beziehen, kann keine interpretierbaren Daten für eine *vergleichende* Nutzenbewertung liefern. Solche Daten werden unter anderem durch die Quote der tatsächlichen Meldungen sowie die Marktpräsenz und Neuheit des Präparates beeinflusst. Eine valide Schätzung der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse eines bestimmten Präparats im Vergleich zu möglichen Alternativen wird somit erheblich erschwert.

Abschließend erscheint bislang kein Vorgehen dem der randomisiert kontrollierten Studien überlegen, um mit hoher Ergebnissicherheit Unterschiede in den Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen zwischen verschiedenen Therapiealternativen zu bestimmen.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Vorbericht 1.0, A05-19B. Köln: IQWiG; 2007.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Berichtsplan A05-19B. Köln: IQWiG; 2005.
3. Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(1): 4-11.
4. Yancheva S, Ihl R, Schlaefke S, Hörr R, for the GINDON Study Group. Ginkgo biloba Extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind trial. *Z Phytother* 2006; 27: S17.
5. Augustin P. [Tanakan in geriatric medicine: Clinical and psychometric study in 189 patients in a long stay facility]. *Psychol Med (Paris)* 1976; 8(1): 123-130.
6. Gräbel E. Einfluss von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die geistige Leistungsfähigkeit: Doppelblindstudie unter computerisierten Messbedingungen bei Patienten mit Zerebralinuffizienz. *Fortschr Med* 1992; 110(5): 73-76.
7. Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP, Ribeyre JP, Pichon J, Niddam S et al. [Treatment of cerebral aging disorders with Ginkgo biloba extract: A longitudinal multicenter double-blind drug vs. placebo study]. *Presse Med* 1986; 15(31): 1583-1587.
8. Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ('tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. *Curr Med Res Opin* 1991; 12(6): 350-355.
9. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatment for Alzheimer's disease. II. A review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000.
10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
11. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer's disease. I. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa: Canadian coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000.
12. Fitzpatrick AL, Fried LP, Williamson J, Crowley P, Posey D, Kwong L et al. Recruitment of the elderly into a pharmacologic prevention trial: The Ginkgo Evaluation of Memory Study experience. *Contemp Clin Trials* 2006; 27(6): 541-553.
13. Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ, Ouzid M, Mathiex-Fortunet H. The GuidAge study: methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb

- 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006; 67(9 Suppl 3): S6-11.
14. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's Disease. London: EMEA; 1997.
  15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz: Therapieempfehlungen. Köln: AkdÄ; 2004.
  16. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementias [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
  17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden 2.0. Köln: IQWiG; 2006.
  18. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]. In: *The Cochrane Library* (Ed). Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
  19. Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for "risk of bleeding". *Methods Inf Med* 2005; 44(5): 697-703.
  20. Schulz V. Risiken und Kosten bei der Therapie mit Antidementiva. *Arzneim-, Therapie-Kritik* 2006; 38: 301-306.

## 4 Dokumentation der Stellungnahmen

### 4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

| Institution / Firma                                | Name                                | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--|-------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Alzheimer-Ethik e. V.                              | Frau Demski <sup>(a)</sup>          | nein    |
|  | Frau von Stösser <sup>(b)</sup>     | nein    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. | Prof. Dr. Sickmüller                | nein    |
|  | Frau Lietz                          | nein    |
| Cassella-med GmbH & Co. KG                         | Herr Harston <sup>(a)</sup>         | ja      | nein    |
|  | Dipl.-Biol. Kleemann <sup>(a)</sup> | ja      | nein    |
|  | Dr. med. Ploch <sup>(b)</sup>       | ja      | nein    |
|  | Herr Heller <sup>(b)</sup>          | nein    |
| Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.              | Frau von Lützu-Hohlbein             | nein    | nein    | ja      | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    |
|  | Frau Jansen                         | nein    | nein    | ja      | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    |

| Institution / Firma  | Name                                     | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie             | Dr. med Gogol                            | nein    | ja      |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie                             | Prof. Dr. Diener <sup>(a)</sup>          | nein    | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    |
|  | Prof. Dr. med. Deuschl <sup>(a)</sup>    | nein    |
| Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e. V.        | Herr Candidus                            | nein    | ja      |
|  | Frau Kern <sup>(a)</sup>                 | nein    | ja      |
| Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie | PD Dr. med. Haupt                        | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | Nein    |
| Hirnliga e. V.   | Prof. Dr. med. Möller <sup>(a)</sup>     | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | Nein    |
| Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel                                 | Dr. med. Hörr                            | ja      | nein    |
|  | PD Dr. Kieser                            | ja      | nein    |
|  | Dr. med. Köhler <sup>(a)</sup>           | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    |
|  | Dr. med. von den Driesch <sup>(b)</sup>  | ja      | nein    |
| Universität Witten Herdecke                                      | Prof. Dr. med. Mathiessen <sup>(a)</sup> | nein    |
|  | Dr. med. Bornhöft                        | nein    | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |

a: Bei der Erörterung nicht anwesend; b: Von dem Stellungnehmenden als Vertreter benannt

**Stellungnahmen von Einzelpersonen**

| Name                                 | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 | Frage 8 |
|--------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Prof. Dr. Gaus <sup>(a)</sup>        | nein    | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Dr. Grass-Kapanke                    | nein    |
| Prof. Dr. med. Ihl                   | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Prof. Dr. Müller                     | nein    | ja      | ja      | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    |
| Prof. Dr. med. Schulz                | nein    | nein    | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| a: Bei der Erörterung nicht anwesend |         |         |         |         |         |         |         |         |

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, die Ausrichtung und/oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>4</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>1</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>2</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>3</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>4</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben, reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. zu Mitarbeitern einer Firma oder Institution, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere, bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

## **4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen**

### **4.2.1 Alzheimer-Ethik e. V.**

**Autoren:**

Renate Demski

**Adresse:**

Lappenbreite 10

59063 Hamm

## 1. Wertschätzung für alle Detail-Arbeit – Anfrage / Vorschlag

Für einen medizinisch-wissenschaftlichen Laien, wie es der Verfasser dieser Stellungnahme ist, erscheint die Arbeit sehr sorgfältig, sehr engagiert (wo Zahlen fehlten, wurde sogar geschätzt ...), allen Hinweisen der Wirksamkeit von ginkgohaltigen Präparaten nachzugehen.

Frage wurde jedoch beim Lesen des umfangreichen Vorberichts, ob ein solches Verfahren IQWiG nicht auf Dauer überfordern muss, angesichts der Fülle von Medikamenten, die gleichfalls überprüft werden müssten.

Zudem: Neue wissenschaftliche Studien müssten die Arbeit an bereits bewerteten Medikamenten erneut in Gang setzen.

*Aus der Sicht von Selbsthilfe:*

*Im Interesse von Patienten müssten möglichst zeitnah und umfassend Daten zur Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen erhoben werden.*

*- Ärzte melden jedoch, laut Arzneimittelkommission, nur 10 % der Nebenwirkungen.*

*- Patienten und Patientenvertretern ist die umfassende Rückmeldung von Neben- und Wechselwirkungen aus verschiedensten Gründen keinesfalls zuzumuten.*

*Somit wiederhole ich meinen Vorschlag, den ich bereits zum Vorbericht von IQWiG zu den Cholinesterasehemmern (A05/19-A) unterbreitet habe:*

Eine zeitnahe und umfassende Registrierung von Daten zur Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen könnte ein computergestütztes System leisten, in dem Ärzte ihre Diagnosen und Behandlungsvorschläge, auch Medikamente, die sie sowieso in den Computer eingeben, per Mouse-Klick an eine Zentraldatei weiterleiten müssen, die auch unerwünschte Ereignisse zentral registriert und umgekehrt direkt an den Arzt melden kann.

Von Fachleuten wird ein solches System für realisierbar gehalten. (Z.B. Dr. med. Volker Mohr, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung GGMBH Kanzlerstr. 4 40472 Düsseldorf Tel 0211/280729-0 Diese GGMBH hat die Qualitätsberichte für Krankenhäuser bereits übernommen.)

Ein solches computergestütztes System wäre für sämtliche Medikamente geeignet und tagesaktuell.

## 2. Der Vorbericht enthält ein zu weit gespanntes Netz von Bedingungen.

Bis auf Punkt a) verweise ich auf die Stellungnahme von ALZheimer-ETHik zu den Cholinesterasehemmern (Vorbericht von IQWiG A05/19-A) und nenne nur Stichworte – teilweise ergänzt durch Anmerkungen speziell zu ginkgohaltigen Präparaten:

### a) Umgang mit Angaben zu unerwünschten Ereignissen

Sämtliche im Vorbericht berücksichtigten Studien differenzieren nicht, zu welchen unerwünschten Ereignissen es im Verlauf der Einnahme von ginkgohaltigen Präparaten kam.

Unerwünschte Ereignisse sind jedoch eindeutig patientenrelevant.

Der Mangel der fehlenden Differenzierung der unerwünschten Ereignisse wird im Vorbericht zwar dargestellt, spielt aber letztlich keine Rolle.

Dass es sich nicht nur um Bagatell-Ereignisse handeln kann, wird auf S. 6 des Vorberichts mit Verweis auf Literatur deutlich: „Der Einfluss auf die Blutviskosität wird (...) kontrovers diskutiert. Es existieren einige Berichte über Blutungen und andere Komplikationen nach Einnahme von Ginkgo biloba sowie über mögliche Wechselwirkungen mit Aspirin und Warfarin.“

Eine solche Missachtung von Patienteninteressen ist nicht nachvollziehbar.

IQWiG erwartet von der noch nicht beendeten Digger-Studie neue Erkenntnisse. Wenn jedoch in dieser Studie gleichfalls keine Differenzierung von unerwünschten Ereignissen vorliegt und trotzdem ihre – eventuell – positiven

Ergebnisse berücksichtigt würden, so ist dies gleichfalls eindeutig patientenfeindlich.

Zudem müsste die differenzierte Angabe von unerwünschten Ereignissen jeweils kombiniert sein mit der Angabe, ob und welche Auswahlkriterien zum Gesundheitszustand der Patienten vorlagen. Häufig ist es in Studien üblich, multimorbide Patienten von der Teilnahme an Studien auszuschließen. Multimorbide Menschen werden jedoch zu Konsumenten des zugelassenen Arzneimittels. Ihre Gefährdung durch die Einnahme des Medikaments ist unabsehbar.

b) Ambivalent gewertete Testverfahren: Deren Einbeziehung in die Wertung der Wirksamkeit ist nicht zu vertreten.

c) Die Berücksichtigung von Studien mit einer Abbruchquote unter 10,5 % ist keinesfalls nachvollziehbar. 10,5 % ist viel zu hoch angesetzt.

d) Das Einbeziehen von Ergebnissen, die nur dem Pharma-Unternehmen selbst zur Verfügung standen, ist mehr als fragwürdig. Es gibt keinerlei Gewähr, dass diese Daten im Interesse des Unternehmens und zum Schaden des Verbrauchers gefälscht wurden. Auch Pharmafirmen, die ginkgohaltige Präparate herstellen, verbreiten Patienteninformationen.

e) Der Zeitraum, in dem die Studien durchgeführt werden, ist zu kurz. Gerade ginkgohaltige Präparate werden bereits von Menschen eingenommen, die noch nicht an Demenz leiden – aus lauter Angst vor Gedächtnisverlusten und im Vertrauen auf die Heilsversprechen (sogar in Kirchenzeitungen finden sich Werbeanzeigen für ginkgohaltige Präparate). Somit wären erst recht nach der langjährigen Einnahme mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen von ginkgohaltigen Präparaten zu überprüfen.

### 3. Zum Einbeziehen von Experten und der Deutschen Alzheimer Gesellschaft (DALZ)

Auch hier verweise ich auf die Stellungnahme von ALzheimer-ETHik zum Vorbericht von IQWiG zu den Cholinesterasehemmern (A05/19-A)

### 4. Kleinere Anmerkungen

- S. 2: Fehlende Literaturangabe(?): „Bei Diagnosen im Frühstadium findet sich in den ersten 6 Monaten meist nur eine geringe Krankheitsprogression“ – hier fehlt eine Literaturangabe zu der Aussage? Mir nicht bekannt: Bezieht sich die Literatur auf Patienten, die Medikamente einnehmen oder nicht? Diese Aussage, wenn sie für Patienten ohne Medikamente gälte, würde das Argument der Befürworter von Anti-Dementiva entkräften, dass allein schon ein langsames Fortschreiten der Demenz als Heilerfolg zu werten sei.

S. 2/3: Ungereimtheit? Auf S. 2 Mitte findet sich die Aussage, dass bereits ein „steigendes Bewusstsein in der Allgemeinbevölkerung“, sich frühzeitig diagnostizieren zu lassen, vorhanden sei – was der Realität entspricht. Auf S. 2 unten /3 wird dies als „in naher Zukunft“ gegeben, dargestellt.

S. 3 (2. Hälfte) Wissenschaftlich überholt (?): „Genetisch bedingte Formen der Alzheimer Demenz führen meist zu einem frühen Beginn, sind aber selten, auch bei Patienten mit einem frühen Beginn.“ Falls sich das „selten“ auf das Vorkommen von genetisch bedingter Alzheimer Demenz beziehen sollte, so widersprechen dem Studien mit eineiigen Zwillingen aus den USA, die bis zu 80 % genetische Bedingtheit festmachen wollen? (So die Information unter <http://mednews.blogg.de/eintrag.php?id=2043> vom 6.12.2006) - Aus der Sicht von Alzheimer-ETHik müssten diese Studien „gegen den Strich“ gelesen werden können: Da eben nicht zwangsläufig jeder Partner des eineiigen Zwillingspaars (der ja genetisch mit seinem Zwillingsgeschwister völlig übereinstimmen müsste) dement wird, wäre von großem Interesse zu untersuchen, was die Demenz – trotz eventuell genetischer Gefährdung – trotzdem hat verhindern können.

### 5. Zum 2. Ziel der Untersuchung (S. 9) – nicht erfüllt, jedoch nachzuholen?

Ich zitiere das 2. Ziel:

„die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte“

Die Verfasser des Vorberichts zu ginkgohaltigen Präparaten gehen davon aus, dass innerhalb derselben Studie Vergleichsdaten zu anderer medikamentöser oder nicht-medikamentöser Therapie gegeben sein müssten (wie z.B. in Mazza 2006).

Aus Patientensicht ist es jedoch völlig irrelevant, ob die Wirksamkeit oder Gefährdung durch eine medikamentöse oder nicht-medikamentöse Maßnahme in einer Studie oder in unterschiedlichen Studien nachgewiesen wird.

Entscheidend ist aus Patientensicht die hilfreiche Wirkung, die *e v e n t u e l l* durch patienten- und angehörigerelevante Tests zu Beginn, im Verlauf und am Ende der Studienzeit nachgewiesen werden kann. Und entscheidend ist auch das Nicht-Vorhandensein von unerwünschten Neben- und Wechselwirkungen.

Somit müsste – im Interesse von (Mit-)Betroffenen – entscheidendes Kriterium für die Auswahl von Vergleichsstudien die Verwendung solch - nach Möglichkeit - valider Tests sein.

Zumindest zu Cholinesterasehemmern liegt bereits eine Wertung von IQWiG vor, ohne dass jedoch in dem Vorbericht zu ginkgohaltigen Präparaten darauf Bezug genommen wird. Unklar bleibt, wie groß die Differenz der nachgewiesenen (Un-) Wirksamkeit in beiden Medikamentengruppen gesehen wird.

Angesichts der Tatsache, dass Pharmafirmen sich weigern zu untersuchen, wie die von ihnen hergestellten Medikamente auf Dauer wirken (so in der Erörterung von IQWiG zu den Cholinesterasehemmern am 14.11.06) ist vor allem die Berücksichtigung von Studien nicht-medikamentöser Therapien zu fordern, die zwar das aktuell von IQWiG zu überprüfende Medikament nicht in ihr Studien-Design aufgenommen haben, jedoch Daten auf Grund des „gemeinsamen Nenners“ „valide Tests“ liefern.

Nicht-medikamentöse Therapien sind mit aller Wahrscheinlichkeit auf Dauer nebenwirkungs- und wechselwirkungsfrei.

Eine solche Studie zu nicht-medikamentöser Therapie, die diese Bedingungen erfüllt, scheint mir die Studie von Graff et al. (2006) Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial, in BMJ (British Medical Journal 2006;333:1196 (9 December 2006) zu sein (siehe Anlage)

Sie liefert Daten von hoher Wirksamkeit für nicht-medikamentöse Maßnahmen.

Diese Studie bestätigt die eindeutige Erfahrung von pflegenden Angehörigen, dass ihre eigene Einstellung und die Art und Weise des Umgangs mit ihrem dementen Angehörigen seine kognitiven wie auch alltagspraktischen Fähigkeiten erheblich fördern oder mindern können – dies in leichten bis hin zu schweren Stadien der Demenz.

Es gälte, Angehörige und Ehrenamtliche, denen förderndes Verhalten von sich aus gelingt, verstärkt anzuerkennen oder diese Einstellung und Art und Weise des Umgangs verstärkt zu lehren (auf Kosten von Krankenkassen bereits grundsätzlich akzeptiert, aber zu wenig realisiert oder zu wissensorientiert), insbesondere Alleinstehenden verstärkt „psychiatrische Begleitung“ oder „Alltagsbegleitung“ zukommen zu lassen (wie auch bereits von Ärzten verschreibbar, jedoch in der Realität wenig genutzt wird). Das Budget müsste wie die „stundenweise Verhinderungspflege“ frei genutzt werden können.

Neu müsste die Leistung für psychosoziale Begleitung oder Alltagsbegleitung auch Bewohnern/ Patienten in Einrichtungen zu Gute kommen können – und sei es durch seriöse und konsequente Schulung des Personals (Festlegung von obligatorischen Lerninhalten, auch obligatorischer menschlicher und sozialer Kompetenz).

Angesichts der Tatsache, dass der Vorbericht an den G-BA gehen wird, der über die Finanzierung von Therapien zu entscheiden hat, sollte sich im Vorbericht des IQWiG zu ginkgohaltigen Präparaten ein Platz für den Vergleich der Wirksamkeit von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien finden. (So auch nachholbar im Vorbericht zu den Cholinesterasehemmern?)

## 6. Ethische Anmerkung zu Empfehlungen Anderer für Ginkgo biloba

Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft hat in ihrer kostenlos versandten Veröffentlichung (2006) Das Wichtigste über die Alzheimer Krankheit. Ein kompakter Ratgeber, 9. aktualisierte Auflage, S. 18 (siehe Anlage), bereits die Wirksamkeit von Ginkgo biloba behauptet – ohne Hinweis auf mögliche Nebenwirkungen und ohne die Wertung von IQWiG abzuwarten. (Das Heft liegt IQWiG bereits vor.) „Auch ältere Präparate können wirksam sein“ (unter diesen wird auch Ginkgo aufgeführt).

Da die Deutsche Alzheimer Gesellschaft als Fachgesellschaft für Alzheimer / Demenz anerkannt ist, werden ihre Empfehlungen auch von anderen Organisationen, z.B. auch Seniorenorganisationen übernommen – selbst von Kirchenzeitungen, auch in Form von Reklame.

Dieses Vorgehen erscheint mir übereilt und irreführend und führt zu Irritationen von Patienten und potentiell Interessierten.

#### 7. Keine genügende Berücksichtigung des Zusammenhangs von Qualität und Wirtschaftlichkeit?

IQWiG trägt in seinem Namen auch den Aspekt der Wirtschaftlichkeit, der in dem Vorbericht keine Rolle spielt?

Von Interesse wäre sicherlich, wie viel Geld mit den letztlich wirkungslosen Ginkgo-Präparaten von den herstellenden 22 Pharma-Firmen bislang eingenommen wurde – und auch wie viele Menschen ihr Geld und (eventuell) das der Krankenkassen für dieses Produkt verausgabt haben.

Alarmierend ist die Gesamtanzahl von Studien, die der Vorbericht nennt: 1025, von denen schließlich nur eine den bekannten Kriterien der Wissenschaftlichkeit entspricht.

Wie viel Geld, Kraft und Zeit ist in diese 1024 qualitativ ungenügenden Studien investiert worden!

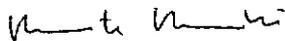
Banal im Vergleich, aber doch ein wichtiger Finanzposten: die Kosten für die Reklame für ginkgohaltige Präparate? Oder wäre auch für diese ginkgohaltigen Präparate zutreffend, was Bukopharma ([www.bukopharma.de](http://www.bukopharma.de)) bislang unwidersprochen publizierte, dass Pharmafirmen doppelt so viel Geld für Werbung ausgeben als für Forschung?

Angesichts dieser Vergeudung von Geldern zum Schaden von Menschen muss ich wiederholen, was ich während der IQWiG-Erörterung zu den Cholinesterasehemmern am 14.11.06 vorgetragen habe (und was zumindest nach Beendigung der Erörterung drei Mitarbeiter von Pharmafirmen für bedenkenswert hielten - so ihre mündliche Äußerung mir gegenüber):

Dass nicht Geld von Pharmafirmen in zweifelhaften Studien mit zweifelhaften Ergebnissen vergeudet wird, sondern Pharmafirmen ihre Forschungsgelder in einen „gemeinsamen Topf“ legen, aus dem Studien, auch mit patientenrelevanten Endpunkten finanziert werden könnten!

Ich ergänze jetzt: Dass IQWiG – zumindest durch seinen Namen begründet – für die Auswahl von Forschungsanliegen und ein gutes Forschungsdesign zukünftiger Studien, die aus diesem „Topf“ finanziert werden, zuständig sein könnte. (Zur vereinfachten Medikamentenbewertung siehe Punkt 1)

Ich hoffe, durch meine Stellungnahme, die auf verschiedenen Ebenen den Vorbericht reflektiert, beizutragen zur Stärkung von psychosozialer Begleitung und Alltagsbegleitung von Menschen mit Demenz, zur Stärkung der Angehörigen, zum Bedenken der IQWiG auferlegten Bewertungspraxis und zum Bedenken des Verhaltens von Pharmafirmen und der Deutschen Alzheimer Gesellschaft.



Renate Demski, 29. 1. 2007  
1. Vors. ALZheimer-ETHik e.V.

#### **4.2.2 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.**

**Autoren:**

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Christine Lietz

**Adresse:**

Friedrichstr. 148

10117 Berlin

EMGEANGEN AM 01. FEB. 2007



Leben ist Vielfalt

Friedrichstraße 148  
10117 Berlin  
www.bpi.de

Medizin und Pharmazie/Recht

*Best. 02.002.07*

## Stellungnahme des BPI zum Vorbericht des IQWiG, "Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz"

Auftragsnummer: A05-19B

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt unter Zusammenarbeit mit dem Unternehmen Dr. Willmar Schwabe & Co KG zum IQWiG-Vorbericht vom 04.01.2007 zum Auftrag A05-19B „Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ wie folgt Stellung:

Das IQWiG legt nach Sichtung vieler Studien einen Vorbericht über die Datenlage zu Ginkgo-Extrakt bei Alzheimer-Demenz vor. Es bestätigt in seiner theoriegeleiteten, methodenkritischen Evaluation statistisch abgesicherte Vorteile der Ginkgo-Behandlung: Ginkgo-Patienten können ihren Alltag besser bewältigen als Vergleichspatienten ohne Ginkgo.

### **1. Studienauswahl für den Nutznachweis**

Allerdings wurden durch den vom IQWiG angewendeten Kriterienkatalog für die Studienbeurteilung im Gegensatz zu Einschätzungen anderer Wissenschaftler und verschiedener Institutionen mehrere aussagefähige Studien, die wesentliche Aspekte des Therapienutzens noch stärker verdeutlicht hätten, nicht beachtet.

In ihre Betrachtung bezieht das IQWiG insbesondere eine 2005 publizierte **Studie von Schneider et al.** als besonders relevant ein, obwohl diese Studie von den Autoren selbst als „inkonklusiv“, d. h. nicht schlüssig zur Beurteilung der Wirksamkeit eingeschätzt wurde.

Die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation ist nicht repräsentativ: Der Verlauf der Placebo-Behandlung weist auf eine Studienpopulation hin, die in der klinischen und ambulanten Patientenversorgung nicht relevant ist, weil sie bevorzugt Patienten einbezog, die nahezu frei von psychiatrischen Begleitsymptomen (sogenannten "behavioural and psychological symptoms of

dementia", BPSD) waren. Bereits innerhalb der Subgruppen-Analysen aus derselben Studie zeigte EGb 761® bei den Demenz-Patienten mit einer begleitenden psychiatrischen Symptomatik eine Überlegenheit gegenüber Plazebo. Eine unreflektierte Einbeziehung der Daten von Schneider et al. in eine globale Wirksamkeitsanalyse zu Ginkgo-Extrakt bei Alzheimer Demenz wird diesen Studienbesonderheiten nicht gerecht.

Gerade unter Bezugnahme auf diese Studie will jedoch das IQWiG den belegten günstigen Effekt von Ginkgo biloba auf die kognitiven Fähigkeiten von Demenzkranken relativieren. Aufgrund der Auswirkungen auf das Ergebnis des vorliegenden Nutzenbewertungsberichts ist die Einordnung der betreffenden Studie zu überprüfen.

Auch die Einbeziehung der **Studie von Mazza et al.** ist in Frage zu stellen, da genaue Angaben zur Zusammensetzung und Herkunft des geprüften Präparates fehlen. Die im Abstract erwähnte Produktbezeichnung "Flavogin" weist darauf hin, dass es sich nicht um EGb 761®, sondern um ein in Deutschland nicht zugelassenes Kombinationspräparat handeln könnte. Die Studie wurde in Italien durchgeführt, dort ist unter Flavogin ein Produkt im Handel, das auf der Website des Vertreibers als "Supplement" bezeichnet ist.

**Die Einbeziehung dieser beiden Studien für die Nutzenbewertung des Ginkgo-Extraktes EGb 761® von ist daher nicht sachgerecht.**

## **2. Einbeziehung aktueller Studienergebnisse**

Der vorliegende Vorbericht bildet nicht den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu Ginkgo-Extrakt ab. So wurden inzwischen zwei randomisierte kontrollierte Studien mit dem Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden dem IQWiG unverzüglich nach Abschluss der Auswertungen der Studien durch das Unternehmen Dr. Willmar Schwabe & Co KG übersandt. Die Studien bestätigen den festgestellten Nutzen bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens und geben weiteren Aufschluss über den Nutzen hinsichtlich der kognitiven Leistung und der Psychopathologie.

Der BPI ist der Auffassung, dass sich mit Vorliegen dieser neuen Studien ein neuer wissenschaftlicher Erkenntnisstand ergibt, der in der Nutzenanalyse des IQWiG einzubeziehen ist. Anderenfalls könnte die Verwertbarkeit der Nutzenbewertung für den G-BA im Rahmen seiner BPI-Stellungnahme Vorbericht290107\_Endfassung

Entscheidungen nach § 92 SGB V ausgeschlossen sein, da der G-BA seine Entscheidungen auf Basis des allgemein anerkannten Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu treffen hat. Eine Verweisung des Herstellers auf sein Antragsrecht gemäß § 35 b Absatz 2 Satz 2 SGB V wäre insoweit auch rechtsmissbräuchlich.

**Die Einbeziehung der aktuellen Erkenntnisse in die laufende Bewertung ist somit sachlich erforderlich und rechtlich begründet.**

### **3. Arzneimittelsicherheit**

Verschiedenen Institutionen obliegt die Marktzulassung pharmazeutischer Produkte sowie die Pharmakovigilanz nach Zulassung auf nationaler (z. B. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM, Paul-Ehrlich-Institut - PEI) oder auf EU - Ebene (European Medicines Agency / EMEA). Es ist Aufgabe der Zulassungsbehörden durch die auf Basis der jeweils aktuell zu meldenden Nebenwirkungsfälle sowie regelmäßiger Berichte zur Sicherheit der Arzneimittel (Periodic Safety Update Report – PSUR) eine kontinuierliche Überwachung vorzunehmen. Daraus können auch Änderungen der Produktaussagen, einschließlich der Risikoangaben resultieren. Der aktuelle Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse, der insbesondere auch die Gegenanzeigen, Neben- und Wechselwirkungen umfasst bezüglich ist damit in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel dokumentiert.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Ermittlung von unerwünschten Wirkungen in Zulassungsstudien im Hinblick auf die Zahl der einbezogenen Patienten nur eingeschränkt möglich ist. Die CPMP/ICH-Leitlinie E1 „The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-Term Treatment of Non-Life Threatening Conditions“ stellt dabei auf eine 1%ige Häufigkeit ab. Problematisch sind daher schwerwiegende, seltene Nebenwirkungen, die mit geringerer Häufigkeit auftreten und erst bei breiter Anwendung erkannt werden können und daher in klinischen Studien üblicherweise nicht auffindbar sind. Hier ist die Pharmakovigilanz das entscheidende Instrument, d. h. nicht-interventionelle Studien und die Spontanerfassung von Nebenwirkungen. Erkenntnisse daraus werden kontinuierlich in die arzneimittelrechtliche Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen.

**Die Aussagen zu möglichen Risiken sollten daher unter Bezug auf die aktuellen Fachinformationen erfolgen. Diese dokumentieren unter Einbeziehung der vorhandenen Pharmakovigilanzdaten den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den jeweiligen Produkten.**

#### **4. Vorlage der Ergebnisse**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Schreiben vom 22.02.2005 IQWiG mit der „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“ beauftragt. Der vom IQWiG nunmehr vorgelegte Vorbericht zur Nutzenbewertung ginkgohaltiger Präparate stellt lediglich einen Teil dieses Auftrages dar. Nach der Aufteilung des Auftrags auf drei Unteraufträge ging der Zusatz „auch im Vergleich untereinander“ in die Vorberichte bislang noch nicht ein.

Wie sich in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren, z.B. bei den Insulinanaloga, gezeigt hat, wird die aus der Methodik des IQWiG resultierende Unterteilung und schrittweise Bearbeitung der Aufträge des G-BA der ursprünglichen Zielsetzung, eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Therapieoptionen zu erhalten, nicht gerecht. Dem G-BA wird es dadurch verwehrt, für die Indikation oder den Wirkstoff insgesamt sachgerechte und vor allem nachhaltige Entscheidungen zu treffen.

**Daher erwartet der BPI, dass das IQWiG die Ergebnisse der Nutzenbewertungen zur Indikation Demenz nach Fertigstellung aller Unteraufträge entsprechend dem Auftrag umfassend und zusammenfassend dem G-BA zuleitet.**

Berlin, 29. Januar 2006



Prof. Dr. Barbara Sickmüller  
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



Christine Lietz  
Justiziarin

### **4.2.3 Cassella-med GmbH & Co. KG**

**Autoren:**

Stephen Harston

Dipl.-Biol. Anke Kleemann

**Adresse:**

Motzener Str. 41

12277 Berlin

**Stellungnahme zum Vorbericht  
„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“  
des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesens (IQWiG)  
Auftragsnummer A05-19B**

**3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

Gemäß Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme nehmen wir zu Punkt 3. wie folgt Stellung:

Für die Festlegung der Mindestbeobachtungsdauer von 16 Wochen für **alle** relevanten Studien sehen wir keine nachvollziehbare Grundlage. Gerade viele in den frühen Neunziger Jahren' durchgeführte Studien mit sehr gutem Ergebnis hatten gemäß den –auch im „Vorbericht Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ zitierten- Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft [1] eine Studiendauer von 12 Wochen. Solche 12wöchigen Studien erfüllten durchaus die Kriterien, um Wirksamkeit und Verträglichkeit zur Erlangung einer Arzneimittel-Zulassung bei dementiellem Syndrom zu belegen.

Wir fügen eine Metaanalyse [2], eine in The Lancet veröffentlichte Bewertung zu i.d.R. 12wöchigen Ginkgo biloba Studien [3] und die Publikation einer kontrollierten Doppelblindstudie [4] als pdf bei.

In Punkt 1.7. aus den Methoden des IQWiG-Version 2.0 vom 19.12.2006, S.14 heißt es: „Beurteilung von Studien mit „überholten“ Methoden“: tritt der Fall ein, dass bei einer Projektarbeit des Institutes ältere Studien beurteilt werden müssen, die den heute gültigen Qualitätsansprüchen nicht genügen, weil sie in einer Zeit geplant und durchgeführt wurden, in denen diese Ansprüche noch nicht existierten, so wird das Institut die Nachteile und Mängel dieser Studien aufzeigen und mögliche Konsequenzen diskutieren.“ Unter Berücksichtigung dieses Punktes muss diesen Studien/Metaanalysen mehr Gewicht zukommen.

In diesem Zusammenhang halten wir es außerdem für wissenschaftlich gerechtfertigt, Studien aus den frühen Neunziger Jahren mit der allgemeingefassten Indikation „cerebrale Insuffizienz“ mit einzubeziehen.

Eine Bewertung von Ginkgo biloba bei Alzheimer Demenz kann nicht unter Ausschluss älterer, nach den Qualitätsrichtlinien der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft durchgeführten Studien zum Nachweis von Wirksamkeit und Verträglichkeit, erfolgen. Wir bitten Sie, diesen Sachverhalt zu berücksichtigen, da sonst die Einschätzung der Nutzenbewertung von Ginkgo biloba bei Alzheimer Demenz nicht sachgerecht erfolgen kann.

Wir bitten Sie daher, auch Studien mit 12wöchiger Dauer zu berücksichtigen, hier

---

<sup>1</sup> D.h. vor Veröffentlichung der EMEA-Empfehlungen zur Beurteilung von Antidemetiva , im Vorbericht A05-19B zitiert als „The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for Guidance in Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease 1997“.

ergeben sich gerade für den Einsatz von Ginkgohaltigen Präparaten in frühen Phasen der Alzheimer Demenz wichtige Anhaltspunkte.

---

## Literatur

- [1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnung in der Praxis, 3. Auflage; 2004
- [2] Hopfenmüller, W. Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit eines Ginkgo biloba-Spezialextraktes. Meta-Analyse von 11 klinischen Studien bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen im Alter. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1994; 44 (II), 9: 1005-1013
- [3] Kleijnen J, Knipschlid, P. Ginkgo biloba. The Lancet 1997; (7): 1136-1139
- [4] Vesper, J, Hänsgen, KD. Efficacy of Ginkgo biloba in 90 outpatients with cerebral insufficiency caused by old age. Results of a placebo-controlled double-blind trial. Phytomedicine 1994 Vol. 1: 9-16

Kontaktadresse:  
Dipl. Biol. Anke Kleemann  
Medical Services  
Medizin/Zulassung Lichtwer-Produkte  
Cassella-med GmbH & Co. KG  
Molzener Str. 41  
12277 Berlin  
Tel. 030/72007-752  
Fax 030/72007-376  
anke.kleemann@cassella-med.de

#### **4.2.4 Deutsche Alzheimer Gesellschaft**

**Autoren:**

Heike von Lützu-Hohlbein

Sabine Jansen

**Adresse:**

Friedrichstr. 236

10969 Berlin

 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. 10969 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
Stellungnahme zum Vorbericht A05-19B  
Herrn Prof. Dr. Peter Sawicki  
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Berlin, den 30. Januar 2007

### **Stellungnahme der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG, Auftrags A05-19-B**

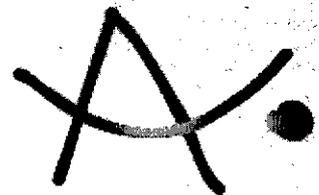
Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft begrüßt, dass das IQWiG eine Nutzenbewertung zu ginkkohaltigen Präparaten durchgeführt hat. Bezüglich Ginkgo kommen die Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften zu weit weniger eindeutigen Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit als bei der Bewertung von anderen Anti-Dementiva, wie z.B. den Acetylcholinesterasehemmern. Das ist umso verwunderlicher, weil Ginkgo zu den am meisten verschriebenen Medikamenten gehört.

Es ist bedauerlich, dass zu vielen Endpunkten keine Daten vorliegen oder uneinheitlich sind und auch nur wenige methodisch akzeptable Studien in die Bewertung einbezogen werden konnten. Hier ist zu fordern, dass künftig alle Studien schon im Zulassungsverfahren patientenrelevante Endpunkte wie die Lebensqualität und die Belastung der pflegenden Angehörigen mit berücksichtigen müssen.

Allerdings ist die Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens, für die im Vorbericht ein – wenn auch geringer – Nutzen bestätigt wurde, sehr wohl relevant für die Kranken und ihre Angehörigen. Ein nachgewiesener Nutzen bei diesem Endpunkt ist von daher für die Betroffenen bedeutsam.

Wir würden es deshalb begrüßen, dass ginkkohaltige Präparate auch künftig als Ergebnis einer positiven Nutzenbewertung erstattungsfähig bleiben. Dies ist im Sinne der Therapievelfalt besonders wichtig für Patienten, die andere Medikamente z.B. aufgrund von Kontraindikationen oder wegen ihrer Nebenwirkungen nicht vertragen.

z> S.L.



Deutsche  
Alzheimer  
Gesellschaft e.V.  
Selbsthilfe Demenz

**EINGEGANGEN 02. Feb. 2007**

Anschrift:

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.  
Friedrichstraße 236  
10969 Berlin  
Tel.: 030/259 37 95-0  
Fax: 030/259 37 95-29  
Alzheimer-Telefon: 01803/17 10 17  
[www.deutsche-alzheimer.de](http://www.deutsche-alzheimer.de)  
[info@deutsche-alzheimer.de](mailto:info@deutsche-alzheimer.de)

Spendenkonto:

Bank für Sozialwirtschaft Berlin  
BLZ 100 205 00  
Konto 337 78 00

Vorstand:

1. Vorsitzende:  
Dipl.-Inf. Helke von Lötze-Hohlbein,  
München  
2. Vorsitzende:  
Pfarrerin Ulrike Knebel, Dortmund  
Beisitzer:  
Ingrid Fuhrmann, Berlin  
Prof. Dr. med. Alexander Kurz, München  
Heidemarie Hawel, Gera  
Bärbel Schönhof, Bochum  
Karl Stöcker, Schlüchtern

Mitgliedschaften:

Alzheimer Europe  
Alzheimer's Disease International  
Bundesarbeitsgemeinschaft  
Selbsthilfe e.V.

Wir würden es begrüßen, wenn das IQWiG nach Abschluss der einzelnen Bewertungen auch zu einer vergleichenden Bewertung der Anti-Dementiva kommen würde, weil wir uns dafür einsetzen, dass Patienten die effektivste verfügbare Behandlung erhalten und nicht eine Behandlung aus Kostengründen gewählt wird.



Wie auch schon in der Stellungnahme zu den Acetylcholinesterasehemmern mitgeteilt, halten wir eine regelmäßige Kontrolle der Wirksamkeit für selbstverständlich. Es geht nicht darum, Behandlung undifferenziert und für unbestimmte Zeiträume zu fordern, sondern die Möglichkeiten aller möglichen und mit einem positiven Nutzen verbundenen Optionen für Demenzkranke zu erhalten.

Für die Deutsche Alzheimer Gesellschaft

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Heike von Lützu-Hohlbein'.

Heike von Lützu-Hohlbein  
Vorsitzende

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'S. Jansen'.

Sabine Jansen  
Geschäftsführerin

#### **4.2.5 Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie**

**Autoren:**

Dr. med. Manfred Gogol

Dieter Lüttje

Cornel Sieber

Hansjörg Werner

**Adresse:**

Klinik für Geriatrie, Krankenhaus Lindenbrunn

Dr. med. Gogol

Lindenbrunn 1

31863 Coppenbrügge

## **Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A05-19B Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 08.01.2007 seinen Vorbericht zum Nutzen von Ginkgo biloba-Präparaten in der Behandlung der Alzheimer Demenz publiziert (1).

Er verwundert nicht, dass nach der Publikation der Methodenversion 2.0 (2), die Ergebnisse für die Substanz nur bedingt positiv gewertet werden können. Schon die Analyse der Cochrane Library (3) hatte aufzeigen können, dass die publizierten Studien oftmals von Form und Inhalt her nicht strengeren Maßstäben entsprechen.

Das IQWiG stellt in seiner Analyse fest, dass nur vier publizierte Studien (4-8) den methodischen Ansprüchen genügten und diese in ihren Ergebnissen nicht konsistent waren. In den analysierten Arbeiten zeigte die untersuchte Substanz einen kleinen, aber signifikanten Effekt auf die (I)ADL-Leistungen, aber nicht auf die Kognition sowie nicht auf die Psychopathologie, wobei nur das Item Depression bewertet werden konnte.

Diese Ergebnisse sind z.T. erklärbar dadurch, dass seitens des IQWiG nur Studien berücksichtigt wurden, die mindestens eine Laufzeit von 16 Wochen aufwiesen. Eine mögliche Verzerrung im Sinne eines Bias ist durch diese Methodik gegeben, da Patienten mit kurzzeitiger (Psycho)pathologie und nachfolgender Stabilisierung hierdurch nicht berücksichtigt werden.

Dessen ungeachtet ist aber auch in der Fachöffentlichkeit umstritten, ob die untersuchte Substanz einen positiven Effekt auf den Verlauf der Alzheimer-Demenz hat (9-34). Zur Problematik der medikamentösen Therapie im Rahmen eines multidimensionalen und multiprofessionellen Behandlungskonzeptes siehe die Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht zum Nutzen von Cholinesterase-Hemmern bei Alzheimer Demenz (35).

Zusammenfassend kann u.E. zum jetzigen Zeitpunkt eine endgültige Nutzenbewertung nicht vorgenommen werden. Die systematischen Analysen und Bewertungen der Cochrane Library (3), des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 36), der American Academy of Neurology (37) und der British Association of Psychopharmacology (38) kommen zu einem zumindest vorsichtig positiven Ergebnis. Möglicherweise geben hierzu weitere, z.Z. durchgeführten Studien eine entsprechende Antwort. Neben der DIGGER-Studie (39) sind hier die Ginkgo Evaluation of Memory-Studie (GEM, 40-41) und GuidAge-Studie (42) zu nennen.

Die Indikation für die untersuchte Substanz sollte bei Alzheimer Demenz auf Grund der bestehenden Datenlage zurückhaltend gestellt werden. Die Rahmenbedingungen für kontrollierte Therapieversuche im Einzelfall sind festzulegen und ein positiver bzw. negativer Responderstatus zu definieren. Solange weitere Daten, die eine endgültige Nutzenbewertung erlauben, nicht publiziert sind, würde in Analogie das Urteil des Bundessozialgerichtes B 1 KR 7/05R vom 4.4.2006 Anwendung finden (43).

Literatur:

1. IQWiG. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05-19B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember

2006. [http://www.iqwig.de/download/A05-19B-Vorbericht\\_V1%200.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B-Vorbericht_V1%200.pdf) (Zugriff 16.01.2007).
2. IQWiG. Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2006. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2006. [http://www.iqwig.de/download/2006\\_12\\_19\\_IQWiG\\_Methoden\\_V-2-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/2006_12_19_IQWiG_Methoden_V-2-0.pdf) (Zugriff 16.01.2007).
  3. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3. CD003120.
  4. Kanowski S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:297-303.
  5. Le Bars PL, Katz MM, Berman N et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997;278:1327-32.
  6. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761® in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002;45:19-26.
  7. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:541-51.
  8. Mazza M, Capuano A, Bria P et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 2006;13:981-5.
  9. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia. Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004;292:2901-8.
  10. Boustani M, Peterson B, Hanson L et al. Screening for dementia in primary care : a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003;138:927-37.
  11. Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1670-9.
  12. De Smet PAGM. Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002;347:2046-56.
  13. Kawas CH. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1056-63.
  14. Ahlemeyer B, Krieglstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 (Suppl. 3):S8-14.
  15. Le Bars PL. Response patterns of EGb 761® in Alzheimer's disease: influence of neuropsychological profiles. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 (Suppl. 3):S50-5.
  16. Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761®. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 (Suppl. 3):S56-61.
  17. Le Bars PL. Magnitude of effect and special approach to Ginkgo biloba extract EGb 761® in cognitive disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 (Suppl. 3):SS44-9.
  18. Van Dongen MCJM, van Rossum E, Kessels AGH et al. The efficacy of Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairments: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1183-94.
  19. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *J Psychopharm* 2005;19:173-81.
  20. Geldmacher DS. Alzheimer's disease: Current pharmacotherapy in the context of patient and family needs. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(5s2):S289-95.
  21. Gauthier S. Do we have a treatment for Alzheimer's disease. Yes. *Arch Neurol* 1999;56:738-9.

22. Pryse-Phillips W. Do we have drugs for dementia? No. *Arch Neurol* 1999;56:735-7.
23. Maidment I. The use of ginkgo biloba in the treatment of dementia. *Psychiatric Bulletin* 2001;25:353-6.
24. Ohen BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1409-15.
25. Salomon PR, Adams F, Silver A et al. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:835-40.
26. Costa LG, Steardo L, Cuomo V. Structural effects and neurofunctional sequelae of development exposure to psychotherapeutic drugs: experimental and clinical aspects. *Pharmacol Rev* 2004;56:103-47.
27. Chiapelli F, Navarro AM, Moradi DR et al. Evidence-based research in complementary and alternative medicine III: Treatment of patients with Alzheimer's disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:411-424.
28. Fisher, Morley. Antiaging medicine: the good, the bad, and the ugly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M636-9.
29. DeKosky ST. Pathology and pathways of Alzheimer's disease with an update on new developments in treatment. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:S314-20.
30. Geldmacher DS. Alzheimer's disease: Current pharmacotherapy in the context of patient and family needs. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:S289-95.
31. McDougall GJ, Austin-Wells V, Zimmermann T. Utility of nutraceutical products marketed for cognitive and memory enhancement. *J Hol Nursing* 2005;23:415-33.
32. Andrieu S, Gillette S, Amouyal K et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M372-7.
33. Van Dongen M, van Rossum E, Kessels A et al. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003;56:367-76.
34. Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practise. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1033-44.
35. Gogol M, Lüttje D, Werner H. Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG „Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“. *Z Gerontol Geriat* 2007 (im Druck).
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Nr. 85, February 2006. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign86.pdf> (Zugriff 16.01.2007)
37. Doody RS, Stevens JC, Beck C et al. Practise parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
38. Burns A, O'Brien. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharm* 2006;20:732-55.
39. Warner J. DIGGER trial (Dementia in general practice: Ginkgo extract research trial). <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45577048>
40. NIH awards multicenter study on Ginkgo biloba for dementia. <http://www.nih.gov/news/pr/sept99/nccam-30.htm> (Zugriff 16.01.2007)
41. Nahin RL, Fitzpatrick AL, Williamson JD et al. Use of herbal medicine and other dietary supplements in community-dwelling older people: Baseline data from the Ginkgo Evaluation of Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1725-35.
42. Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ et al. The GuidAge study. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761® for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006;67 (Suppl 3):S6-11.

43. Bundessozialgericht B 1 KR 7/05R vom 4.4.2006.

[http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-](http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-bin/neu_entw_bsg/document.py?Gericht=bsg&Art=en&sid=38917c0152f11cf2c0e478dc27440985&nr=9550&pos=0&anz=1)

[bin/neu\\_entw\\_bsg/document.py?Gericht=bsg&Art=en&sid=38917c0152f11cf2c0e478dc27440985&nr=9550&pos=0&anz=1](http://juris.bundessozialgericht.de/cgi-bin/neu_entw_bsg/document.py?Gericht=bsg&Art=en&sid=38917c0152f11cf2c0e478dc27440985&nr=9550&pos=0&anz=1) (Zugriff 19.01.2006).

#### **4.2.6 Deutsche Gesellschaft für Neurologie**

**Autoren:**

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener

Prof. Dr. med. Günther Deuschl

**Adresse:**

Neurologische Universitätsklinik Kiel

Schittenhelmstr. 10

24105 Kiel



DGN, Neurologische Uniklinik, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel

An das  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-19B vom  
04.01.2007, Ginkgo biloba**

Sehr geehrter Prof. Dr. P. T. Sawicki,

die Deutsche Gesellschaft für Neurologie und der Bund Deutscher Neurologen (BDN) hat sich mit dem IQWiG-Vorbericht zu Ginkgo biloba-Präparaten bei Alzheimer Demenz beschäftigt.

Bei der wissenschaftlichen Bewertung dieser Studie kommen wir zu dem Ergebnis, dass auf der Grundlage der bisher existierenden und im vorliegenden Vorbericht weitgehend sachgerecht und vollständig dargestellten Datenlage und Interpretation die Evidenz für eine Wirksamkeit von Ginkgo-Präparaten bei Alzheimer Demenz unzureichend ist. Die Ergebnisse einer laufenden britischen Studie bleiben jedoch abzuwarten.

Nach gründlicher Diskussion im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des BDN ziehen wir daraus die gesundheitspolitische Konsequenz ziehen, dass wir diese Medikamentengruppe nicht zum Kostenersatz im Rahmen der kassenärztlichen Versorgung vorschlagen können.

Den vollständigen Text unserer Stellungnahme, der von führenden Mitgliedern unserer Arbeitsgemeinschaft Demenz ausgearbeitet wurde, legen wir bei.

ENGEGANGEN 09. Feb. 2007

# DGN

**Deutsche Gesellschaft  
für Neurologie**  
German Neurological Society

=> S. 6.

**Absender:** Prof. Dr. med. G. Deuschl

**Datum:** Kiel, den 27.01.2007

**Prof. Dr. med. Günter Deuschl**

**1. Vorsitzender**

T +49 (0)431-597 8500

F +49 (0)431-597 8502

Email: [g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de](mailto:g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de)

**Prof. Dr. med. Johannes Noth**

**2. Vorsitzender**

T + 49 (0)241-808 9600

F +49 (0)241-808 2582

Email: [jnoth@ukaachen.de](mailto:jnoth@ukaachen.de)

**Prof. Dr. med. Heinz Reichmann**

**3. Vorsitzender**

T +49 (0)351-458 3565

F +49 (0)351-458 4365

Email: [kontakt@neuro.med.tu-dresden.de](mailto:kontakt@neuro.med.tu-dresden.de)

**Prof. Dr. med. Volker Schuchardt**

**Schriftführer**

T +49 (0)7821-932 700

F +49 (0)7821-932 171

Email: [volker.schuchardt@klinikum-jahr.de](mailto:volker.schuchardt@klinikum-jahr.de)

**Prof. Dr. med. Rolf Schneider**

**Schatzmeister**

T +49 (0)6021-32 30 50

F +49 (0)6021-32 30 52

Email: [rolf.schneider@klinikum-aschaffenburg.de](mailto:rolf.schneider@klinikum-aschaffenburg.de)

**Geschäftsstelle der DGN**

**Prof. Dr. med. O. Busse**

**Geschäftsführer**

T +49 (0)571-398 2935

F +49 (0)571-398 2936

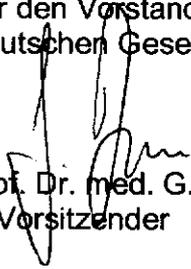
Email: [Busse-Minden@dgn.org](mailto:Busse-Minden@dgn.org)

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

Uns ist bekannt, dass alle Stellungnahmen im Rahmen des Abschlussberichts im Internet veröffentlicht werden können, sofern sie den im „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ dargestellten Kriterien genügen. Den „Leitfaden zum Stellungnahmeverfahren zu Vorberichten des Instituts“ habe ich/haben wir zur Kenntnis genommen.

Sofern ich/wir *bisher unveröffentlichte* Dokumente der Stellungnahme beifüge(n), räume(n) ich/wir dem Institut für diese das inhaltlich, zeitlich und örtlich unbegrenzte, nicht ausschließliche Veröffentlichungsrecht, Vervielfältigungsrecht, Verbreitungsrecht und das Recht der öffentlichen Wiedergabe, jeweils in allen gegenwärtig bekannten Formen, sowie das Archivierungs- und Datenbankenrecht ein. Ich/wir garantiere(n), über diese Rechte verfügungsberechtigt zu sein und stelle(n) das Institut von Ansprüchen Dritter frei, die im Zusammenhang mit einer Wahrnehmung der vorgenannten Rechte durch das Institut erhoben werden sollten. Zu den erstattungsfähigen Kosten zählen dabei auch die angemessenen Kosten einer Rechtsverfolgung und Rechtsverteidigung, die dem Institut zur Abwehr von Ansprüchen Dritter entstehen sollten.

Für den Vorstand der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

  
Prof. Dr. med. G. Deuschl  
1. Vorsitzender

Für den Bund *Berufsverband*  
Deutscher Neurologen

  
Prof. Dr. H.C. Diener  
Vorsitzender

## Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht zu Ginkgo-Präparaten bei Alzheimer-Demenz (AD)

Verfasst im Auftrag des Vorstandes der DGN von Prof. Dr. Klaus Schmidtke, Freiburg; Prof. Dr. Klaus Fassbender, Bad Homburg; Prof. Dr. Jörg Schulz, Göttingen und Prof. Dr. Richard Dodel, Marburg vorgelegt am 23. Januar 2007

### Hintergrund

Ginkgo biloba ist ein Pflanzenextrakt, der von einer sehr großen Anzahl von Personen (z.B. > 2% der amerikanischen Bevölkerung) zur Prophylaxe und Behandlung von Demenz und kognitiven Störungen eingenommen wird. Der Substanzgruppe werden antioxidative Eigenschaften, sowie – aufgrund einzelner experimenteller Beobachtungen – ein positiver Einfluss auf die Aggregation von Amyloid-Peptid zugesprochen (Luo Y, Smith JV, Paramasivam V et al., Inhibition of amyloid aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. Proc Natl Acad Sci 2002;99:12197-202.). Ein Effektivitätsnachweis in einem Tiermodell liegt nicht vor. Insgesamt bestehen erhebliche Unklarheiten zur Wirkungsweise und zu den relevanten Inhaltsstoffen.

Der Vorbericht lässt eine klare Stellungnahme zu den Wirkmechanismen von Ginkgo biloba vermissen, speziell dazu, dass keine ausreichende theoretische Grundlage für die Annahme einer Wirksamkeit von Ginkgo-Präparaten bei AD existiert.

Wie im Vorbericht angeführt, fanden Endpunkte wie nicht-kognitive Symptome, Lebensqualität, Übersiedlung in ein Pflegeheim, Betreuungsaufwand etc. in den bewerteten Studien keine Berücksichtigung. Es sollte auch darauf hingewiesen werden, dass die ausgewerteten Studien keinen krankheitsmodifizierenden Ansatz hatten, sondern auf eine symptomatische Besserung abzielten.

Auf Seite 8 wird angemerkt, dass die Literatur zu den relevanten Zielparametern bei AD uneinheitlich ist. Hierzu liegen jedoch mittlerweile Vorgaben der Zulassungsbehörden EMEA und FDA vor.

### Methodik

Die niedrige Ausbeute bei der Literatursuche spiegelt die den Ginkgo-Präparaten zugeordnete breite Indikation wieder, und damit die mangelnde krankheitsspezifische Ausrichtung existierender klinischer Studien. Die Analyse der verfügbaren Datengrundlage einschließlich der

nicht berücksichtigten Quellen wurde sorgfältig durchgeführt. Die meisten, insbesondere früheren Studien sind aufgrund zu kurzer Beobachtungsdauer, unscharfer Einschlusskriterien bzw. fehlender Trennung von Ursachen und Schweregraden der Demenz und anderer methodischer Fehler angreifbar und wurden daher korrekterweise in der Metaanalyse nicht berücksichtigt.

Vermisst wird eine Methoden-Kritik des SKT (lediglich Kurzbeschreibung auf Seite 81), dessen Validität speziell für die Evaluierung bei AD zweifelhaft ist. Auch in Bezug auf die Nürnberger Altersbeobachtungsskala (NAB) und die GERRI-Skala sollte dargelegt werden, inwieweit eine überprüfte oder zumindest „Anscheins“-Validität speziell für die Evaluierung von AD-Patienten besteht.

Bei Schneider et al. ist zu ergänzen, dass Tabelle 2 eine dichotome Auswertung der ADCS-CGIC-Werte darstellt (Verschlechterung oder fehlende Verschlechterung), wogegen die Poweranalyse auf Mittelwerten beruhte. In Bezug auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) bleibt unklar, woher die Angabe des Vorberichtes stammt, Schneider et al. hätten nur per-Protokoll-Ergebnisse von 62 % der Patienten dargestellt (80 % beendeten die Studie).

Bei LeBars besteht in Bezug auf die Patientengruppe das zusätzliche Problem einer sehr weiten Spanne des Schweregrades von „mild“ bis „moderately severe“.

#### Wirkungen auf die Zielparameter

Die Datenlage ist insgesamt sehr begrenzt und wenig konsistent. Die wenigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien, die moderne Instrumente wie den ADAS-cog einsetzten, ergaben uneinheitliche Ergebnisse, d.h. geringe (Le Bars et al., JAMA 1997;278:1327-32) oder keine (Schneider LS et al., Curr Alzheimer Res 2005) signifikanten Effekte auf ADL und Kognition.

Da die Kognition die primäre Zielgröße bei Demenz darstellt, ist es wesentlich festzustellen, dass ein metaanalytisch belegter Effekt hierauf nicht nachgewiesen wurde. In Bezug auf die ansonsten methodisch gut angelegte Schneider et al.-Studie muss darauf hingewiesen werden, dass die Rekrutierung von Patienten ohne Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern (A-ChEH), sowie die fehlende Verschlechterung der Placebo-Gruppe im ADAS-cog über sechs Monate eine eingeschränkte Repräsentativität anzeigt. Andererseits spricht die hohe Konsistenz aller neun Datenpunkte (drei Gruppen und drei Messzeitpunkte, Abb. 2a) dafür, dass Ginkgo

tatsächlich keine Wirkung auf die Kognition entfaltete (Current Alzheimer Research 2005, 2: 541-551).

In Bezug auf die ADL zeigt sich metaanalytisch ein kleiner signifikanter Effekt. Allerdings fällt hier die angeführte Inkonsistenz zwischen den Studien auf, die den Effekt infrage stellt. Ein zusätzliches Problem besteht darin, dass die Studien unterschiedliche Skalen anwendeten.

### Unerwünschte Wirkungen

In Bezug auf das Nebenwirkungsprofil könnten grundsätzlich auch Studien, die methodisch bzgl. der Zielparameter unzureichend waren, ausgewertet werden. Dies ist von gewisser Relevanz, da einige Fallberichte eine vermehrte Blutungsneigung unter Ginkgopräparaten nahelegten (z.B. Bent et al., J Gen Intern Med 2005;20:657-661), was auch im Vorbericht erwähnt wird (Diamond et al., Zitat 23). Im Deutschen Ärzteblatt wurde diesbezüglich eine Warnung vor einer gleichzeitigen Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten veröffentlicht. Andererseits legt eine Analyse der vorwiegend aus USA stammenden Fallberichte sowie der Ergebnisse verschiedener Studien Argumente nahe, dass der Zusammenhang fragwürdig ist. Birks et al. schlossen in ihrem Review, dass die bisherigen Studien generell eine gute Verträglichkeit zeigten (Cochrane Library, Issue 2, 2003). Auch könnte in der Diskussion darauf hingewiesen werden, dass die allein in Deutschland sehr hohe Zahl von Anwendungen (2004: 16 Millionen Tagesdosen) von Ginkgo-Präparaten dagegen spricht, dass diese Medikamente ein höhergradiges Blutungsrisiko oder andere unerkannte Gefahren bergen.

### Diskussion

Im Vorbericht wird festgestellt, dass es einen Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo-Präparate im Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, sich dies aber nicht in einer entsprechenden Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten widerspiegelt. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass der Befund zu den ATL, die mittels Fremdbeurteilung durch Angehörige evaluiert werden, daher durch eine unspezifische, medikamentös bewirkte Steigerung von Wachheit und Aktivität zustande kommen könnte. Dies könnte auch erklären, warum

Ginkgo in der Studie von Kanowski et al., 1996, im kognitiven Bereich, evaluiert durch den zeitabhängigen SKT, einen Effekt zeigte, aber in Studien die den ADAS-cog verwenden, der keinen zeitabhängigen Untertest enthält, nicht effektiv war. Hier kommt möglicherweise zum Ausdruck, dass Ginkgo keinen klaren antidementiven sondern eher einen aufmerksamkeitssteigernden Effekt hat. Für einen unspezifischen Effekt spricht auch, dass die Wirkung auf die Zielparameter in den Studien von LeBars (1997) und Kanowski et al. (1996/2003) bei AD- und vaskulären Patienten sehr ähnlich war.

Es sollte auch angesprochen werden, dass die metaanalytisch beschriebene Wirkung von Ginkgo auf die Kognition und die ADL nicht die Wirksamkeit der AChEH erreicht. Diese stellen gegenwärtig den Therapiestandard im frühen bis mittleren Krankheitsstadium dar. Aus diesem Grund ist die relevanteste Frage nicht in erster Linie die, ob Ginkgopräparate überhaupt bei AD wirksam sind, sondern ob sie eine relevante add-on-Wirksamkeit entfalten, oder zumindest den AChEH nicht unterlegen sind. Hierzu existieren bisher keine Studien.

Ginkgo-Präparate werden oft bei leichten Graden kognitiver Störungen eingesetzt. Zu ihrer Wirkung bei „Leichter Kognitiver Störung“, die in vielen Fällen das Vorstadium der AD darstellt, existieren keine adäquaten Studien.

Ungeprüft ist auch eine Wirkung von Ginkgopräparaten auf die Inzidenz und Progression der AD (hypothetischer krankheitsmodifizierender Effekt). Hierzu läuft in den USA z.T. eine große Studie (DeKosky et al.: The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study. *Contemp Clin Trials* 2006, 27: 238-253).

### Fazit

Eine Wirkung von Ginkgo-Präparaten auf den primären Parameter bei AD, die Kognition, wurde nicht gezeigt. Die Inkonsistenz der beobachteten Effekte schließt eine Wirkung zwar nicht aus, jedoch kann auf der Grundlage der durchgeführten genauen Datenanalyse ein Vergleich der Effekte über die Studien hinweg gezogen und festgestellt werden, dass die Wirkung von Ginkgo auf die Kognition und die ADL sehr wahrscheinlich nicht die Wirksamkeit der AChEH erreicht. Eine eventuelle Empfehlung von Ginkgo als Monotherapie bei AD würde zumindest Studien erfordern, die methodisch auf den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber dem Therapiestandard, den AChEH, ausgerichtet sind.

Trotz fehlender theoretischer Begründung für eine Wirkung von Ginkgo bei AD ist eine unspezifische stimulierende Wirkung vorstellbar, die den in drei Studien beobachteten, geringen konsistenten Effekt auf die ADL erklären könnte.

**Auf der Grundlage der bisher existierenden, im vorliegenden Vorbericht weitgehend sachgerecht dargestellten Datenlage und Interpretationen ist die Evidenz für eine Wirksamkeit von Ginkgopräparaten bei AD unzureichend. Die Ergebnisse einer laufenden britischen Studie bleiben abzuwarten.**

#### **4.2.7 Deutsche Gesellschaft für Versicherte und Patienten e. V.**

**Autoren:**

Wolfram-Arnim Candidus

Mechthild Kern

**Adresse:**

Lehrstr. 6

64646 Heppenheim



**DGVP** Deutsche Gesellschaft für  
Versicherte und Patienten e.V.

DGVP e. V. · Postfach 1241 · 64630 Heppenheim

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
- Stellungnahme zum Vorbericht A05-19B  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27**

51105 Köln

**EINGEGANGEN 29. Jan. 2007**

Heppenheim, 26.01.2007

**Stellungnahme zum Vorbericht des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im  
Gesundheitswesen zu Ginkgo biloba, A05-19B**

Der Vorbericht des IQWiG zu Ginkgo biloba-Präparaten und die daraus resultierende Bewertung sollte aus der Sicht der Versorgungspraxis kritisch diskutiert und ergänzt werden.

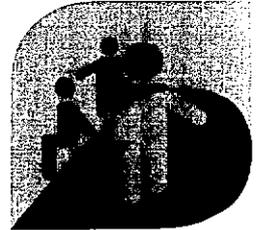
Für diesen Vorbericht werden die verfügbaren Studien mit Ginkgo -Präparaten einer strengen Auswahl unterzogen und lediglich vier Studien werden überhaupt zur Bewertung herangezogen. Die Kriterien für diese Auswahl führen dazu, dass eine Reihe von durchaus klinisch aussagekräftigen Studien unberücksichtigt bleibt und so die für die Alltagspraxis relevante Datenlage unnötig eingeschränkt wird. Dafür sind zwei Gründe ausschlaggebend:

1. wurde die Diagnosestellung für den Entschluss in Studien sehr eng gefasst
2. wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen überhaupt nicht berücksichtigt.

Ad 1)

Entsprechend dem Berichtsplan wurden alle Studien bei der Bewertung nicht berücksichtigt, die nicht eine eng gefasste Kategorie von diagnostischen Kriterien verwendeten. (Vorbericht S. 11: „Die Diagnosesicherung sollte anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z.B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschriebenen [42], erfolgt sein.“)

Dieses Vorgehen wird weder der existierenden Datenlage aus Behandlungsstudien noch der klinischen Behandlungssituation in der ärztlichen Praxis gerecht. Es werden sämtliche Studien, die Patienten mit einer inzwischen nicht mehr verwendeten Diagnose wie etwa Hirnleistungsstörung oder cerebrovaskuläre Insuffizienz eingeschlossen hatten, ignoriert. Dieses Vorgehen mag zwar strengen methodischen Zielen genügen, es lässt aber die klinische Tatsache unberücksichtigt, dass sich hinter diesen Diagnosen in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen Patienten fanden, die heute die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit erhielten, auch wenn sicherlich häufig Patienten mit einer vaskulären Demenz bzw. mit Mischformen mit dieser Diagnose belegt wurden. Die eindeutige Trennung dieser diagnostischen Kategorien ist aber auch bei der Verwendung des ICD-10 in der Praxis nicht immer möglich und die Bedeutung von Mischformen (Alzheimer und vaskuläre Demenz) gewinnt auch wissenschaftlich zunehmend an Bedeutung.



**DGVP** Deutsche Gesellschaft für  
Versicherte und Patienten e.V.

Ad 2)

Ebenfalls entsprechend dem Berichtsplan wurde eine Studiendauer von mindestens 16 Wochen gefordert mit folgender Begründung: „Um beiden Empfehlungen [AK der Dt. Ärzteschaft und EMEA] 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.“ (Vorbericht, S. 12)

Diese Begründung erscheint willkürlich und der Ausschluss von vielen kürzeren Studien führt dazu, dass Studien, die entsprechend älterer guidelines mit einer Dauer von 12 Wochen geplant worden waren und positive Ergebnisse für Ginkgo biloba gezeigt hatten, unberücksichtigt bleiben. Dass der Einschluss solcher Studien die Gesamteinschätzung erheblich ändern kann, zeigt die Zusammenfassung des Cochrane Reviews von Birks et al. (2002), wo diese Studien Berücksichtigung gefunden hatten: „Overall there is promising evidence of improvement in cognition and function associated with Ginkgo.“ Dabei stellen die Autoren positive Effekte für ärztliches Globalurteil, Kognition und Alltagsaktivitäten sowohl nach 12 als auch nach 24 Wochen Behandlung fest. In dieser Auswertung werden beispielsweise 6 Studien in der Meta-Analyse der kognitiven Effekte nach 12 Wochen berücksichtigt und 4 Studien in der Meta-Analyse der Kognition über 24 Wochen.

Zusammenfassend wird durch die beschriebenen methodischen Vorgehensweisen eine verzerrte Bewertung in Kauf genommen, die dem tatsächlichen Stellenwert von Ginkgo biloba bei der Demenztherapie in der ärztlichen Praxis nicht gerecht wird. Der Einsatz von Ginkgo biloba Präparaten bei der Demenztherapie ist in Deutschland auf dem Hintergrund einer größeren Anzahl von klinischen Studien fest etabliert, die eine günstige Beeinflussung der Symptomatik gezeigt hatten. Es ist sicherlich bedauerlich, dass nur eine kleine Anzahl von Studien vorliegt, die den strengen Qualitätskriterien des IQWiG genügen, und weitere methodisch hochwertige Studien wären dringend wünschenswert. Trotzdem zeigen aber auch die vom IQWiG akzeptierten drei Studien einen Alltagsnutzen der Behandlung und bestätigen damit die größere Anzahl von meist älteren Studien, die im Vorbericht leider keine Berücksichtigung fanden.

Literatur:

J Birks, J Grimley Evans. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database for Systematic Reviews 2002, Issue 4.*

Wolfram-Arnim Candidus  
Präsident DGVP e.V.

Mechthild Kern  
Stellvertr. Präsidentin DGVP e.V.

#### **4.2.8 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie**

**Autoren:**

PD Dr. med. Martin Haupt

**Adresse:**

Neurocentrum Düsseldorf

Hohenzollernstr. 5

40211 Düsseldorf

**Der Vorbericht des IQWiG vom 27.12.2006,  
Auftrag A05-19B zu „Gingkohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“  
Stellungnahme der DGGPP**

Das im Vorbericht des IQWiG zugrunde gelegte methodische Vorgehen wurde von diesem Institut selbstständig erarbeitet, orientiert sich aber überwiegend an den Bestimmungen der evidenz-basierten Medizin (EbM).

Im wesentlichen bestätigt das IQWiG einen Nutzen von gingko-haltigen Präparaten (Extrakt EGb 761) bei Aktivitäten des täglichen Lebens im Rahmen der Alzheimer Demenz. Für kognitive Funktionseinbußen, den klinischen Gesamteindruck und nichtkognitive Symptome werden keine überzeugenden Effekte angegeben. Der mehr als 100 Seiten umfassende Vorbericht ist gut, aber nicht vollständig recherchiert, nachvollziehbar ausgearbeitet und in den Schlussfolgerungen . weitestgehend plausibel.

Es ergeben sich aber bei näherer Prüfung einige wichtige Korrekturerfordernisse, auf die hier kurz hingewiesen werden soll.

1. Der Vorbericht hält sich bei der Begutachtung der zugrunde gelegten RCT´s an die Prüfung der Wirksamkeit des Extraktes EGb 761, mit Ausnahme der italienischen RCT aus dem Jahre 2006 (Mazza et al.). Dies ist wichtig und sollte besonders Erwähnung finden, da ansonsten weitere in Deutschland erhältliche Zubereitungen nicht gesondert betrachtet und die Beurteilungen der Effekte ungeprüft auf sie übertragen werden könnten.
2. Die vorgenommene Literaturrecherche bezieht zwar auch Studien aus den Jahren 2005 (Schneider et al.) und 2006 (Mazza et al.) neben den älteren RCT´s ein; sie verpasst aber den Einbezug wichtiger neuer Daten zu klinischen Studien, insbesondere die Studiendaten der jüngst durchgeführten RCT von Napreyenko und Mitarbeitern, die in jeder Hinsicht den methodischen Anforderungen des IQWiG sowie weiterer beurteilender Institutionen genügt. Dadurch bleibt die Gesamtbeurteilung lückenhaft und unbefriedigend.
3. Die Einbeziehung dieser neuesten RCT dürfte unter Umständen auch dazu beitragen, dass die Datenlage zur Verträglichkeit des Extraktes konsistenter wird. Aber bereits zum gegenwärtigen Zeitpunkt ergeben sich genügend

Anhaltspunkte, um eine Nutzen/Risiko-Bewertung des Gingko-biloba-Extraktes im Vergleich mit den zuvor begutachteten Cholinesterase-Hemmern vornehmen zu können. Diese Diskussion vermisst man jedoch im Vorbericht. Sie sollte ergänzt werden.

iA. S. Jor

#### **4.2.9 Hirnliga e. V.**

**Autoren:**

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Adresse:**

Nussbaumstr. 7  
80336 München

## **Stellungnahme der Hirnliga e.V. zum Vorbericht (Vorläufige Nutzenbewertung, Auftrag A05/19-B) Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“**

Wie schon in der Stellungnahme vom 4.10.2006 zum Vorbericht (Vorläufige Nutzenbewertung, Auftrag A05/19-b) Cholinesterasehemmer bei Alzheimerdemenz betont, ist die Hirnliga sehr an einer methodisch einwandfreien Beurteilung demenzbezogener Themen interessiert. Die in der Stellungnahme vom 4.10.06 formulierten generellen Bedenken haben auch hier weiterhin Bestand.

Da in dem Vorbericht zu Ginkgo Biloba einige schwerwiegende methodische Mängel zu verzeichnen sind, halten wir eine Optimierung für unverzichtbar.

Zu den Mängeln im Einzelnen:

1. Der Vorbericht stellt zutreffend fest, dass es Ginkgo Präparate mit unterschiedlicher Zusammensetzung gibt. Entsprechend dem Auftrag des IQWiG müssen daher zwangsläufig für jedes Extrakt einzelne Bewertungen vorgenommen und vergleichend dargestellt werden.

Eine Liste mit den unterschiedlichen Präparaten und den dazu vorliegenden Studien fehlt. Dadurch fehlt in der Analyse ein wesentlicher Teil des Auftrags.

2. Nicht nachvollziehbar ist der Umgang mit der Studie von Schneider et al. Zum einen wird sie methodisch hoch gelobt, zum anderen werden ihre Aussagen konterkariert bzw. nicht wahrgenommen.

Schneider et al. berechnen methodisch fundiert, wie sich die Placebogruppe verändern muss, damit die Studie eine Wirksamkeitsaussage zulässt. Da die Placebogruppe sich nicht verändert, lässt sich, so die Autoren, keine Aussage zur Wirksamkeit treffen. Die Aussage der Autoren wird ins Gegenteil verkehrt, wenn aus einer Studie, die aus methodischen Gründen kein verwertbares Gesamtergebnis bringt, auf fehlende Wirksamkeit geschlossen wird.

Ein wesentlicher Aspekt der Wirksamkeitsbeurteilung ist die Wirksamkeit in bestimmten Patientenuntergruppen. Das IQWiG selbst fordert solche Daten. Genau solche Daten werden in der Studie von Schneider et al. vorgestellt. Sie finden im Bericht keine Würdigung.

3. Wie schon im Vorbericht zu den Cholinesterasehemmern werden die Nebenwirkungen nur unzureichend untersucht. Es fehlen sowohl eine Berücksichtigung der Schwere wie der Häufigkeit der Nebenwirkungen mit nachvollziehbaren Kriterien. Dies allein stellt die Aussagekraft eines Vorberichts in Frage, da ohne hinreichende Aussage keine Abwägung von Wirksamkeit und Nebenwirkung vorgenommen werden kann. Es fehlen damit Grunddaten für eine Nutzenbewertung. Dass eine solche Einschätzung nicht unmöglich ist, lässt sich bereits Lehrbüchern entnehmen (z. B. Gaebel et al.).

4. Die Beschränkung des IQWiG auf RCT's grenzt bei Substanzen, die schon längere Zeit in der Praxis angewendet werden, frühere Studien systematisch aus. Diese Studien allerdings waren die wissenschaftliche Basis für die Zulassung der Substanzen.

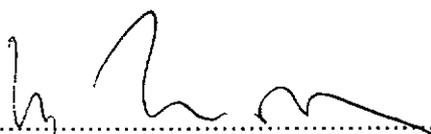
Wissenschaftliche Erkenntnisse existierten auch schon vor dem Benennen neuerer Studienkriterien. Solche Ergebnisse müssen daher berücksichtigt werden. Eine Hilfe bei der Einschätzung der Wertigkeit von Studien könnte eine Einordnung in ein Evidenzstufensystem sein.

5. Als Weiteres bleibt unklar, ab wann das IQWiG von „Hinweisen auf Wirksamkeit“ ausgeht und ab wann das IQWiG eine Aussage als „belegt“ ansieht. Hier werden keine Kriterien angegeben. Es entsteht der Eindruck einer gewissen Beliebigkeit, deren Hintergründe für Außenstehende nicht nachvollziehbar sind. Wissenschaftlich betrachtet, wird für solche Entscheidungen gewöhnlich der Parameter der Wahrscheinlichkeit verwendet.

Für die Substanz EGb761 z. B. liegen zwei verwertbare Studien vor, die unabhängig voneinander zur gleichen Aussage kommen. Andere methodisch einwandfreie Studien gleichen Niveaus waren bis zum Stichtag des IQWiG weder zu diesem noch zu anderen Extrakten von Ginkgo Biloba bekannt.

Die Hirnliga möchte daher anregen, die aufgezeigten Mängel zu beseitigen.

München, den 30.1.2006



Prof. Dr. H.-J. Möller

#### **4.2.10 Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel**

**Autoren:**

Dr. med. Robert Hörr  
PD Dr. Meinhard Kieser  
Dr. med. Stephan Köhler

**Adresse:**

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG  
Willmar-Schwabe Str. 4  
76227 Karlsruhe



EINGEGANGEN 30. Jan. 2007

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Prof. Dr. med. habil.  
**Michael Habs**  
Geschäftsführer

Willmar-Schwabe-Str. 4  
76227 Karlsruhe

Postfach 41 09 25  
76209 Karlsruhe

Telefon (07 21) 40 05-4 97  
Telefax (07 21) 40 05-5 00

www.schwabe.de  
www.schwabepharma.com

Ansprechpartner

Prof. Dr. M. Habs

Telefon-Durchwahl

4 97

e-mail

michael.habs@schwabe.de

Datum

29. Januar 2007

**Ihr Vorbericht „Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ vom 27. 12. 06  
Auftrag A05-19B**

Sehr geehrte Damen und Herren,

am 22.02.2005 wurde das IQWiG durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) beauftragt, eine „**Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander**“ durchzuführen.

Im Anschluss legte das Institut aufgeteilte Berichtspläne vor, darunter „**Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz (A05-19B)**“ am 24. August 2005.

Die wissenschaftliche Kritik an der Entstehung der Berichtspläne und dem weiteren Procedere hat das Institut nicht dazu bewegt, sein vorgeschlagenes Vorgehen erkennbar wesentlich abzuändern.

Der jetzt vorgelegte Vorbericht zeigt drei gravierende Mankos auf:

1. Es gibt überhaupt nur einen zugelassenen Ginkgo-Extrakt, für den nennenswerte wissenschaftliche Daten vorliegen (EGb 761®). Alle übrigen in Deutschland erhältlichen Zubereitungen wie Nahrungsergänzungsmittel, Tees usw. sind hiervon klar abzugrenzen.
2. Bisher blieben wesentliche wissenschaftliche Studien unberücksichtigt. Zum **Beleg der Wirksamkeit** gibt es einen **neuen Erkenntnisstand**, der nicht abgebildet ist, obwohl die unberücksichtigten Studien den selbst gewählten Kriterien des IQWiG entsprechen.

Eine wegen mangelnder Methodik abgewertete Studie bezieht sich auf ein in Deutschland nicht zugelassenes Kombinationspräparat, das unter anderem einen anderen Ginkgoextrakt enthält.

Nach Einarbeitung der neuen Studien und Überarbeitung des Vorberichts ist eine revidierte Gesamtbewertung zu erwarten, in der ein **deutlich positiverer Wirksamkeitsbeleg** attestiert wird.

Seite 1 von 2



3. Zur Frage des möglichen Risikos einer Therapie mit ginkgohaltigen Präparaten erfolgte eine nicht adäquate Literatursauswahl. Bei einer an internationalen Standards orientierten Literaturrecherche und Bewertung wird sich ein **Sicherheitsprofil von EGb 761<sup>®</sup>** ergeben, dass **überlegen** ist im Vergleich zu dem chemisch definierter Antidementiva.

Erst nachdem adäquate Teilberichte vorliegen und daraus eine Gesamtbewertung erstellt ist, die dem Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 22.02. 2005 entspricht, sollte dieser in Arbeit des G-BA einfließen.

**Der Vorbericht zum Teil „ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“ bedarf einer ausführlichen Überarbeitung.**

Unsere detaillierte Stellungnahme zum Vorbericht, die Formblätter zur schriftlichen Stellungnahme und zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte, finden Sie bitte beigefügt.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG  
Karlsruhe

i.V. Dr. med. Robert Hörr  
Leiter Geriatrie/ZNS

i.V. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser  
Fachbereichsleiter Biometrie

i.V. Dr. med. Stephan Köhler  
Abteilungsleiter Klinische Forschung

**Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG**  
**Auftragsnummer: A05-19B**  
**"Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz"**

Zu dem am 04.01.2007 veröffentlichten Vorbericht möchten wir wie folgt Stellung nehmen:

**1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien:**

Zwei randomisierte kontrollierte Studien mit dem Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761<sup>®</sup> konnten auf Anfrage des IQWiG vom 01.12.2005 noch nicht zur Verfügung gestellt werden, weil die Auswertung noch nicht abgeschlossen war. Zwischenzeitlich liegen die Ergebnisse vor und wir bitten um Einbeziehung in die Nutzenbewertung, da sie den festgestellten Nutzen bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens bestätigen und weiteren Aufschluss über den Nutzen hinsichtlich der kognitiven Leistung und der Psychopathologie geben.

1.1. Napryeyenko et al.<sup>1</sup>

Es handelt sich um eine placebokontrollierte 22-wöchige Studie an 400 Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit (NINCDS/ADRD), wahrscheinlicher vaskulärer Demenz (NINDS/AIREN) oder Mischformen aus beiden, diagnostiziert als mögliche Alzheimer-Krankheit (NINCDS/ADRD) mit cerebrovaskulärer Erkrankung (NINDS/AIREN). Die Patienten mussten zusätzlich zur kognitiven Störung neuropsychiatrische Symptome in relevantem Ausmaß aufweisen. Die Tagesdosis von EGb 761<sup>®</sup> betrug 240 mg. In der ITT-Analyse der Daten von 395 Patienten, für die Daten nach Baseline vorlagen, konnte eine signifikante Überlegenheit von EGb 761<sup>®</sup> in kognitiven Tests, bezüglich der neuropsychiatrischen Symptomatik und der Alltagsaktivitäten sowie in einer strukturierten Globalbeurteilung gefunden werden. Die Studie bestätigt die aus der Subgruppenanalyse der Studie von Schneider et al. (2005) abgeleitete Hypothese, wonach Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen, die die große Mehrheit der Demenzpatienten darstellen, besser auf die Behandlung mit EGb 761<sup>®</sup> ansprechen als Patienten mit ausschließlich kognitiver Störung. Eine Kopie der inzwischen erschienenen Publikation ist beigefügt. Die Einbeziehung von Patienten mit wahrscheinlicher vaskulärer Demenz entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet des Wirkstoffs.

1.2. Yancheva et al.<sup>2</sup>

In dieser randomisierten kontrollierten Studie an 94 Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit (NINCDS/ADRD) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von EGb 761<sup>®</sup> (240 mg/die), Donepezil (5 mg/die während der ersten 4 Wochen, 10 mg/die danach) und einer Kombination von beiden (in gleichen Tagesdosen) verglichen. Die ITT-Analyse ergab in keinem der Zielkriterien einen relevanten oder signifikanten Unterschied zwischen den 3 Behandlungsgruppen. Allerdings war die Zahl unerwünschter Ereignisse in den beiden Gruppen, die EGb 761<sup>®</sup> erhielten, niedriger als in der Gruppe, die Donepezil allein erhielt. Ein Kongressabstract und ein Kurzbericht sind beigefügt, die Volltextpublikation ist in Vorbereitung.

**FAZIT zu 1: Mit Vorliegen neuer Studien ergibt sich ein neuer wissenschaftlicher Erkenntnisstand, der in der Nutzenanalyse des IQWiG berücksichtigt werden muss.**

**2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien**

2.1. Studie von Kanowski et al.<sup>3,4</sup>

- **Abbruchrate:** Bei der Studie von Kanowski ist zu beachten, dass die Differenz zwischen der ITT-Stichprobe und der PP-Stichprobe nicht in vollem Umfang aus Studienabbrechern besteht. Tatsächlich haben nur 32 Patienten, also 14,8 %, die Studie vorzeitig beendet. Die übrigen 28 Patienten, die in die ITT-, aber nicht in die PP-Analyse gingen, wiesen lediglich Prüfplanverletzungen auf, beendeten aber die Studie zeitgerecht. Wir bitten darum, dies in Tabelle 11 zu korrigieren. Da die Abbruchrate somit tatsächlich unter der vorab geschätzten Rate von 20 % lag, bitten wir ferner um Eliminierung der gegenteiligen Feststellung unter Punkt 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität, 6. Absatz. In der Originalpublikation von 1996 sind die genauen

Zahlen auf Seite 50 im Kapitel "Results", unmittelbar unter der Überschrift "Patient groups", zu finden.

- *Begleitende Psychopathologie (Punkt 5.3.2):* In der Studie von Kanowski wurde die Depressionsskala (MADRS) in erster Linie mitgeführt, um zu zeigen, dass eine antidepressive Wirksamkeit vorliegt ohne gleichzeitige Verbesserung einer eventuell vorliegenden depressiven Symptomatik. Dieses Vorgehen leitete sich ab aus den Empfehlungen der BGA-Kommissionen A und B3<sup>5</sup> sowie der FDA<sup>6</sup>, wie sie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuell waren. Zwar waren die Ausschlusskriterien für Patienten mit depressiven und anderen neuropsychiatrischen Symptomen weniger rigoros als später in der Studie von Schneider 2005, dennoch zeigte sich, dass die Depressionsscores bei Baseline sehr niedrig lagen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass in der Studie im Mittel keine ausgeprägten und statistisch signifikanten Verbesserungen einer (kaum vorhandenen) depressiven Symptomatik festgestellt werden konnten.

## 2.2. Studie von Le Bars et al.<sup>7,8,9</sup>

- *Einhaltung des ITT-Prinzips:* Unter Punkt 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität wird Kritik an der Studie von Le Bars wegen relevanter Abweichung vom Intention-to-treat-Prinzip geübt. Patienten, für die nach Randomisierung keine Messwerte vorlagen, weil sie die Studienbehandlung gar nicht erhielten oder zumindest vor der ersten Erhebung der Zielgrößen (Woche 12) ausschieden, konnten nicht in die Analyse einbezogen werden. Diese Feststellung geschah vor Entblindung, so dass eine willkürliche Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Letzteres trifft ebenso für die 3 Patienten zu (2 unter Verum, 1 unter Placebo), die wegen Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen wurden. Alle Patienten, für die für wenigstens eine der drei Zielgrößen ein Messwert nach Baseline vorlag, wurden in die ITT-Analyse einbezogen, wie es dem ITT-Prinzip entspricht. Da nicht für alle Patienten zu jedem Zeitpunkt alle Zielgrößen erhoben wurden, liegen die Patientenzahlen für ADAS-cog und GERRI zum Teil etwas niedriger als für den CGIC. Ein Verstoß gegen das ITT-Prinzip ist bei diesem Vorgehen nicht zu erkennen. Auch im Vergleich mit den Bewertungen der Studien zu Cholinesterasehemmern scheint dieser Punkt bei der Studie von Le Bars unverhältnismäßig gewichtet. So werden in der Publikation von Corey-Bloom<sup>18</sup> zwar für die ITT-Analyse die gleichen Patientenzahlen genannt wie für die Randomisierung (mit Ausnahme einer Abweichung um einen Patienten in der Placebogruppe), es wird jedoch nicht beschrieben, mit welchen Werten die Patienten, für die keine Werte nach Baseline vorlagen, in die Analyse eingingen. Bei differentiellen Dropoutraten von 16 % (Placebo) bis 35 % (Hochdosisgruppe) muss ohne Kenntnis der Ersetzungsstrategie von einer erheblichen Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden. Gerade für die Hochdosisgruppe ist nicht vorstellbar, dass bei 35 % Studienabbrüchen für alle Patienten Daten nach Baseline vorlagen. Eine Beurteilung, ob dem ITT-Prinzip tatsächlich entsprochen wurde oder erhebliche Verzerrungen in Kauf genommen wurden, ist aufgrund der Publikation nicht möglich, dennoch wurde eine Abweichung vom ITT-Prinzip verneint und insgesamt das Vorliegen nur leichter Mängel festgestellt. Für die Galantamin-Studie von Raskind<sup>20</sup> wurden ebenfalls keine relevante Abweichung vom ITT-Prinzip und in der Gesamtbewertung nur leichte Mängel konstatiert, obwohl für mindestens eine Zielgröße die Differenz zwischen randomisierten und in die ITT-Analyse eingegangenen Patienten 12,3 % betrug, also mehr als die zuvor beschriebene Schwelle von 10,5 %, und zudem die Differenz der ausgeschlossenen Patienten zwischen Placebo und Verum (24 mg) mit 4,3 % nahe an der definierten Schwelle von 4,5 lag, also zudem der Verdacht auf differentielle Ausschlüsse naheliegt (im Gegensatz zur Studie von Le Bars et al., für die es keine Hinweise auf differentielle Ausschlüsse oder Dropouts gibt).
- *Diskrepanz bei Patientenzahlen:* Unter Punkt 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität wird eine Diskrepanz hinsichtlich der Patientenzahlen zwischen den beiden Publikationen von Le Bars et al. (1997) und Le Bars et al. (2000) erwähnt. Eine entsprechende Anmerkung findet sich auch in Tabelle 8. Diese scheinbare Diskrepanz kommt dadurch zustande, dass in der Publikation von 1997 (JAMA) für die PP-Patienten ("evaluable patients") eine 26-Wochen-Zeitpunktsanalyse durchgeführt wurde, also mit den zu Woche 26 erhobenen Werten (Tabelle 3 der Publikation). Hingegen wurde in der Publikation von 2000 (Dement Geriatr Cogn Disord) für die PP-Patienten eine 26-Wochen-Endpunktsanalyse dargestellt, also für alle Patienten, für die zu Woche 26 oder früher, aber nach Baseline, Zielgrößen erhoben wurden (Tabelle 4 der Publikation). Das erklärt die etwas höheren Patientenzahlen in der Publikation von 2000. Es handelt sich also um zwei unterschiedliche Analysen, nicht um einen inkorrekten Umgang mit den Daten.

**FAZIT zu 2.1 und 2.2: Die aufgezeigten Bewertungsfehler bitten wir zu korrigieren.**

### 2.3. Studie von Schneider et al.<sup>10</sup>

- *Begleitende Psychopathologie (Punkt 5.3.2):* Auch in der Studie von Schneider wurde die Depressionsskala (HAMD) in erster Linie mitgeführt, um zu zeigen, dass eine antidepressive Wirksamkeit vorliegt ohne gleichzeitige Verbesserung einer eventuell vorliegenden depressiven Symptomatik. Dieses Vorgehen leitete sich ab aus den Empfehlungen der BGA-Kommissionen A und B3<sup>5</sup> sowie der FDA<sup>6</sup>, wie sie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuell waren. Insbesondere angesichts der rigorosen Ausschlusskriterien für Patienten mit depressiven und anderen neuropsychiatrischen Symptomen lagen die Depressionsscores bei Baseline sehr niedrig. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass in dieser Studie im Mittel keine ausgeprägten und statistisch signifikanten Verbesserungen einer (kaum vorhandenen) depressiven Symptomatik festgestellt werden konnten.
- *Fußnote c zu Punkt 5.3.2:* Bei der Beurteilung der Scorewertänderungen in der HAMD ist zu beachten, dass eine Zunahme des Scorewertes einer Verschlechterung entspricht, eine Abnahme einer Verbesserung<sup>11</sup>. In der Publikation von Schneider et al. sind die Veränderungen wie vermutet konsistent als Differenzen aus Endwert minus Baselinewert dargestellt, so dass negative Änderungen als Verbesserungen, positive Änderungen als Verschlechterungen zu interpretieren sind. Somit kann festgestellt werden, dass beide Verumgruppen in der Studie von Schneider günstiger abschnitten als die Placebogruppe, die eine Zunahme des HAMD-Summscores um 0,5 Punkte und damit die größte Verschlechterung aufwies.
- Der Studie von Schneider et al. wird in der Diskussion besonderes Gewicht beigemessen, da sie neuer ist als die beiden anderen placebokontrollierten Studien und die Publikation frei von Mängeln ist. Gerade für diese Studie ist aber, wie die Autoren in ihrer Diskussion selbst einräumen, aufgrund der rigorosen Patientenselektion die externe Validität in Frage zu stellen<sup>10</sup>. Die Autoren betrachten die Resultate bereits gemäß Publikation als inkonklusiv. War nach der Zulassung von Cholinesterasehemmern bereits die für die Rekrutierung zur Verfügung stehende Grundgesamtheit an Patienten eingeschränkt im Vergleich zu früheren Studien, so führten rigorosere Ausschlusskriterien hinsichtlich cerebrovaskulärer Läsionen und der Psychopathologie zur Auswahl einer Patientenstichprobe, die sich offensichtlich erheblich von den Stichproben früherer Studien mit EGb 761<sup>®</sup> und Cholinesterasehemmern sowie Untersuchungen in naturalistischem Setting unterschied. Dies drückt sich insbesondere darin aus, dass sich die Patienten der Studie von Schneider et al. im Verlauf des 26-wöchigen Beobachtungszeitraums unter Placebo im Mittel nicht verschlechterten, obwohl gezielt überwiegend Patienten mit mittelschweren kognitiven Störungen eingeschlossen wurden (MMSE 12 – 19), die üblicherweise in einem vergleichbaren Zeitraum eine erhebliche Verschlechterung der Testleistung aufweisen<sup>12</sup>. In einer anderen Untersuchung wandten Schneider et al.<sup>13</sup> die Auswahlkriterien zweier aus ihrer Sicht typischer Antidementivastudien auf ein nicht ausgelesenes Kollektiv von 3470 Patienten aus den neun kalifornischen *Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC)* an, bei denen die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit gestellt worden war. Nur knapp 8 % der Patienten mit der NINCDS/ADRDA-Diagnose "probable Alzheimer's Disease" hätte die Voraussetzungen für den Einschluss in beide Studien erfüllt. Bei einer der beiden Studien handelte es sich um die zulassungsentscheidende Studie mit Tacrin<sup>14</sup>, die andere Studie ist nicht identifiziert, da sie damals noch nicht publiziert war. Mehr als 60 % der ADDTC-Patienten wären wegen neuropsychiatrischer Symptome ausgeschlossen worden, ungefähr ein Viertel wegen neurologischer Befunde. Beachtet man nun, dass in der Ginkgo-Studie von Schneider et al. die Kriterien für neuropsychiatrische Symptome und für neurologische Probleme (vaskulärer Ursache) noch erheblich einschränkender formuliert waren als für die typischen Studien mit Cholinesterasehemmern, so wird klar, dass die in dieser Studie untersuchten Patienten eine kleine Randgruppe unter den Alzheimer-Patienten darstellten und nicht als repräsentativ betrachtet werden können. Wenn aber das Patientenkollektiv nicht repräsentativ für das Gros der in Klinik und Praxis anzutreffenden Alzheimer-Patienten ist, können die Ergebnisse einer solchen Studie nicht verallgemeinert werden. Sie können bestenfalls für den kleinen Teil der Alzheimer-Patienten gelten, die in etwa mit der Studienstichprobe vergleichbar sind. Inwiefern die Auswahlkriterien in der EGb 761<sup>®</sup>-Studie von Schneider et al. sich von denen anderer Studien unterscheiden und wie diese Besonderheiten zum Studienergebnis beitragen ist nachfolgend näher ausgeführt:
  - *Weitergehender Ausschluss von Patienten mit cerebrovaskulärer Erkrankung oder Verdacht auf solche als in Studien mit Cholinesterasehemmern:* Neben strengen Kriterien für Hinweise auf cerebrovaskuläre Schädigungen in bildgebenden Verfahren (CT oder MRI) und den diagnostischen Kriterien nach NINCDS/ADRDA mussten die Patienten bei

Schneider et al. zusätzlich einen modifizierten Hachinski Ischämie Score (HIS)<sup>15</sup> von weniger als vier aufweisen. Im Gegensatz zu den NINCDS/ADRDA-Kriterien werden im HIS fokale neurologische Symptome und Zeichen separat gewertet, außerdem unabhängig davon, ob sie früh oder erst später im Verlauf der Erkrankung auftreten. Zudem gehen anamnestische Hinweise auf Schlaganfälle in die Bewertung ein, auch wenn keine Läsionen in den bildgebenden Verfahren zu erkennen sind. Des Weiteren tragen zum HIS der Risikofaktor Bluthochdruck, emotionale Inkontinenz und schrittweise Verschlechterung bei, die in den NINCDS/ADRDA-Kriterien nicht berücksichtigt werden oder zumindest nicht automatisch die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Krankheit verneinen. Durch das gesetzte Limit im Hachinski Ischämie Score wurden somit aus der Studie von Schneider et al. Patienten wegen möglicher cerebrovaskulärer Erkrankung ausgeschlossen, die für die zulassungsrelevanten Studien mit Cholinesterasehemmern akzeptiert worden wären.

- *Weitergehender Ausschluss von Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen als in Studien mit Cholinesterasehemmern:* In den Publikationen der zulassungsrelevanten Studien mit Cholinesterasehemmern werden neuropsychiatrische Symptome entweder nicht als Ausschlussgrund erwähnt<sup>16,17,18,19</sup> oder es werden nur "active major psychiatric disorders"<sup>20</sup>, "clinically significant"<sup>21</sup>/important<sup>22</sup> psychiatric conditions" definitiv ausgeschlossen. Gewisse Einschränkungen ergeben sich zum Teil durch den Ausschluss von Antidepressiva und Neuroleptika<sup>14,16</sup> bzw. von psychotropen Medikamenten<sup>18,19</sup>, wobei allerdings bei Bedarf Chloralhydrat<sup>18</sup> bzw. kurzwirksame Benzodiazepine, Chloralhydrat und Haloperidol in niedrigen Dosierungen<sup>19</sup> erlaubt waren. Aus der Studie von Schneider et al. wurden hingegen nicht nur Patienten mit aktiven psychiatrischen Krankheitsbildern ausgeschlossen, sondern auch solche, die innerhalb des letzten Jahres ein psychiatrisches Krankheitsbild aufgewiesen hatten oder die bereits mehr als eine depressive Episode erlitten hatten. Bei Vorliegen depressiver Symptome auf subsyndromaler Ebene galt nicht allein die klinische Beurteilung der Relevanz, es wurden zudem enge Grenzen nach dem Hamilton-Depressions-Score gesetzt.

Die gravierendste Einschränkung ergibt sich für die Studie von Schneider et al. aus dem Verbot jeglicher kontinuierlicher psychotroper Begleitmedikation. Als *gelegentliche* psychotrope Begleitmedikation waren nur Chloralhydrat, Lorazepam, Zolpidem, jeweils in niedriger Dosierung, und Baldrianextrakt erlaubt, jedoch ausschließlich zur Behandlung von Schlafstörungen. Damit wurden alle Patienten ausgeschlossen, die regelmäßig Psychopharmaka benötigten, sei es auch nur zum Schlafen, oder die gelegentlich wegen Unruhe oder Angst Tranquilizer, Anxiolytika oder niedrig potente Neuroleptika erhielten. Um sicherzustellen, dass nicht Psychopharmaka kurzfristig abgesetzt werden, um Patienten in die Studie einschließen zu können, wegen erneut auftretender Symptomatik jedoch die Psychopharmakabehandlung später prüfplanwidrig wieder aufgenommen werden musste, war ferner bestimmt, dass die Patienten bereits *mindestens drei Monate* lang vor Einschluss in die Studie keine Psychopharmaka erhalten haben durften. Die Patienten mussten sich also in einem stabilen psychischen Status befinden.

Diesbezüglich bitten wir um Korrektur der Information zum Absetzen von nicht erlaubten Medikamenten in Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien. Es trifft nur für Antidemantiva zu, dass sie 6 Wochen vor Einschluss in die Studie abgesetzt werden mussten. Andere Medikamente, insbesondere alle Psychopharmaka, durften während der letzten 3 Monate vor Einschluss nicht genommen werden. Dies war eines der Kriterien, das strenger gefasst war als in anderen Studien und das zum ziemlich rigorosen Ausschluss von Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen führte.

Neuropsychiatrische Symptome (auch als "behavioural and psychological symptoms of dementia", BPSD, bezeichnet) sind bei Demenz regelhaft zusätzlich zu den für die Diagnose obligatorischen kognitiven Störungen anzutreffen. In einer großen Querschnittsstudie wiesen 75 % der Demenzpatienten mindestens ein neuropsychiatrisches Symptom auf, bei 55 % der Patienten waren zwei oder mehr Symptome festzustellen<sup>23</sup>. Seit Erkrankungsbeginn hatten 80 % der Patienten mindestens ein neuropsychiatrisches Symptom entwickelt. Ähnlich hohe Prävalenzen wurden aus zwei weiteren bevölkerungsbasierten Studien berichtet<sup>24,25</sup>. Dabei erwiesen sich neuropsychiatrische Symptome nicht als Komplikationen bei fortgeschrittener Demenz, sondern sie sind typischerweise bereits von Beginn an vorhanden<sup>23,24,25</sup>. Sie sollten deshalb nach Auffassung von Experten zu den Kernsymptomen der Demenz gerechnet werden<sup>23,26</sup>.

In einer Reihe von Studien wurde festgestellt, dass Alzheimer-Patienten mit

neuropsychiatrischen Symptomen eine schnellere Progredienz der Erkrankung aufweisen als Patienten ohne solche Symptome<sup>27,28,29,30,31,32,33</sup>. Der weitgehende Ausschluss solcher Patienten musste daher zu einer Stichprobe von Patienten führen, die sich ohne wirksame Behandlung, also unter Placebo, im Studienverlauf weniger verschlechterten als dies bei repräsentativer Auswahl der Fall gewesen wäre. Dass Patienten mit mittelschwerer Demenz, wie sie in der Studie von Schneider et al. die Mehrheit darstellten, sich unter Behandlung mit EGb 761<sup>®</sup> eher im Verlauf stabilisieren als wesentlich verbessern, zeigten die Befunde von Le Bars et al.<sup>9</sup>. Dass sich solche Patienten jedoch unter Placebo im Verlauf von 26 Wochen nicht verschlechterten, ist ein Befund, der sich sowohl von den Befunden aus Studien im naturalistischen Setting<sup>12</sup> als auch solchen aus klinischen Prüfungen an weniger streng selektierten Stichproben<sup>14,16,17,18,20,21,22</sup> wesentlich unterscheidet. Somit besteht ein direkter Zusammenhang zwischen übertriebener Selektion der Stichprobe, daraus resultierender mangelnder externer Validität und Studienergebnis.

- *Eingeschränkte Grundgesamtheit nach Zulassung von Cholinesterasehemmern:* Während die zulassungsrelevanten Studien mit Cholinesterasehemmern – überwiegend in den USA – durchgeführt wurden, waren dort keine Arzneimittel zur Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassen. Nachdem erste ermutigende Ergebnisse mit Tacrin vorlagen, wurden große Hoffnungen in die Cholinesterasehemmer gesetzt und in Laien- und Fachpresse verbreitet<sup>34,35</sup>. Es ist davon auszugehen, dass unter diesen Voraussetzungen Ärzte und Angehörige gerade solche Patienten, bei denen sie eine schnelle Krankheitsprogredienz wahrnehmen, gerne in die klinischen Studien einschlossen, da dies als einzige Möglichkeit gesehen wurde, den Patienten eine als wirksam vermutete Behandlung angedeihen zu lassen. Die Situation änderte sich wenig nach der Zulassung von Tacrin, da diese Substanz nur von wenigen Patienten in wirksamer Dosis vertragen wurde. Nachdem jedoch auch Donepezil als wesentlich besser verträglicher und nachgewiesenermaßen wirksamer Cholinesterasehemmer zugelassen und am Markt verfügbar war, entwickelte sich die Behandlung mit einer Substanz aus dieser Wirkstoffgruppe in den USA sehr schnell zum Standard bei Alzheimer Demenz. Zur Rekrutierung für die Studie von Schneider et al. stand daher nur noch eine reduzierte Grundgesamtheit von Alzheimer-Patienten zur Verfügung, nämlich die Patienten, die aus nicht nachvollziehbaren Gründen nicht mit einem Cholinesterasehemmer behandelt wurden. Folglich ist davon auszugehen, dass diese Patienten aus einer eingeschränkten Grundgesamtheit rekrutiert wurden, die sich von der Gesamtheit der Alzheimer-Patienten unterschieden, die für die früheren Studien mit Cholinesterasehemmern zur Verfügung stand, so dass das Studienkollektiv als weniger repräsentativ anzusehen ist. Insbesondere dürften Ärzte und Angehörige kaum willens gewesen sein, Patienten mit sichtlich schneller Krankheitsprogredienz in eine 26-wöchige placebokontrollierte Studie einzuschließen, anstatt ihnen ein nachgewiesenermaßen wirksames, zugelassenes Medikament zu verordnen. Diese krasse Veränderung des therapeutischen Umfelds durch die Zulassung von Cholinesterasehemmern dürfte folglich erheblich dazu beigetragen haben, dass in die Studie von Schneider et al. ein besonders wenig repräsentatives Kollektiv von Patienten mit außerordentlich stabilem Krankheitsbild eingeschlossen wurde. (Diese Kritik trifft hingegen nicht auf die später durchgeführte Studie von Napryeyenko et al.<sup>1</sup> zu, da in der Ukraine zwar Cholinesterasehemmer zugelassen sind, jedoch aus wirtschaftlichen Gründen den meisten Patienten nicht zur Verfügung stehen.)

**FAZIT zu 2.3: Die Studie Schneider et al. wird von den Autoren als inkonklusiv hinsichtlich der Wirksamkeitsbewertung eingeordnet. Die fehlende Repräsentativität der eingeschlossenen Patientenpopulation mit weitgehender Selektion von Patienten ohne oder mit nur minimaler nicht-kognitiver Psychopathologie ist umfänglich dargelegt. Eine unreflektierte Einbeziehung der Daten von Schneider et al. in eine globale Wirksamkeitsanalyse zu Ginkgo-Extrakt bei Alzheimer Demenz wird diesen Studienbesonderheiten nicht gerecht.**

#### Studie von Mazza et al.<sup>36</sup>

- Zu dieser Studie ist anzumerken, dass die Autoren zwar mehrmals das Prüfmedikament als EGb 761<sup>®</sup> bezeichnen, Angaben zur Zusammensetzung und Herkunft des Präparates jedoch fehlen. Die im Abstract erwähnte Produktbezeichnung "Flavogin" weist darauf hin, dass es sich

nicht um EGb 761<sup>®</sup>, sondern um ein in Deutschland nicht zugelassenes Kombinationspräparat handeln könnte. Schwabe war nicht Sponsor der Studie. Die Studie wurde in Italien durchgeführt, dort ist unter "Flavogin" ein Produkt im Handel, das auf der Website des Vertreibers als "Supplement" bezeichnet ist.

**FAZIT zu 2.4: Die Untersuchung von Mazza et al. entspricht nicht den wissenschaftlichen Rahmenkriterien des Untersuchungsauftrags des G-BA zur Nutzenbewertung von Ginkgo-haltigen Präparaten. Die Heranziehung der Studie für Meta-Analysen über die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ginkgo-Extrakt ist nicht sachgerecht.**

### 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

#### 3.1. Beschränkung auf wenige ausgewählte Studien bei der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit

- Auch wenn nach den festgelegten Kriterien nur wenige Studien in die Bewertung des Wirksamkeitsaspektes des therapeutischen Nutzens einbezogen werden, kann für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit nicht die gleiche Einschränkung gelten. Zur Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit sind prinzipiell alle Studien geeignet, in die Patienten einbezogen wurden, die sich nach Alter, Risikofaktoren und Komorbidität nicht wesentlich von den Patienten unterscheiden, für die der therapeutische Nutzen der Behandlung beurteilt werden soll. Insofern sollten alle an geeigneten Patienten durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien, alle offenen und nicht-kontrollierten Studien sowie Anwendungsbeobachtungen berücksichtigt werden. Die Reviewer der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group bezogen im Jahre 2003 bereits 23 Studien mit EGb 761<sup>®</sup> in die Sicherheitsevaluation ein, obwohl auch sie bereits eine Vorselektion betrieben. Zwischenzeitlich wurde neben der hier berücksichtigten randomisierten kontrollierten Studie von Schneider<sup>10</sup> auch eine größere Kohortenstudie publiziert<sup>37</sup>, in der Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit erhoben wurden.
- Zu der unter Punkt 1.4 thematisierten Frage, ob Ginkgo-Extrakte möglicherweise Blutungen auslösen oder die Wirkungen von Antikoagulantien und/oder Thrombozytenaggregationshemmern verstärken könnten, liegen für den Spezialextrakt EGb 761<sup>®</sup> mehrere publizierte Untersuchungen vor, die keinen Einfluss auf Blutgerinnung oder Plättchenfunktion erkennen lassen, ebensowenig Anhaltspunkte für eine Verstärkung der Wirkung von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern. Bal dit Sollier et al.<sup>38</sup> untersuchten in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie an 32 Probanden den Einfluss von EGb 761<sup>®</sup> in Dosierungen bis 480 mg/die auf Blutungszeit, Blutverlust, Thrombinbildung und Fibrinolyse, Plättchenaggregation und Plättchen-Rezeptorbindung, ohne klinisch relevante dosisabhängige Effekte zu finden. Köhler et al.<sup>39</sup> und Wolf<sup>40</sup> untersuchten die Blutungszeit und zahlreiche Kennwerte der Blutgerinnung und Plättchenfunktion im Vergleich zwischen EGb 761<sup>®</sup> und Placebo sowie im Vergleich zwischen Acetylsalicylsäure in Kombination mit EGb 761<sup>®</sup> und in Kombination mit Placebo. Sie konnten weder für EGb 761<sup>®</sup> allein einen statistisch signifikanten und zugleich klinisch relevanten Einfluss auf Blutungszeit, Gerinnung und Plättchenfunktion finden, noch ergab sich ein Hinweis auf eine Verstärkung der plättchenaggregationshemmenden Wirkung von Acetylsalicylsäure. Eine breite Übersicht über Befunde zu diesem Thema wurde von W. Juretzek publiziert<sup>41</sup>, ferner liegt ein systematischer Review von J. Savovic vor<sup>42</sup>, der bekräftigt, dass es keine Evidenz für einen Einfluss von EGb 761<sup>®</sup> auf Gerinnung oder Plättchenfunktion gibt. Darin noch nicht enthalten ist die randomisierte Cross-over-Studie von Jiang et al., in der weder eine pharmakokinetische noch eine pharmakodynamische Interaktion von EGb 761<sup>®</sup> mit Warfarin festgestellt werden konnte<sup>43</sup>. In einem systematischen Review der Einzelfallberichte kommt auch Ernst zu dem Schluss, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen den beobachteten Blutungen und Behandlung mit einem Ginkgo-Präparat nach der Datenlage unwahrscheinlich ist<sup>44</sup>. Wir fänden es sinnvoll, diese Informationen in die Diskussion der Sicherheit und Verträglichkeit einfließen zu lassen.
- Ebenso erscheint uns das Ergebnis einer umfangreichen datenbankbasierten Sicherheitsanalyse beachtenswert. Für die in der Datenbank registrierten 320.644 ambulanten Patienten, für die zwischen Juli 1999 und Juni 2002 Behandlungsdaten erfasst worden waren, berechneten Gaus et al.<sup>45</sup> die Prävalenz von Blutungen. Dabei stellten sie fest, dass das Risiko einer Blutung durchschnittlich 2,8 pro 100 Beobachtungsjahre betrug, bei Älteren mehr, bei Jüngeren weniger. Für die 281.795 Patienten, für die sowohl medikationsfreie Zeiten als auch Zeiten mit medikamentöser Behandlung dokumentiert waren, wurde die Prävalenz von Blutungen während medikationsfreier Zeiten verglichen mit der Prävalenz von Blutungen während Zeiten mit

Medikamenteneinnahme. Eine Subpopulation von 20.087 Patienten hatte Antidementiva eingenommen, davon 13.093 Patienten Ginkgo-Produkte, davon wiederum 9.794 Patienten EGb 761<sup>®</sup>. Unter Glutamatmodulatoren (Memantine) war die Blutungszahl 6,23 pro 100 Medikationsjahre mit Therapie versus 4,63 pro 100 Jahre ohne das jeweilige Medikament. Dies ist ein Hinweis auf eine erhöhte Blutungsgefahr bei diesen Substanzen. Ähnlich war es bei Cholinesterase-Inhibitoren (Galantamin, Rivastigmin, Donepezil). Bei EGb 761<sup>®</sup> war die Blutungsfrequenz mit einem relativen Risiko von 0,99 völlig unauffällig (3,05 pro 100 Medikationsjahre im Vergleich zu 3,07 bei den gleichen Patienten in der Zeit, in der sie kein EGb 761<sup>®</sup> einnahmen). Bei Komedikation mit einer gerinnungsaktiven Substanz, wie z. B. ASS oder Phenprocoumon, lag die tatsächliche Prävalenz während gleichzeitiger Behandlung mit Ginkgoextrakt EGb 761<sup>®</sup> und ASS bei 0,86 bzw. während EGb 761<sup>®</sup> in Kombination mit Phenprocoumon bei 0,69, d.h. geringer als aufgrund der Werte für die einzelnen Substanzen zu erwarten war.

Wir schlagen daher die Heranziehung dieser Studie vor, die wichtige Informationen zur Abklärung eines potenziellen Risikos einer Ginkgo-Medikation beiträgt. Außerdem liefert die Untersuchung vergleichende Daten zur Verträglichkeit von anderen Antidementiva, da eine vergleichende Bewertung des Nutzens der Antidementiva auch von einer vergleichenden Bewertung der Verträglichkeit begleitet werden muss. Genau zu dieser Fragestellung liefert mit Blick auf eine mögliche, beispielhaft herangezogene Risikosituation die Untersuchung von Gaus et al. einen wertvollen Beitrag.

**FAZIT zu 3.1: Die alleinige Selektion von einzelnen RCT, die zur Wirksamkeitsbewertung herangezogen werden, ist für die Betrachtung der Verträglichkeit unzureichend – zumal bei der Behandlung mit Ginkgo-Extrakt Nebenwirkungen selten oder sehr selten auftreten. Die Anwendung einer wissenschaftlich weit genug greifenden Selektion von Erkenntnismaterial ist für die Analyse der Verträglichkeit unverzichtbar.**

### 3.2. Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Schweregrad der Demenz

Anhand der Daten aus den Studien von Le Bars et al.<sup>9</sup> und zweier weiterer Studien<sup>46</sup> wurde der Frage nachgegangen, ob EGb 761<sup>®</sup> bei leichter bis sehr leichter Demenz einerseits und mittelschwerer (bis schwerer) Demenz andererseits unterschiedlich wirksam ist. Diese Analysen fanden eine Überlegenheit von EGb 761<sup>®</sup> gegenüber Placebo sowohl bei den leichteren als auch den höheren Schweregraden, wobei die Verum-Placebo-Differenzen bei den letzteren tendentiell größer waren. Die Studie von van Dongen<sup>47,48</sup> wurde zu recht aus der Bewertung ausgeschlossen, hat sich doch die Einschlussdiagnose Aging-Associated Memory Impairment (AAMI) inzwischen als ungeeignet erwiesen. Für den kleinen Anteil an sogenannten Demenzpatienten wurde nicht nur keine Differentialdiagnose gestellt, auch die Demenzdiagnose wurde nicht lege artis gestellt, außerdem waren die Ziel- und Begleitgrößen zum Teil für die Beurteilung eines Großteils der eingeschlossenen Patienten nicht geeignet. Aus dieser Studie können folglich keine Schlüsse bezüglich einer möglicherweise differentiellen Wirksamkeit nach Demenzstadien gezogen werden. Inwieweit die Ergebnisse der Studie von Schneider et al. durch Besonderheiten der Stichprobenauswahl und des therapeutischen Umfeldes beeinflusst wurden, wurde oben diskutiert. Der Schweregrad der Erkrankung dürfte dabei kaum eine Rolle gespielt haben. Eher ist ungewöhnlich, dass die Patienten der Placebogruppe sich trotz des beachtlichen Ausgangsschweregrades der Erkrankung im Laufe von 26 Wochen praktisch nicht verschlechterten. Die daraus abzuleitende Einordnung der Studie, die für den Großteil der ambulanten und klinischen Patienten nicht repräsentativ ist, wurde bereits erläutert. Eine Einbeziehung in die allgemeine Nutzenbewertung gemäß Auftrag des G-BA scheint daher nur sehr bedingt oder gar nicht möglich bzw. sinnvoll.

### 3.3. Reliabilität des GERRI

Zur Reliabilität des GERRI (s. Anhang E) wäre anzumerken, dass die Inter-Rater-Reliabilität und die interne Konsistenz geprüft wurden<sup>49</sup> und in einem akzeptablen Bereich lagen. Die Prüfung der Test-Retest-Reliabilität ist grundsätzlich problematisch bei Patienten mit einer progredienten Erkrankung, bei der sich langfristig die Symptomatik zwangsläufig verschlechtert, kurzfristig aber im Alltagsverhalten gerade für die Angehörigen deutlich erkennbare Zustandsschwankungen auftreten.

- <sup>1</sup> Napryeyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. *Arzneimittel-Forschung / Drug Research* 2007;57:4-11.
- <sup>2</sup> Yancheva S, Ihi R, Schlaefke S, Hoerr R, for the GINDON Study Group. Ginkgo biloba Extract EGb 761<sup>®</sup>, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind trial. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2006;27:S17.
- <sup>3</sup> Kanowski S, Herrmann W M, Stephan K, Wierich W, Hörr R. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996;29:47-56.
- <sup>4</sup> Kanowski S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb 761<sup>®</sup> in dementia: Intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:297-303.
- <sup>5</sup> Benkert O et al. Empfehlungen zum Wirksamkeitsnachweis von Nootropika im Indikationsbereich "Demenz" (Phase III). Gemeinsames Papier der das Bundesgesundheitsamt beratenden Zulassungskommission für neue Stoffe (Kommission A) und der Aufbereitungskommission "Neurologie, Psychiatrie" (Kommission B 3). *Bundesgesundheitsblatt* 1991;34(7):342-350.
- <sup>6</sup> Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of antedementia drugs. First Draft. Rockville: US Food and Drug Administration, 1990.
- <sup>7</sup> Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF, for the North American EGb Study Group. A placebo-controlled, double-blind randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *Journal of the American Medical Association* 1997;278:1327-1332.
- <sup>8</sup> Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2000;11:230-237.
- <sup>9</sup> Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hoerr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002;45:19-26.
- <sup>10</sup> Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Current Alzheimer Research* 2005;2:541-551.
- <sup>11</sup> Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1960;23:56-62.
- <sup>12</sup> Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:390-396.
- <sup>13</sup> Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer's disease clinic patients for clinical trials. *Journal of the American Geriatrics Society* 1997;45:923-928.
- <sup>14</sup> Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS and Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association* 1994;271:985-991.
- <sup>15</sup> Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of Ischemic Score in differentiation of dementias. *Annals of Neurology* 1980;7:486-488.
- <sup>16</sup> Rogers SI, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136-145.
- <sup>17</sup> Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease – Results from a multinational trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1999;10:237-244.
- <sup>18</sup> Corey-Bloom J, Anand R and Veach J for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology* 1998;1:55-65.
- <sup>19</sup> Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *British Medical Journal* 1999;318:633-640.
- <sup>20</sup> Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, and the Galantamine USA-1 Study Group. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-2268.
- <sup>21</sup> Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
- <sup>22</sup> Wilcock GK, Lilienfeld S and Gaens E on behalf of the Galantamine International-1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *British Medical Journal* 2000;321:1445-1449.
- <sup>23</sup> Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky ST. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. Results from the Cardiovascular Health Study. *Journal of the American Medical Association* 2002;288:1475-1483.
- <sup>24</sup> Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:708-714.
- <sup>25</sup> Chan DC, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Prevalence and correlates of behavioral and psychiatric symptoms in community-dwelling elders with dementia or mild cognitive impairment: the Memory and Medical Care Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2003;18:174-182.
- <sup>26</sup> Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: Assising psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(suppl 6):S10-S16.
- <sup>27</sup> Drevets WC and Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biological Psychiatry* 1989;25:39-48.
- <sup>28</sup> Burns A, Jacoby R and Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II: Disorders of perception. *British Journal of Psychiatry* 1990;157:76-81.
- <sup>29</sup> Rosen J and Zubenko GS. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 1991;29:224-232.
- <sup>30</sup> Mortimer JA, Ebbitt BE, Jun SP and Finch MD. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992;42:1689-1696.
- <sup>31</sup> Förstl H, Besthorn C, Geiger-Kabisch C, Sattel H and Schreiter-Gasser U. Psychotic features and the course of Alzheimer's disease: relationship to cognitive, electroencephalographic and computerized tomography findings. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1993;87:395-399.

- <sup>32</sup> Stern Y, Albert M, Brandt J, Jacobs DM, Tang MX, Marder K, et al. Utility of extrapyramidal signs and psychosis as predictors of cognitive and functional decline, nursing home admission, and death in Alzheimer's disease: Prospective analyses from the predictors Study. *Neurology* 1994;44:2300-2307.
- <sup>33</sup> Chui HC, Lyness SA, Sobel E and Schneider LS. Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict faster cognitive decline in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology* 1994;51:676-681.
- <sup>34</sup> Kolata G. Drug shows best result in slowing Alzheimer's. *The New York Times National*, November 11, 1992.
- <sup>35</sup> Kurz A, Marquard R, Mösch D. Tacrin: Ein Fortschritt in der Behandlung der Alzheimer-Krankheit. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 1995;28:163-168.
- <sup>36</sup> Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *European Journal of Neurology* 2006;13:981-985.
- <sup>37</sup> Heinen-Kammerer T, Motzkat K, Daniel D, Gertz HJ, Koller M, Lorenz W, Pilartz H, Zimmer B, Habs M, von den Driesch V, Rychlik R. Versorgungssituation von Demenzkranken kann durch Ginkgo biloba verbessert werden. *MMW-Fortschritte der Medizin (Originalien)* 2005;147:127-133.
- <sup>38</sup> Bal dit Sollier C, Caplain H, Drouet L. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb 761 in a controlled study. *Clinical and Laboratory Haematology* 2003;25:251-253.
- <sup>39</sup> Köhler S, Funk P, Kieser M. Influence of a 7-day treatment with Ginkgo biloba special extract EGb 761<sup>®</sup> on bleeding time and coagulation: a randomized placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers. *Fibrinolysis* 2004;15:303-309.
- <sup>40</sup> Wolf HRD. Does ginkgo biloba special extract EGb 761<sup>®</sup> provide additional effects on coagulation and bleeding when added to aspirin (acetylsalicylic acid) 500mg daily? *Drugs in Research and Development* 2006;7:163-172.
- <sup>41</sup> Juretzek W, H.-Kaddour H, Habs M. Blutungsgefahr unter Ginkgo? *Der Hausarzt* 2002;39(19):76-78.
- <sup>42</sup> Savović J, Wider B, Ernst E. Effects of Ginkgo biloba on blood coagulation parameters. A systematic review of randomised clinical trials. *Evidence Based Integrative Medicine* 2005;2(3):167-176.
- <sup>43</sup> Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, Day RO, McLachlan AJ. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;59(4):425-432.
- <sup>44</sup> Ernst E, Canter PH, Thompson Coon J. Does Ginkgo biloba increase the risk of bleeding? A systematic review of case reports. *Perfusion* 2005;18:52-56.
- <sup>45</sup> Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for "risk of bleeding". *Methods of Information in Medicine* 2005;44:697-703.
- <sup>46</sup> Hörr R, Kieser M. Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761<sup>®</sup> - wirksam auch bei ausgeprägter Demenz. *Fortschritte der Medizin (Originalien)* 1998;116:1-4.
- <sup>47</sup> van Dongen MCJM, van Rossum E, Kessels AGH, Sielhorst HJG, Knipschild PG. The efficacy of Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: New results of a randomized clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48:1183-1194.
- <sup>48</sup> van Dongen M, van Rossum E, Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56:367-376.
- <sup>49</sup> Schwartz GE. Development and validation of the Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI). *Psychological Reports* 1983;53:479-488.

## **Zusammenfassung der Stellungnahme zum Auftrag A05-19B Vorbericht „Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“**

Der Vorbericht vom 04.01.2007 zur Untersuchung des Nutzens Ginkgohaltiger Präparate bestätigt in seiner theoriegeleiteten methodenkritischen Evaluation **statistisch abgesicherte Vorteile der Ginkgo-Behandlung: Ginkgo-Patienten können ihren Alltag besser bewältigen als Vergleichspatienten ohne Ginkgo.**

Durch den von der IQWiG-Arbeitsgruppe angewendeten Kriterienkatalog für die Studienbeurteilung wurden allerdings im Gegensatz zu Einschätzungen anderer Wissenschaftler und verschiedener Institutionen mehrere aussagefähige Studien nicht beachtet. Diese Studien hätten wesentliche Aspekte des Therapienutzens noch stärker verdeutlicht. Bereits in der Stellungnahme auf den veröffentlichten Berichtsplan von November 2005 hatten wir und andere Wissenschaftler auf die zu erwartenden Einschränkungen und Fehler für das Gesamtergebnis aufmerksam gemacht, die sich durch die einseitige Such- und Beurteilungsstrategie des Institutes zwangsläufig ergeben.

In ihre Betrachtung bezieht die IQWiG-Arbeitsgruppe eine 2005 publizierte Studie von **Schneider et al.** als besonders relevant ein, obwohl diese Studie **von den Autoren selbst als „inkonklusiv“, d. h. nicht schlüssig zur Beurteilung der Wirksamkeit eingeschätzt wurde.** Gerade auf diese Studie stützt die IQWiG-Arbeitsgruppe das kritische Urteil über die Wirksamkeit von Ginkgo-Extrakt auf die kognitiven Fähigkeiten von Demenzkranken.

**Wir schlagen vor, die Einordnung dieser Studie zu überprüfen, da der Verlauf der Plazebo-Behandlung auf eine Studienpopulation hinweist, die in der klinischen und ambulanten Patientenversorgung nicht relevant ist, weil sie bevorzugt Patienten einbezog, die nahezu frei von psychiatrischen Begleitsymptomen (sogenannten "behavioural and psychological symptoms of dementia", BPSD) waren. Bereits innerhalb der Subgruppen-Analysen aus derselben Studie zeigte EGb 761® bei den Demenz-Patienten mit einer begleitenden psychiatrischen Symptomatik eine Überlegenheit gegenüber dem Plazebo.**

Ferner bildet der vorliegende Vorbericht **nicht den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu Ginkgo-Extrakt ab.** So erwarten wir, dass das IQWiG die **Erkenntnisse aus der neuesten, ebenfalls nach anerkannten internationalen Kriterien durchgeführten Studie mit 400 Demenzpatienten und einer 22-wöchigen Behandlungsphase** in seine Betrachtungen einbezieht. Bisher sind die Ergebnisse dieser neuen wissenschaftlichen Untersuchung nicht berücksichtigt (Napreyenko et al).

**Die neuen Studienergebnisse bestätigen die Wirksamkeit von EGb 761® auf allen Ebenen der Wirksamkeitsbeurteilung** (kognitive Funktion, Aktivitäten des täglich Lebens, klinisches Gesamturteil). Mit dieser weiteren Untersuchung wird sich gerade hinsichtlich der von der IQWiG-Arbeitsgruppe selbst gewählten Kriterien ein besseres Bild zur Relevanz der Therapie mit dem Ginkgo-Extrakt EGb 761® ergeben. Außerdem sind bei dieser Studie gerade die Demenz-Patienten mit begleitender psychiatrischer Symptomatik (BPSD) eingeschlossen worden, die auch die Mehrheit der Demenzpatienten in Praxis und Klinik darstellen.

Hieraus lässt sich **in Bezug auf die Wirksamkeitsbewertung von EGb 761® erkennen:**

**Der gewählte Berichtsplan engt die Datengrundlage auf wenige Studien ein. Dies ist unbefriedigend. Wesentliche Studienergebnisse bleiben so ausgeblendet.**

- 1. Der neueste wissenschaftliche Erkenntnisstand ist derzeit nicht berücksichtigt. Neue Studien müssen in die Nutzenbewertung einfließen.**
- 2. Die fehlende Repräsentativität der Patientenpopulation in der Schneider-Studie ist in der Ergebnisanalyse zu berücksichtigen.**
- 3. Aus der derzeitigen Datenlage ergibt sich eine eindeutige Wirksamkeit für Ginkgoextrakt bei Demenz-Patienten mit BPSD-Symptomatik auf allen Ebenen des Wirksamkeitsnachweises, aber auch Hinweise auf die Wirksamkeit bei Demenz-Patienten ohne BPSD-Symptomatik sind evident.**

Hinsichtlich der Zuordnung der wegen mangelhafter Methodik kritisierten **Studie von Mazza et al. (2006)** machen wir darauf aufmerksam, dass die **Medikation nicht mit dem Extrakt EGb 761<sup>®</sup> erfolgte**. Die Autoren wurden bereits vor mehreren Monaten auf diesen Fehler in ihrer Darstellung aufmerksam gemacht. Laut allgemein zugänglichen Herstellerinformationen von Baif International (Italien) scheint es sich bei dem Prüfmedikament Flavogin<sup>®</sup> um ein "dietary supplement" in Form eines Kombinationspräparates zu handeln, das also sicher nicht Teil des Bewertungsauftrags des G-BA ist.

Hinsichtlich der **Verträglichkeit** werden auf Datenbasis von zur Wirksamkeitsbewertung selektierten RCT nur unzureichend Ergebnisse zur Behandlungssicherheit erfasst. Bei Anwendung einer themengerechten Literaturrecherche und Publikationsaufarbeitung wird die Beurteilung der Verträglichkeit anders lauten als im IQWiG-Vorbericht. **Gerade das Ausblenden wertvoller Anwendungsergebnisse für den Extrakt EGb 761<sup>®</sup> verstellt den Blick auf die eigentliche Situation, bei der wir hier über ein sehr gut verträgliches Antidementivum verfügen.** In der Überarbeitung des Berichtsentwurfes erwarten wir eine wissenschaftlich adäquate Aufarbeitung zur Verträglichkeit von Ginkgoextrakt EGb 761<sup>®</sup> unter Nutzung des dazu verfügbaren Erkenntnismaterials.

In dem Zusammenhang weisen wir auf die ursprüngliche Auftragsstellung an das IQWiG hin, das vom G-BA am 22.02.2005 beauftragt wurde, eine **„Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“** durchzuführen. Nach der Aufteilung des Auftrags auf drei Unteraufträge ging der **Zusatz „auch im Vergleich“ untereinander in die Vorberichte bislang noch nicht ein.** So erwarten wir gerade, dass bei der differenzierenden Nutzenbewertung die **Verträglichkeit in suffizienter Form einbezogen wird.**

Die Analyse des Vorberichtes zeigt eine Reihe von Unstimmigkeiten und offenen Fragen, denen wir mit unserer ausführlichen Stellungnahme (Anlage) nachgehen.

Besonderen Nachhall soll ein Aspekt der Ergebnissituation an dieser Stelle erfahren: **Alle selektierten, zur Wirksamkeitsbewertung herangezogenen Studien wurden mit dem Ginkgo-Extrakt EGb 761<sup>®</sup> des Unternehmens Dr. Willmar Schwabe durchgeführt, was auch bei den neuen Studienergebnissen der Fall ist.** Somit beziehen sich die Aussagen nicht auf ginkgohaltige Präparate allgemein, sondern ausschließlich auf den spezifizierten Extrakt EGb 761<sup>®</sup>.

#### **4.2.11 Universität Witten Herdecke**

**Autoren:**

Prof. Dr. med. Peter Matthiessen

Dr. med. Gudrun Bornhöft

**Adresse:**

Lehrstuhl für Medizintheorie und Komplementärmedizin

Gerhard-Kienle Weg 4

58313 Herdecke

## Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht "Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz" A05-19B

*Peter F. Matthiessen, Gudrun Bornhöft*

*Lehrstuhl für Medizintheorie und Komplementärmedizin der Universität Witten/Herdecke  
(Kontakt: Dr. med. Gudrun Bornhöft, Reußstr.1, 38640 Goslar,  
Email: [gudrun.bornhoeft@uni-wh.de](mailto:gudrun.bornhoeft@uni-wh.de))*

Lieber Herr Prof. Sawicki,

zu Ihrem Vorbericht "Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz" erlauben wir uns einige Anmerkungen zuzusenden. Sie kennen ja unsere prinzipiellen Vorbehalte gegenüber einer Bewertung aufgrund rein intern valider Evaluationskriterien mit ausschließlicher Berücksichtigung von RCTs. Darauf sind wir jetzt nicht näher eingegangen. Zu Ihrer Ginkgo-Bewertung haben wir nun Stellung genommen, weil wir kürzlich eine Neubewertung des Cochrane-Reviews zur Ginkgo-Wirksamkeit bei Demenz von Birks et al. 2002 unter dem Aspekt der externen Validität vorgenommen haben und zu einer etwas unterschiedlichen Bewertung gelangt sind. Das Publikationsmanuskript können wir Ihnen selbstverständlich vertraulich zur Verfügung stellen.

Unsere Anmerkungen entsprechend Ihrer Strukturierung sind nun folgende:

### **Ad 1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Die Studie von Taillandier et al. 1986 erfüllt u.E. ebenfalls die Einschlusskriterien; es müsste zumindest begründet werden, warum sie nicht aufgenommen wurde. Die Studie Rai et al. 1991 ist u.E. zu Unrecht ausgeschlossen, da zwar eine Zwischenauswertung nach 12 Wochen erfolgte, die Gesamtstudiendauer jedoch 24 Wochen betrug. Da Gefäßstenosen ohne weitere Demenzdiagnostik eine Alzheimer-Demenz auch nicht ausschließen und die Unterscheidung zwischen einer AD- und einer vask.-Demenz-Population auch in den anderen Studien schwierig ist, könnte die Aufnahme der Studien von Gräbel 1992 und Augustin 1976 erwogen bzw. ihre Nicht-Aufnahme begründet werden. Weiteres s. ad. 3.

### *Referenzen:*

1. Augustin P: Le Tanakan en gériatrie. Etude clinique et psychométrique chez 189 malades d'hospice. Psychol Med 1976, 8:123-130.
2. Gräbel E. Effect of Ginkgo-biloba extract on mental performance. Double-blind study using computerized measurement conditions in patients with cerebral insufficiency [German]. Fortschr Med 1992,110: 73-76

3. Rai GS, Shovlin C, Wesnes KA. A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract ('tanakan') in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment. *Curr Med Res Opin* 1991,12: 350-355
4. Taillandier J, Ammar A, Rabourdin J, Ribeyre J, Pichon J, Niddam S, Pierart H. Treatment of cerebral aging disorders with Ginkgo biloba extract. A longitudinal multicenter double-blind drug vs. placebo study [Traitement des troubles du vieillissement cerebral par l'extrait de Ginkgo biloba. Etude longitudinale multicentrique a double insu face au placebo]. *Presse Med* 1986,15: 1583-1587

## **Ad 2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien**

In der Bewertung der LeBars-Studie zeigt sich die Diskrepanz zwischen Kriterien der internen Validität (IV) und der externen Validität (EV). Das von IQWiG nach IV-Kriterien bemängelte Vorgehen bei Le Bars et al. 1997 weist durch die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen eine hohe EV auf (vgl. Walach 1994 und Bornhöft et al. 2006). Es ist somit zu hinterfragen, ob Bewertung der und Schlussfolgerungen zu der Le Bars-Studie tatsächlich die geforderte Praxisrelevanz aufweisen. Zur generellen Problematik einer Restriktion auf RCTs siehe u.a. Matthiessen 2004.

### *Referenzen:*

1. Bornhöft G, Maxion-Bergemann S, Wolf U, Kienle GS, Michalsen A, Vollmar HC, Gilbertson S, Matthiessen PF. Checklist for the qualitative evaluation of clinical studies with particular focus on external validity and model validity. *BMC Medical Research Methodology* 2006, 6:56; doi:10.1186/1471-2288-6-56
2. Matthiessen P: Leitlinien in der Onkologie. Contra-Darstellung. *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2004, 36:135-137.
3. Walach H. Das "Change-to-open-label" (COLA)-Design: Anpassung und Veränderung des Parallelgruppen-Blinddesigns für die klinische Forschung. *Z Klin Psychol* 1994, 23(3):213-218.

## **Ad 3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

- ◆ Die unter 2. von uns angeführte unzureichende Praxisrelevanz in der Bewertung der Le Bars-Studie kann auf den gesamten Bericht übertragen werden. Bis auf die Berücksichtigung patientenrelevanter Outcomes wurden ausschließlich Kriterien der internen Validität (IV) zu Selektion und Evaluation der Berichte verwandt. Wie eine Einbeziehung von EV-Kriterien in die Bewertung der Ginkgo-Wirksamkeit bei Demenz erfolgen kann, haben wir in einer kürzlich abgeschlossenen Studie dargelegt, in der wir die im Cochrane-Review von Birks et al. 2002 untersuchten 34 Studien auf ihre externe Validität hin bewerteten: *Bornhöft G, Maxion-Bergemann S, Matthiessen PF. Die Rolle der externen Validität bei der Beurteilung klinischer Studien zur Demenzbehandlung mit Ginkgo-biloba-*

*Extrakten (Z Gerontol Geriatr, accepted for publication)*. Das Manuskript kann auf Wunsch vertraulich zur Verfügung gestellt werden.

- ◆ Weitere Kritikpunkte, die wahrscheinlich bereits bei Stellungnahmen zur Cholinesterase-Studie genannt wurden, betreffen Aussagen zur Population und das Einschlusskriterium der Studiendauer, die bei der Bewertung der Ginkgo-Wirksamkeit jedoch eine noch größere Rolle spielen dürften.
  - Population: Es sollte sowohl im Titel des Berichts als auch in Diskussion und Fazit klar sein, dass nicht unterschieden werden kann, ob sich die Aussagen auf Demenzen vom Alzheimer-Typ, auf vaskuläre Demenzen oder auf Mischformen beziehen. (Zur Diskrepanz zwischen idealer und praktischer Subtypisierung bzw. zur Demenzdiagnostik allgemein siehe: Hachinski 1975 und Burkhard & Lehl 1991 bzw. Erkinjuntti et al. 1997). Dies wurde in der Einleitung des IQWiG-Vorberichts zwar andeutungsweise problematisiert, jedoch nicht konsequent in der Bewertung umgesetzt.
  - Studiendauer: Entscheidung und Begründung des Einschlusskriteriums: Studiendauer  $\geq$  16 Wochen erscheinen nicht adäquat. Wörtlich heißt es auf S. 12: "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 [43]. Von der EMEA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [42]. 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." Tatsache ist, dass man nun keiner der Empfehlungen gerecht wurde: Für EMEA ist der Beobachtungszeitraum immer noch zu kurz und für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft werden nun mindestens 14 Studien (s.u.), die nach ihren Kriterien für die Beurteilung relevant wären, von einer Bewertung ausgeschlossen. Wenn die Arzneimittelkommission 12 Wochen für ausreichend erachtet, ist es naheliegend, dass viele Studien aus Kosten- und Compliance-Gründen auch nur auf 12 Wochen ausgerichtet sind. Davon auszugehen, dass eine Medikation, die nach 12 Wochen wirksam war, 4 Wochen später nicht mehr wirkt, ist nicht zwingend. Somit ist es dringend zu empfehlen, die 12-wöchigen Studien zumindest in ihrem Ergebnis (Wirksamkeit und Verträglichkeit) darzustellen.
- ◆ Eine quantitative Analyse empfiehlt sich nicht, da ohnehin der Verdacht nahe liegt, dass die Studien und Outcome-Parameter zu heterogen sind, um die Berechnung eines combined effect value zu rechtfertigen ("It's important to remember that whatever statistical model you choose, you have to be confident that clinical and methodological diversity is not so great that we should not be combining studies at all." <http://www.cochrane-net.org/openlearning/HTML/mod13-4.htm> - Cochrane "Lehrbuch"-Zitat).

Weiterhin finden sich noch einige weniger bedeutende Ungenauigkeiten.

### Referenzen:

1. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2002, CD003120
2. Burkhard G, Lehrl S. Verhältnis von Demenzen vom Multiinfarkt- und vom Alzheimer Typ in ärztlichen Praxen. Munch med Wochenschr 1991,133: S38-43
3. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. N Engl J Med 1997,337: 1667-1674
4. Hachinski V. Cerebral Blood Flow in Dementia. Arch Neurol 1975,32: 632-637

14 Studien [1-14] > 12 Wochen Dauer mit zerebraler Insuffizienz als Einschlusskriterium:

1. Brüchert E, Heinrich S, Ruf-Kohler P: Wirksamkeit von LI 1370 bei älteren Patienten mit Hirnleistungsschwäche. Multizentrische Doppelblindstudie des Fachverbandes Deutsche Allgemeinärzte. Munch Med Wochenschr 1991, 133:S9-S14.
2. Halama P: Judgement of well-being and psychometric tests in patients from a neurological practice treated with Ginkgo [Befindlichkeitsbeurteilung und Psychometrietestung der Ginkgo-biloba-Wirkung bei Patienten einer Neurologischen Fachpraxis]. Munch med Wochenschr 1991, 133(Suppl1):S19-S22.
3. Hofferberth B: The efficacy of EGb 761 in patients with senile dementia of the Alzheimer type, a double-blind, placebo-controlled study on different levels of investigation. Human Psychopharmacology 1994, 9(3):215-222.
4. Israel L, Dell'Accio E, Martin G, Hugonot R: Extrait de ginkgo biloba et exercices d'entrainement de la memoire. Evaluation comparative chez des personnes agees ambulatoires. Psychol Med 1987, 19:1431-1439.
5. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frolich L: Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. J Psychiatr Res 1997, 31 (6):645-655.
6. Moreau P: Un nouveau stimulant circulatoire cerebral. Nouv Presse Med 1975, 4:2401-2402.
7. Oswald W, Hörr R, Oswald B, Steger W, Sappa J: Increase of fluid cognitive factors with Ginkgo biloba special extract EGb 761 (R) in elderly patients with mild to moderate organic brain syndrome [Zur Verbesserung fluider, kognitiver Leistungen mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761(R) bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Hirnleistungsstörungen im Alter]. Zeitschrift fuer Gerontopsychologie und Psychiatrie 1997, 10(3):133-146.
8. Pidoux B, Bastien C, Niddam S: Clinical and quantitative EEG double-blind study of Ginkgo biloba extract (GBE). J Cerebral Blood Flow and Metab 1983, 3(Suppl1):S556-S557.
9. Schmidt U, Rabinovici K, Lande S: Effect of a Ginkgo biloba Special Extract on well-being in cerebral insufficiency. [Einfluss eines Ginkgo-Spezialextraktes auf die Befindlichkeit bei zerebraler Insuffizienz]. Munch Med Wochenschr 1991, 133(Suppl1):S15-S18.

10. Vesper J, Hansgen K: Efficacy of Ginkgo biloba in 90 outpatients with cerebral insufficiency caused by old age. Results of a placebocontrolled double-blind trial. Phytomedicine 1994, 1:9-16.
11. Vorberg G, Schenk N, Schmidt U: Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-Extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz. Herz + Gefäße 1989, 9(7):396-401.
12. Weitbrecht W, Jansen W: Double blind and comparative (Ginkgo biloba versus placebo) therapeutic study in geriatric patients with primary degenerative dementia - a preliminary evaluation. In: Effects of Ginkgo Biloba Extract on Organic Cerebral Impairment. Edited by Agnoli A, Rapin J, Scapagnini V, Weitbrecht W. Montrouge: John Libby Eurotext Ltd; 1985: 91-99.
13. Wesnes K, Simmons D, Rook M, Simpson P: A double-blind placebo-controlled trial of Tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment in the elderly. Hum Psychopharmacol 1987, 2(3):159-169.
14. Winther K, Randlov C, Rein E, Mehlsen J: Effects of Ginkgo biloba extract on cognitive function and blood pressure in elderly subjects. Curr Ther Res 1998, 59(12):881-888.

Soweit unsere Anmerkungen.

Für heute verbleiben wir  
mit freundlichen Grüßen

Bad Segeberg 26-01-07



Peter F. Matthiessen

Goslar 26-01-07



Gudrun Bornhöft

### **4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen**

#### **4.3.1 Prof. Dr. Wilhelm Gaus**

**Adresse:**

Universität Ulm

Institut für Biometrie

Schwabstr. 13

89070 Ulm



**Prof. Dr. Wilhelm Gaus**

**Universität Ulm | Institut für Biometrie**

Prof. Dr. Wilhelm Gaus | Universität Ulm  
Institut für Biometrie | D-89070 Ulm

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

D-89075 U l m  
Schwabstraße 13

Telefon: (0731) 50-26891

Telefax: (0731) 50-26902

e-mail: wilhelm.gaus@uni-ulm.de

22. Januar 2007

**Ihr Vorbericht „Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“  
vom 27.12.2006, Ihre Auftragsnummer A05-19B**

**Wissenschaftliche Stellungnahme zur Beurteilung der Verträglichkeit**

**Literatur:**

Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M:

Identification of adverse drug reactions by evaluating of a prescription database, demonstrated for „risk of bleeding“.

Methods of Information in Medicine 2005; 44, p.697-703

In Ihrem oben genannten Vorbericht wurden 4 kontrollierte und randomisierte klinische Studien selektiert, bewertet und Meta-Analysen zugeführt, z.B. einer Meta-Analyse zur Beurteilung der Verträglichkeit (Kapitel 5.3.7 und Abbildung 4 Seite 50). Die Ein- und Ausschlusskriterien für die zu berücksichtigenden Studien sind in Kapitel 4.1.6 (Seite 13) Ihres Vorberichts genannt, z.B. (E = Einschlusskriterium):

E3 Zielgrößen, wie in 4.1.3 formuliert. Dort sind genannt Aktivitäten des täglichen Lebens, kognitive Leistungsfähigkeit, krankheitsbezogene Lebensqualität usw. und schließlich Mortalität und therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse.

E4 Randomisierte kontrollierte Studien (RCT).

Ob diese Selektionskriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit zweckmäßig sind, lasse ich dahingestellt. Für die Beurteilung der Verträglichkeit sind diese Kriterien viel zu eng. Das Einschlusskriterium E3 ist unglücklich, weil nur Studien selektiert wurden, die alle genannten Zielgrößen enthalten. Für die Beurteilung der Verträglichkeit ist sind aber alle Zielgrößen zur Wirksamkeit entbehrlich.

Ebenso ist das Einschlusskriterium E4 „Randomisierte kontrollierte Studien (CRT)“ zur Beurteilung der Verträglichkeit viel zu einschränkend. Bei CRTs zeigen sich wegen der dort üblichen Fallzahlen seltenere unerwünschte Wirkungen nur gelegentlich.

Am Ende des Kapitels „5.3.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse“ kommen Sie zu dem Schluss „Insgesamt liefern die Daten keinen eindeutigen Hinweis auf einen schädlichen Effekt durch Ginkgo biloba, allerdings erscheinen für fundierte Aussagen die Fallzahlen zu gering.....“ (Seite 47). Diese Aussage entsteht durch Ihre an der Wirksamkeit orientierten Selektionskriterien und ist nicht haltbar.

Während zur Beurteilung der Wirksamkeit das beste Studiendesign das CRT ist, gibt es für die Beurteilung der Verträglichkeit kein eindeutig bestes Studiendesign. Eine zusammenfassende Darstellung, welche Vor- und Nachteile die einzelnen Studientypen für das Erkennen unerwünschter Arzneimittelwirkungen haben, ist in Abschnitt 1 der oben genannten Publikation enthalten.

Die Kriterien zur Literaturselektion sind Bestandteil einer Meta-Analyse, deshalb sind für eine Meta-Analyse zur Wirksamkeit und für eine Meta-Analyse zur Verträglichkeit unterschiedliche Literaturselektionskriterien notwendig. Eine Meta-Analyse zur Beurteilung der Verträglichkeit muss möglichst viele strukturiert erhobene Daten einschließen, z.B. auch Fall-Kontroll-Studien, eine Meta-Analyse zur Wirksamkeit dagegen nicht. Die Literaturrecherche zur Beurteilung der Wirksamkeit und die Literaturrecherche zur Beurteilung der Verträglichkeit können so aufgebaut sein, dass die Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit eine Teilmenge der Studien zur Beurteilung der Verträglichkeit sind.

**Ich empfehle Ihnen, für die Beurteilung der Wirksamkeit und für die Beurteilung der Verträglichkeit getrennte Literaturrecherchen mit unterschiedlichen Selektionskriterien durchzuführen.**

Der eingangs genannte Aufsatz beschreibt nicht nur eine Methode zum Erkennen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, er ist auch für die Beurteilung der Verträglichkeit von Ginkgo relevant. **In dem Aufsatz wird aufgezeigt, dass bei Einnahme von Ginkgo kein nennenswertes Blutungsrisiko besteht, wohl aber bei anderen Antidementiva.** Dies sollten Sie bei der Erstellung des Abschlussberichts berücksichtigen.

Für Rückfragen und für das weitere Verfahren bin ich gerne verfügbar.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Wilhelm Gaus

### **4.3.2 Dr. Brigitte Grass-Kapanke**

**Adresse:**

Lerchenweg 20  
40822 Mettmann

## **Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG (Vorläufige Nutzenbewertung, Auftrag A05/19-B) Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz**

Dr. Brigitte Grass-Kapanke

- Die Ausschlusskriterien für die Studiena Auswahl setzen eine Mindestdauer von 16 Wochen fest. Die Willkürlichkeit dieser Festlegung wurde bereits anlässlich der Anhörung zu den Acetylcholinesterasehemmern diskutiert. Bei einer kürzeren Studiendauer sind nicht etwa die Ergebnisse von geringerer Qualität. Eher ist anzunehmen, dass Wirksamkeitsnachweise für die Kognition schwerer nachzuweisen sind, da bekannter weise zu Beginn einer Studie auch die Placebogruppe häufig Verbesserungen zeigt.
- Im Vorbericht wird dargestellt, dass es die Verwendung der Begriffe „Randomisierung“ und „Verblindung“ ohne ausführliche Schilderung der Vorgehensweise zu Abzügen in der Studienbewertung führte. Hierzu ist anzumerken, dass diese Prozeduren in klinischen Studien regelhaft den standardisierten Richtlinien einer EU-Verordnung zur Regelung der Good Clinical Practice (GCP, [http://www.bfarm.de/nn\\_424278/DE/Arzneimittel/klinPr/gcp/gcp-node.html\\_nnn=true](http://www.bfarm.de/nn_424278/DE/Arzneimittel/klinPr/gcp/gcp-node.html_nnn=true)) folgen. Bei Unsicherheiten diesbezüglich, würde eine Anfrage beim Investigator für Klarheit sorgen.
- Schwer nachvollziehbar wirkt, dass die Cochrane Gruppe nicht zur Identifizierung weitere Studien kontaktiert wurde.
- Zur Schneider-Studie ist anzumerken, dass die Autoren selbst zu der Schlussfolgerung kommen: “The trial did not show efficacy of GbE, however, the lack of decline of the placebo patients may have compromised the sensitivity of the trial to detect a treatment effect. Thus, the study remains inconclusive with respect to the efficacy of GbE.” Das Verfehlen eines signifikanten Behandlungseffekts wird also von den Autoren selbst eher auf die ungewöhnliche Stichprobe als auf mangelnde Wirksamkeit von Ginkgo zurückgeführt.
- Die von Kanowski 1996 veröffentlichte Studie ist nicht weniger aussagekräftig, weil seither 10 Jahre vergangen sind. In dieser Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Kognition um im Mittel 2,3 Punkte im SKT nachgewiesen werden. Auch die Studie von Le Bars wies Effekte in der ADAS nach.

- Somit zeigen 2 von 3 beurteilten Studien eine Verbesserung der Kognition unter Ginkgo. Lediglich die Studie von Schneider zeigte keinen signifikanten Effekt, was aber laut Autoren (s.o.) möglicherweise durch Stichprobeneffekte bedingt ist.

Das Fazit des IQWiG, dass sich für die Kognition „keine Hinweise auf eine positive oder negative Beeinflussung durch Ginkgo biloba“ finden, ist deshalb schwer nachvollziehbar.

### **4.3.3 Prof. Dr. med. Ralf Ihl**

**Adresse:**

Alexianer Krankenhaus

Kölner Str. 64

51149 Köln

## **Persönliche Stellungnahme zum Vorbericht**

Ich begrüße die Intention des IQWIG, methodisch akkurate Analysen des Nutzens von Antidementiva anzustreben. Zu dem vorliegenden Vorbericht möchte ich Stellung nehmen, da ich selbst eine aktuelle Studie zu einem der Ginkgo Präparate mit geplant, vorbereitet und begleitet habe.

Da die Studie zu einer Zusammensetzung der Ginkgo Extrakte aus meiner Sicht eine verwertbare Aussage erbrachte, möchte ich die Berücksichtigung der Studie der Arbeitsgruppe von Herrn Professor Napreyenko empfehlen.

Darüber hinaus würde ich gerne einige methodische Einschränkungen der Analyse ansprechen, die zu einer durch Daten nicht gedeckten Aussage führen.

Auf Seite 43 werden die Ergebnisse der Studien zur Kognition einander gegenübergestellt. Es werden die beiden positiven Studienergebnisse von LeBars und Kanowski zitiert. Obwohl Schneider et al. ihre Studie bei fehlender Verschlechterung der Placebogruppe als nicht interpretierbar bezeichnen, wird sie in die Analyse einbezogen. Es wird angemerkt, dass hierdurch Heterogenität entsteht. Der Schluss „Heterogenität“ ist bei den von den Autoren benannten Einschränkungen unumgänglich. Das Vorgehen, eine Studie einzubeziehen, die hier aufgrund ihrer methodischen Limitierungen nicht einzubeziehen ist, sollte korrigiert werden. Das Problem „Heterogenität“ ist durch IQWIG hausgemacht und determiniert eine methodisch nicht gedeckte Gesamtaussage.

Zwei voneinander unabhängige Studien erbrachten eine signifikante Überlegenheit von EGb761 gegenüber Placebo (LeBars, Kanowski). Weitere methodisch verwertbare Studien liegen zumindest unter den erfreulicherweise hoch angesetzten Einschlussbedingungen des IQWIG nicht vor. Gerade weil die Methodik der Schneider Studie durch das IQWIG als „methodisch einwandfrei“ bezeichnet wird, irritiert, dass die Aussage der Studie, keine verwertbaren Aussagen zur Wirksamkeit („the study remains inconclusive“) nicht in die Beurteilung einfließt. Die nicht schlüssige Studie wird als negative Studie bewertet. Hierfür fehlt die Datengrundlage.

Wenn dann auf Seite 56 in einer Grafik unter „Kognitive Leistungsfähigkeit“ veranschaulicht wird: „kein Hinweis auf Unterschied“, widerspricht das sogar der Datenlage. Die Bewertung bleibt in der gesamten Tabelle spekulativ, da keine wissenschaftlichen, d. h. hier speziell für Dritte nachvollziehbare Kriterien für die Einstufung angegeben werden.

Die beim Studienausschluss vorgenommene Sorgfalt, sollte bei der Beurteilung der ausgewählten Studien nicht verloren gehen.



Prof. Dr. Ralf Ihl, Köln, 30.1.2007

#### **4.3.4 Prof. Dr. Walter E. Müller**

**Adresse:**

Pharmakologisches Institut Biozentrum

Max von Laue Str. 9

60438 Frankfurt

=&gt; S.L.

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum  
Max-von-Laue-Straße 9, Geb. N260, D-60438 Frankfurt/Main

Institut für Qualität und Wirtschaft-  
lichkeit im Gesundheitswesen  
Stellungnahme zum Vorbericht  
A05-19B  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Str. 27

D-51105 Köln

EINGEGANGEN AM 01. FEB. 2007

Fachbereich Biochemie, Chemie und  
Pharmazie

Pharmakologisches Institut  
für Naturwissenschaftler

Prof. Dr. Walter E. Müller

*Geschäftsführender Direktor*

Biozentrum Niederursel  
Max-von-Laue-Straße 9, Geb. N 260

Telefon +49 (0)69-798 29373/76

Telefax +49 (0)69-798 29374

E-Mail [pharmacolat@em.uni-frankfurt.de](mailto:pharmacolat@em.uni-frankfurt.de)

[www.Pharmazie.uni-frankfurt.de/Pharmakologie](http://www.Pharmazie.uni-frankfurt.de/Pharmakologie)

Ffm., den 31.01.2007

*W. Müller*

**Auftragsnummer: A05-19B**

**„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“, Fragen und Stellungnahme**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zu dem am 04.01.2007 veröffentlichten Vorbericht zu Auftrag Nr. A05-19B habe ich Fragen, die ich wie folgt formulieren und begründen möchte.

Als ZNS-Forscher sind mir die heute diskutierten Pathomechanismen der Alzheimer Krankheit präsent. Die Kenntnis der Pathomechanismen führt zu der weithin anerkannten Einschätzung, dass heute verfügbare Behandlungsansätze die Krankheits-immanente Progressionstendenz selbst nicht beenden, jedoch modifizierend darauf einwirken können. Den aktuellen Erkenntnissen nach sind diese „Disease Modifying“ Effekte der einzelnen Antidementiva-gruppen allerdings unterschiedlich zu bewerten. Während die als Primär-therapeutika geltenden Acetylcholinesterasehemmstoffe im Wesentlichen ein für die Demenz wesentliches neurochemisches Defizit (Acetylcholinverarmung) funktionell ausgleichen, hat wahrscheinlich das Memantine über eine Blockade eines leicht erhöhten glutamatergen Grundtonus eine gewisse neuroprotektive Wirkung. Präklinisch am besten belegt ist dahingegen ein neuroprotektiver Effekt des Ginkgo-Extaktes EGb 761, der neben antioxidativen und Radikalfänger-Eigenschaften einen klaren Mitochondrien-schützenden Effekt mit einer damit verbundenen positiven Auswirkung auf den Energiestoffwechsel hat und darüber hinaus auch über den mitochondrialen Angriffspunkt antiapoptotische Eigenschaften zeigt, die auf verschiedenen Ebenen, einschließlich einer Reduktion aktivierter Caspasen, belegt sind. Darüber hinaus sind auch  $\beta$ -Amyloid-aggregationshemmende Effekte beschrieben worden. Eine aktuelle Übersicht unserer Arbeitsgruppe zu diesem Thema liegt diesem Schreiben im Kopie bei (Eckert et al., 2005). Inwieweit diese Wirkansätze zu Nutzenvorteilen bei der Behandlung im Praxis- und Klinikalltag führen, untersuchen Sie mit Ihrer Arbeitsgruppe bei den verschiedenen Antidementiva. Das Anliegen ist zu begrüßen.

Im vorliegenden Vorbericht A05-19B selektieren Sie 4 Studien, die Sie als geeignet ansehen, die Wirksamkeit von Ginkgo-Extrakt bei Alzheimer-Demenz zu bewerten. Zur Methodik der Studienselektion sei auf die Einschätzung der Hirnliga e.V. vom 12.12.2005 hingewiesen. Die Wahl von zwei dieser Studien möchte ich kritisch hinterfragen.

Eine der von Ihnen einbezogenen Studien (Mazza et al 2006) wurde mit dem Kombinationsprodukt „Flavogin“ durchgeführt, das in Deutschland meines Wissens nicht verkehrsfähig ist und neben Ginkgo-Extrakt auch weitere potentielle „Wirkbestandteile“ enthält. Diese Studie in die Wirksamkeitsbewertung einzubeziehen, scheint nicht in Einklang mit Ihrem Untersuchungsauftrag. Bitte prüfen Sie Ihre Einschätzung in diesem Punkt.

Bei den anderen drei von Ihnen selektierten Studien betrachten Sie Studien mit unterschiedlichen Patientenpopulationen und arbeiten dies in einer Meta-Analyse auf. Dies halte ich in der vorliegenden Weise für nicht konform im Abgleich zu Ihrer Auftragsstellung. Ich bitte um Prüfung dieses Einwandes.

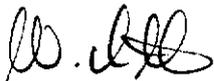
Begründung:

- Alzheimer-Patienten können, das zeigen auch die vorliegenden von Ihnen selektierten Studien von Le Bars, Kanowski et al. sowie Schneider et al. sehr deutlich, Patienten mit und ohne bestimmte Begleitsymptomaten untersuchen. Solche Begleitsymptomaten wie das Vorliegen einer neuropsychiatrischen Zusatz-Symptomatik bestimmte bei diesen Studien die Richtung des Ergebnisses: Je mehr eine neuropsychiatrische Begleitsymptomatik bei den in die Studie eingeschlossenen Demenzpatienten zugelassen war, desto klarer entstanden Wirksamkeiten auf den verschiedenen Ebenen des Prüfmodells (kognitive Fähigkeiten, Alltagsbewältigung, klinischer Gesamteindruck). Dass sich Demenz-Patienten mit und ohne solche Begleitsymptomatik in der Progredienz der Erkrankung unterschiedlich entwickeln, ist in der Literatur festgehalten (Lyketsos et al., 2000; Drevets and Rubin, 1989)
- Neuropsychiatrische Symptome sind auch ein typisches Phänomen der Alzheimer-Erkrankung, also kein spezieller Sonderfall. Im Gegenteil, das Fehlen einer solchen Begleitsymptomatik scheint eher der Spezialfall zu sein (Rosen and Zubenko, 1991).
- Damit ergeben sich für die Bewertung der Schneider et al. Arbeit zu Ginkgo weitgehende Implikationen: Der weitgehende Ausschluss von Patienten mit dieser Begleitsymptomatik kann erklären, warum die Plazebo-Behandlung die für den krankheitstypischen Progressionsverlauf vermissen lässt. Auf jeden Fall weist dieser Verlauf der Plazebo-Behandlung bei Schneider et al. darauf hin, dass hier eine Patientenpopulation untersucht wurde, die dem typischen Patientenprofil ambulant oder klinisch versorgter Demenzpatienten nicht entspricht. Darauf weisen auch die Autoren in ihrer Diskussion hin. In Ihrem Vorbericht reflektieren Sie diese Besonderheit nicht und beziehen trotz der Hinweise der Autoren die Daten dieser Studie gleichrangig in die Meta-Analyse mit Studien ein, die die typischen Alzheimer-Patienten berücksichtigen (Le Bars et al.). Dies ist aus meiner Sicht nicht haltbar. Dies ist besonders wichtig, da sich aus der präklinischen Datenlage für EGb 761 ein möglicher „disease modifying“ Effekt ableiten lässt, der sich besonders in einer Stabilisierung der Symptomatik im Vergleich zur Progredienz der Plazebogruppe zeigen müsste. Tatsächlich lässt sich die Le Bars et al. Arbeit auch dahingehend interpretieren, dass bei einer Tagesdosis von nur 120 mg dieser stabilisierende Effekt deutlicher ausgeprägt ist als der kognitionsverbessernde Effekt über den Ausgangswert.

- Die Aussage einer besonders guten Wirksamkeit von EGb 761 bei dementen Patienten mit neuropsychiatrischer Begleitsymptomatik wurde in der gerade erschienenen Arbeit von Napryeyenko et al. (2007) bestätigt, die gezielt diese dem klinischen Alltag sehr viel näher kommende Gruppe von Patienten untersucht hat. Damit sind diese Untersuchungen für die Bewertung eines Nutzens von EGb 761, was ja eine der wesentlichen Zielsetzungen Ihrer Bewertung ist, deutlich höher anzusetzen als die eher artifizielle Patientenselektion, wie sie in der Arbeit von Schneider et al. vorgenommen wurde.
- Meta-Analysen sind dann angebracht, wenn Daten aus strukturgleichen Studien zusammengefasst werden. Studien mit unterschiedlichen Patientenpopulationen können den Erkenntnisgewinn beeinträchtigen und damit das eigentliche Resultat überlagern, gerade bei einem so komplexen Krankheitsbild wie der Alzheimer-Demenz. So ist bereits aus wissenschaftlicher Sicht vorzuschlagen, für die Nutzenbewertung zum Aspekt Wirksamkeit alleine strukturvergleichbare Studien in die Meta-Analyse einzubeziehen. So lässt sich der Nutzen gezielt für Medikation von typischen Alzheimer-Patienten zusammenstellen. In jedem Fall ist Ihre Einschätzung, dass eine erhebliche Heterogenität der Daten zum Aspekt kognitive Fähigkeiten (Vorbericht Punkt 5.3.3) Anlass genug, die Daten der verschiedenen Studien unter Einschluss der neuen Daten unter dem Blickwinkel der jeweils untersuchten Patientenpopulationen zu ordnen. Dann ergibt sich voraussichtlich gerade bei diesem Untersuchungspunkt Ihres Vorberichtes ein Korrekturbedarf.

Ich würde mich freuen, meine Einwände bzw. Fragen persönlich bei der Anhörung zu Auftragsnummer A05-19B vortragen zu können.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. W.E. Müller

Zusätzlich verwendete Literatur (liegt in Kopie bei)

Drevets WC and Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biological Psychiatry* 1989;25:39-48

Eckert A, Keil U, Scherping, I, Hauptmann S, Müller WE. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba Extrakt EGb 761. *Ann N.Y. Acad Sci* 2005;1056:474-485.

Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JCS. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:708-714.

Napryeyenko O, Borzenko I, GINDEM-NP Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. *Drug Res* 2007;57(1):4-11

Rosen J and Zubenko GS. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry* 1991;29:224-232.

#### **4.3.5 Prof. Dr. med. Volker Schulz**

**Adresse:**

Oranienburger Chaussee 25

13465 Berlin

Prof. Dr. med. Volker Schulz

Oranienburger Chaussee 25  
13465 Berlin  
Telefon: (030) 401 26 89  
Telefax: (030) 406 37 973  
E-Mail: [V.Schulz.Berlin@t-online.de](mailto:V.Schulz.Berlin@t-online.de)  
28. Januar 2007

V. Schulz, Oranienburger Chaussee 25, 13465 Berlin  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Dillenburger Strasse 27  
**51105 Köln**

EINGEGANGEN: 30. Jan, 2007

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-19B: Ginkgohaltige Präparate bei Patienten mit Alzheimer-Demenz. Struktur 3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik.**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Titel des o. g. Vorberichtes lautet: *Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen.* Bei insgesamt eher geringer Wirksamkeit der Therapieoptionen, wächst die relative Bedeutung assoziierter Schadenspotentiale. Sie bewerten die Letzteren in Ihrem Bericht aber allein und ausschließlich auf der Grundlage von Daten aus kontrollierten Therapiestudien. Dazu heißt es in Ihrem Handbuch „Methoden“, Version 2.0 vom 19.12.2006, unter Ziffer 1.6 jedoch einschränkend:

*Typischerweise sind Studien so konzipiert, dass sie den Einfluss einer medizinischen Intervention auf wenige, vorab definierte Wirksamkeitsendpunkte messen sollen. Die Ergebnisse bezüglich unerwünschter Ereignisse in solchen Studien hängen stark von der zu Grunde gelegten Methodik der Erfassung ab. Des Weiteren ist die zielgerichtete Forschung zur Erhebung insbesondere der selteneren schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen einschließlich der Darstellung eines kausalen Zusammenhangs mit der medizinischen Intervention erheblich unterrepräsentiert.*

Folgerichtig wurde im weiteren Text Ihres Methodenhandbuches unter Ziffer 1.6 für die Ermittlung des Schadenspotentials medizinischer Interventionen bei der Erfüllung Ihrer Aufträge die folgende Prämisse gesetzt:

*Grundlage der Auswahl relevanter unerwünschter Wirkungen ... bildet die Zusammenstellung derjenigen unerwünschten Wirkungen oder Ereignisse, die bei der Entscheidungsfindung für oder gegen den Einsatz der zu evaluierenden Intervention einen wesentlichen Stellenwert haben. Die Zusammenstellung erfolgt im Rahmen der Vorrecherche zur jeweiligen Fragestellung insbesondere auf der Grundlage der Daten kontrollierter Interventionsstudien ... sowie auf der Basis vorliegender epidemiologischer Studien (zum Beispiel Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien),, Pharmakovigilanzdaten, Informationen von Zulassungsbehörden etc.*

... Seite 2

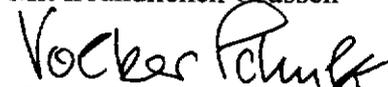
Daraus folgt, dass Daten aus epidemiologischen Studien, Fall-Kontroll-Studien, Pharmakovigilanz-Registern etc. ausdrücklicher Teil des Vergleiches der Schadenspotentiale sein sollten. Solche Daten wurden jedoch weder in dem Vorbericht A05-19B noch in dem vorausgegangen Bericht A05-19A berücksichtigt. Diese Lücke in Teilen zu schließen ist Gegenstand meiner Stellungnahme.

Hierzu füge ich als Anlage 1 einen Sonderdruck sowie eine CD-ROM mit der PDF-Datei des zugehörigen Manuskriptes bei. Die vergleichende Risikobewertung basiert vorrangig auf dem Pharmakovigilanz-Register der *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)* mit sämtlichen Meldefällen unerwünschter Arzneimittel-Wirkungen (UAW) bis einschließlich 2004 zu den Produktgruppen im Sinne Ihrer Vorberichte A05-19a und A05-19B. Die zugrunde liegenden Daten sind überprüfbar authentisch. Die Analyse war ursprünglich von der AKdÄ beauftragt worden. Wegen der aus Anlage 2 hervor gehenden Gründe wurden die Ergebnisse jedoch nicht, wie bei Auftrag geplant, in der Zeitschrift *Arzneiverordnung in der Praxis* sondern in den ebenfalls werbefreien Zeitschriften *Internistische Praxis* (2006; 46: 869-874) und *Arzneimittel-, Therapie-Kritik* (2006; 38: 301-306) publiziert.

Weitere Einzelheiten zu Vergleich der Schadenspotentiale auf der Basis von Daten, die außerhalb kontrollierter Therapiestudien aus epidemiologischen Studien, Fall-Kontroll-Studien und Pharmakovigilanz-Registern erhoben wurden, gehen aus der Anlage 1, Seiten 303-306, hervor. Erwähnt werden soll an dieser Stelle, dass in Verbindung mit der Publikation dieser Analyse auch Gründe diskutiert wurden, die scheinbar gegen eine Berechnung verbrauchsabhängiger Melde-Häufigkeiten im Sinne der hier definierten „number needed to report“ („NNR“) sprechen könnten. Zu bedenken in diesem Sinne war, dass Häufigkeiten spontaner UAW-Berichte abhängig sein können z. B. von Indikationen, Zeitfaktoren, Darreichungsformen oder von der Frage, ob die UAW schwerwiegend ist oder nicht. Andererseits erlauben die verfügbaren Datenbanken aber auch Differenzierungen nach Indikationsgruppen, Phasen im Vertriebszyklus von Arzneimitteln (z. B. Jahr der Einführung), Schweregraden der UAW usw., wodurch diese Störgrößen einzuengen sind. Die grundsätzliche Ablehnung solcher Indices ist daher nicht gerechtfertigt. Wenn beispielsweise im vorliegenden Falle mehrere Jahre nach der Einführung der neuen Produktgruppe die verbrauchsbezogenen UAW-Meldequoten im Sinne der „NNR“ bei gleicher Indikation und Applikation um etwa 2 Zehnerpotenzen über denen einer herkömmlichen Therapieoption liegen, so ist das als ernst zu nehmendes Frühsignal aus der realen therapeutischen Praxis zu verstehen, das in die Bemessung der Schadenspotentiale mit einfließen sollte.

Ich bitte um Entschuldigung, dass die anliegende Analyse nicht ausschließlich dem Vergleich der Schadenspotentiale gewidmet war. Für den niedergelassenen Arzt, an den diese Publikation primär gerichtet war, ist auch die Kostenfrage ein gesetzliches Gebot. Es überrascht sogar ein wenig, dass der keineswegs geringfügige ökonomische Aspekt im Vergleich der beiden Therapieoptionen in den beiden oben genannten IQWiG-Berichten mit keinem Gedanken berührt wurde. Immerhin war die Frage nach der Wirtschaftlichkeit mit namensgebend für Ihr Institut.

Mit freundlichen Grüßen

  
Volker Schulz

**Anlagen:** 1 ausgefülltes Formblatt, 1 Sonderdruck+1 CD-ROM („Anlage 1“), 1 Kopie eines Briefes („Anlage 2“)

**5 Wissenschaftliche Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll****Teilnehmerliste**

**wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-19B  
„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“  
am 27.03.2007 im IQWiG  
10–13 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

**Teilnehmerliste:**

| <b>Name</b>                     | <b>Organisationen, Unternehmen</b>  |
|---------------------------------|---|
| Adelheid von Stösser            | ALZheimer-ETHik e. V.   |
| Prof. Dr. Barbara Sickmüller    | Bundesverband der Pharmazeutischen  |
| Christine Lietz                 | Industrie e. V. (BPI)   |
| Dr. med. Michael Ploch          | Cassella-med GmbH & Co. KG  |
| Christian Heller                |   |
| Dr. med. Manfred Gogol          | Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und<br>Geriatric (DGGG)              |
| Wolfram-Arnim Candidus          | Deutsche Gesellschaft für Versicherte und<br>Patienten e. V. (DGVP)         |
| PD Dr. med. Martin Haupt        | Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie<br>und -psychotherapie (DGGPP) |
| Dr. med. Robert Hörr            | Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel  |
| PD Dr. Meinhard Kieser          |   |
| Dr. med. Volker von den Driesch |   |
| Dr. med. Gudrun Bornhöft        | Universität Witten Herdecke   |
| <b>Name</b>                     | <b>Einzelpersonen</b>   |
| Dr. Brigitte Grass-Kapanke      |   |
| Prof. Dr. med. Ralf Ihl         |   |
| Prof. Dr. Walter E. Müller      |   |
| Prof. Dr. med. Volker Schulz    |   |

**IQWiG**

Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

PD Dr. Stefan Lange

Dr. Thomas Kaiser

Inger Scheike

Markos Dintsios

Dr. Guido Skipka

## Tagesordnung

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-19B  
„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“  
am 27.03.2007 im IQWiG  
10–13 Uhr

Moderation: Prof. Dr. Peter Sawicki

|              |  |
|--------------|--|
|              | Begrüßung  |
|              | Einleitung   |
| <b>TOP 1</b> | Vorstellung des Auftrags und der Vorgehensweise des IQWiG  |
| <b>TOP 2</b> | Studienauswahl <ul style="list-style-type: none"><li>○ 2a) Studiendauer</li><li>○ 2b) Indikation</li><li>○ 2c) Studiendesign</li></ul> |
| <b>TOP 3</b> | Externe Validität  |
| <b>TOP 4</b> | Zusätzliche Studien  |
| <b>TOP 5</b> | Sonstiges  |

## **Protokoll**

**wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-19B  
„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“  
am 27.03.2007 im IQWiG  
10 –13 Uhr**

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich begrüße Sie zu unserer Erörterung zum Vorbericht A05-19B „Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“.

Vorweg einige organisatorische Hinweise: Wir erstellen ein Wortprotokoll, das zusammen mit dem Abschlussbericht publiziert wird. Wir haben diejenigen eingeladen, die eine substantielle Stellungnahme abgegeben haben, zu der es noch Erörterungsbedarf gibt. Welchen Erörterungsbedarf wir haben, wird Frau Scheike kurz vorstellen.

Ich rufe auf:

### **Tagesordnungspunkt 1:**

#### **Vorstellung des Auftrags und der Vorgehensweise des IQWiG**

**Inger Scheike:** Ich möchte gleich mit dem Tagesordnungspunkt 2 anfangen, also mit den einzelnen Diskussionspunkten, die wir heute besprechen möchten.

### **Tagesordnungspunkt 2:**

#### **Studienauswahl**

Wir beginnen hier mit:

### **Tagesordnungspunkt 2a:**

#### **Studiendauer**

Hierbei haben wir im Vorbericht als Einschlusskriterium eine 16-wöchige Dauer festgelegt. Zu Ginkgo sind im Gegensatz zu den anderen zu bewertenden Alzheimermedikamenten ältere Studien vorhanden, die diese Kriterien nicht erfüllen. Um aber eine Vergleichbarkeit zwischen diesen verschiedenen Berichten erreichen zu können, ist eine einheitliche Handhabung der Studiendauer notwendig. Es ist für uns interessant zu erfahren, ob es noch andere Gründe gibt, warum man die kürzeren Studien einschließen sollte, vor allem wenn

man die Tatsache betrachtet, dass die Therapie der Alzheimer Demenz auf einen langen Zeitraum und nicht auf einige Wochen festgelegt ist.

**Dr. Brigitte Grass-Kapanke:** Das hatten wir ja auch schon bei den anderen Acetylcholinesterasehemmern, dass das eine willkürliche Festlegung auf 16 Wochen ist. Ob man 15, 16 oder 17 Wochen nimmt, tut der Sache eigentlich nichts. Eine Standardstudiendauer beträgt ja 3 Monate, was häufig aus Praktikabilitätsgründen gemacht wird. Man müsste schon gut begründen, weshalb man die ausschließt, zumal ja, wenn jetzt so ein Medikament schon innerhalb der ersten Wochen einen Wirkungsnachweis erbringen kann, der äußerst positiv ist, weil man ja am Anfang von den Studien kennt, dass sogar Placeboeffekte gerade am Anfang sind, die sich hinterher wieder herausnivellieren. Das heißt, wenn eine Studie innerhalb der Zeit einen Effekt für das Verum bringt, dann wäre das sogar noch eine schärfere Prüfung. Es ist eigentlich nicht einzusehen, warum 12-Wochen-Studien aus diesem Grund ausgeschlossen werden sollten.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Wir haben ja gerade bei Ginkgo die Situation, dass wir ein Arzneimittel haben, das schon lange im Markt ist. Gerade für diese Produkte liegen ältere Studien vor. Die älteren Studien haben natürlich auch ihre Aussagekraft. Ich denke, es ist nicht akzeptabel, dass man diese Daten, die vorliegen, nicht in geeigneter Art und Weise mit einbezieht, um gegebenenfalls andere, neuere Studien zu unterstützen. Der Punkt, ältere Daten und wie man diese behandelt, ist ein grundsätzliches Problem. Wir haben auch in Ihre Methoden geguckt. Dort ist das sehr knapp abgehandelt. Es steht dort, dass es in bestimmten Fällen einbezogen werden kann. Ich denke, es wäre wichtig, dass das IQWiG gerade für ältere Daten eine Vorgehensweise definiert, die den Daten gerecht wird. Wir haben in der Zulassung, die auch die Wirksamkeit bewertet, zum Beispiel den Begriff des „Well established medical use“, also die bekannten Stoffe, wo man auch in der Zulassung überlegen muss, welche Studien man heranziehen kann und unter Berücksichtigung welcher Kriterien. Mein Petition wäre, dass man diese Daten mit einbezieht, dass man sie natürlich kritisch angucken muss und dass man auch grundsätzliche Kriterien beim IQWiG für die Beurteilung solcher Daten entwickelt.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Das ist ein sehr zentraler Punkt, den Sie berühren. Für diesen Punkt gibt es aus meiner Sicht keine gute Lösung. Studien, die älter sind, haben naturgemäß eine nicht so gute Methodik benutzt wie jüngere Studien. Das kann man den Wissenschaftlern, die diese Studien damals durchgeführt haben, nicht unbedingt anlasten. Auf der einen Seite stimmt das natürlich. Auf der anderen Seite ist es sehr schwierig, die Beurteilung der Qualität der Studien danach zu bemessen, wann die Publikation war oder wann die Studie durchgeführt wurde. Das würde zum Beispiel heißen, dass wir eine Studie mit einer vergleichbaren Methodik einschließen, wenn sie im Jahr 1970 publiziert ist, aber ausschließen, wenn sie im Jahr 2000 publiziert wurde, obwohl die Qualitätsmängel ähnlich sind. Ich glaube, das lässt sich schwer begründen. Ich habe für dieses Problem, das Sie gerade sehr richtig beschrieben haben, keine gute Lösung. Wir gehen momentan eigentlich so vor,

dass wir sagen, für alle Studien, unabhängig vom Publikationszeitraum, muss es eine vergleichbare Evaluation geben. Es ist ja nicht einzusehen, dass man eine schlechte Studie, weil sie älter ist, berücksichtigt und eine jüngere nicht.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Es ist natürlich so – Sie haben es völlig richtig dargestellt, Herr Sawicki –, dass man gerade bei älteren Studien das Design in der Art noch nicht entwickelt hatte, wie man es heute hat. Aber es wäre sicher wichtig, diese Daten zumindest ergänzend hinzuzuziehen, und das hatten Sie, Frau Grass-Kapanke, ja auch vorgeschlagen. Ich halte das für einen wichtigen Ansatz, dass man, wenn man aus neueren Studien Hinweise hat, die durch ältere, vielleicht in ihrem Design und ihrer Durchführung noch nicht auf neuesten Stand stehend bestätigt werden, die aber trotzdem in ihren Ergebnissen unterstützend mit einbezieht.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Können Sie spezifizieren, wie man sie einbeziehen soll? Soll man sie einfach anschauen?

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Natürlich anschauen und bewerten, ob zum Zeitpunkt der Durchführung der jeweiligen Studie die Studie entsprechend den damaligen Anforderungen durchgeführt wurde, also auf dem damaligen Stand der Wissenschaft war. Das ist der erste Punkt. Darüber hinaus müsste man bewerten, ob die damaligen Vorgehensweisen heute noch akzeptabel sind. Wenn ja, dann ja, und wenn nein, warum nicht. Da könnte man sicher eine Art Ansatz entwickeln für die Einbeziehung von älteren Studien. Ich weiß, dass es schwierig ist, und wir haben uns an dem Thema auch schon heftig die Zähne abgeknabbert, aber es wäre wichtig, dass wir für die Zukunft einen Ansatz finden, um diese Studien, die ja eine Aussage haben, adäquat mit einzubeziehen.

**Dr. Volker von den Driesch:** Die Überlegung halte ich absolut für unterstützenswert, da wir gerade in dem vorliegenden Vorbericht eine relative Unsicherheit entwickeln. Durch die Aussage der Studien entstehen ja Fragestellungen, die wir möglicherweise mit den älteren Studien zum Teil beantworten können. Also möchte ich Frau Dr. Sickmüller danken, dass sie diesen Beitrag so einbringt. Diese Überlegung halte ich absolut für interessant, Fragestellungen, die sich aus den bisher selektierten und den vielleicht ergänzend eingebrachten Studien nicht abschließend klären lassen, durch kritisch hinterfragte ältere Studien ergänzen zu können.

**Dr. Robert Hörr:** Das wäre auch mein Punkt gewesen, dass die Befunde aus älteren Studien, die zum Beispiel im Punkt „Kognition“ sehr konsistent sind, dort unterstützend herangezogen werden können, wo je nach Auswahl der neueren Studien die Datenlage durch das Herausfallen einer bestimmten Studie nicht ganz eindeutig und die Signifikanz grenzwertig ist. Da können die alten Studien, die kürzer dauernden Studien durchaus unterstützend herangezogen werden.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich schlage vor, dass wir die Diskussion dahin gehend präzisieren, dass wir zunächst über die älteren und jüngeren Studien sprechen bezüglich der Qualität und danach über die Studiendauer, damit diese beiden Punkte getrennt sind.

**PD Dr. Stefan Lange:** Tut mir leid, das wollte ich gerade in einem Beitrag etwas beleuchten, weil ich glaube, dass die Studiendauer nicht unbedingt ein Aspekt der Qualität ist. Ich würde gerne den Begriff der Qualität – das ist vielleicht ein bisschen unglücklich in der Vergangenheit in den Berichten – durch einen anderen Begriff ersetzen. Das ist eigentlich eine Vermengung. Wir sprechen lieber von Ergebnissicherheit, um genau dem Punkt gerecht zu werden, den Sie genannt haben. Vor 20 oder 30 Jahren war das eine qualitativ gute Studie aus dem damaligen Wissensstand heraus, aber mit dem heutigen Wissensstand würden wir sagen, die Ergebnissicherheit ist nicht so hoch. Aber da ist trotzdem noch etwas anderes. Wir sprechen hier von Therapien. Das sind ja keine Kurzzeittherapien, sondern die sollen ein halbes Jahr, ein Jahr, vielleicht Jahre angewendet werden. Wir brauchen also möglichst langfristige Informationen und eben nicht den Akuteffekt. Das ist die entscheidende Frage für die Patienten. Von daher helfen uns, was diesen Aspekt angeht, die älteren Studien überhaupt nicht. Da wissen wir nur, man sieht nach 3 Monaten einen gewissen Effekt oder nicht, je nachdem, wie die Studienlage aussieht. Ich behaupte, dass wir das in dem Bericht etwas angedeutet haben durch den Einbezug von systematischen Übersichten, die genau diese Kurzzeitstudien mit betrachtet haben, also dem Cochrane-Review. Aber auch das Cochrane-Review, wenn Sie es genau lesen, kommt zu dem Schluss, früher hat man das gesehen, aber gerade die jüngeren Studien kommen zu etwas anderen Ergebnissen. Das heißt, das ist zwar viel versprechend, aber eigentlich reicht es noch nicht aus. Ich glaube, dass es sich nicht so viel unterscheidet, also die Einschätzung, aus der Vielzahl von älteren Studien plus ein paar neuere Studien, gegenüber unserer Einschätzung von den etwas mehr neueren Studien, weil wir ja die Schneider-Studie mit drin haben. Ich glaube auch, dass das durchführbar ist. Es ist ja nicht so, dass es nur Kurzzeitstudien gibt, sondern es ist als Erfahrung akkumuliert worden auch über längerfristige Studiendauern. Jetzt kann man sagen, dass 4 Monate Willkür sind. Es ist immer eine Willkür drin. Ich glaube, da kommt man nicht drum herum, dass man irgendwann Festlegungen treffen muss, und wenn man sie getroffen hat, dann muss man sich daran halten. Es ist in der Tat bewusst gewesen, Kurzzeitstudien nicht in die Betrachtung einfließen zu lassen. Das war das Ziel. Auch ein Zeitraum von 4 oder 6 Monaten ist nicht lang für eine Therapie, die 3, 4, 5 Jahre eingenommen werden soll.

**Dr. Thomas Kaiser:** Ich möchte mich auf den Punkt „Alte und neue Studien und Bewertung von alten Studien“ beschränken. Sie haben gesagt, wenn man bei den alten Studien sieht, dass es ähnliche Ergebnisse wie bei den neuen Studien gibt, dass man sie dann heranzieht und damit unterstützen kann, gegebenenfalls damit auch Fragen, die zum Beispiel durch diskrepante, unklare Ergebnisse bei den neueren Studien offengeblieben sind, beantwortet sind.

Ich möchte 2 Fragen aufgreifen.

Erstens. Was machen Sie denn, wenn diese alten Studien das Gegensätzliche zeigen, also nicht unterstützen? Soll man sie dann nicht einbeziehen?

Zweitens. Frau Sickmüller, Sie haben gesagt, man sollte gucken, ob die Studie zum jeweiligen Zeitpunkt, als sie durchgeführt wurde, sozusagen state of the art war, was sich natürlich nicht nur auf die Studie selbst bezieht, sondern natürlich muss sich das auch auf die Berichtsqualität beziehen. Denn wir können ja nur eine Kombination aus Studie und Berichtsqualität beurteilen. Wir haben in der Regel nicht die ausführlichen Berichte, die Rohdaten, die Erhebungsbögen. Wenn man das weiterdenkt, dann könnte man sich natürlich auch überlegen, ob man das nicht im Grunde genommen auch für die neuen Studien machen muss, und zwar so konsequent, wie man das für die alten Studien fordert. Dann würde ich gerne das Stichwort „CONSORT-Statement“ in den Raum werfen, das es seit fast 10 Jahren gibt und wo man konstatieren muss, dass dieses CONSORT-Statement in der Regel nicht eingehalten wird bei dem Bericht über randomisierte kontrollierte Studien in den Publikationen. Das heißt, wenn man das dort weiterdenkt, dann könnte man auch sagen, im Grunde genommen entsprechen auch neuere Studien eigentlich nicht state of the art, zumindest was die Berichtsqualität angeht. Ich rede nicht von der Durchführungsqualität – das ist sicherlich etwas anderes –, aber von der Berichtsqualität. Das heißt, wenn man eine Anforderung setzt und nur wenn sie dieser Qualität entsprechen, dann darf man sie einbeziehen. Dann hat man bei neueren Studien natürlich auch ein Problem.

Diese beiden Fragen würde ich gerne aufwerfen.

**Dr. Brigitte Grass-Kapanke:** Zur Studiendauer: Natürlich ist die Grenze willkürlich und natürlich möchte man gerne Langzeiteffekte haben. Aber die bekommt man bei 4 Monaten definitiv auch nicht. Die Willkürlichkeit macht den Anschein, ein bisschen überlegt zu sein, wenn man bedenkt, dass gerade 3 Monate eine gängige Studiendauer ist. 4 Monate sind gerade darüber. Dann fallen eine ganze Menge wertvoller Daten weg.

Zur Berichtsqualität: Wir hatten das ja schon bei der letzten Diskussion, wie die randomisiert, wie die verblindet sind. Das ist ja nun einmal nach GCP durchgeführt. Das muss nicht in der einzelnen Veröffentlichung jedes Mal wieder im Detail aufgeführt sein, sondern wenn die sich nach GCP-Richtlinien richten, dann ist das ein ganz klares Vorgehen, wie die Verblindung, die Randomisierung abzulaufen hat. Wenn man wirklich in jedem Artikel einzeln wieder hineinschreiben würde, dann würde das Lesen von Artikeln nicht mehr viel Fun machen, weil nämlich der Methodikteil lang und vor allem immer wieder gleich wäre. Good Clinical Practice ist ein ganz klarer Rahmen, der für klinische Studien vorgegeben ist und der das eindeutig regelt.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Zu den neuen versus alten Studien: Da muss man auch die Entwicklung weiter betrachten. Momentan wird versucht, zum Beispiel die Adjustierung einzubinden. Das heißt, dass wir wahrscheinlich in 5 bis 10 Jahren wieder andere State-of-the-Art-Kriterien haben und dann die Studien, die heute gemacht werden, auch wieder auf den Müll werfen. Das ist ein grundsätzliches Problem, wie man mit Daten, die unter bestem Wissen und Gewissen erhoben sind, umgeht, ohne dass ich alles, was vor 5 oder 10 Jahren gemacht wurde, über Bord schmeiße. Eine Möglichkeit ist wirklich die Deskription, dass man Daten aus Studien in ihrem Ergebnis tatsächlich aufführt und versucht, intern zu bewerten, inwieweit Biasfaktoren größerer oder weniger schwerwiegender Art vorhanden waren oder nicht. Die Frage ist: Wozu brauche ich das Ergebnis? Meistens ist der Grund, einen combined effect value zu bestimmen, also eine quantitative Analyse zu machen. Ich vermute, dass gerade bei der Population der Studiendesigns, der Outcomeparameter – es gibt 27 verschiedene Outcome-Parameter, die in Ginkgostudien benutzt werden –, unabhängig des I<sup>2</sup>-Wertes eine Heterogenität vorliegt, dass sich ein combined effect value sowieso verbieten oder ausschließen würde, sodass man eher auf eine Deskription der jeweiligen Studien zurückgehen müsste. Deswegen wäre der Vorschlag, tatsächlich die alten Studien, soweit sie die Einschlusskriterien erfüllen, zumindest deskriptiv aufzunehmen und zu schauen, ob individuelle Biasfaktoren vorhanden sein können. Das zur Problematik der alten und neuen Studien.

Zur Problematik der Studiendauer: Da ist es natürlich so, dass Sie EMEA-Richtlinien zitieren, Sie aber deutlich darauf hinweisen, dass für EMEA die 24 Wochen für eine kurzfristige Wirkung als ausreichend erachtet werden. Das heißt, wenn Sie sagen, Sie wollen eine langfristige Wirkung, dann müssten Sie sowieso über ein Jahr hinausgehen. Da würde praktisch nur die Le Bars Studie oder so etwas ein Aufnahmekriterium erfüllen. Auf der anderen Seite sagen Sie, dass Sie nach 16 Wochen das Einschlusskriterium gewählt haben, damit überhaupt Effekte ersichtlich sind. Wenn Sie aber umgekehrt sehen, dass nach 12 Wochen auch schon Effekte ersichtlich sind, dann fällt das Argument auch wieder hintenüber. Das heißt, bis jetzt haben Sie nur Ihr Einschlusskriterium gewählt, das ungefähr 75 % oder noch mehr der vorhandenen Studien einfach herauskatapultiert. Birks hatte damals 34 Studien untersucht. Von denen haben Sie 2 aufgenommen, Kanowski und Le Bars Studie. Das wären ungefähr 6 % aus dem Gesamtpanel an wirklichen Informationen, die es zu Ginkgo gibt, die Sie jetzt bewertet haben. Das gibt natürlich von sich aus schon ein schiefes Bild. Das heißt, die Einschlusskriterien sind so gewählt, dass Sie die Ginkgowirksamkeit nicht vollständig abbilden. Auf der anderen Seite sind die Einschlusskriterien so gewählt, dass sie willkürlich erscheinen, denn einerseits ist es für das EMEA nicht lang genug und andererseits ist es für Arzneimittelkommissionen ausreichend und deswegen die Menge der Daten vorhanden.

**Dr. Thomas Kaiser:** Sie haben gerade gesagt, man sollte die alten Daten nicht einfach über Bord werfen. Das hat ja nichts mit alt und neu zu tun, sondern das hat mit den Kriterien für den Bericht zu tun. Es geht hier nicht darum, dass man alte Daten generell über Bord wirft, sondern wenn alte Daten von 1980 aus 2-Jahres-Studien bei Patienten mit Alzheimer Demenz

da wären, dann hätten wir die ja berücksichtigt. Das liegt ja nicht an der Jahreszahl. Es geht also nicht um ein generelles Überbordschmeißen von alten Daten. Das ist nicht der Punkt, sondern man muss an den Ein- und Ausschlusskriterien diskutieren. Das haben Sie im zweiten Teil auch gemacht.

Frau Grass-Kapanke, dass die Studien nach GCP durchgeführt worden sind und man deswegen über Randomisierung und Concealment nicht mehr berichten sollte, das greift natürlich zu kurz. Das CONSORT-Statement besteht ja nicht aus kleineren methodischen Dingen, sondern es besteht unter anderem auch aus der vollständigen Auflistung aller Endpunkte, aus einer klaren Darstellung der Studienmethodik, der Auswertemethodik, die für jede Studie einzeln ist, auch die Definition der Endpunkte ist für jede Studie einzeln, auch die Erhebungsmethodik ist zum Teil unterschiedlich, was zum Beispiel unerwünschte Ereignisse angeht. Das CONSORT-Statement bezieht sich auf all diese Punkte. Alle diese Punkte befinden sich häufig nicht in den Artikeln. Wir brauchen nicht über Randomisierung oder Concealment sprechen – das ist ja nur ein kleinerer Punkt –, sondern es geht um die tatsächliche Darstellung, was geplant worden ist, wie die Berechnung geplant worden ist, was tatsächlich umgesetzt worden ist. Mir geht es beim Lesen eines solchen Artikels eigentlich weniger um Fun, wie Sie das beschrieben haben, sondern darum, dass alle Daten vorhanden sind und man die Studie nachvollziehen kann. Gerade im Zeitalter des Internets gibt es überhaupt keine Begründung mehr, diese Informationen nicht in aller Vollständigkeit, und sei es auf einer dezidierten Internetseite zu der Studie, darzustellen. Der Hinweis auf GCP greift zu kurz.

**Dr. Manfred Gogol:** Zu GCP: Ich halte das für absolut nicht ausreichend, weil die Gründe, warum auch in hochwertigen Journalen Dinge publiziert werden, außerordentlich vielfältig sind. Das ist international anerkannt, auch wenn die Editoren sich in ihren eigenen Vereinigungen zum Teil ganz andere Ziele setzen, aber die Praxis sieht zum Teil ganz anders aus.

Zur Studiendauer: Natürlich kann die Einschränkung auf 16 Wochen einen gewissen Bias in der Analyse der Studien mit sich bringen, sozusagen in der Umkehrung dessen, was im adaptiven Studiendesign zum Teil im Augenblick diskutiert wird. Bezüglich der Problematik der Demenz sehe ich, wenn wir auf Kognition, Funktion, Emotion und Verhaltensstörung gucken, insbesondere in dem Bereich Emotion und Verhaltensstörung in dem Ausschluss von kürzer laufenden Studien durchaus eine gewisse Problematik, wo wir möglicherweise positive Effekte nicht ausreichend dargestellt und bewertet bekommen. Auf Funktion und auf Kognition bezogen erwarten wir natürlich alle, dass auch im langfristigen Verlauf einer solchen Studie positive Effekte markiert werden müssen und sich herausstellen. Bei der fluktuierenden Symptomatik, insbesondere bei Verhaltensstörung, brauchen wir kürzere Interventionen. Da können uns die 16 Wochen erhebliche Probleme bringen, und zwar in dem Sinne, dass wir positive Dinge dann nicht entsprechend bewerten.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Welche Studiendauer hielten Sie für minimal ausreichend?

**Dr. Manfred Gogol:** Minimal 4 bis 6 Wochen.

**Dr. Brigitte Grass-Kapanke:** Eine Anmerkung dazu: Es ist ja schön, wenn einem die Arbeit auch noch Fun und Freude macht. Wenn ich den Bericht richtig gelesen habe – das glaube ich schon –, dann ist es so, dass fehlende Angaben zur Randomisierung und zur Verblindung sehr wohl zu einer Abwertung der Studienqualität geführt haben. Wir reden jetzt nicht von der Definition von Endpunkten, sondern von diesen beiden klar in GCP definierten Punkten. Diese haben zu einer Abwertung geführt, wenn sie nicht dezidiert aufgeführt wurden. Ich denke, da würde eine Nachfrage, ob es nach GCP gelaufen ist oder nicht, dafür sorgen, dass die Bewertung des Medikaments, die ja vorgenommen werden soll, reeller ablaufen kann.

**PD Dr. Stefan Lange:** Wir haben die Premiere in diesem Bericht für das Institut, dass wir erstmalig eine Studie ohne Mängel klassifiziert hatten. Das heißt, so schlecht ist das gar nicht und so eine wahnsinnige Abwertung hat hier gar nicht stattgefunden. Wir haben eine Studie von den 4 - - Eigentlich sind es nur 3 Studien. Eine ist ja nicht richtig ernst zu nehmen, nämlich die Mazza-Studie. Darauf haben Sie auch hingewiesen, dass hier offensichtlich eine Zulassungsproblematik besteht, was hier überhaupt für eine Substanz eingesetzt wurde. Wenn man die 3 anderen nimmt, dann ist eine, bei der wir sagen, die hat aus unserer Sicht grobe Mängel in dem Sinne, die Ergebnisse scheinen sehr unsicher, aber nicht wegen Randomisierung und Concealment, sondern weil eine ganze Reihe von Patienten aus der Auswertung rausgeflogen sind. Das ist für uns ein ganz zentraler Punkt, Stichwort „ITT“, wie viele Patienten in der Auswertung verbleiben, wie transparent das dargestellt ist. Das ist übrigens auch ein CONSORT-Aspekt, den Sie über GCP überhaupt nicht mehr so richtig abgebildet bekommen. Wir haben, glaube ich, in dem Bericht geschrieben, dass das Concealment bei tatsächlich doppelblinden Studien eher nicht ein wahnsinnig kritischer Punkt ist, weil wir auch davon ausgehen, dass alles vernünftig gelaufen ist. Das ist, glaube ich, eher ein Nebenkriegsschauplatz und deswegen geht die Diskussion ein bisschen durcheinander. Ich glaube, das sind nicht unbedingt Qualitätsfragen in dem Sinne Randomisierung, Verblindung, sondern es geht um ein anderes Verständnis, das man vor 20 Jahren gehabt hat: Wir können schon von kurzfristigen Effekten auf die lange Zeit schließen. Ich weiß nicht, welche Beweggründe es dafür gegeben hat, Studien kürzer wahren zu lassen.

Sie haben gesagt, gerade für Verhalten und Emotion sind kürzer währende Studien wichtiger als länger währende Studien. Das kann ich nicht verstehen. Auch da würde ich sagen: Wenn ich eine Intervention habe, die das durch die zugrunde liegende Störung veränderte Verhalten wieder auf ein normales Maß bringen soll, dann muss ich doch versuchen, dass das möglichst langfristig währt und nicht eben nur die ersten 4 oder 6 Wochen und dann geht es wieder etwas verrückter zu, sondern es soll möglichst ein halbes Jahr oder ein Jahr parallel zu der

verbesserten Kognition auch das Verhalten vernünftig bleiben. Das habe ich nicht richtig verstanden.

**Dr. Manfred Gogol:** Es sind unterschiedliche Elemente dieser Erkrankung, die auch in einer ganz unterschiedlichen Kombination auftreten. Aus der Alltags- und klinischen Beobachtung kann ich Ihnen nur sagen, dass emotionale und Verhaltensstörungen sehr viel mehr fluktuieren als kognitive oder funktionelle Einschränkungen. Wenn wir ihn hier behandeln als akute Komplikation – das ist ja eine absolute Kurzzeitintervention, wenige Stunden, wenige Tage –, dann müssten wir etwas ganz anderes als Maßstab anlegen als bei den demenziell oder durch andere organische Erkrankungen hervorgerufenen Verhaltensstörungen. Das Eine ist sicherlich eine Kurzzeitwirksamkeit, das Zweite ist sozusagen, ob sich das stabilisiert. Sie kommen damit durchaus in den Bereich, dass Sie sagen, ich will das auch länger sehen. Aber Sie haben einen möglichen Bias darin, wenn Sie sozusagen die Kurzzeitintervention nicht auch mit berücksichtigen. Es kann ja durchaus dabei herauskommen, dass Sie sagen, ich sehe kurzfristig keinen Effekt und langfristig auch nicht.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, dann ist es so, dass man bestimmte Dinge nur in Kurzzeitstudien richtig erkennen kann.

**Dr. Manfred Gogol:** Ein Teil der Symptome.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Das habe ich nicht verstanden. Warum kann man in Kurzzeitstudien Dinge erkennen, die man in Langzeitstudien nicht erkennt? Eine Langzeitstudie läuft ja auch über 4, 5, 6 Wochen, nur die läuft länger. Warum ist die Voraussetzung für das Erkennen bestimmter Effekte eine Kurzzeitstudie?

**Dr. Manfred Gogol:** Weil ihre Messpunkte und Beobachtungspunkte – - Je länger der Zeitraum der Studie ist, desto größer ist der zeitliche Spreiz.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Dann geht es also nicht um die Länge, sondern um die Frequenz der Beobachtungszeitpunkte.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Die Fluktuation von emotionalen und Verhaltensstörungen ist ja bei der Demenz durchaus bekannt. Es gibt auch in anderen Bereichen Störungen des Verhaltens, die sich relativ rasch durch eine Intervention beseitigen lassen. Das heißt nicht, dass diese wieder auftreten könnten. Die sind für eine bestimmte Zeit da, sind behandelt worden, sind dann weg. Das heißt, es muss nicht zwangsläufig über Jahre hinweg geschaut werden, ob das wieder auftritt. Es kann durchaus sein, dass es nur für eine Phase war, behandelt wurde und dann weg ist. Das heißt, das spricht nicht unbedingt dafür, dass man eine Langzeitstudie machen muss, um den positiven Einfluss auf Verhaltensstörungen zu erfassen. Das kann man auch mit einer Kurzzeitstudie. Schließt man die Studie nicht ein, verzichtet man auf einen Teil der Daten. Das heißt nicht, dass man nicht grundsätzlich das Phänomen erfasst. Man wird das Phänomen auch in Langzeitstudien erfassen, vielleicht auch über eine längere Zeit, aber man vergibt im

Prinzip eine Menge an Daten, die über Kurzzeit gewonnen worden sind und die einen weiteren Aufschluss bringen können.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Ich wollte auf den formalen Ansatz zurückkommen; er war noch ein bisschen offen im Raum. GCP ist natürlich ein Teil. GCP definiert die formalen Vorgehensweisen, die ich bei einer klinischen Prüfung einhalten muss. Aber es ist ja auch so, dass im Rahmen der europäischen Vorgaben und der international harmonisierten Vorgaben nicht nur GCP definiert ist, sondern auch, wie man einen Prüfplan und einen Bericht macht. Das ist ja alles da und muss grundsätzlich eingehalten bzw. diskutiert werden, warum ich bestimmte Dinge in meinem Prüfplan nicht einhalte. Von daher ist es nicht nur GCP, sondern darüber hinaus wurden im Rahmen der internationalen Konferenz zur Harmonisierung von Zulassungsanforderungen zum Beispiel eine Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports harmonisiert und die werden auch eingehalten. Es ist mir nicht bekannt, dass sie nicht eingehalten werden. Wenn ich sie nicht einhalte, dann mache ich eine Studie, die hier nicht akzeptiert wird, und das will sicher keiner von einer teuren Studie hinterher gesagt bekommen.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Ein weiteres Argument dafür, kurze Studien einzubeziehen, ist – das ist auch von ALZheimer ETHik angesprochen worden – das Erfassen von Nebenwirkungen. Wenn wir mehr Studien einbeziehen, dann erfassen wir sicherlich mehr Nebenwirkungen, als wenn wir weniger Studien einbeziehen. Insofern ist es sinnvoll, auch ältere Studien mit einzubeziehen, weil die Nebenwirkungen dort erfasst worden sind. Wenn das einigermaßen nachvollziehbar geschehen ist, objektivierbar ist, dann spricht nichts dagegen, sie einzubeziehen.

**Dr. Thomas Kaiser:** Frau Sickmüller, völlig richtig. Das Problem ist nur, wie ich am Anfang dargestellt habe, wir beurteilen Studien- und Publikationsqualität. Wenn uns von allen Studien grundsätzlich alle diese Studienberichte zur Verfügung stehen, dann haben wir kein Problem. Wenn sie der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung stehen, dann haben wir kein Problem. Das ist aber nicht der Fall. Das, was in der Regel zur Verfügung steht, ist eine Publikation in einem Journal. Bezogen auf das CONSORT-Statement, das dafür ja geschaffen worden ist, muss man sagen, dass es sehr unzulänglich ist.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Wenn Ihnen die Publikationen nicht zur Verfügung stehen, dann fragen Sie nach, und wenn die Firmen sie nicht zur Verfügung stellen, dann haben die Firmen Pech gehabt.

**PD Dr. Stefan Lange:** Zu dem Aspekt „Nebenwirkungen“: Nebenwirkungen sind ja generell ein Problem, also wie sie adäquat erfasst werden, wie man sie auswerten kann. Es ist auch gar nicht neu, dass das ein Problem ist. Hierfür gibt es keine vernünftige Methodik. Aber ich glaube, der Vorschlag, wir müssen jetzt auf alle möglichen Daten zurückgreifen, um Nebenwirkungen zu erfassen - - Ich habe es jetzt überspitzt. Bleiben wir bei dem Punkt „Kurzzeitstudien mit vielen Patienten“. Das hat aber ein Risiko, weil Sie damit unter

Umständen zu einer Vergrößerung von Nennern und damit zur Verdünnung von Effekten beitragen. Das ist nicht ganz ohne Risiko. Natürlich kann ich sagen, ich nehme 100 000 Leute, denen gebe ich einen Tag lang das Medikament und ich sehe nichts. Das Auftauchen von Nebenwirkungen muss man sich auch über einen längeren Zeitraum anschauen, um einer Gefahr von Verdünnungseffekten vorzubeugen. Man muss darüber einmal nachdenken, ob das wirklich so ist, dass man mehr Erkenntnisse gewinnt. Da bin ich noch nicht ganz sicher.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Zu dem Punkt „Nebenwirkungen“ komme ich später zu sprechen. Das war auch der Grund meines Briefes gewesen. Da bieten ältere Studien nicht sehr viel. Bei den älteren Studien – ich habe eine Auswertung für die Arzneimittelkommission gemacht – waren insgesamt 40, 50 Nebenwirkungen genannt. Das waren in Relation zum Beispiel zu der Schneider-Studie sehr wenig. Ich glaube, das wird nicht so viel weiterführen.

Ich möchte noch etwas zur Studiendauer sagen. Hier gilt natürlich das Prinzip: so kurz wie möglich, so lange wie nötig. Wenn man das unter dem ethischen Aspekt der Placebogruppe sieht, dann muss man sich natürlich mühen, die Dinge in so kurzem Zeitraum wie möglich herauszubekommen. Wenn ich mir die sämtlichen Studien ansehe, auch mit den synthetischen Antidementiva, da liegen ja nur ganz wenige Studien über dem Zeitraum von 2 Jahren, und die überwiegende Mehrzahl der Studien sind 6-Monats-Studien. Da liegen die Zeiträume Vierteljahr und 6 Monate dicht beieinander.

**Dr. Robert Hörr:** Ich wollte auf CONSORT, Publikationsqualität, Berichtsqualität – das war kein so großer Punkt – zu sprechen kommen. Die neueren Studien, was nach 2000 publiziert worden ist, sind in Übereinstimmung mit den CONSORT-Kriterien. Die CONSORT-Kriterien sind meines Wissens 1996 zum ersten Mal publiziert worden. Kanowski ist 1996 publiziert worden, also ein bisschen zuvor geschrieben worden. Le Bars ist 1997 publiziert worden. Da war noch nicht unbedingt alles 100-prozentig in Übereinstimmung. Ich würde aber sagen, dass sie weitestgehend so berichtet waren, dass es von der Beurteilung kein Problem sein sollte. Die neueren Publikationen sind sicher CONSORT-gerecht. Bei den alten Publikationen ist es ein bisschen schwieriger, die deutlich vor CONSORT publiziert wurden, zu ermitteln, welchen Berichtsstandards sie entsprechen.

Ich möchte noch auf eine Gefahr hinweisen, die mir begegnet ist. Wenn eine Studie streng CONSORT-gerecht berichtet ist, dann erscheint mir das Risiko groß, dass bei der Beurteilung der Studienqualität sehr stark auf die Berichtsqualität abgehoben wird. Die ist dann auch noch in den Kriterien, die man ohne Weiteres erkennt, guidelinegerecht. Man übersieht dann allzu leicht die Probleme, die in den Details liegen, Einschlusskriterien, Patientenauswahl. Ich meine speziell die Schneider-Studie. Die ist von der Berichtsqualität vermutlich top einzuschätzen, sie ist von der Guidelinegerechtigkeit her auf dem ersten Blick sicher ganz okay. Die Probleme liegen in den Details. Damit ist ein bisschen Risiko dabei, dass man bei der Bewertung zu sehr auf die Form schaut und die Problematik, die auch in solchen Studien stecken kann, vielleicht unterbewertet.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Natürlich ist es sehr wertvoll, wenn ich 100 000 Menschen an einem Tag ein Medikament gebe und erfahre, dass es hilft bzw. es hilft diesen einen Tag und es macht keine Nebenwirkungen, denn es gibt mengenweise Medikamente, die gebe ich einen Tag und die haben massenweise Nebenwirkungen. Das heißt, ich habe eine klare Aussage und muss deswegen die Daten nicht einfach verwerfen. Es ist schon sinnvoll, das zu machen. Unbestritten ist, dass man auf die Qualität achten muss.

**Dr. Manfred Gogol:** Für mich ist die Problematik bei alten Studien – das ist nicht nur im Bereich der Demenz, sondern auf allen Gebieten – die Akkuratessse des Einschlusskriteriums, nämlich primär der Diagnose Demenz, weil sich da häufig Begriffe finden wie „zerebrale Insuffizienz“, „zerebrovaskuläre Insuffizienz“. Die Internisten wussten damals gar nicht, was Demenz ist. Das ist so eine klinische Situation gewesen. Insofern kann sich eine erhebliche Problematik einfach daraus ergeben, dass wir heute aufgrund der Unschärfe der Einschlusskriterien im Vergleich zu den heutigen besseren Methoden der Diagnostik, obwohl wir ja auch heute noch eine gewisse Unsicherheit haben, viele Daten haben bei alten Studien, die nicht gut verwendet werden können.

**Dr. Thomas Kaiser:** Herr Hörr, Sie haben völlig recht: CONSORT-Bewertung ist die eine Sache, inhaltliche Bewertung ist die zweite Sache. Man kann nicht dabei stehen bleiben, rein formal zu sagen, hier sind alle Kriterien erfüllt und damit ist die Studie wunderbar und damit gibt sie uns die Aussage, die wir brauchen, sondern man muss natürlich inhaltlich schauen, wie das mit den Patienten ist, ob die richtigen Endpunkte untersucht wurden. Das kann ja vollständig berichtet sein, aber es können völlig unrelevante Endpunkte sein. Das muss man also in jedem Fall betrachten. Nur die Erfüllung des CONSORT-Statements, also der vollständige Bericht, ist Voraussetzung dafür, dass man das tatsächlich machen kann. Das heißt, man fährt immer mit einer nach CONSORT berichteten Studie besser als mit einer nicht nach CONSORT berichteten Studie, wo diese Informationen fehlen. Man darf nur nicht dabei stehen bleiben.

**PD Dr. Stefan Lange:** Wir wollen den Punkt „Schneider-Studie“ gleich noch behandeln. Deswegen will ich das ausklammern, wobei genau das der entscheidende Punkt ist, wo wir – vielleicht nicht ganz perfekt – ansatzweise versucht haben, zu gucken, zunächst einmal die rein methodische Sicht, und dann findet man unterschiedliche Ergebnisse, heterogene Ergebnisse. Die Frage ist, ob man das zum Beispiel durch methodische Aspekte oder durch andere inhaltliche Aspekte erklären kann. Darüber können wir vielleicht gleich noch diskutieren, ob sich bei der Schneider-Studie etwas findet.

Ich wollte noch auf einen Aspekt, den Herr Gogol angesprochen hat, hinaus. Wir haben unter TOP 2 verschiedene Aspekte aufgelistet. Das geht jetzt wahrscheinlich etwas zwanglos ineinander über. Die Frage der Indikationsstellung ist ein wichtiger Punkt. Auch das ist in alten Studien unter Umständen kritisch. Das heißt, wir haben ja bei den älteren Arbeiten nicht nur die Frage, ob die Studiendauer zu kurz ist, sondern möglicherweise sind auch die

diagnostischen Kriterien unscharf, sodass wir ein Sammelsurium von Problemen bei diesen Arbeiten haben, warum sie vielleicht unter Umständen verschiedene Aspekte nicht erfüllen, die wir vorab definiert haben, und zwar in Unkenntnis der Ginkgo-Studienlage - - Sie wissen – das haben wir ja schon vor 2 Jahren publiziert; da haben wir uns erst einmal ganz anderen Arbeiten zugewendet –, die Einschlusskriterien haben wir uns aus inhaltlichen Gründen vorgenommen, weil wir geglaubt haben, dass das Sinn macht. Wenn Sie sagen, 100 000 an einem Tag, ich sehe, dass die wirken, dann ist das aber nicht die Situation, weil hier geht es nicht um eine Wirkung - -

(Prof. Dr. Ralf Ihl: Nebenwirkung war das Thema!)

– Klar, aber Nebenwirkung bei langfristiger Gabe, und da nützt es mir nichts, wenn ich mir 100 000, die das nur einen Tag nehmen, angucke, weil ich brauche die langfristige Gabe. Da sind wahrscheinlich 1000, die es lange nehmen, besser als 100 000, die es nur einen Tag nehmen. Das verschärft die Situation noch. Natürlich könnte man gucken, Studiendauer zu kurz, aber dann kommt direkt das nächste Problem, nämlich dass die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien in den Studien sehr unscharf ist – Stichwort: „zerebrovaskuläre Insuffizienz“ –, nicht nach heute üblichen Kriterien eingeteilt, um eine wahrscheinliche Alzheimer Demenz oder eine mögliche oder wahrscheinliche vaskuläre Demenz annehmen zu können.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Es drängt mich ein bisschen, ein paralleles Konzeptbild mit Ihnen zu besprechen. Wir wollen ja einen belastbaren, guten Bericht publizieren. Vielleicht könnte man das bildlich vergleichen mit einer Brücke über einen Fluss. Wir haben eine alte Brücke mit alten Pfeilern und sollen eine neue Straße darüber bauen. Diese Brücke ist damals mit dem besten Wissen und Gewissen der Architekten und nach den rechtlichen Vorgaben gebaut worden, genügt aber den heutigen Ansprüchen nicht mehr, und wir wollen ja heute eine Brücke über den Fluss bauen. Dann wird man das wahrscheinlich verwerfen, weil man sagt, das können wir uns nicht leisten, dass die zusammenfällt. Daneben haben wir eine weitere Brücke, wozu es keine genügenden Unterlagen gibt. Die Beschreibung der Architektur ist nicht genügend. Da fehlt sehr viel, weil man das damals nicht so machen musste. Wie gehen wir nun vor, wenn wir heute eine Straße bauen? Sagen wir, wir verlassen uns darauf, das wird schon gut gewesen sein, oder sagen wir, wenn wir es nicht wissen, dann lieber ganz neu bauen? Ich glaube, es hängt davon ab, wie das potenzielle Risiko ist. Bei einer Brücke würde man sagen, man kann sich das nicht leisten, dass sie zusammenbricht. Aber ich glaube, das können wir uns bei unseren Berichten auch nicht leisten, deswegen diese Stringenz. Das, was Frau Sickmüller am Anfang gesagt hat, ist sehr richtig. Man kann das den Leuten nicht vorwerfen. Man wird ja auch nicht die alten Architekten und Baumeister dafür postum anklagen. Die haben damals ganz gut gearbeitet. Aber es ist etwas anderes, ob man ihre Arbeit heute für eine belastbare Brücke verwendet. Ohne ihnen böse zu sein, muss man sagen: Nein, diese Pfeiler reichen für mich nicht aus.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Die Frage ist, was man von den alten Teilen behält.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ja, die Frage ist, was man davon behalten kann.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Der Punkt war, dass wir gesagt haben, dass es wichtig ist, wenn wir neue Daten haben, die alten Daten nicht ganz zu verwerfen, sondern unterstützend mit zu verwenden.

**Dr. Brigitte Grass-Kapanke:** Es ist ja vielleicht auch ein bisschen einfacher, an die stützenden Informationen für diese Studien zu kommen, als an die Daten zur Statik der uralten Brücken. Manchmal hilft nachfragen, und dann kommt man an einige Daten mehr.

**Dr. Manfred Gogol:** Ich finde die Metapher sehr gut, aber sie gibt noch mehr Möglichkeiten. Wir können Daten nachberechnen und Fundamente verstärken. Wir können aber auch die Brücke für einen Teilverkehr sperren, bis wir sicher sind, wie wir weiter vorgehen.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Wir sind gar nicht vor der Aufgabe, eine Brücke zu bauen, sondern, was Ginkgo anbelangt, ist es eine sechsspurige Autobahn, die tagtäglich befahren wird. Wir sind ja nicht bei der Zulassung eines neuen Medikaments, sondern es ist eine sechsspurige Autobahn und wir müssen überlegen, ob wir ein paar Brücken abreißen sollen, weil sie den Kriterien nicht genügen, die für neue Brücken gelten. Also ein bisschen relativieren und nicht nur die Kriterien, die vom heutigen Standpunkt richtig erscheinen, überstülpen auf Sachen, die eigentlich gut funktionieren oder wo auch Evidenz da ist.

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Ich wollte das bestätigen. Es geht ja nicht wie beim Bau von Brücken darum, eine 100 % sichere Lösung zu finden, sodass auch ein Jumbo darauf fallen kann, sondern es geht darum, dass wir eine Empfehlung finden, die den Patienten gerecht wird, in einem Indikationsfeld, wo wir eh immer Kompromisse schließen müssen. Das ist ein ziemlicher Unterschied.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich habe mich nur bemüht, darzustellen, wie man mit alten Dingen umgeht, die damals den Anforderungen genügten und die es heute unter Umständen nicht mehr tun, und wie man mit dem Unwissen darüber umgeht.

**PD Dr. Stefan Lange:** Was den Aspekt angeht, man könne nachfragen, um bestimmte Dinge zu klären: Das ist nur begrenzt möglich. Alles, was sich in den letzten 10 Jahren abgespielt hat, ist möglicherweise noch unkritisch, aber die Studiendauer können wir nachträglich nicht verlängern. Wir werden auch bestimmte diagnostische Kriterien nicht mehr erheben können, weil das einfach damals nicht so dokumentiert wurde. Das stößt also sehr schnell an Grenzen. Da, wo es geht, haben wir es auch gemacht bzw. dazu haben wir die Stellungnahmemöglichkeit zum Vorbericht. Wenn wir etwas nicht richtig verstanden haben, dann wird uns das erklärt. Das ist ja jetzt auch passiert. Das tun wir schon, aber irgendwann ist es nicht mehr realistisch.

Ich bin nicht sicher, ob wir nicht – bildlich gesprochen – einen Jumboabsturz verhindern müssen. Wir haben ja in der Vergangenheit gerade in der Arzneimitteltherapie quasi Jumboabstürze gehabt, die schon vielen Menschen das Leben gekostet haben.

(Prof. Dr. Walter E. Müller: Bei Ginkgo?)

– Nicht bei Ginkgo, aber wir reden ja generell über Arzneimittelbewertung.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich meinte das allgemein. Man kann ja die grundlegende Institutsmethodik nicht ändern, je nachdem, ob man Ginkgo oder etwas anderes beurteilt. Das ist schwierig. Wir müssen ein einheitliches Vorgehen finden, wie wir mit älteren Studien mit einer ungenügenden Berichtsqualität umgehen. Ich glaube nicht, dass man das von Fall zu Fall ändern sollte, weil die Beliebigkeit immer mehr zunimmt.

**PD Dr. Stefan Lange:** Da sind wir einer Meinung. Man kann nicht sagen, bei dem Medikament brauchen wir nicht so genau zu gucken, weil es nicht so gefährlich ist, und bei dem anderen Medikament müssen wir das. Das geht, glaube ich, nicht.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Über welches Ginkgo reden wir eigentlich?

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Das ist eine gute Frage. Kann das jemand beantworten?

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Das von der Kommission E in Deutschland zugelassene, und das ist ja eine einzige Substanz. Damit sind fast alle dieser Studien durchgeführt worden. Das ist ja relativ einfach. Das ist der patentierte Spezialextrakt. Die wenigen Studien, die es mit anderen Extrakten gibt, sind unbedeutend. Hier gibt es eine definierte Zulassung, die wir in der Kommission E verabschiedet haben, und das ist die, mit welcher die Studien durchgeführt werden.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Das entspricht aber nicht der klinischen Praxis, wo durchaus andere Substanzen in genauso hoher Häufigkeit versetzt werden.

**Prof. Dr. Volker Schulz<sup>5</sup>:** Was Ginkgo anbetrifft, bestimmt nicht, denn dann würden Sie gegen die Zulassung arbeiten. Die anderen Produkte sind seit 1994 nicht mehr zugelassen. Ich bin seit vielen Jahren in der Kommission; deswegen weiß ich das genau. Das heißt, es ist nur noch der Spezialextrakt seit 1994 erlaubt. Was die wissenschaftliche Datenlage anbetrifft, da sehe ich das unproblematisch.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt für die Praxis für alle Antidementiva, ihr dürft jeden dementen Patienten behandeln, aber müsst nach 8 Wochen prüfen, ob die weitere Behandlung gerechtfertigt ist, sprich ob der Patient Responder ist. Wie

---

<sup>5</sup> Korrektur der Aussage nach der Erörterung eingereicht, siehe hierzu auch Punkt 5.1 „Anhang zum Protokoll der Erörterung“

der arme niedergelassene Arzt das prüft, überlässt die Kommission jedem einzelnen Arzt. Aber wenn die große Kommission sagt, 8 Wochen, dann muss etwas sein oder ihr hört auf, dann kann man nicht alle Studien, die kürzer als 16 Wochen sind, herausnehmen. Worauf beruht denn die Empfehlung der Kommission? – Ich kenne die vielen älteren Studien, auch mit anderen Antidementiva. Da sieht man sehr genau: nach 4 Wochen nichts, nach 8 Wochen differenziert sich Verum und Placebo. Auf der Basis haben wir damals in der Kommission E die Empfehlung gegeben: mindestens 8 Wochen. Das ist, soweit ich weiß, auch von der Arzneimittelkommission in die evidenzbasierten Therapierichtlinien für alle Antidementiva übernommen worden. Das heißt, in dem Zeitpunkt von 8 Wochen – der liegt weit vor dem Schnitt bei Ihnen – muss sich irgendetwas ergeben. Denn das ist die Regel, die alle niedergelassenen Ärzte für sich anwenden müssen.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich vermute, da geht es um den Abbruch der Therapie, wenn man nichts sieht.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Ja, und zwar unter dem Aspekt, dass etwa 80 % der Patienten, auch unter Ginkgo, Nonresponder sind und dass diese teure Therapie, die pro Tag 1,50 € und bei den ChE-Hemmern 5 € kostet, nicht ad infinitum sinnlos weiter die Kassen belastet. Deshalb muss man nach 8 Wochen einen Schnitt machen. Soweit ich weiß, wird das auch geprüft. Der Arzt muss nach 8 Wochen ein paar Notizen in sein Krankenblatt machen, zum Beispiel: Bei dem Patient gibt es keinen Streit mehr in der Familie. Der Patient ist weiterhin in der Familie geduldet. Es wird nicht mehr über Heimeinweisung geredet. – Dann darf er das Antidementivum unbegrenzt zulasten der Krankenkasse weiter geben. So ist der Hintergrund. Da sehe ich natürlich eine Diskrepanz zu dem relativ willkürlichen Schnitt bei 16 Wochen. Wenn die Kommission das den niedergelassenen Ärzten empfiehlt, dann muss man nach 8 Wochen etwas sehen. Von daher kann man nicht alle, die kürzer als 16 Wochen sind, rausschmeißen. Das sind etwa 50 % der älteren Ginkgostudien. Es gibt auch ältere Ginkgostudien, die unter 8 Wochen sind. Aber ein großer Teil sind 12-Wochen-Studien. Das ist natürlich auch ein Mordsgeschäft. Das sind noch einmal 20 zusätzliche Studien. Aber vielleicht kann man ja auf bestehende Meta-Analysen zurückgreifen. Das sind natürlich Studien mit viel kleineren Fallzahlen, zum Teil 40, 80 Patienten. Aber irgendwie, zumindest in ein paar Nebenzeilen, sollte das berücksichtigt sein. Denn hier sehe ich sonst eine Diskrepanz zur Praxis.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Die Empfehlung der Arzneimittelkommission beruht ja auf der Annahme, wenn man nach 8 Wochen nichts sieht, dann wird da auch nichts kommen. Die Überprüfung einer Dauertherapie im Vergleich dazu würde auch besagen, wenn man nach 8 Wochen nichts sieht, dann wird man auch später nichts sehen. Aber wir wollen unter Umständen einen längeren Zeitraum beurteilen, um auch die Größe des Effekts einer Dauereinnahme zu sehen. Die längeren Studien beinhalten auch die Laufzeit über 8 Wochen. Die blendet man nicht aus, sondern die sind da drin. Das ist vielleicht ein etwas anderes Ziel. Diese Empfehlung bezieht sich auf die Praxis. Das heißt, wenn du nach 8 Wochen nichts

siehst, dann wird auch nichts kommen, dann hör auf damit. Der Bericht des Instituts bezieht sich mehr darauf, wie die Größe des Effekts nach einer Dauereinnahme ist. Er beschreibt nicht so sehr den praktischen Effekt, wann man aufhört zu therapieren. Das ist ein bisschen etwas anderes, aber ich nehme Ihren Vorschlag auf, dass man schaut, ob die Meta-Analysen, die die kürzeren Studien einbezogen haben, den Effekt anders beschrieben haben als die längeren Studien. Es geht also darum, ob es eine Diskrepanz gibt. Gibt es eine Diskrepanz, wenn man mehr Kurzzeitstudien einbezieht, verglichen damit, wenn man nur längere Studien einbezieht?

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Die kommen natürlich besser raus. Man muss auch den Aspekt sehen, dass diese Patienten im Durchschnitt eine Überlebenszeit von 5 Jahren haben. Was ist unter diesen Umständen eine Langzeitstudie? In der Praxis steht im Vordergrund, den Patienten möglichst schnell und akut zu helfen. Alles, was es hier gibt, sind symptomatische Therapien, über die man reichlich diskutieren kann.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Man würde halt in der Praxis ein Präparat, bei dem man annimmt, dass ein Patient das gegebenenfalls bis zu seinem Lebensende einnimmt, nicht über Wochen untersuchen, sondern man würde sagen, man will zumindest über mehrere Monate eine Aussage haben.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Die Problematik sehe ich eher darin, die A-priori-Kriterien einerseits klar festzulegen, aber auf der anderen Seite zu schauen, was hinten herauskommt. Die Problematik ist ja, dass Sie Ihre Aussage im Endeffekt auf 3 Studien gründen, was eigentlich recht dürftig ist, und mindestens 14 bis 20 Studien, die Informationsmaterial zu der Fragestellung der Wirksamkeit bieten, einfach herauskatapultiert haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Wir haben jetzt diesen Kritikpunkt aufgenommen – der ist ja von vielen Seiten gekommen –, dass man diese Studien nicht vollständig ausblenden soll, dass man sich anschauen sollte, gegebenenfalls, wie Herr Schulz vorgeschlagen hat, in Meta-Analysen, wie die Kurzeiteffekte sind.

**PD Dr. Stefan Lange:** Wir haben das Problem, dass man für diese Fragestellung nicht alle 14, 20 Studien berücksichtigen können. Sie haben richtig gesagt, es sollte wenigstens länger als 4 Wochen sein. Also ist vielleicht der 12-Wochen-Zeitraum im Kopf. Dann bleibt aber noch das Problem der klaren Definition der Grunderkrankung, der Ein- und Ausschlusskriterien. Da hat man wieder ein Problem mit den Meta-Analysen, die das dann nicht so tun. Aber wir werden unser Möglichstes tun.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Es ist klar, was Sie uns empfehlen, und da gibt es eigentlich auch keinen Dissens, dass man selbstverständlich die Evidenz, wenn sie denn einen anderen Blick erlaubt, nicht ausblendet.

Wir kommen nun zum

## Tagesordnungspunkt 2b:

### Indikation

**Inger Scheike:** Ein weiteres Problem der alten Studien ist, dass nicht mehr verwendete Diagnosen aufgeführt wurden, also zum Beispiel Hirnleistungsstörungen oder zerebrale Insuffizienz. Die wurden halt nicht berücksichtigt. Es stellt sich die Frage, wie man dann diese Studien einbeziehen kann und darüber hinaus dann Aussprachen für Alzheimerpatienten machen soll, wenn diese allgemeinen Diagnosen benannt wurden.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Ich habe ohnehin damit gewisse Schwierigkeiten, denn etwa ein Viertel, wenn ich den Statistiken glaube, der Demenzpatienten sind Mischformen aus Alzheimer und vaskulärer Demenz, etwa die Hälfte ist Alzheimer Demenz. Wenn ich Statistiken aus der Pathologie lese, da ist die Übereinstimmung zwischen den klinisch gestellten Diagnosen und den pathologischen Diagnosen allenfalls 50 %. Das heißt, dieses Krankheitsbild hatte immer eine große Unschärfe gehabt und hat es auch heute noch.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Das ist so nicht richtig. Die Übereinstimmung der Diagnose mit der Pathologie hängt davon ab, wie gut diagnostiziert worden ist. In den neueren Studien, die eine aktuelle Diagnostik, zum Beispiel nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien, gemacht haben, ist die Übereinstimmung 90 % und höher.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Sind die alle schon gestorben?

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Man muss sich die Studien angucken, die dazu gemacht worden sind. Herr Jellinger hat es gut publiziert. Ich glaube, das kann man nachlesen.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Die klinische Differenzialdiagnose beim niedergelassenen Arzt, das bleibt natürlich ein großes Problem.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Das ist ein ganz anderes Phänomen.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Ich fand dieses Schema von Hachinski ganz eindrucksvoll. Hier ist eine klare Trennung von Alzheimer und vaskulärer Demenz. Das ist die Alltagsanwendung. Genau das Gegenteil – hier ist der Gipfel – ist bei den Mischformen, ohne klare Differenzierung zwischen Alzheimer und vaskulärer Demenz. Das würde das bestätigen. Man muss einfach damit rechnen, dass in den älteren Studien, Le Bars, Kanowski, die Diagnostik nicht so akkurat war, wie sie jetzt ist, dass einfach Mischformen vorhanden sind. Ich sehe eigentlich keine andere Möglichkeit, als in der Diskussion zu problematisieren, dass versucht wurde, diesen Gültigkeitsbereich Morbus Alzheimer so klar wie möglich herauszuarbeiten, aber dass es aufgrund der unterschiedlichen Diagnosemöglichkeiten nicht treffsicher möglich ist. Das muss in der Diskussion klar herausgearbeitet werden.

**Dr. Volker von den Driesch:** Der rasche Blick auf unsere Daten zum Ginkgoextrakt zeigt, dass es tatsächlich die Gehirnleistungsstörungspatienten in einigen Studien älterer Bauart gibt. Da sind wir durchaus einig, dass dies schwierig zu bewerten ist. Darüber hinaus gibt es aber mehrere kürzere Studien, die Sie auch analysiert haben, teils einbezogen haben, bei denen diese Analyse auf eine demenzähnliche Krankheit vorlag, bei denen das recht gut gelingt. Insofern ließe sich da eine Spreizung und einen Datenpool, wie Sie es eben andeuteten, heranziehen für Fragestellungen, die sich mit den längeren Studien nicht ausschließlich beantworten ließen.

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Ich wollte das auch sagen, was Herr von den Driesch gerade gesagt hat, und noch einmal darauf hinweisen, dass wir aus praktisch allen Ginkgostudien das Signal haben, dass die Wirksamkeit eher nicht unterschiedlich ist, wenn man die Patienten betrachtet, die Alzheimer Demenz haben, und die Patienten betrachtet, die mit eingeschlossen wurden, weil es das Design zugelassen hat, die eher Mischformen oder andere Demenzen haben. Die Wirksamkeit ist mit Sicherheit nicht wesentlich unterschiedlich im Falle Alzheimer oder Gesamtgruppe Demenzpatienten. Insofern wäre die Betrachtung nach einigermaßen modernen Kriterien Einschluss Demenz. Ich denke, das ist akzeptabel. Das gilt im Übrigen auch für die Acetylcholinesterasehemmer und Memantine, auch nicht spezifisch für Alzheimer.

**Dr. Thomas Kaiser:** Auf welchen Daten beruht die Behauptung?

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Le Bars hat Alzheimerpatienten und Nichtalzheimerpatienten gehabt. In der Arbeit von Le Bars ist klar zu lesen, dass es keine Unterschiede in den Gruppen gibt. Die Napryeyenko-Studie hat beides eingeschlossen, und ich glaube auch die Kanowski-Studie. Also alle 3 Studien haben über Alzheimer hinaus eingeschlossen. Die einzige Studie, die es nicht gemacht hat, war die Schneider-Studie.

**Dr. Thomas Kaiser:** Der Einschluss dieser Patienten ist eine Sache. Die Auswertung untereinander ist die andere. Gibt es differenzielle Effekte? Das ist ja bei der neueren Studie in der Ukraine überhaupt nicht in der Publikation berichtet. Da gibt es keine Untergruppenauswertung, sodass man das aus dieser Studie nicht lesen kann.

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Es steht in der Studie, dass es keine Unterschiede gab.

**Dr. Volker von den Driesch:** Das haben Sie ja noch nachgefragt.

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Das steht in der Diskussion.

**Dr. Robert Hörr:** Es ist richtig, die Daten sind in der Hauptpublikation noch nicht berichtet. Man kann in einer Publikation meistens nicht zu viel unterbringen. Die Folgepublikation ist in Arbeit, wo die Daten für Alzheimer und vaskulärer Demenz berichtet werden. Sie haben diesbezüglich nachgefragt, und Sie werden das auch bekommen. Wie in einem pauschalen

Satz in der Hauptpublikation schon erwähnt ist, sind tatsächlich die Verläufe ziemlich ähnlich. Aber Sie werden die Daten bekommen.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Damit haben wir den Unterpunkt „Indikation“ abgearbeitet.

Wir kommen zum

### **Tagesordnungspunkt 2c:**

#### **Studiendesign**

**Inger Scheike:** Hier gab es auch unterschiedliche Ansichten zum angemessenen Studiendesign. Wir haben nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Es wurde bei der Bewertung der Sicherheit zum Teil kritisiert, aber auch bei der Wirksamkeit, dass dieses Vorgehen nicht ideal ist. Es ist aber fraglich, wie man eine unverzerrte Aussage treffen kann, wenn man andere Studiendesigns mit einbezieht. Das würden wir gerne diskutieren.

**Dr. Volker von den Driesch:** Die beiden Punkte würde ich gerne getrennt betrachten, Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Wirksamkeitsanalyse lässt sich kaum anders machen als nach Ihren schon genannten Kriterien, die Verträglichkeitsanalyse sehr wohl. Da sitzen Experten am Tisch, die das noch intensiver können als ich. Die Verträglichkeitsanalyse alleine auf die RCTs zu beziehen – das waren ja mehrere Standpunkte –, ist unzureichend, zumindest bei einem Wirkstoff, den wir seit 15 Jahren in einem Formenkreis der Demenz zugelassen und bereits im Einsatz haben. Da sind Daten aus der Anwendung, aus den Zulassungsbehörden, aus den verschiedensten anderen Publikationen zugänglich, die es erlauben, eine andere Datenbasis als anerkanntes Wissen heranzuziehen.

**PD Dr. Stefan Lange:** Sie haben die Wirksamkeit und die Verträglichkeit ein bisschen apodiktisch getrennt. Ich persönlich bin anderer Ansicht, weil ich glaube, dass das 2 Seiten ein und derselben Medaille sind. Sie sagen, die eine Seite können wir nur so bewerten, die andere nur so. Das halte ich in der Logik für nicht ganz stringent, wobei wir damit nicht ganz alleine sind. Ob man tatsächlich das Risiko unverzerrter mit nicht randomisierten kontrollierten Studien schätzen kann als die Wirklichkeit, halte ich persönlich für sehr zweifelhaft. Aber das muss man dann vielleicht noch einmal in der Gesamtschau diskutieren.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Ich glaube, im Rahmen der Pharmakovigilanz gibt es durchaus eine klare Aussage, dass Nebenwirkungen von ihrer Seltenheit her in klinischen Prüfungen kaum vernünftig abbildbar sind, weil die Studien ein Ausmaß erreichen müssten, dass man das nicht finanziell, aber auch nicht vom Ansatz her handeln und weil man nicht dauernd klinische Studien mit kranken Patienten machen kann. Also kommt man ganz klar zu dem Ergebnis, dass nach der Zulassung vor allem die Pharmakovigilanz, also die

Spontanerfassung von Nebenwirkungen einerseits bzw. Anwendungsbeobachtungen andererseits, die Vorgehensweise darstellt. Es gibt genügend Ausführungen dazu in der EU, eine Vielzahl von Guidelines, die das noch einmal darstellen. Es gibt eine spezielle Guideline aus dem ICH-Bereich, die sich mit der Zulassung befasst und sagt, welche Häufigkeit man in Zulassungsstudien belegen muss. Das sind die 1 %-Häufigkeiten, wozu es eine ICH-Guideline gibt. Im Übrigen kann man seltene Nebenwirkungen – genau das haben wir auch bei Ginkgo – letztlich nur über die Beobachtung von vielen Patientenanwendungen bzw. über eine Übersicht von Patientendaten aus den verschiedenen Studien erkennen. Das ist der Stand, was die Situation der Bewertung von Arzneimitteln nach der Zulassung angeht.

**Dr. Manfred Gogol:** Ich finde, dass wir aktuell in der Literatur ganz häufig ein Under-Reporting von „number needed to treat“ und „number needed to harm“ haben, dass wir diese Dinge überwiegend nicht ausreichend systematisch erfassen. Ich würde natürlich gerade von einer Präparatstoffgruppe erwarten, die seit Längerem auf dem Markt ist, dass es dort gute Pharmakovigilanzdaten gibt. Das wäre für mich ein Kriterium in der Auswahl einer Substanz, zu sagen, wie da die Daten sind bezüglich der Anwendung, weil wir wissen, dass wir methodisch in den Zulassungsstudien immer nur einen Teil erfassen und dass dann danach häufig noch mehr kommt.

Ich möchte noch einmal auf die Einschlusskriterien zurückkommen und darauf hinweisen, dass es einen Unterschied darstellt in dem Outcome der Patienten, wie man demente Patienten selektiert. Sind das überwiegend solche, die ansonsten relativ gesund sind, aber psychiatrisch eingeschränkt sind, oder sind es auch solche, die auch in anderen Kompartimenten des Organismus unterschiedlich schwer erkrankt sind, weil dann die Verläufe ganz anders werden.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Zur Unbedenklichkeit: Herr Lange, Sie stolpern etwas über Ihre eigenen Daten. Sie hatten die Schneider-Studie als das Beispiel gebracht, wo sehr viele genannt worden sind. Unter Verum haben 66 bis 68 % der Patienten Nebenwirkungen genannt; unter Placebo sind es 71 %. Allein aus diesem Vergleich heraus sehen Sie schon die Problematik, und das bei einem Wirkstoff, der in der Praxis, was seine Nebenwirkungsquote angeht, im Promille- bis unteren Prozentbereich liegt. Das heißt, da können Sie auch mit 563 Patienten nichts anfangen. Bei den Nebenwirkungen ist man unbedingt auf andere Daten angewiesen. Die Quelle, kontrollierte klinische Studien, ist aus meiner Erfahrung die falsche. Ich habe einmal entsprechende Studien ausgewertet. Da liegen Sie von 0 bis 100 % der Patienten. In den Nebenwirkungen ist die gesamte Spanne drin. Das heißt, die Korrelation ist hier gar keine zum Wirkstoff, sondern zu den Rahmenbedingungen der Studie. Das bedeutet, man kann aus solchen Studien wirklich sehr wenig nehmen. Das ist etwas anderes bei Arzneimitteln, die Nebenwirkungen sind dann spezifisch. Aber was man da rausholt, das ist unspezifisch. Das hängt auch mit der Aufklärung der Patienten zusammen. Wenn Sie das vergleichen mit einem Cholinesterasehemmer und klären die auf, dass die Erbrechen bekommen können, dann bekommen in der Placebogruppe 10 % Erbrechen, oder – ich habe

das zimal gemacht – wenn Sie ein Knoblaucharzneimittel prüfen, dann stinken 10 % unter Placebo nach Knoblauch. Das sind unspezifische Daten. Das heißt, wir sind auf andere Quellen angewiesen. Ich habe Ihnen ja eine Publikation zugeschickt. Die habe ich für die Arzneimittelkommission ausgewertet, wobei für mich auch da die Anwendungsbeobachtungen nicht die erstrangige Quelle sind. Denn die Anwendungsbeobachtungen – das wissen wir aus der Praxis – dienen häufig auch anderen Zwecken, obwohl sie ein wesentlich größeres Kollektiv beinhalten.

Eine für mich sehr interessante Quelle, die man unbedingt benutzen muss und die viel zu wenig genutzt wird, sind die Spontanmeldungen an die Arzneimittelkommission und an das BGA. Ich habe denen gesagt, ihr verwaltet die Daten wie das Finanzamt die Steuererklärungen. Daraus kann man unheimlich viel machen. Ich habe das einmal auf die Zahl der Anwendungen bezogen, denn die Häufigkeit der Anwendungen ist natürlich einer der wichtigsten Faktoren in Bezug auf die Zahl der Meldungen. Da kam etwas anderes heraus. Da habe ich eine number needed to report definiert, das heißt, Zahl der Behandlungsfälle, die notwendig sind, um einen Berichtsfall auszulösen. Bis ich in der Praxis zur Feder greife, muss das eine gewisse Schwelle erreichen. Dabei kam etwas Interessantes heraus: Das Verhältnis von Cholinesterasehemmern zu Ginkgo ist wie 100:1 in der Häufigkeit. Das ist für mich eine Information aus der real existierenden Praxis, die auch ein Frühsignal ist. Deswegen habe ich Ihnen das geschrieben. Ich habe die Publikation auch dabei. Das sind Dinge, die man mit berücksichtigen muss, denn Sie wollen ja den Nutzen bewerten, und der Nutzen ist nun einmal der Quotient aus nützlichem Effekt und dem Risiko. Das Risiko erscheint mir bei alternativen Gruppen sehr hoch. Bei Ginkgo hat es den Vorteil, dass wir 40 Jahre überblicken, was die anderen nicht haben. Bei Ginkgo hat es auch den Vorteil, dass wir das Ziffache an Anwendungsfällen haben. Aber das steht ja alles in der Publikation.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Ich möchte auf das Studiendesign der randomisierten Studien zurückkommen. Hierzu möchte ich 2 Anmerkungen machen. Einerseits ist es auch nicht so, dass RCTs biasimmun wären. Die schützen sich ja hauptsächlich gegen Falsch-Positivität, öffnen sich ein bisschen mehr gegen Falsch-Negativität. Es ist also durchaus möglich durch ein sehr rigides Einschlusskriterium von RCTs, dass man bestimmte Effekte eher übersieht, als dass man fälschlich positiv etwas herausfindet. Das ist generell, aber speziell ist es ein großer Unterschied, ob es Phase-3-Studien sind mit Intervention, die wirklich weder Arzt noch Patient bekannt sind, also noch kein Erfahrungswissen im Handling vorliegt, oder, wie bei Ginkgo, ob die Intervention schon längere Zeit auf dem Markt ist, nämlich mit ethischen, methodischen Konsequenzen. Die ethische Konsequenz ist, dass die Gleichgültigkeit gegenüber einer Intervention von Arzt und Patient, die sowohl ethisch wie auch methodisch gefordert wird, einfach nicht mehr gegeben ist. Ärzte, die Erfahrung haben mit Ginkgo – manche wenden das gerne an, manche gar nicht –, würden Sie sozusagen zwingen, an einer Studie teilzunehmen, wo sie wider besseren Wissens Placebo verordnen, oder Sie machen Studien mit unerfahrenen Ärzten, die wirklich diese Gleichgültigkeit haben, und dann haben Sie in beiden Fällen methodisch ein Bias in Bezug auf die Performanceverzerrung, also dass

zum Beispiel Ärzte, die nicht mit Ginkgo erfahren sind, Ginkgo auswerten. Das wäre eine Möglichkeit.

Das andere ist, dass Sie die Population auf Patienten, die wissen, es gibt Ginkgo, selektieren, denn nicht jeder würde sich randomisierten Studien mit der Möglichkeit, Placebo zu erhalten, unterziehen. Somit kommen Sie bei beiden Sachen, für die ein Erfahrungsschatz vorhanden ist, also Performance und Population, zu Verzerrungsrisiken. Das müsste man auf jeden Fall in der Diskussion erwähnen, speziell das mit der Intervention, wo Erfahrungen vorhanden sind, dass die Gefahr der Verzerrung hinsichtlich der Population und Performance, gemessen an dem alltäglichen Gebrauch der Substanz, vorhanden ist und dass man dies aus dieser Bewertung nicht ausschließen kann und dass die Offenheit für Falsch-Negativität gegeben ist.

**Dr. Thomas Kaiser:** Zu dem Einbezug von anderen Daten zur Bewertung von unerwünschten Ereignissen: Frau Sickmüller, Sie hatten geschildert, welche Berichtsanforderungen es gibt. Ich denke, man muss die Situation klar trennen zwischen Anforderungen von Zulassungsbehörden, die auch ein Risikomanagement vornehmen und Frühwarnsysteme haben wollen, um auf bestimmte Dinge zu reagieren, zum Beispiel Zulassungseinschränkungen vornehmen, und einer Nutzenbewertung, die in einem Institut durchgeführt wird. Man würde im Rahmen des Systems, wie die Zulassungsbehörden das machen, gerne jede Meldung haben, um darauf reagieren zu können. Wir brauchen jetzt ein Abwägen zwischen verschiedenen Therapieoptionen, wenn es denn untersucht worden ist. Da wird mir beim Einbezug von Pharmakovigilanzdaten aus dem spontanen Meldesystem ganz anders. Wie möchte ich denn dort bei der Quote von unter 5 % tatsächlicher Meldung und auch noch in Abhängigkeit von Marktpräsenz, Neuigkeit des Präparates etc. zu einer validen Schätzung der Häufigkeit dieses Präparats im Vergleich zum Nichtstun oder im Vergleich zu einer anderen Therapie kommen? Das ist der entscheidende Punkt. Es geht hierbei weniger – das kann man in der Regel der Fachinformation entnehmen – darum, zu fragen, ob das überhaupt mal vorkommt, sondern es geht darum, zu fragen, wie häufig das vorkommt, um genau diese Abwägungen vorzunehmen, die Sie genannt haben, nämlich Nutzen gegenüber Risiko zu stellen.

**Dr. Volker von den Driesch:** Die Frage, die Sie gerade aufgeworfen haben, beschäftigte mich bei der Wortmeldung. Wir interessieren uns gemeinsam für eine Nutzenbewertung im vergleichenden Maßstab. Wenn wir erkennen, dass sich zu einer Substanz wie dem Ginkgoextrakt der Nutzen unter anderem in besonderem Maße aus dessen Verträglichkeit ergibt, dann ist es für mich als Unternehmensmitglied wichtig, dass diese unterschiedliche Nutzenbewertung hinsichtlich des Verträglichkeitsaspektes zum Ausdruck kommt. Die Methodik, wie man dahin kommt -- Datenquellen gibt es verschiedene. Auch diese aggregierte Form der bewerteten unerwünschten Ereignisse ist sicher verfügbar. Insofern halte ich es für richtig und im Sinne des Zieles, vergleichende Nutzenanalysen für den Punkt „Verträglichkeit“ aufzubauen, diese Information zu entwickeln. Insofern ist die Methodik, sich auf die 3 RCTs, wenn die Napryeyenko-Arbeit hinzukommt, 4 RCTs zurückzuziehen,

nur dann hinreichend, wenn die Wahrheit dabei herauskommt, nämlich die Verträglichkeitssituation.

**Adelheid von Stösser:** Ich bin vielleicht die Einzige hier, die nicht Wissenschaftlerin ist und das Ganze aus einer anderen Sicht betrachtet. Als ich am Sonntag den Vorbericht gelesen habe, ersatzweise für Frau Demski, die hier eigentlich sitzen sollte, mich in dieses Thema eingearbeitet habe, ist mir deutlich geworden, was jetzt die Diskussion zutage fördert, nämlich dass wir uns hier um Dinge bemühen, die man auf diese Weise nicht wirklich feststellen kann. Das Ergebnis zeigt deutlich, hier ist ein Riesenbahnhof gemacht worden und es ist nur eine kleine Geschichte herausgekommen, die auch noch sehr fragwürdig ist, wenn man alle Punkte zusammenziehen würde, die hier hin und her diskutiert werden.

Was Herr Dr. Schulz gesagt hat, würde ich gerne unterstreichen. Das ist auch unsere grundsätzliche Position, dass wir hier einen Richtungswechsel vornehmen müssen, nämlich von diesen Studien auf partielle Dinge bezogen hin zu einer kontinuierlichen Beobachtung des Behandlungsergebnisses mit allen unerwünschten Nebenwirkungen dahin gehend, dass es für Ärzte verpflichtend wird, in bestimmten Abständen zu berichten, wie das Ergebnis ist. Alles, was wir auch hier jetzt diskutiert haben, wann und wie lange sollte man eine Studie bemessen, ist aus der Sicht von dem betreffenden Medikament. Manche sind nur für kurze Zeit gedacht, manche werden über längere Zeiträume gegeben, wobei fraglich ist, ob es auch bei Ginkgo Sinn macht. Wenn es nicht kontinuierlich in regelmäßigen Abständen bemessen wird, dann kann man das letztlich nicht beurteilen.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Häufigkeitsschätzungen von Nebenwirkungen ist ein ganz schwieriges Thema. Ich beschäftige mich seit vielen Jahren mit Pharmakovigilanz. Mit den Häufigkeitsangaben kann man sich wirklich ganz schwertun.

Richtig ist: Wenn Sie Nebenwirkungen haben, die in klinischen Prüfungen erkennbar sind, dann sind es ja häufigere Nebenwirkungen, weil nämlich die Zahl der einbezogenen Patienten im Üblichen häufigere Nebenwirkungen abbildbar machen lässt. Die sollte man natürlich vergleichend in ihrer Häufigkeit und Schwere in die Bewertung einbeziehen. Da haben wir sicher eine gute Basis. Wenn man dann aber sagt, man hat seltene schwerwiegende Nebenwirkungen und auch nicht so schwerwiegende Nebenwirkungen, die man in klinischen Prüfungen nicht erkennen kann, weil die Population nicht ausreicht, weil man viel mehr Patienten braucht, um sie zu sehen, dann ist es so, dass man auch die Pharmakovigilanzdaten einbeziehen muss. Da kommt man natürlich zu dem Punkt: Wie mache ich die Häufigkeiten? Wenn Sie einmal in die Fachinformation hineingucken, dann stellen Sie fest, dass in den letzten Jahren versucht wird, Häufigkeitsangaben für solche selteneren Nebenwirkungen zu machen. Insoweit meine ich schon, dass man bei der Pharmakovigilanz, wenn man die Nebenwirkungshäufigkeit nicht aus klinischen Prüfungen ablesen kann, auf solche Daten zurückgreifen muss. Die Zulassungsbehörden sind natürlich an der Stelle auch sehr aktiv und bemüht. Anhand aller vorhandenen Daten versuchen sie, eine gewisse Häufigkeit zu

definieren. Dass die wissenschaftlich mit Fragezeichen zu versehen sind, weil man nicht genau weiß, wie viele Meldungen überhaupt stattfinden, wie bekannt die Substanz ist, ob gemeldet wird oder nicht, ist klar. Nichtsdestotrotz ist das im Moment die einzige Chance, bei solchen seltenen Nebenwirkungen eine gewisse Bewertung nebeneinander stattfinden zu lassen. Da glaube ich schon, dass die Fachinformation der einzelnen Produkte einen guten Überblick gewährleistet.

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Ich wollte das unterstreichen. Für eine Bewertung von den mit einer Therapie verbundenen Risiken sind die zulassungsrelevanten Studien absolut ungeeignet, wenn Sie bedenken, dass die Schneider-Studie unter Placebo numerisch mehr Nebenwirkungen als unter dem Verum ergeben hat. Wenn ich das auf Ginkgo transportiere, dann würde man die Aussage machen, dass Ginkgo gar kein Problem hat. Damit wäre ich doch nie einverstanden. Ich würde doch immer hinterfragen, wie es in der Praxis aussieht. Sie müssen die neueren Medikamente der letzten 10 Jahre betrachten, die aus dem Handel genommen sind. Die sind alle in der klinischen Prüfung problemlos über die Bühne gegangen. Die Probleme sind später im Pharmakovigilanzsystem entstanden. Das ist absolut nicht akzeptabel.

**PD Dr. Stefan Lange:** Diese Aussage ist vermutlich nicht ganz so haltbar. Als Beispiel nenne ich Vioxx, wo in den randomisierten Studien schon erkennbar war, dass da ein Problem war.

Zum Aspekt „seltene Nebenwirkungen“: Das ist immer das vielfach bemühte Argument, zu sagen, die können wir nicht in randomisierten kontrollierten Studien beobachten, weswegen wir andere Ansätze brauchen. Dann muss man sich immer nach der Relevanz fragen. Muss ich denn diese Nebenwirkung erkennen, immer in Abhängigkeit vom jeweiligen Indikationsgebiet? Wenn es um ein Grippemittel geht, dann ist vielleicht der tödliche Nebenfall bei einem von 100 000 nicht ganz unwichtig. Ich glaube, da gibt es viel zu bereden. Hier haben wir gerade gehört, die Patienten versterben relativ frühzeitig mit der Alzheimer Demenz. Ob sie aufgrund der Alzheimer Demenz sterben, ist vielleicht nicht ganz klar, aber das scheint ein dramatisches Krankheitsbild zu sein. Da sind die eher seltenen Nebenwirkungen nicht so ein Riesenproblem.

Interessant fand ich, Herr Schulz, dass Sie gesagt haben, wir können ja die Daten aus der Schneider-Studie gar nicht verwenden, da dort bei den Placebos so wahnsinnig viele Nebenwirkungen beobachtet worden sind. Jetzt sage ich jemandem: Du bekommst einen Cholinesterasehemmer und der macht dir Übelkeit. Jetzt brechen wahnsinnig viele auch unter Placebos. Wie wollen Sie denn Ihre Spontanberichtsmeldung bewerten können, wenn die ganzen Patienten, die die Cholinesterasehemmer eingenommen haben, den Beipackzettel ausnahmsweise gelesen haben und wissen, dass man davon bricht? Das finden Sie bei Ginkgo natürlich nicht. Das heißt, Sie haben genau die Situation, die zu der Verzerrung geführt hat, die Sie gerade selber skizziert haben. Deswegen brauchen wir gerade die kontrollierten Daten, um genau diesen Verzerrungseffekt einigermaßen in den Griff zu bekommen. Ich glaube, dass

die Diskussion hier quasi ein bisschen akademisch ist. Zum einen haben wir ja kein Sicherheitsproblem von Ginkgo festgestellt. Sie sagen zu Recht: Das ist doch unser Vorteil gegenüber Konkurrenzprodukten. Dann kann ich Sie nur auffordern, eine schöne große Vergleichsstudie zu machen gegen Cholinesterasehemmer – Nichtunterlegenheitsstudie mit zum Beispiel Kognition oder ADLs –, um die Überlegenheit bei der Sicherheit oder bei Nebenwirkungen zu zeigen. Das wäre doch wunderbar. Sie haben auch kein Problem, dass Patienten Placebo bekommen, sondern die bekommen alle Verum. Es gibt also kein ethisches Problem und wir sind endlich ein bisschen schlauer über die ganze Problematik.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Eine kontrollierte Studie gegen einen Cholinesterasehemmer führt völlig an der Sache vorbei. Dann müsste man 10 000 Patienten hineinnehmen. Im Übrigen habe ich das Problem der Aufklärung. Ich habe viele Studien gemacht. Ich weiß, wovon ich rede. Die Situation in einer Studie ist eine völlig andere, als wenn ich in der Praxis einen Patienten behandle. In Studien ist immer ein Spannungspotenzial da. Die Problematik, die wir hier haben, ist ja, dass bei Ginkgo die Nebenwirkungsrate sehr niedrig liegt. Ich will auch gar nicht weiter diskutieren. Sie müssen nur in Ihr eigenes Handbuch hineingucken. Da steht:

„Grundlage der Auswahl relevanter unerwünschter Wirkungen (...) bilden die Ergebnisse kontrollierter Studien. Außerdem erfolgt eine Zusammenstellung im Rahmen der Vorrecherche auf der Grundlage von Daten kontrollierter Interventionsstudien sowie auf der Basis vorliegender epidemiologischer Studien, zum Beispiel Kohorten- und Fallkontrollstudien, Pharmakovigilanzdaten, Informationen von Zulassungsbehörden usw.“

Das steht in Ihrem Handbuch, und Sie müssen sich auch nach Ihrem Handbuch richten. Wenn Sie danach gegangen wären, dann hätten Sie auch die anderen Daten mit hineingenommen. Mit den Daten, auf die Sie sich hier stützen, können Sie gar nichts anfangen. Nebenwirkungsquoten bei Arzneimitteln, die sehr selten Nebenwirkungen haben, ganz und gar gegen Studien mit einer hohen Quote von Nebenwirkungen bringen Ihnen überhaupt nichts. Sie kommen um die Daten, wie sie im Handbuch stehen, nicht herum. Sonst ist das, was Sie produzieren, etwas Artifizielles. Auch die Studien sind ja etwas Artifizielles, was schon neben der Praxis steht, aber in punkto Verträglichkeit sind Sie dann total im artifiziiellen Bereich. Hier müssen die Praxisdaten verwendet und quantitative Angaben genutzt werden. Ich erinnere mich, wenn ich einen Bogen ausgefüllt und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geschrieben habe: „Schickt mir etwas zurück“, dann kam entweder eine Tabelle mit 30 verschiedenen Organgruppen oder es kam eine Unendlichliste, mit der ich am Krankenbett überhaupt nichts anfangen kann. Natürlich verwerte ich am Krankenbett auch die relativen Häufigkeiten, die im spontanen Meldesystem zustande kommen, für die Praxis. Dann muss es auch einen Weg geben, das zu filtern. Wenn man diese Histogramme übereinanderlegt, dann können sehr schön elektronisch die Allerweltsnennungen Erbrechen, Schwindel usw. herausgenommen werden und man würde, wenn man sich geschickt daransetzt, ein Profil bekommen, was relativ spezifisch für einzelne Arzneimittel ist.

Ich wehre mich auch gegen die Aussage, dass aus den spontanen Meldungen keine relativen Vergleiche zwischen Arzneistoffen zu ziehen sind. Da heißt es immer, zu Beginn sind die Meldungen häufig. Dann macht doch eine Kurve in Abhängigkeit von der Zeit. Dann ist mir sofort der Wind aus den Segeln genommen. Das hat bisher noch keiner gemacht. Man kann dann auch absolute Ereignisse zuordnen. Das lässt sich alles machen. Man kann auch innerhalb definierter Indikationsgruppen vergleichen. Das Argument, die Form der Anwendung und die Indikation usw., das lässt sich alles ausblenden. Es wird viel zu wenig daran gearbeitet. Aber das war eine Kritik, die nicht Sie speziell trifft. Mein Anliegen an Sie ist: Richten Sie sich nach dem, was in Ihrem Methodenhandbuch steht. Das ist sehr gut.

**Dr. Volker von den Driesch:** Die Situation, dass wir hier über eine Tod bringende Erkrankung sprechen, bei denen einzelne, möglicherweise nur in großen Gruppen erkennbare Nebenwirkungen, schwerwiegende Nebenwirkungen auftauchen können, ist bei Ginkgo transparent gering. Wenn Sie die Yancheva-Publikation heranziehen, dann sehen Sie, dass man nur kleine Studien braucht, um die Verträglichkeitsunterschiede zwischen den verschiedenen Therapieprinzipien heranzuziehen. Eine große Studie, um den Wissensstand aufzubauen, ist gar nicht notwendig. Das ist aus dem unterschiedlichen Studienklientel, das jeweils einzeln mit den Wirkstoffen, dem chemischen wie dem Ginkgoextrakt, untersucht wurde, transparent. Das ist doch gar keine Schwierigkeit für Sie.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich glaube, es sind alle Punkte diesbezüglich ausreichend dargestellt.

Ich schlage vor, dass wir eine kurze Pause machen.

(Unterbrechung von 11:45 Uhr bis 12 Uhr)

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Wir fahren fort mit:

### **Tagesordnungspunkt 3:**

#### **Externe Validität**

**Inger Scheike:** Bei diesem Punkt wurde von vielen vor allem die Schneider-Studie genannt. Hierbei wurde vor allem die fehlende Repräsentativität der Studienpopulation bemängelt. Das sollte sich vor allem an der fehlenden Verschlechterung der Placebogruppe zeigen. Wir konnten dieser Argumentation nicht richtig folgen und würden gerne näher erläutert bekommen, was Ihre Einwände sind.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Wenn ich mich recht erinnere, beziehen sich sehr viele, die einen retrospektiven Vergleich machen, auf eine Analyse von Stern aus dem Jahre 1994. Er hat die ADAS-cog verfolgt bei einem Klientel von Alzheimerpatienten über 5 Jahre. Er hat mit großer individueller Streuung eine mittlere Progredienz von 10 Punkten pro Jahr herausbekommen. Wenn man das auf ein halbes Jahr umrechnet, dann wären das 5 Punkte, und in der Schneider-Studie waren es 0,9 Punkte. Da kann man natürlich sagen, die einzige mögliche Therapie, die wir derzeit bei der Alzheimer Demenz sehen, ist eine Verlangsamung der Progredienz. Wenn keine Progredienz stattfindet, dann kann man auch keine verlangsamen. Ich sage das etwas salopp. Ich weiß, es gibt auch andere Studien, wo die Progredienz unter Placebo relativ gering war, aber der Maßstab, an den sich alle orientieren, ist meines Erachtens die Analyse von Stern. Das ist meiner Kenntnis nach die einzige Untersuchung, wo wirklich Nichttherapie über einen längeren Zeitraum verfolgt worden ist.

**Dr. Robert Hörr:** Die vermeintlich fehlende Progression der Placebogruppe in der Schneider-Arbeit ist natürlich eher als ein Indiz dafür zu sehen, dass die sehr eng gefassten Ein- und Ausschlusskriterien hier in einer Weise wirksam waren, dass Patienten eingeschlossen worden sind, die nicht das übliche Verhalten von Demenzpatienten zeigen. Das ist natürlich nur einer der Indizien. Man muss natürlich das Ganze sehen, wenn es um Repräsentativität geht, nämlich wie sind die Ein- und Ausschlusskriterien formuliert, wie sind sie im Vergleich zu den Cholinesterasehemmern formuliert, mit denen unsere Ergebnisse verglichen werden. Da muss man sagen, es war bekannt, dass EGb 761 einen Einfluss hat auf Depressivität, auf Angst. Aufgrund dieser Tatsache war man natürlich besonders vorsichtig und man wollte damals besonders streng sein mit dem Ausschluss von Verhaltenssymptomen, von so genannten behavioural and psychological symptoms. Daher war man sehr einschränkend mit den Ausschlusskriterien. Was die Zulässigkeit von Psychodrogenbegleitmedikation angeht, haben wir mehr ausgeschlossen als die anderen Cholinesterasehemmerstudien. Wir haben sogar gefordert, dass die Patienten beim Einschluss bezüglich neuropsychiatrischer Symptome, sprich bezüglich des Bedarfs an Psychodrogenbegleitmedikation, bereits über 3 Monate stabil sein mussten. Das alles waren

Dinge, die bei den Rivastigmin-Cholinesterasehemmern so nicht gefordert waren. So haben wir in besonderem Maße Patienten, die über die kognitive Beeinträchtigung hinaus affektive Symptome hatten, ziemlich radikal ausgeschlossen. Wir sind zum anderen, was die vaskulären Komponenten anging, weiter gegangen als die anderen, indem wir zum Beispiel Patienten mit einem Hachinski-Score von 4 ausgeschlossen haben, was die anderen noch nicht getan haben. Wir haben die radikal ausgeschlossen. Wenn einer neurologische Zeichen hatte, die als Herzzeichen interpretiert werden konnten, wurden sie ausgeschlossen. Insofern haben wir sehr viel enger selektiert, als die das mit den Cholinesterasehemmern gemacht haben. Wenn man – ironischerweise vom gleichen Erstautor publiziert – das Anlegen der Ein- und Ausschlusskriterien bei 2 typischen Cholinesterasehemmerstudien, nämlich die von Knapp et al. – die andere wurde nicht identifiziert, weil die damals noch nicht publiziert war, sodass ich nicht sagen kann, welche das war – an ein alltägliches Patientengut aus mehreren Gedächtnisambulanzen sieht, dann wurde festgestellt, dass schon mit den Kriterien weniger als 10 % der Alltagsdemenzpatienten, sogar Alzheimerpatienten in diese Studie hätten eingeschlossen werden können, und wir waren diesbezüglich noch etwas strenger. Wenn man anschaut, ob das Einfluss auf die Progression hat, zum Beispiel neuropsychiatrische Symptome, vaskuläre Probleme, dann findet man eine ganze Reihe von Untersuchungen, wo gezeigt wurde, dass solche Pathologien tatsächlich einen Einfluss auf die Progression der Symptomatik haben. Deshalb sehen wir dieses Nichtverschlechtern als ein Indiz, dass unsere sehr strengen Ein- und Ausschlusskriterien in der Weise wirksam waren, dass das Patientenkollektiv etwas ungewöhnlich war. Auch die Zusammensetzung der Geschlechter war fast halbe-halbe. Normalerweise beträgt das Verhältnis 60 bis 70 % weiblicher Patienten bei dem Alter mit Demenz. Es ist ja jetzt eine Reihe von Kriterien beschrieben; ich habe das auch in unserer Stellungnahme beschrieben. Die Nichtverschlechterung ist nur ein Indiz, das letztlich mit zum Ergebnis beigetragen hat. Aber Tatsache ist einfach, dass wenn man die Kriterien genau anschaut, dann hatten wir irgendwo da ein Kollektiv drin, das nur vom Rand weg rekrutiert worden ist.

Es wird gezeigt, dass nach der Zulassung von Donepezil die Rekrutierung plötzlich sehr viel schwieriger gewesen ist. Das Auftragsinstitut, das die Studie dort organisiert hat, hat vermutlich am Ende nichts mehr verdient, weil die sich auf eine Rekrutierungszeit von 4 Monaten eingelassen hatten und es 9 Monate wurden. Die hatten sehr wohl Erfahrungen mit Demenzstudien, aber mit den Einschlusskriterien nach Zulassung von Donepezil, wenn sie sehen, mein Patient, mein Angehöriger verschlechtert sich zusehend -- Jetzt habe ich Donepezil zur Verfügung, habe Tacrin zur Verfügung, den tue ich doch jetzt nicht in eine placebokontrollierte Studie. Das alles waren die Dinge, die da wirksam waren. Methodisch erst einmal nach den Guidelines kann man sagen, dass das korrekt nach CONSORT berichtet ist, aber das sind genau die Details, die sogar in relativ unauffälliger Weise eine Randgruppe selektiert haben, die man nicht als repräsentativ betrachten könnte.

**PD Dr. Stefan Lange:** Sie haben gesagt, der angeblich ungewöhnliche Verlauf in der Placebogruppe ist in den Stellungnahmen von verschiedener Seite sehr stark als Indiz

hervorgehoben worden. Genau dieser Verlauf in der Placebogruppe findet sich in den meisten Alzheimerstudien zu Cholinesterasehemmern: ein gewisser Peak zu Beginn, nämlich eine kleine Verbesserung, hin zu einer Progression, einer Verschlechterung, Größenordnung 1 Punkt auf der ADAS-cog, in manchen Studien 2 Punkte, in manchen 1,5 Punkte.

(Dr. Robert Hörr: Die meisten zwischen 2 und 4!)

– Nein, gucken Sie sich die Galataminstudien an. Für den Zeitraum finden Sie da exakt das Gleiche. Der Unterschied in den Studien zu den Cholinesterasehemmern ist der Verumeffekt. Denn da hat man einen viel größeren Peak zu Beginn und das Verum bleibt auf einem etwas höheren Niveau. Jetzt kann man sich darüber streiten, was das für Effekte sind. Das ist eben nicht der Unterschied im Placebo, sondern es ist der Unterschied im Verum. Da würde ich vorschlagen, dass man da sehr genau hinguckt. Auch in Ihrer aktuellen Publikation, Napryeyenko, ist der Placeboverlauf nicht so unterschiedlich zu dem, was man bei Schneider gesehen hat für die Gesamtgruppe der Patienten. Ich glaube, dass das Indiz ein bisschen schwach ist.

Der zweite Punkt ist die scharfe Definition von Ein- und Ausschlusskriterien. Ich kann da auch nicht einen Riesenunterschied erkennen. Wir haben ja überlegt, ob man das erklären kann, warum sich das Ergebnis aus der neueren Studie innerhalb des Ginkgoberichts so unterscheidet von Kanowski und Le Bars. Wir haben noch keine richtige Erklärung finden können. So, wie es in den Publikationen beschrieben ist, waren das nicht so Riesenunterschiede. Typischerweise versucht man eben, das möglichst auf die Alzheimer Demenz zu fokussieren durch die Kriterien, unter anderen übrigens auch in den Cholinesterasehemmerstudien, natürlich teilweise auch mit Bildgebung vorher, um vorwiegend vaskuläre Ursachen auszuschließen. So ganz singulär ist das nicht. Das bedarf einer sehr feinen Herausarbeitung, was der große Unterschied sein soll. Nur die Placebokontrolle gibt uns den vernünftigen Anhalt, ob wir es mit ganz anderen Kollektiven oder mit ähnlichen Kollektiven zu tun haben. Da kann ich nicht so riesige Unterschiede sehen.

**Dr. Volker von den Driesch:** Die gleiche Publikation weist eine Subgruppenanalyse, eine vergleichende Bewertung aus. Worauf wir mit unserem Thema „Repräsentativität“ hinweisen wollen, ist, dass es auch in der Praxis eine riesige Spannweite von Demenzpatienten gibt. Wenn wir die Ginkgostudien nebeneinander sehen, so decken sie eine große Spannweite dieser Demenzpatienten ab, von dem einen Klientel auf der einen Seite, bei denen praktisch nach Möglichkeit alle Hinweise auf vaskuläre Geschehnisse oder psychiatrische Begleitphänomene ausgegrenzt werden, hin zu Studien, die Sie ebenfalls kennen, zum Beispiel Napryeyenko. Diese Spannweite eröffnet nun die Situation, dass man die Nutzenbewertung von Ginkgo sozusagen aufgedeckt bekommen könnte, dass eine Gruppe von Patienten, wenn man sie rigide und ausschließlich kognitiv bewertet, weniger profitiert, die aber Demenzpatienten sind, die für die übergroße Mehrheit der Demenzpatienten nicht aussagefähig ist. So gruppieren sich, wenn man die Subgruppe der Patienten in derselben

Studie nimmt, die auch Begleitsymptome haben, ab. Das sind Hinweise darauf, dass dann wieder eine Wirksamkeit auch für diese Patienten detektierbar wird. Wenn man die Studien nimmt, die diese Symptomatik mit abbilden, so unsere Stellungnahme, dann war sukzessive ein breiterer Hinweis auf Wirksamkeit gegeben. So haben wir die Schneider-Studie aus diesem Blickwinkel betrachtet.

**Dr. Thomas Kaiser:** Herr Hörr, der Schritt des Vergleichs mit den Cholinesterasehemmerstudien ist eigentlich der zweite Schritt. Als ersten Schritt sollte man für diesen Bericht machen, weil wir ja eine Heterogenität hinsichtlich der Ergebnisse zwischen den Studien mit Ginkgo sehen, wie sich diese Ginkgostudien unterscheiden. Diesen zweiten Schritt muss man sicherlich machen, wenn man gucken will, ob wir eigentlich Aussagen im Vergleich zu Cholinesterasehemmern treffen können oder nicht.

Bleiben wir einmal bei dem Punkt „Übertragbarkeit, Repräsentativität des Kollektivs, Zusammensetzung des Kollektivs“ innerhalb des Bereichs Ginkgo. Da würde mich interessieren, welche Kriterien zwischen diesen Studien, die 3, die in dem Bericht einbezogen sind – lassen wir die Mazza-Studie einmal weg –, und den neuen Studien, die Sie angebracht haben – - Welche Kriterien unterscheiden die Schneider-Studie hinsichtlich des Ein- und Ausschlusses von den übrigen 4 Studien? Denn das könnten ja Kriterien sein, die die Heterogenität erklären.

**Dr. Robert Hörr:** Bei Schneider werden Patienten mit nicht kognitiven Symptomen mit ziemlich hoher Rigorosität ausgeschlossen und ebenso Patienten mit nur einem geringen Anzeichen für vaskuläre Pathologie.

**Dr. Thomas Kaiser:** Wodurch? Durch welches Kriterium?

**Dr. Robert Hörr:** Die neuropsychiatrischen Symptome sowohl durch das Kriterium zur Hamilton-Depressionsskala – das macht aber nicht den wesentlichen Unterschied aus –, insbesondere die Kriterien zur Begleitmedikation und zur Vormedikation und zur affektiven Stabilität vor dem Einschluss in die Studie, und zum anderen, was die vaskuläre Begleitpathologie angeht, durch den Hachinski-Score. Hier haben wir natürlich dort, wo wir sowohl vaskuläre als auch Alzheimerpatienten eingeschlossen haben, bei Kanowski und bei Le Bars, längst nicht dieses strenge Vorgehen mit dem Ausschluss einer geringfügigen vaskulären Pathologie bei Alzheimer. Wir haben dort auch grundsätzlich ausgeschlossen: Bedarf einer kontinuierlichen Behandlung mit Psychopharmaka und Hamilton-Skala unter 20. Aber wir haben nicht die langfristige Stabilität gefordert und nicht diesen rigorosen Ausschluss, sondern Begleitmedikation unter bestimmten Umständen. Bei Napryeyenko haben wir ganz gezielt Patienten eingeschlossen, die ein gewisses Niveau an neuropsychiatrischen Symptomen haben mussten, und auch hier ebenfalls nicht einen rigorosen Ausschluss von vaskulären Pathologien, sondern das ganze Spektrum eingeschlossen bei durchaus A-priori-Differenzialdiagnosen. Das heißt, man kann das als 3 Stufen sehen: die Schneider-Patienten, die bei den vaskulären Pathologien und

neuropsychiatrischen Pathologien sehr rigoros ausgeschlossen waren, Kanowski und Le Bars, wo das auch niedriges Niveau haben sollte, aber nicht nur rigoros stabile Patienten gefordert wurden, und die Napryeyenko-Studie, wo neuropsychiatrische Symptome sogar gefordert waren.

Weil Sie die Galantaminstudien als Vergleich angeschnitten haben: Das ist sehr gut, wenn Sie nämlich die Galantaminstudien anschauen im Vergleich zu den anderen Cholinesterasehemmerstudien, dann haben Sie da relativ große Verbesserungen. In den Galantaminstudien haben Sie nämlich ca. 25 % mit Antidepressiva behandlungsbedürftige Depressive, und über 30 % haben offensichtlich Neuroleptika als Begleitbehandlung bekommen. Das heißt, diese Leute hatten was, was sich auch im MPI ausdrückt, trotz der bereits laufenden Behandlung. Die haben ein ähnliches Verhalten gezeigt wie die Patienten bei uns, irgendwo zwischen Napryeyenko und Le Bars.

**PD Dr. Stefan Lange:** Placebovergleich war immer der gleiche?

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Nein.

**PD Dr. Stefan Lange:** Das war ein bisschen übertrieben, aber gucken Sie sich Erkinjuntti an. Da ist exakt der gleiche Verlauf wie bei Schneider, nicht ganz so prononciert, aber im Prinzip der gleiche.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Ich hätte es für sinnvoll empfunden, wenn diese Subanalyse der Schneider-Studie mit eingeflossen wäre in den Vorbericht. Denn die erklärt doch vieles und unterstreicht vielleicht auch das eine oder andere Argument, das hier genannt wurde. Schaut man die nämlich an, sieht man, dass sich die Placebogruppe durchaus verschlechtert hat, nämlich um 2 Punkte, und da auch ein signifikantes Ergebnis gefunden wird in dieser Subgruppenanalyse. Das unterstützt im Prinzip das, was eben zu der Selektion der Patienten gesagt worden ist. Wenn man sich dann die Napryeyenko-Studie anschaut, dann sieht man, wenn man sich genau diese Gruppe anschaut, dann bekommt man ein klareres Ergebnis. Insofern decken diese Daten diese Aussagen.

**Prof. Dr. Walter E. Müller:** Natürlich sind die Varianzen im Placebo deutlich. Aber mir ist keine Acetylcholinesterasehemmerstudie bekannt, wo die Placebogruppe sich im Mini Mental sogar verbessert hat. In der Schneider-Studie steht, dass sich der Mini Mental um 0,5 verbessert in der Placebogruppe. Mir ist keine andere Studie bekannt, wo das passiert ist. Ich denke, das zeigt sehr deutlich, dass wir es hier mit einer ganz spezifischen Subgruppe von Patienten zu tun haben.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Das ist ein sehr valides Argument.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Die Frage, was externe Validität bedeutet, ist: Ist das Studienergebnis auf die Alltagsanwendung übertragbar oder, wenn schon viele Erfahrungen vorliegen, ist der

Alltag auch in den Studien adäquat abgebildet? Sie haben ja darauf hingewiesen, dass die Outcomeparameter eigentlich Patienten und andere relevante Faktoren mit erfassen sollten, und schon in der Diskussion erwähnt, dass kaum irgendwelche Studien das adäquat berücksichtigt haben.

Ich wollte auch darauf hinweisen, dass Sie in die Diskussion aufnehmen können, dass einerseits die Population nicht ganz die Alltagspopulation abbildet aufgrund der schon genannten Unsicherheiten, dass überscharf versucht wird, Morbus Alzheimer herauszupräparieren, was sich in der Alltagsanwendung kaum so widerspiegelt. Darüber hinaus werden häufig Begleitmedikation und Begleiterkrankungen als Ausschlusskriterium genannt, wie sie im Alltag im Prinzip ja auch in der Regel, die Komorbidität, auftritt. Solche Sachen kann man ja auch nicht mit dem Vergleich der Placebogruppe lösen, sondern man muss noch weiter zurückgehen.

Ganz wichtig hinsichtlich der Performance: Wenn Sie Selbsthilfegruppen oder die behandelnden Ärzte fragen, dann stellen Sie fest: Das Wichtigste bei der Demenzbehandlung scheinen tatsächlich mentales Training, Bezugspersonen zu sein. Das jetzt akademische Freipräparieren einer Intervention gibt sozusagen eine ziemlich große Verzerrung der tatsächlichen Demenzbehandlung. Das finde ich einen wichtigen Punkt, der auf jeden Fall in der Diskussion erwähnt werden sollte.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich rufe auf:

#### **Tagesordnungspunkt 4:**

##### **Zusätzliche Studien**

**Inger Scheike:** Hierbei geht es vor allem um die zusätzlichen Studien, die uns genannt wurden. Das ist zum einen die Napryeyenko-Studie, die den meisten bekannt ist. Aber dann gibt es noch die Yancheva-Studie, die auch von Schwabe gesponsert wurde. Ich würde Sie gerne bitten, den anderen Stellungnehmenden kurz zu erläutern, wobei es darum geht.

**Dr. Robert Hörr:** Die Studie von Yancheva war angelegt als eine exploratorische Studie, um erste Erkenntnisse darüber zu gewinnen, wie sieht der direkte Vergleich von EGb 761 versus dem gängigsten Cholinesterasehemmer Donepezil aus. Ist es so, wie wir aus den vorherigen indirekten Vergleichen vermuten, dass die in der Wirksamkeit kognitiv ziemlich ähnlich sind, oder gibt es doch Unterschiede, Unterschiede vielleicht in den Wirksamkeitsbereichen, kognitiv/nicht kognitiv? Das wollten wir eruieren, denn direkte Vergleiche gab es noch nicht. Auch hat uns interessiert, ob wir Anhaltspunkte dafür finden können, dass eine Kombination aus EGb 761 und Donepezil womöglich einen deutlich additiven Effekt erbringt für eine konfirmatorische Studie entweder im direkten Vergleich Donepezil versus EGb 761 oder auch

Donepezil versus Kombination oder EGb 761 versus Kombination. Hier hatten wir quasi keine gute Datenbasis für eine gute Fallzahlplanung. Deshalb haben wir eine exploratorische Studie gemacht, die wir nicht riesig groß machen, sondern so, dass wir ein Gefühl dafür bekommen. Wir haben also etwas über 90 Patienten eingeschlossen, 94 Patienten konnten ausgewertet werden, gut 30 pro Behandlungsgruppe. Wir haben für die kognitive Ebene den SKT, für die neuropsychiatrische Ebene das MPI gewählt, als Over-all-Beurteilung die GBS-Skala. Insbesondere hat uns daraus natürlich die Alltagsaktivitätenskala interessiert. Was wir gefunden haben, war, dass es bei dieser Gruppengröße keine signifikanten Gruppenunterschiede gegeben hat, weder zwischen Donepezil und EGb 761 noch einen signifikanten Vorteil für die Kombinationsbehandlung. Was die einzelnen Tests angeht, da war es einmal so rum, mal so rum versus Donepezil, aber nicht so, dass eine Substanz einigermaßen konsistent überlegen gewesen wäre. Am ehesten sah es für die Kombination aus, als ob die ziemlich konsistent eine gewisse Überlegenheit zeigt, aber auch das war nicht signifikant statistisch. Das müsste in einer größeren Studie herausgefunden werden, ob es bestimmte Patienten sind, die auf die Kombination mehr ansprechen. Im Moment kann man sagen, die drei Gruppen haben sich nicht signifikant unterschieden. Das ist keine beweisende Studie gewesen, das war eine exploratorische Studie. Die Daten liegen vor, und wir denken, dass die Daten auch relevant und sie mit in die Bewertung einzubeziehen sind.

Interessant ist der Verträglichkeitsaspekt. Auch das hat bei dieser Gruppengröße keine große Beweiskraft. Jedoch hatten wir deutlich mehr unerwünschte Ereignisse gesehen in der Donepezilgruppe. Das hatten wir ja von den Verträglichkeiten her erwartet. Was aber richtig auffällig war, war, dass die Kombinationsgruppe interessanterweise kaum mehr unerwünschte Ereignisse berichtet hat als die EGb-761-Gruppe. Das ist fast das interessanteste Ergebnis aus der Studie. Die Dosierung war beim EGb 761 durchgehend 240 mg pro Tag, 120 mg morgens und 120 mg abends, und bei Donepezil entsprechend dem Dosierungsschema, also die ersten 4 Wochen 5 mg, dann hochgegangen auf die empfohlene Dosis 10 mg. Die Option bei Verträglichkeitsproblemen, obwohl es nicht doppelblind war, bei Verdacht auf Donepezil assoziiertem Verträglichkeitsproblem auf 5 mg zurückzugehen, also eine Tablette anstatt 2 Tabletten, wurde von ein oder 2 Patienten in Anspruch genommen.

**Dr. Manfred Gogol:** In dem Abstract gibt es keine Geschlechtsverteilung. Es gibt keine Angaben über die Zeitzone, in der die Patienten eingeschlossen worden sind, und wie die den Gruppen zugeteilt wurden. Ist das Design irgendwo vorab publiziert?

**Dr. Robert Hörr:** Das Design ist nicht vorab publiziert. Das war eine kurze Zeit, etwa 3 bis 4 Monate.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Gibt es noch weitere Studien, die erwähnt werden sollten?

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Die Rai-Studie von 1991 hatten Sie ausgeschlossen, weil sie kleiner als 16 Wochen war. Die hat aber eine Auswertung auf 24 Wochen.

**Inger Scheike:** Das wollten wir uns noch einmal anschauen.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Ich rufe auf:

### **Tagesordnungspunkt 5:**

#### **Sonstiges**

**Dr. Meinhard Kieser:** Ich habe mich gefragt, wo ich den einen Punkt, der vorhin von Ihnen, Herr Lange, angesprochen wurde, nämlich bei der Bewertung der Le Bars Studie, anbringe. Das hat ja insgesamt zur Bewertung „grobe Mängel“ geführt. Es gibt an 2 Punkten eine Einschränkung, ein Mal bei „relevante Abweichung“ vom ITT-Prinzip. In der Tabelle sind ja die Argumente dafür zusammengefasst erklärt. Wie Sie gesagt haben, sind nicht alle Patienten in die Analyse eingegangen. Da waren es einmal 18 Patienten dieser 327, die, wie es da beschrieben ist, Studienabbruch vor erstem Messzeitpunkt. Davon waren 15 Patienten, die keine Post-Baseline-Werte hatten, also sie tragen nichts zur Wirksamkeitsinformation bei. 3 Patienten haben den Ein- und Ausschlusskriterien nicht genügt, die deswegen verblindet ausgeschlossen worden sind. Das sind dann 5,5 %, die in der Tat nicht berücksichtigt sind. Dazu wollte ich bemerken, dass diese beiden Gründe in der ICH-Guideline explizit als mögliche Gründe für die Abweichung vom ITT-Prinzip genannt worden sind.

Der zweite Grund, der zur Abwertung genannt worden ist, war, dass weitere Patienten, und zwar durchaus erheblich, nämlich 31 für den GERRI und 29 für den ADAS-cog, nicht berücksichtigt worden sind. Der Grund dafür war, dass bei der primären Auswertung dieses „Last observation carried forward“ spezifiziert war und das nur angewandt wird bei Patienten, die mindestens nach 12 Wochen Werte gehabt haben. Die haben die Werte eben nicht gehabt und sind deswegen gar nicht eingeflossen. Wir haben in der Zwischenzeit die Möglichkeit gehabt, die Auswertung der Daten zu machen mit der Multiple-Imputation-Technik, die es gestattet, solche Patienten, die mindestens einen Messwert, und sei es nur der Baselinewert, haben, zu berücksichtigen, sodass man wesentlich dichter dran ist mit den Auswertungen an dem randomisierten Patientengut. Dabei kommen im Wesentlichen die gleichen Ergebnisse heraus. Das ist auch in dem Dokument zusammengestellt, das ich Ihnen gerne hierlassen möchte. Der Punkt entfällt dann quasi. Es sind dann nur noch 2 Patienten oder ein Patient, je nach Parameter, den man betrachtet, die dann nicht in die Auswertung mit eingehen.

Bei dem dritten Punkt habe ich mich gefragt, inwieweit es zu der negativen Bewertung beigetragen hat. Intention-to-Treat-Analyse als Primäranalyse wurde post hoc festgelegt. Die Protokollentwicklung hat in den frühen 90er-Jahren, das heißt Ende der 80er-Jahre, stattgefunden, also zu einer Zeit, als das Intention-to-Treat-Prinzip zwar bekannt war, aber nicht die dominante Rolle gespielt hat, die es heute tut. Zwar steht das so im Prüfplan, nichtsdestotrotz wurde in der Publikation die Intention-to-Treat-Analyse in den Vordergrund

geschoben, wie es ja inhaltlich geboten ist. Da widersprechen Sie mir sicherlich nicht. Uns liefert uns dann auch das gleiche Ergebnis wie die Per-Protokoll-Analyse, die primär spezifiziert worden ist, und die Tatsache, dass im Prüfplan nicht „Intention-to-Treat“ gestanden hat, sondern „per Protokoll“, würde ich inhaltlich denken, das führt trotzdem zu den gleichen Interpretationen der Ergebnisse, zumal sie eben durch die primär Spezifizierte gedeckt wird, also dass es da keine Diskrepanzen gibt, sodass ich mich gefragt habe, was das zur Abwertung beigetragen hat oder ob überhaupt.

Lange Rede, kurzer Sinn: Bei den 3 Punkten bleibt der erste übrig. Das sind 5,5 % der Patienten, die aus den besagten Gründen nicht berücksichtigt worden sind. Bei den anderen kann man durch Sensitivitätsanalysen sagen, dass das Auswerteverfahren keinen Einfluss gehabt hat. Bei dem letzten Punkt bin ich gespannt, wie das zu sehen ist.

**PD Dr. Stefan Lange:** Zum letzten Punkt: Das ist nur eine reine Information. Ich glaube, das ist im Text auch beschrieben. Ich sehe das genauso wie Sie. Die Auswertung ist zunächst einmal die Intention-to-Treat-Auswertung bzw. die Gesamtschau von beiden Auswertungen. Man muss gucken, ob es da dicke Abweichungen gibt. Dann muss man überlegen, woran das liegen könnte. Wir haben gesagt: Von denen, die randomisiert worden sind, sind für die primär definierten Zielkriterien jeweils zu etwa 15 % nicht in die ITT-Analyse eingeflossen. Wir haben an anderer Stelle gesagt, gut 10 % ist für uns das entscheidende Kriterium. Das ist eine willkürliche Grenze, aber irgendwo muss man sie halt ziehen. Wir sind sehr dankbar, wenn Sie uns zusätzliche Daten überlassen. Ich vermute, es handelt sich um die MMRM-Methode, oder was ist das?

**Dr. Meinhard Kieser:** Also multiple imputation und dann das Verfahren MCMC.

**PD Dr. Stefan Lange:** MCMC ist eine andere Abkürzung. Wir haben das auch in anderen Bereichen, z. B. in Depressionsstudien. Da wäre es schön, wenn Sie uns ein paar Details nennen können. Da habe ich ein bisschen die Sorge, das wirkt ein bisschen modellierungsmäßig. Also wie man das genau macht. Sie sagten, da kann man eventuell auch Baselinewerte mit einbeziehen. Wobei dann für mich die Frage ist, weil Sie sagen, die ersten 5,5 % sind nicht so kritisch, aber da haben Sie unter Umständen auch nur Baselinewerte. Das heißt, die könnten Sie in so eine Analyse auch mit einfließen lassen. Ich bin mit der ICH nicht so ganz glücklich. Wenn die ersten 80 Patienten alle gestorben sind, dann hat man eben auch keinen Post-Baseline-Wert und trotzdem würde man das ja eigentlich nicht ignorieren wollen.

Über die Ein- und Ausschlusskriterien kann man sicherlich diskutieren, aber es sind ja nicht so viele Patienten, wie Sie selber gesagt haben. Aber ich glaube, da sind wir uns einig. Und wenn diese Auswertungen, die Sensitivitätsanalyse, zu einem ähnlichen Ergebnis kommen, dann kann das auch die Einschätzung unsererseits ändern.

**Dr. Meinhard Kieser:** Sie haben gefragt, wie das Verfahren ist. Zur Skizzierung, warum nur ein Wert notwendig ist: Der Grundgedanke ist, dass man sich Patienten, die vollständige

Werte haben, die zu dem Patienten passen, den man hat, sucht. Es gibt verschiedene Verfahren. Wenn man sich einen Patienten sucht mit vollständigem Wert, der das gleiche Geschlecht, den gleichen Ausgangswert, den gleichen Baselinewert hat, und unter den Patienten dann zufällig Werte zieht für die fehlenden Werte und diese dann verarbeitet, sodass ein gewisses Modell drin ist - - Durch die mehrfache Ziehung wird man der Unsicherheit gerecht, die man diesbezüglich hat. Das ist der Grundgedanke von dem Verfahren. Das hat sich als ein gutes Instrument erwiesen.

**PD Dr. Stefan Lange:** Dazu können Sie uns sicherlich Literatur geben.

**Dr. Meinhard Kieser:** Ja, sicher.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Zu Ihrer schönen Tabelle „Gesamtbewertung“: Besteht da vonseiten der Methodik die Möglichkeit, eine Zeile wie „Praktikabilität“ und „Akzeptanz“ mit aufzunehmen? In der Akzeptanz steckt auch die Compliance. Hintergrund ist, ich habe einmal die Statistik bewertet zu dem Verbrauch. Da habe ich ein Aha-Erlebnis gehabt. Der Verbrauch von Ginkgopräparaten zulasten der Krankenkasse ist ja auf 5 % des Gesamtverbrauchs gesunken. Da hatte ich eigentlich erwartet, dass die ganze Kurve runtergeht. Zu meiner großen Überraschung – das ist die Kurve, die auch in der Publikation abgebildet ist – ist die obere Kurve, Ginkgo, sogar angestiegen. Das heißt, das Produkt ist hoch akzeptiert, denn wenn es die Patienten selbst zahlen, dann gehe ich davon aus, die schlucken es. Bei der Vergleichstherapie Cholinesterasehemmer bin ich mir nicht so sicher, denn unter den wenigen Untersuchungen, die es gibt, habe ich hier einen - - Ich habe darüber einmal eine Publikation geschrieben. Daraus geht hervor, man hat die Leute nur beobachtet. Nach 9 Monaten hatten bereits 53 % der Patienten das abgesetzt, wollten es nicht mehr. Hier ist ja auch die Gefahr, dies wird zulasten der Krankenkasse verordnet. Das kostet nichts. Da kann in der Verbrauchsquote, die übrigens hier ganz am Boden liegt – das sind 6 % –, ein ziemlicher Preis stecken von Medikamenten, die gar nicht genommen werden. Irgendwie habe ich das Gefühl, so etwas sollte man berücksichtigen. Die Akzeptanz ist bei Ginkgo enorm hoch. Die Akzeptanz ist bei der von der AKDAe empfohlenen Alternative für mich kritisch zu bewerten. Das ist viel schwieriger zu bewerten.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Ich wollte eine Frage stellen nach dem weiteren terminlichen Ablauf auch unter dem Aspekt, dass das Thema des G-BA heißt:

„Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Patienten mit Alzheimer Demenz auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen“

Einige haben Sie ja schon bewertet, andere sind Sie gerade dabei. Meine Frage: Wie wollen Sie das weitere Prozedere gestalten?

**PD Dr. Stefan Lange:** Wir werden jetzt eine Substanzklasse nach der anderen und auch die nichtmedikamentösen Verfahren abarbeiten. Diese Formulierung bedeutet, wir sind primär

und fast ausschließlich an direkten Vergleichen interessiert. Wir haben ein bisschen darüber diskutiert, der Placeboverlauf sei ähnlich, was den ADAS-cog angeht. Es ist natürlich richtig, mit dem MMSE hat man schon wieder etwas anderes. Das heißt, es ist extrem kritisch. Dieser Vergleich von verschiedenen Substanzklassen ist innerhalb eines solchen Berichtes aus unserer Sicht nicht angemessen. Wir werden vermutlich, wenn wir alle 4 Berichte abgeschlossen haben, den Versuch einer übergreifenden Bewertung wagen, was aber nach jetzigem Stand der Dinge nicht auf irgendwelche Modellierungen hinauslaufen wird.

Der Ginkgobericht wird schätzungsweise im zweiten Quartal fertig sein. Wir sind jetzt an der Fertigstellung des Vorberichts zum Memantin. Da wollen wir auch versuchen, das bis zum Sommer fertig zu haben. Im dritten Quartal wird wahrscheinlich der Vorbericht zu den nichtmedikamentösen Verfahren fertiggestellt sein, sodass wir guter Hoffnung sind, in diesem Jahr alle Berichte abgeschlossen zu haben.

**Prof. Dr. Barbara Sickmüller:** Das ist dann ein gemeinsames Paket?

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Nein, das ist getrennt. Die Einzelberichte sind getrennt. Wir könnten dann überlegen, ob wir dazu noch im Rahmen des Generalauftrags eine übergreifende Empfehlung an den Gemeinsamen Bundesausschuss formulieren, aber nur dann, wenn eine Sichtung der diesbezüglichen Methoden diese Möglichkeit tatsächlich belastbar ergibt.

**PD Dr. Stefan Lange:** Sie haben ja die von Ihnen in dem Manuskript selbst als Pilotstudie titulierte Vergleichsstudie. Es ist natürlich extrem hilfreich, wenn es nicht mehr ein Pilot, sondern eine echte Studie ist. Ich glaube, da rennen Sie bei uns offene Türen ein, wenn wir solche Daten hätten, weil man genau die verschiedenen Ebenen im direkten Vergleich bewerten kann, abgesehen von seltenen Nebenwirkungen, aber die spielen vielleicht nicht so eine besondere Rolle. Das wäre toll, wenn das der Anlass sein könnte, eine vergleichende Wertung zu machen im Rahmen einer entsprechenden Studie, und zwar ohne ethische Probleme, weil alle Patienten ein Verum bekommen.

**Dr. Volker von den Driesch:** Ich möchte den Punkt, der gerade noch einmal aufkam, ansprechen. Wir sind ja ein Unternehmen. Der Fragestellung „Nutzen des Wirkstoffs EGb 761“ wollen wir uns gerne stellen. Es wird schwierig sein, die Fragestellung des vergleichenden Nutzens unter dem Blickwinkel, dass wir noch rund 5 bis 6 % der Umsätze in der gesetzlichen Krankenversicherung haben, unseren Eignern zu vermitteln. Insofern sind wir, was die Intensität, mit der wir solchen Fragestellungen im großen Kontext nachgehen, angeht, zunächst einmal zurückhaltend. Wir sind auch gespannt, wie Sie die heutigen Informationen verarbeiten.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Darauf kann ich kurz antworten.

Wenn man den Anteil der von der gesetzlichen Krankenversicherung erstatteten Medikamente erhöhen will, dann könnte das förderlich sein, wenn man eine solche vergleichende Studie gerade zu den Konkurrenten macht, vorausgesetzt sie geht in die Richtung, dass man den anderen Konkurrenten – in welchem Aspekt auch immer – überlegen ist.

Es ist natürlich für uns enorm wichtig, dass wir für die Bewertung, die wir hier machen, auch solche Aspekte auf validen Grundlagen darstellen können. Ziel der Berichte des Instituts ist auf jeden Fall, eine belastbare Aussage zu produzieren. Voraussetzung dafür sind natürlich gute Studien. Darauf sind wir angewiesen, weil wir selbst keine Studien durchführen.

**Dr. Gudrun Bornhöft:** Ich habe noch 2 Formulierungsanmerkungen. Mir scheint ihr Fazit ein bisschen negativ herüberzukommen. Sie haben im Fazit geschrieben, dass sich Hinweise auf einen Nutzen finden. Die Frage ist, was man als Hinweis bezeichnet, wenn sich bei einer Meta-Analyse bei 3 Studien ein stabiler Signifikanzwert zeigt. Das würde man meistens nicht als Hinweis bezeichnen, sondern man würde sagen, es war eine Signifikanz in den Alltagsaktivitäten.

Das andere ist, dass Sie bezüglich der Kognition geschrieben haben, dass 2 Ergebnisse statistisch signifikant, aber nicht reproduzierbar waren. Das steht in Ihrem Fazit verkürzt als „keine Hinweise“. Da würde man besser „keine eindeutige Hinweise“ formulieren.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Dann müsste man auch definieren, was nicht eindeutige Hinweise sind.

Wir haben in der Formulierung des Fazits 2 Stärken einer positiven Empfehlung, nämlich der Hinweis und der Beleg. Wir schränken das nicht weiter ein, obwohl das einige immer versuchen. Es wird immer beliebiger. „Hinweis“ heißt, es zeigt in diese Richtung, und wir denken, ein Nutzen ist da. Ein Beleg ist viel belastbarer.

**Prof. Dr. Volker Schulz:** Zum Thema „vergleichende Studien“: Es gibt ein Problem dabei, dass Cholinesterasehemmer sehr charakteristische Eigenschaften haben, die man als Laie und auch als Prüfer erkennen kann. Ich habe einmal in einer früheren Arbeit aufgelistet, wie oft Brechreiz und Erbrechen genannt wird. Die Quote liegt zwischen 27 und 84 %. Wenn man da den Placeboeffekt abzieht, der in einer Galataminstudie bis zu 20 % betragen hat, dann beträgt die Quote zwischen 21 und 68 %. Ich war immer daran interessiert, zu wissen, was Verum und Placebo ist. Da hängen Planstellen dran. Man erklärt dann natürlich, das macht der Psychologe und das macht der und die wissen alle untereinander nichts. Das ist alles kalter Kaffee. Wenn Patienten erbrechen, dann reden die darüber, und zwar mit allen. Das ist natürlich ein Faktor, der Ginkgo a priori beeinträchtigt, denn beim Ginkgo hat man eine Differenz von 3 %. Ich bin 65 Jahre alt und war 15 Jahre in der Pharmaindustrie. Ich habe ja ein Ziel vor Augen. Ich kann natürlich auch die Prüfer vorher befragen; ich höre, wie die Einstellung der Prüfer ist. Bei der Auswahl der Prüfer und einer Zwangsentblindung von 30 % zimmert Ihnen ein guter Statistiker jedes Ergebnis. Dies ist ein Problem. Wenn es mir

selbst so ging, habe ich selbst auch allerlei Erklärungen gefunden. Es ist genauso wie bei trizyklischen Antidepressiva. Warum müssen wir heute noch, nach 50 Jahren, einen dritten Arm, Placebo, der gegen jede geregelte Ethik geht, nehmen? Denn das ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Es gibt eine anerkannte Therapie. Aber die EG-Richtlinie verlangt, einen dritten Arm, Placebo, mitzuführen, weil bei jeder zweiten Studie die Ergebnisse von früher nicht reproduzierbar sind. Das hängt mit dieser Entblindung zusammen. Es ist ein Problem, dass man mit ungleichen Schwertern arbeitet.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Das ist richtig. Das ist ein großes Problem aller Studien, wo die Verblindung nicht möglich ist. Man muss versuchen, die Bias, die Verzerrung, so gut es geht zu kontrollieren.

**PD Dr. Stefan Lange:** Probleme sind ja da, um sie zu lösen. Man kann sich fragen, was die bessere Situation ist, das Unwissen oder das Wissen auf einer vielleicht methodisch mit gewissen Einschränkungen versehenen Basis. Ich würde immer das Letztere vorziehen. Ich habe auch ein Weilchen in der Universität gearbeitet. Da kommen viele Leute zu uns und möchten eine Studie machen. Wenn man dann sagt, ihr müsst randomisieren, dann sagen die, dass das gerade nicht geht. Es gibt immer Gründe, warum das gerade nicht geht. Das finde ich ein bisschen kritisch. Diese Bedenken haben wir ja immer gehabt. Eigentlich hätte man stoppen und sagen können, dass man das doch nicht macht. Wir haben aber im Arzneimittelbereich in der Bewertung eine unglaubliche „sophisticated“ Methode bekommen, weil die Leute gesagt haben, wir können es trotzdem machen, wir müssen es auch machen. Auf der einen Seite kann man das so sehen, es könnte zu einer Entblindung kommen, auch nicht bei allen Patienten, sondern nur bei einem bestimmten Anteil. Sie haben gerade die Differenz zu Placebo genannt, 10 %, 20 %. Das ist ja eine überschaubare Größenordnung, wo die Entblindung stattfindet. Das heißt, bei der großen Mehrheit ist man trotzdem in Unsicherheit. Dafür kann man genauso gut umgekehrt argumentieren, wenn die Nebenwirkungsrate so hoch ist, dann ist es ja erstaunlich, dass die überhaupt noch Effekte im Bereich der Aktivität des täglichen Lebens haben. Wenn die ständig erbrechen müssen und Durchfall haben, müsste man ja eigentlich meinen, das müsste es eigentlich einschränken. Ich glaube, da kann man in die eine und andere Richtung diskutieren.

Zum zweiten Punkt: Hier erschienen uns bis jetzt gewisse Einschränkungen durch die Le Bars Studie. Dort gibt es einen relativ großen Effekt. Wir haben da methodische Probleme gesehen. Das muss man ein bisschen vom Stellenwert nach hinten schieben. Die methodisch beste Studie hat das schlechteste Ergebnis. Wir haben hier einen gewissen Widerspruch gesehen, dass Kognition und Aktivitäten des täglichen Lebens nicht ganz parallel verlaufen sind. Das hat alles das etwas vorsichtigere Fazit hervorgerufen.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Zu den Einflüssen von Entblindung könnte man sehr viel sagen. Das ist ein schwieriges Problem. Ich kann das sehr gut nachvollziehen, Herr Schulz, was Sie gesagt haben. Im Übrigen geht das in 2 Richtungen. Es kann ja sein, dass

durch eine solche Entblindung das Präparat abgesetzt wird und dann in Intention-to-Treat eine Reduktion der Wirkung ist. Auf der anderen Seite kann der Patient meinen, ich nehme das Verum, also muss es mir besser gehen, und berichtet einen positiveren Effekt, als er tatsächlich vorhanden ist. Wenn sich das Ganze aufhebt, dann haben wir Glück. Es ist schwer zu kontrollieren.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Ich habe eine Bitte. Die Tabelle auf der Seite 56 hat mich auf die Idee gebracht, ein bisschen mehr Methodik einzufordern. Sie sprechen von Hinweisen und Belegen, aber methodische Kriterien, wie Sie zu Hinweisen und Belegen kommen, habe ich nicht gefunden. Vielleicht wäre es wichtig, methodisch daran zu arbeiten, um die Transparenz der Arbeit zu erhöhen.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Völlig richtig. Wir haben das auf der Tagesordnung für die neue Bearbeitung der Methoden. Wir publizieren jedes Jahr eine neue Version der Methoden. Aus den Diskussionen ergeben sich ja auch Hinweise, was wir genauer präzisieren müssen in unseren Methoden, welche Bereiche wir weiter ausbauen müssen. Das ist eine permanente Baustelle. Wir werden das präzisieren in der Methodenversion 3.0, die wir in der zweiten Hälfte dieses Jahres zur Diskussion stellen und am Ende des Jahres publizieren werden. Wir kommen nicht darum herum, dass hier bestimmte Anteile der Beurteilung der Wirksamkeit und des Nutzens der Medikamente und auch anderer Verfahren Einschätzungsbereiche sind. Es wird nicht immer ganz scharf zu trennen sein, was ein Hinweis und was ein Beleg ist. Da muss man den Weg, wie man dahin gekommen ist, transparent beschreiben.

**Prof. Dr. Ralf Ihl:** Wichtig wäre es mir vom Zeitraum her, dass das schon jetzt in die Beurteilung, wenn die vor Ihrer Methodenberichterstattung fertig ist, einfließt und dass Sie an den Stellen, wo Sie von Einschätzungen ausgehen, diese auch als solche kenntlich machen, und für andere Dinge, wofür Kriterien entscheidend waren, die Kriterien anführen, nach denen Sie entscheiden. Das wäre methodisch das Sauberste.

**Moderator Prof. Dr. Peter Sawicki:** Das ist auch das Ziel eines solchen Berichts, es genau zu beschreiben.

Ich bedanke mich für die validen Kommentare und die strukturierte Diskussion. Damit schließe ich die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

### **Anhang zum Protokoll der Erörterung**

Nachträglich eingereichte Korrektur der Aussage von Prof. Dr. med. Volker Schulz

Folgende Dokumente wurden als Anlage beigefügt:

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (ed.). Empfehlungen zur Therapie der Demenz: Evidenzbasierte Therapie-Leitlinien. Berlin: AKdÄ; 2001
2. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. Monographie: Ginkgo golum (Ginkgo-biloba-Blätter). Bundesanzeiger Nr. 133. 19. Jul. 1994
3. Schulz V, Hänsel R. Rationale Phytotherapie. Springer Verlag; 2004

Prof. Dr. med. Volker Schulz

Oranienburger Chaussee 25  
13465 Berlin  
Telefon: (030) 401 26 89  
Telefax: (030) 406 37 973  
E-Mail: [V.Schulz.Berlin@t-online.de](mailto:V.Schulz.Berlin@t-online.de)  
28. März 2007

V. Schulz, Oranienburger Chaussee 25, 13465 Berlin

**EINGEGANGEN 29. März 2007**

Herrn  
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki  
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen  
Dillenburger Strasse 27  
51105 Köln

**Erörterung am 27.03.07 zum Vorbericht A05-19B: Prüfungs-Zeiträume für Ginkgo-Präparate**

Sehr geehrter Herr Kollege Sawicki,

bei der gestrigen Erörterung hatte ich darauf verwiesen, dass seitens der AKdÄ für die Pharmakotherapie der Demenz eine Response-Überprüfung nach 8 Wochen gefordert würde. Diese Aussage möchte ich für das Protokoll korrigieren. In den „Evidenzbasierten Therapie-Leitlinien“ (Anlage 1) heißt es dazu richtig:

*Die Behandlungsdauer bei der Anwendung von Antidementiva soll bei Ersteinstellung, falls nicht Nebenwirkungen zum Absetzen zwingen, 12 bis maximal 24 Wochen betragen. ...Zeigen sich nach dieser Zeit für den Arzt, den Patienten oder sonstige Betreuungspersonen keine erkennbaren Wirkungen, sollte die Gabe dieses Medikamentes beendet oder gegebenenfalls der Versuch mit einer anderen Substanz begonnen werden.“*

Die Monographie *Ginkgo folium* (Anlage 2) enthält zur Dauer der Anwendung in der Indikation Demenz die Formulierung:

*Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und soll bei chronischen Erkrankungen mindestens 8 Wochen betragen. Nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen ist zu überprüfen, ob die Weiterführung der Behandlung noch gerechtfertigt ist.“*

Ungeachtet meiner um 4 Wochen zu kurz gefassten Aussage, gehen beide Empfehlungen von einer für die Praxis geeigneten Differenzierbarkeit zwischen Respondern und Non-Respondern nach 12 Wochen Therapie aus. Vergleicht man dazu die Behandlungszeiträume entsprechend der Anlage 3, so wird deutlich, dass der 12-Wochen-Zeitraum von der Mehrzahl der älteren Ginkgo-Studien punktgenau erreicht wurde. Die Grenzdauer von 16 Wochen, wie sie bei der IQWiG-Analyse gewählt wurde, liegt etwas unglücklich zwischen allen Richtwerten und könnte den Ginkgo-Befürwortern als vorsätzliche Wahl zum Ausschluss von mindestens 17 älteren Studien interpretiert werden. Der Abschlussbericht sollte in geeigneter Form darauf Rücksicht nehmen, wie sich das in der gestrigen sehr konstruktiven Diskussion ja bereits abgezeichnet hat.

Mit freundlichen Grüßen



Volker Schulz

**Anlagen 1-3**