



Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz

- Vorbericht –

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag A05-19B]

Version 1.0

Stand: 27.12.2006

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

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: Berichte@iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung ginkgohaltiger Präparate bei Alzheimer Demenz. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05-19B. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Dezember 2006.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	iv
TABELLENVERZEICHNIS	vii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	viii
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	ix
1 HINTERGRUND	1
1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung	1
1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz ...	2
1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz	3
1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz	5
1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz	6
2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	9
3 PROJEKTABLAUF	10
4 METHODEN	11
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	11
4.1.1 Population.....	11
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	11
4.1.3 Zielgrößen	11
4.1.4 Studientypen.....	12
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	12
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	13
4.2 Informationsbeschaffung	13
4.2.1 Literaturrecherche	14
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	14
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	16
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	17
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	17
4.3 Informationsbewertung	17
4.4 Informationssynthese und -analyse	20
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	20
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	21

4.4.3	Meta-Analyse	22
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	22
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	23
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	23
5	ERGEBNISSE	25
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	25
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	25
5.1.2	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	25
5.1.3	Anfrage an Hersteller	27
5.1.4	Anfrage an Autoren.....	27
5.1.5	Resultierender Studienpool	28
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingegangenen Studien	29
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	29
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität	36
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	40
5.3.1	Aktivitäten des täglichen Lebens	40
5.3.2	Begleitende Psychopathologie	42
5.3.3	Kognitive Fähigkeiten	43
5.3.4	Krankheitsbezogene Lebensqualität.....	45
5.3.5	Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	45
5.3.6	Mortalität.....	45
5.3.7	Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse	46
5.3.8	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen.....	50
5.3.9	Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	50
5.3.10	Ergänzende Information: Klinisches Krankheitsstadium.....	50
5.3.11	Subgruppenanalysen.....	51
5.3.12	Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil	52
5.4	Zusammenfassung.....	54
6	DISKUSSION	58
7	FAZIT	60
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN	61
9	LITERATUR.....	62
	ANHANG A: Suchstrategie.....	67

ANHANG B: Liste der gescreenten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte	74
ANHANG C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen	75
ANHANG D: Überblick über die in den Studien erhobenen Zielgrößen	79
ANHANG E: Zielgrößen und Messinstrumente	81
ANHANG F: Auflistung der in Deutschland zugelassenen ginkgohaltigen Präparate ...	83
ANHANG G: Korrespondenz mit Autoren und Herstellern	88
ANHANG H: Weiterer Zeitplan	92

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	4
Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	4
Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	5
Tabelle 4: Studienpool	29
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien - Übersicht	32
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien	33
Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulation	35
Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität	39
Tabelle 9: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten	41
Tabelle 10: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten	44
Tabelle 11: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	48
Tabelle 12: Unerwünschte Ereignisse, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einer Gruppe berichtet wurden	49
Tabelle 13: Klinisches Globalurteil - Stabilität oder Verbesserung	51
Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus placebokontrollierten Studien	56
Tabelle 15: Gegenüberstellung von Zielkriterien des Berichtsplans und von in den Studien verwendeten Zielgrößen	80

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien und Literaturscreening.	26
Abbildung 2: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens	42
Abbildung 3: Meta-Analyse: Kognitive Fähigkeiten	45
Abbildung 4: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
A β	β -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognition subscale
ADEAR	Alzheimer's Disease Education & Referral Center
ADL	Activities of daily living
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ANOVA	Analysis of Variance
APP	Amyloid-Precursor-Protein
bADL	Basal ADL
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CHID	Combined Health Information Database
CGI	Clinical Global Impression
CGIC	Clinical Global Impression of Change Scale
CIBIC	Clinician's Interview-based Impression of Change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computer-Tomography
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ELR	Elektronische Literaturrecherche
EMEA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Global Deterioration Scale
GERRI	Geriatric Evaluations by Relative's Rating Instrument
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HTA	Health Technology Assessment
iADL	Instrumental ADL
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention-to-Treat

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	„Last observation carried forward“
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rate Scale
MCI	Mild cognitive impairment
MCID	Minimal clinically important difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMSE	Mini Mental Status Examination
MRT	Magnetic resonance tomography
NAB	Nürnberger Altersbeobachtungsskala
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
HTA	Health Technology Assessment
PDS	Progressive Deterioration Skala
PP	Per Protokoll
RCT	Randomized Controlled Trial
SKT	Syndrom-Kurztest
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 HINTERGRUND

1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung

Mit dem Begriff der Demenz wird eine chronische und meist progressive Fehlfunktion des Gehirns bezeichnet, die zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen, zu einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und zu wechselnd ausgeprägten begleitenden psychopathologischen Symptomen führt. Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit einem Anteil von ca. 60 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt die Alzheimer Demenz auch häufig als Mischform mit der vaskulär bedingten Demenz vor [1-3]. Andere Ursachen der Demenz (Morbus Pick, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Erkrankung u. a.) sowie reversible demenzielle Zustandsbilder im Gefolge anderer Erkrankungen sind deutlich seltener.

Das demenzielle Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Störung in mehreren Bereichen (u. a. Gedächtnis, Denkvermögen, emotionale Kontrolle). Während speziell die Alzheimer Demenz meist zuerst wegen kognitiver Symptome, insbesondere der Merkfähigkeitsstörung auffällt, bestimmen die Beeinträchtigungen der alltagspraktischen Fähigkeiten, besonders der basalen Fähigkeiten, den Pflegeaufwand. Daneben spielen begleitende psychopathologische Symptome wie Apathie, Depression, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörung und paranoide Symptome eine wesentliche Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität. Psychopathologische Symptome und Verhaltensänderungen, die gelegentlich auch schon in frühen Erkrankungsstadien auftreten, können sowohl die Betroffenen als auch die pflegenden Angehörigen in hohem Maß belasten.

Als Risikopersonen für die Entwicklung einer Demenz werden Menschen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, „mild cognitive impairment“ (MCI), angesehen. Beim MCI sind die Gedächtnisleistungen beeinträchtigt, ohne dass das Kriterium einer mehr als geringfügigen Einschränkung der alltagspraktischen Fähigkeiten erfüllt ist, somit also noch nicht von einer Demenz gesprochen werden kann (siehe auch die Übersicht bei Petersen RC 2001 [4]).

Angesichts der laufenden Diskussionen um die Abgrenzung des Begriffes „MCI“ sind Studien, die Patienten mit MCI betrachten, nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes. Für die Indikation „MCI“ gibt es keine zugelassenen Medikamente.

Eine Differenzierung zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz kann aufgrund klinischer Kriterien vorgenommen werden, die jedoch im Einzelfall zu einer Fehldiagnose führen können [5,6]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein. Klinisch abgrenzbare Formen einer Demenz vom Alzheimer-Typ oder einer vaskulären Demenz lassen sich

häufiger bei jüngeren Patienten erkennen, jenseits des 75. Lebensjahres sind dagegen Mischpathologien aus alzheimerartigen und vaskulären Läsionen häufig [7].

1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz

Das Auftreten einer Alzheimer Demenz ist nach Korrektur der unterschiedlichen Lebenserwartung bei Frauen etwas häufiger als bei Männern [8]. Andere in Studien bestätigte Risikofaktoren sind neben dem Alter und dem Geschlecht eine positive Familienanamnese und das Vorhandensein des E4-Allels des ApoE-Gens.

In einer Auswertung europäischer epidemiologischer Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien fanden sich folgende Prävalenzraten für demenzielle Syndrome: 1 % (65- bis 69-Jährige), 4 % (70- bis 74-Jährige), 6 % (75- bis 79-Jährige), 13 % (80- bis 84-Jährige), 22 % (85- bis 89-Jährige) und 32 % (90- bis 94-Jährige) [9]. Die Erkrankung ist kontinuierlich progredient und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung ist deutlich niedriger als bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung und ist mit derjenigen bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar [10]. Aufgrund der zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der Alzheimer Demenz, des steigenden Bewusstseins in der Allgemeinbevölkerung und wachsender Angebote in Form von „Gedächtnissprechstunden“ kann eine scheinbare Verlängerung der Krankheitsdauer durch eine vorverlegte Diagnosestellung stattfinden [11,12]. Bei Diagnosen im Frühstadium findet sich in den ersten 6 Monaten meist nur eine geringe Krankheitsprogression.

In der Pathogenese der Alzheimer Demenz spielen der Metabolismus des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) und sein Abbau zu β -Amyloid-Peptiden ($A\beta$) eine herausragende Rolle. Die Evidenz hierfür wurde anhand von Mutationen in den humanen Genen des Amyloidmetabolismus und Untersuchungen an transgenen Mäusen gewonnen [13-15]. Neben einem primären Defekt im APP-Stoffwechsel mit einer vermehrten Bildung von $A\beta$ besonders bei früh erkrankten, genetisch belasteten Patienten wird auch ein primärer Defekt im Abbau von $A\beta$ als Ursache bei den sporadischen Formen der Alzheimer Demenz diskutiert. Insbesondere im höheren Alter bzw. bei fortschreitender Pathologie scheinen vielfache Vernetzungen zu weiteren gewebeschädigenden Prozessen zu bestehen (oxidativer Stress, Zellschädigung durch glutamaterge Exzitotoxizität, entzündliche Vorgänge, Bildung von Neurofibrillen, neuronale Apoptose). Die Anfänge der neuropathologischen Veränderungen gehen den manifesten kognitiven Störungen um viele Jahre voraus.

Die Alzheimer Demenz wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt, zumeist anhand des Mini Mental State Examination (MMSE) Scores oder der Global Deterioration Scale (GDS). Die meisten Betroffenen werden im Stadium einer leichten bis mittelschweren Demenz diagnostiziert [16]. Eine Verschiebung zu einer früheren Diagnosestellung könnte aufgrund der oben angeführten Gründe (Veränderung des Krankheitsbewusstseins in der Bevölkerung,

Erwartung von zunehmenden Behandlungsmöglichkeiten, neue diagnostische Tests) in naher Zukunft stattfinden [11,12].

1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz

Zur Diagnose einer Alzheimer Demenz sind zurzeit keine ausreichend sensitiven und spezifischen Surrogatparameter in der klinischen Routine verfügbar. Neben dem Nachweis des typischen klinischen Bildes erfolgt die Diagnose auch durch den Ausschluss möglicher Alternativursachen. Die Diagnose einer Alzheimer Demenz wird international anhand der ICD-10 (Tabelle 1) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien (Tabelle 2) gestellt. Die ICD-9 und die DSM-III-R sind Vorläuferversionen der Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV.

Die ICD-10-Kriterien erfordern das Vorliegen eines demenziellen Syndroms mit schleichendem Beginn und langsamer Verschlechterung, den Ausschluss anderer neurologischer oder systemischer Ursachen für die Demenz (wie endokrinologische Erkrankungen, Vitamin-B12-Mangel, Neurosyphilis oder Hydrozephalus) und die Abwesenheit eines plötzlichen Beginns, fokaler neurologischer Symptome wie Hemiparesen und Gesichtsfeldausfällen. Die definitive Diagnose der Alzheimer Demenz kann lediglich post mortem durch eine Autopsie des Gehirns erfolgen, im seltenen Fall einer dominant vererbten Form auch durch eine genetische Mutationsanalyse.

Die ICD-10 und DSM-IV definieren 2 Subtypen der Alzheimer Demenz: die Alzheimer Demenz mit frühem Beginn (Beginn der Demenz vor dem bzw. bis zum 65. Lebensjahr) und die Alzheimer Demenz mit spätem Beginn (erste klinische Symptome ab dem bzw. nach dem 65. Lebensjahr). Dieser Unterscheidung kommt bzgl. der Symptomatik, des Verlaufs und der Neuropathologie keine Bedeutung zu. Genetisch bedingte Formen der Alzheimer Demenz führen zumeist zu einem frühen Beginn, sind aber selten, auch bei Patienten mit einem frühen Beginn.

Neben den ICD-10- und DSM-IV-Kriterien kommen in klinischen Studien am häufigsten die Kriterien der National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) zur Anwendung [19]. Danach wird die Diagnose in definitiv (bei klinischer Diagnose mit histologischer Bestätigung), wahrscheinlich („probable“, bei typischer klinischer Symptomatik ohne histologische Bestätigung) und möglich („possible“, bei atypischen Symptomen, Vorliegen einer im Prinzip möglichen alternativen Ursache, die aber im individuellen Fall nicht für die Demenzursache gehalten wird) unterteilt. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA betragen etwa 0,65 bzw. 0,75 (Tabelle 3).

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [17]

Vorliegen einer Demenz	1. Gedächtnisstörung
	2. weitere kognitive Störung
	3. dadurch bedingte Beeinträchtigung im Alltag
	Symptome nicht nur im Rahmen eines Delirs, ein Bestehen der Symptome > 6 Monate erhöht die diagnostische Sicherheit
Verlauf	schleichend, kein plötzlicher Beginn
Andere Erkrankungen	kein Hinweis auf/Ausschluss von z. B. endokrin-metabolischen Erkrankungen, Normaldruckhydrozephalus, subduralem Hämatom
Kein frühzeitiges Auftreten neurologischer Herdzeichen	z. B. Hemiparese, Ataxie, Hemianopsie
Verschlüsselungen	F00.0 AD früher Beginn (< 65. LJ) F00.1 AD später Beginn (≥ 65. LJ)

Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [18]

Kriterium A1	Gedächtnisstörung
Kriterium A2	Weitere kognitive Störung A2a Aphasie A2b Apraxie A2c Agnosie A2d exekutive Störung
Kriterium B	Abfall der Leistungen von einem früher erreichten Niveau mit Behinderung der Alltagsaktivität
Kriterium C	Schleichender Beginn und langsame Zunahme
Kriterium D	Die Leistungsminderung ist nicht bedingt durch: D1 andere ZNS-Erkrankungen D2 systemische Erkrankungen D3 Substanzmissbrauch
Kriterium E	Die Leistungsminderung ist nicht nur im Rahmen eines Delirs vorhanden.
Kriterium F	Die Symptome lassen sich nicht durch eine andere psychiatrische Erkrankung erklären, z. B. eine Depression oder Schizophrenie.
Verschlüsselungen	290.10 AD früher Beginn (< 65. LJ) 290.0 AD später Beginn (≥ 65. LJ)

Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [19]

<p style="text-align: center;"><u>Klinisch mögliche Alzheimer Demenz („possible AD“)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• demenzielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische oder internistische Demenzursache• demenzielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird• progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich
<p style="text-align: center;"><u>Klinisch wahrscheinliche Alzheimer Demenz („probable AD“)</u></p> <p>I. notwendige Voraussetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeichen einer Demenz in der klinischen Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (z. B. MMSE)• Defizite in 2 oder mehr kognitiven Bereichen• fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen• keine Bewusstseinstörung• Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr• Ausschluss einer anderen körperlichen oder neurologischen Krankheit, die für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann <p>II. unterstützende Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none">• fortschreitende Verschlechterung der Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)• Beeinträchtigungen des Alltagslebens und Verhaltensänderungen• positive Familienanamnese für Alzheimer Demenz, besonders falls neuropathologisch gesichert• Normalbefund einer Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, CCT-gesicherte Progression einer zerebralen Atrophie <p>III. mit der Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz vereinbar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Plateaus im Krankheitsverlauf• Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verkennungen, Halluzinationen, „katastrophisierende Reaktionen“, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust• besonders bei fortgeschrittener Erkrankung: erhöhter Muskeltonus, Myoklonien, Gangstörungen, Krampfanfälle• normales CCT <p>IV. Befunde und anamnestische Angaben, die die Diagnose einer Alzheimer Demenz unwahrscheinlich erscheinen lassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• plötzlicher Beginn (apoplexartig)• früh auftretende fokal-neurologische Ausfälle: Hemiparesen, Gesichtsfeldausfälle, Ataxien• früh auftretende Krampfanfälle und Gangstörungen

1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

Die Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Demenz können in die folgenden 4 Bereiche gefasst werden [20]:

- Aufbau von Aktivitäten zur Aufrechterhaltung und Förderung körperlicher und geistiger Gesundheit,
- Koordination der Zusammenarbeit zwischen Therapeuten, Familienangehörigen und anderen Pflegenden,

- Einsatz von Antidementiva, und zwar Acetylcholinesterasehemmern, NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Antagonisten und Ginkgo biloba in den Demenzstadien, für die jeweils eine Zulassung in Deutschland vorliegt,
- nichtmedikamentöse Strategien und Psychopharmaka zur Behandlung von psychopathologischen Symptomen und Verhaltensstörungen.

Die Früchte und Samen des Ginkgo biloba-Baums wurden in der traditionellen chinesischen Medizin schon seit mehreren tausend Jahren zur Behandlung verschiedenster Störungen angewendet. 1965 wurden ginkgohaltige Präparate in Deutschland eingeführt, u. a. zur Behandlung von zerebralen Dysfunktionen und bei der Demenz, wofür sie unabhängig vom Schweregrad und Typ der Demenz auch als Arzneimittel zugelassen sind. In den USA, in Großbritannien und Kanada ist Ginkgo biloba frei erhältlich und wird als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet[21].

Ginkgo-biloba-Extrakt-haltige Arzneimittel sind in phytotherapeutischen und homöopathischen Zubereitungen auf dem Markt verfügbar, zum Teil den standardisierten Trockenextrakt beinhaltend, andererseits auch nicht standardisiert und in Kombination mit einer Vielzahl von weiteren Bestandteilen. Die am häufigsten verwendeten Extrakte der Ginkgo biloba-Pflanze sind EGb761 und LI 1370 [22].

Als den aus den Ginkgo biloba-Blättern extrahierten wesentlichen aktiven Komponenten werden den Flavonoiden, Terpenoiden und Lactonen verschiedene pharmakologische Wirkungen zugeschrieben, u. a. auch eine Neuroprotektion. Die Ginkgo biloba-Extrakte sollen den zerebralen Blutfluss erhöhen, die Viskosität des Blutes verringern, verschiedene Neurotransmittersysteme modifizieren und die Dichte freier Sauerstoffradikale reduzieren. Der Einfluss auf die Blutviskosität wird allerdings kontrovers diskutiert. Es existieren einige Berichte über Blutungen und andere Komplikationen nach Einnahme von Ginkgo biloba sowie über mögliche Wechselwirkungen mit Aspirin und Warfarin [23].

1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz

Es bestehen deutliche Probleme, die Beeinträchtigungen und Bedürfnisse der von der Alzheimer Demenz Betroffenen zu erfassen. Zum einen können Beeinträchtigungen fluktuieren oder nur in bestimmten Situationen in Erscheinung treten, zum anderen kann der krankheitsbedingte Verlust kommunikativer Fähigkeiten die adäquate Äußerung von Bedürfnissen oder Präferenzen durch den Erkrankten beeinträchtigen. Ein weiteres spezielles Problem demenzieller Erkrankungen ist die bei einem Teil der Patienten fehlende Selbstwahrnehmung eigener Defizite und Hilfsbedürftigkeit. Diese krankheitsbedingt fehlende Selbstwahrnehmung kann ebenso zu einer von außen gesehen groben Fehleinschätzung möglicher Beeinträchtigungen und Bedürfnisse führen [24].

Die Auswirkungen der Erkrankung und die Wirksamkeit einer Therapie bei der Alzheimer Demenz können vom Betroffenen selbst (mit den oben erwähnten Einschränkungen), vom Kliniker und von den Angehörigen oder Pflegenden beurteilt werden. Die Bewertung der Ausprägung der Krankheitssymptome und der dadurch bedingten Beeinträchtigungen kann je nach Bereich und Beurteiler variieren [25].

Behandlungs- und Therapiemaßnahmen können angesichts der komplexen und mit zunehmender Krankheitsprogression sich verändernden Bedürfnislage in 3 Bereiche gegliedert werden. Psychopharmakologische Therapien (Antidementiva oder andere psychotrope Medikamente) zielen auf eine direkte Veränderung kognitiver oder psychologischer Leistungen des Demenzerkrankten. Psychologisch-verhaltenstherapeutische Interventionen setzen im Frühstadium der Erkrankung auf modifizierbare Verhaltensmuster oder Ersatzstrategien. Interventionen im Sozialbereich (Angehörigenberatung und -schulung, Tagesstätten, Pflegedienste, betreute Wohnformen) treten ab einem mittleren Erkrankungsstadium in den Vordergrund. Alle 3 Interventionsebenen, die biologische (Antidementiva und Psychopharmaka), die psychologische (z.B. kognitive Strategien) und die soziale Ebene (z.B. Angehörigenarbeit, Pflegeunterstützung), interagieren dabei in hohem Maße.

Immer noch wird kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der Alzheimer Demenz adäquat evaluiert werden kann [24,26,27]. In den meisten Therapiestudien wird das Behandlungsergebnis auf der Basis der kognitiven Funktion evaluiert, insbesondere mittels der ADAS-cog-Skala (Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale) [28] oder der MMSE-Skala (Mini Mental State Examination) [29]. Zusätzlich kommen globale Erhebungsskalen wie die CIBIC (Clinician's Interview-based Impression of Change) zur Anwendung [30,31]. Um der Komplexität der Erkrankung gerecht zu werden, werden auch Skalen zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten (Activities of Daily Living: ADL [32]), oft noch zusätzlich unterteilt in basale ADL (bADL) und instrumentelle ADL (iADL) [33], eingesetzt. Instrumentelle ADL-Bereiche (z.B. Umgang mit Geld, Telefonieren) verändern sich besonders zu Beginn der Erkrankung, wogegen basale ADL-Bereiche (z.B. Waschen, Anziehen) eng mit der zunehmenden Pflegebedürftigkeit im mittelschweren Krankheitsstadium verbunden sind. Eine weitere Skala, die die Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst, ist die PDS (Progressive Deterioration Scale). Zur Messung der begleitenden Psychopathologie, die über den gesamten Krankheitsverlauf, meist aber erst ab einem mittleren Stadium in den Vordergrund tritt, werden spezielle Interviews mit den Pflegenden geführt (z. B. Neuropsychiatric Inventory, NPI [34]).

Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben in den ADL, der PDS und dem NPI auf Auskünften eines Angehörigen. Zu

diesen häufig verwendeten Skalen gibt es Untersuchungen zur Validität und Reliabilität, die jedoch zum Teil leicht abweichende Ergebnisse erbrachten [35-38].

Es existieren bisher wenige Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Alzheimer Demenz, was mit den Schwierigkeiten zusammenhängt, verlässliche Informationen von den Betroffenen direkt zu erhalten. Der negative Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität ist jedoch häufig beschrieben [39], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [40]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht und ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [24]. Es zeigte sich, dass Betroffene in der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich von ihren Angehörigen oder dem Pflegepersonal abweichen können. Die Übereinstimmung ist höher bei Betroffenen, die eng mit Angehörigen zusammenleben und niedriger bei starker kognitiver Beeinträchtigung oder ausgeprägten affektiven Symptomen [41].

Der Einfluss der Alzheimer Demenz auf Angehörige und Pflegende steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Sowohl die Hilfsbedürftigkeit im Alltag als auch Verhaltensprobleme, Kommunikationsschwierigkeiten und eine mögliche soziale Stigmatisierung können für Angehörige sehr belastend sein. Die Intensität der Betreuung, insbesondere der Zeitaufwand, spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider. Der Einfluss der Erkrankung auf die Angehörigen kann z. B. mittels Lebensqualitäts-Skalen gemessen werden.

Die Literatur zur Alzheimer Demenz ist uneinheitlich bezüglich der Kriterien für die Wirksamkeit von Interventionen. Wünschenswert ist eine Änderung auf mehr als einer Erfassungsebene. Von Zulassungsbehörden werden oft die kognitive Leistungsfähigkeit, z. B. gemessen mit der ADAS-cog, der klinische Gesamteindruck und die alltagspraktischen Fähigkeiten als Zielgrößen gefordert. In welchem Ausmaß eine Intervention ein solches Kriterium beeinflussen sollte, damit von einem Nutzen gesprochen werden kann, ist allerdings umstritten.

Idealerweise sollten alle Instrumente zur Wirksamkeitsbeurteilung akzeptable psychometrische Eigenschaften wie Reliabilität, Validität (Konstruktvalidität) und Veränderungssensitivität haben.

2 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Die Ziele der Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie der Verfügbarkeit und dem Zulassungsstatus von ginkgohaltigen Präparaten in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele

sowie

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruhte auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

3 PROJEKTABLAUF

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener zur Therapie einer Alzheimer Demenz zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Angehörigen mit einzubeziehen, fand ein Treffen mit Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft statt. Bei den Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft handelt es sich um Angehörige von an Demenz Erkrankten. Eine direkte Befragung von Betroffenen fand nicht statt. Die abschließende Beratung fand in der internen Projektgruppe im IQWiG statt.

Der Berichtsplan 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. Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Die Stellungnahmefrist endet 4 Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts (www.iqwig.de) dargelegt sind. Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 METHODEN

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, bei denen Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz, eingeschlossen wurden. Die Diagnosesicherung sollte anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben [42], erfolgt sein.

Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden, wurden nicht berücksichtigt.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention war „Ginkgo biloba“ in jeglicher in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Darreichungsform und Zubereitung.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung und jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

4.1.3 Zielgrößen

Es werden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Aktivitäten des täglichen Lebens
- kognitive Leistungsfähigkeit
- krankheitsbezogene Lebensqualität
- andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (z. B. Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)
- Mortalität
- therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Zusätzlich wurden auch Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung angehörigenelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen
- Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Als ergänzende Informationen sollten zudem Ergebnisse berichtet werden, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen.

Ergebnisse zu angehörigenelevanten Therapiezielen und zum klinischen Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck fließen nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Allerdings sollten gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen erfolgen.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

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 EMA 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.

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

E1	Patienten mit einer Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA [42] oder anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA)
E2	Vergleich von ginkgohaltigen Präparaten mit Placebo oder einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention
E3	Zielgrößen, wie in 4.1.3 formuliert
E4	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ausschlusskriterien

A1	Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen
A2	Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden
A3	Studien bzw. Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten „open label“-Follow-up-Phasen enthalten.
A4	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A5	Keine Vollpublikation verfügbar*
* Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Bibliographische Datenbanken (MEDLINE; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]; CHID via ADEAR [Combined Health Information Database via Alzheimer's Disease Education & Referral Center], www.alzheimers.org)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in drei Schritten:

- Erstrecherche am 31.10.2005 (MEDLINE, EMBASE, Cochrane-Datenbanken und CHID via ADEAR)
- Erste Nachrecherche am 31.07.2006, beschränkt auf den Zeitraum zwischen Erst- und Aktualisierungsrecherche. Die CHID war zum Zeitpunkt der Nachrecherche nicht mehr verfügbar.
- Zweite Nachrecherche am 06.11.2006, beschränkt auf den Zeitraum zwischen erster Nachrecherche vom 31.07.2006 und Aktualisierungsrecherche.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherchen wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurde eine Anfrage an die Hersteller von ginkgohaltigen Präparaten in Deutschland gestellt. Folgende Unternehmen wurden kontaktiert:

- 1A Pharma GmbH, Oberhaching
- ALPHARMA-ISIS, Langenfeld
- A. Marggraf Arzneimittel GmbH, Rastatt
- betapharm Arzneimittel GmbH, Augsburg

- Bionorica AG, Neumarkt
- Bioplanta Arzneimittel GmbH, Ettlingen
- CT Arzneimittel GmbH, Berlin
- Dr. Willmar Schwabe & Co KG, Karlsruhe
- Duopharm GmbH, Bruckmühl
- Farmasan Arzneimittel & GmbH & Co. KG, Karlsruhe
- Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG, Nürnberg
- Hexal AG, Holzkirchen
- Krewel Meuselbach GmbH, Eitorf
- Lichtwer Pharma GmbH, Köln
- MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft, Köln
- MERCK dura GmbH, Darmstadt
- ratiopharm GmbH, Ulm
- RIEMSER Arzneimittel AG, Greifswald
- STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel
- W. Spitzner Arzneimittelfabrik GmbH, Ettlingen
- Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Ismaning
- Siemens & CO Heilwasser und Quellenprodukte des Staatsbades Bad Ems GmbH & Co. KG, Bad Ems

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten in den Internetauftritten der US-amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) und der EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) gesucht. Diese Recherchen wurden mit der Angabe des Suchwortes „Ginkgo“ in den jeweiligen Suchmaschinen durchgeführt.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Gutachter als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Gutachtern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden, aber nach anschließender Diskussion von beiden Gutachtern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Gutachtern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Mehrfachveröffentlichungen

Die einzuschließenden Publikationen wurden daraufhin durchgesehen, ob sie Mehrfachveröffentlichungen ein und derselben Studie darstellten. Bei Mehrfachveröffentlichungen wurden alle Publikationen den entsprechenden Studien zugeordnet und alle Daten, die auswertbar waren und Informationen zu den in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten Zielkriterien bereitstellten, herangezogen.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen und Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Information aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen von einem Gutachter durchgeführt. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Datenextraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Gutachtern aufgelöst. Beide erstellten schließlich für jede Studie einen gemeinsam konsentierten Datenextraktionsbogen. Der konsentierte Extraktionsbogen bildete neben den zu den relevanten Studien verfügbaren Publikationen die Grundlage für die Erstellung des vorliegenden Berichts.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)

Der Randomisierungsprozess erhielt die Bezeichnung „unklar“, wenn lediglich der Begriff „randomisiert“ verwendet wurde, und „inadäquat“, wenn das Verfahren in der Publikation beschrieben, jedoch als nicht angemessen anzusehen war. Bei einer Bewertung als „adäquat“ lagen genauere Angaben zu einem angemessenen Vorgehen vor.

Bei der Bewertung der Gruppenzuteilung bedeutet „unklar“, dass keine Angaben dazu gemacht wurden, inwieweit die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Als „adäquat“ wurde sie bezeichnet, wenn ein angemessenes Vorgehen beschrieben wurde und als „inadäquat“, wenn eine Vorgehensweise beschrieben wurde, die eindeutig als nicht adäquat zu bewerten war. Bei tatsächlich doppelblinden Studien kommt allerdings einer möglichst genauen Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung vermutlich weniger zentrale Bedeutung zu als bei offenen Studien, wenngleich diesbezügliche Erläuterungen in jedem Fall wünschenswert und auch leicht realisierbar wären.

- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung
- Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung wurde dann als „adäquat“ beurteilt, wenn das Zielkriterium, die Größe des erwarteten Effektes einschließlich Variabilitätsmaß, die Teststärke, das Signifikanzniveau und die ermittelte Fallzahl benannt waren. Wenn die geforderten Angaben vorlagen, jedoch bei der Durchführung der Studie vom geplanten Vorgehen auf relevante Weise abgewichen wurde (bspw. die tatsächliche Fallzahl deutlich kleiner war als die geplante), dann wurde dies mit „(ja)“ gekennzeichnet. Wenn in der Publikation keine Angaben zu einer Fallzahlplanung gemacht wurden, wurde davon ausgegangen, dass keine durchgeführt worden war, und dies mit „nein“ beurteilt; bei Fehlen einiger Aspekte erfolgte die Bewertung „unklar“.

- Beschreibung der Studienabbrecher

Hier wurde jeweils beschrieben, ob sowohl die Anzahl der Studienabbrecher in den verschiedenen Gruppen als auch die jeweiligen Gründe für den Abbruch aus der Publikation hervorgingen.

- Abweichung vom Intention-to-Treat-Prinzip

Hier wurde beurteilt, ob eine wesentliche Verletzung des zugrunde liegenden Prinzips vorlag. Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichtes nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, in denen eine „relevante“ Verletzung des Intention-to-Treat-Prinzips konstatiert wurde, lag die Rate der in den primären Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei mindestens 10,5 % oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen

Behandlungsgruppen betrug mindestens 4,5 Prozentpunkte. In diesen Fällen wurden die Anteile der nicht in die Auswertungen eingehenden Patienten (Intention-to-Treat-Auswertungen, soweit angegeben) dokumentiert, so dass die dargestellten Entscheidungen (relevante Abweichung vom Intention-to-Treat-Prinzip: ja/nein) jeweils nachvollziehbar sind. Die Verletzung des Intention-to-Treat-Prinzips führte zur Abwertung der Studien- bzw. Publikationsqualität („grober Mangel“).

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen an, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien gewonnen wurden. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend erfolgte unter Berücksichtigung der oben genannten und anderer, im Einzelfall dann jeweils dargestellter Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“). Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde. Eine Studie wird mit „keine erkennbaren Mängel“ beschrieben, wenn sie höchstens unwesentliche Mängel aufweist. „Unklar“ bedeutet, dass anhand der vorliegenden Unterlagen keine eindeutige Aussage über die biometrische Qualität der Studie getroffen werden kann.

Da wie oben beschrieben die Bewertung der Studienqualität unmittelbar von der Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation(en) bedingt.

Diese Qualitätsklassifizierung sollte ggf. einer Sensitivitätsanalyse im Rahmen einer Meta-Analyse dienen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Zahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Testintervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der demenziellen Erkrankung (Alzheimer Demenz oder Mischformen, Krankheitsschwere) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Therapieziel	Zielgröße
<i>Patientenrelevante Therapieziele:</i>	
Aktivitäten des täglichen Lebens	<ul style="list-style-type: none"> • Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI) • Nürnberger Altersbeobachtungsskala (NAB) • Progressive Deterioration Scale (PDS)
begleitende psychopathologische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) • Montgomery-Asberg Depression Rate Scale (MADRS) • Neuropsychiatric Inventory (NPI)
kognitive Leistungsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-cog) • Syndrom-Kurztest (SKT) • Mini Mental State Examination (MMSE)
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil verstorbener Patienten innerhalb eines bestimmten Zeitraums
therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Häufige unerwünschte Ereignisse
<i>Ergänzende Information zu:</i>	
klinisches Krankheitsstadium	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) • Clinician's Interview-based Impression of Change (mit Input des Betreuenden: CIBIC-plus)

Die Tabelle 15 in Anhang D gibt einen Überblick über alle in den eingeschlossenen Studien verwendeten Zielgrößen, die sich einem der Therapieziele zuordnen lassen.

Wenn in den Studien zu einem Therapieziel (z. B. kognitive Fähigkeiten) mehrere Skalen verwendet wurden, sollten in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils nur eine (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet werden. In den Tabellen zur Beschreibung der eingeschlossenen Studien sind deshalb (zusätzlich zum jeweiligen primären Zielkriterium der Studie) nur diejenigen Zielkriterien aufgelistet, die zur Nutzenbewertung im vorliegenden Bericht herangezogen wurden.

Eine kurze Erläuterung aller ausgewerteten Skalen findet sich in Anhang E.

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Für die statistische Auswertung fanden primär die Ergebnisse aus Intention-To-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, Verwendung.

Im ersten Schritt wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienresultate ($I^2 > 50\%$ bzw. $p < 0.2$ für einen Heterogenitätstest) erfolgte in einem zweiten Schritt die Berechnung anhand eines Modells mit zufälligen Effekten und diese Ergebnisse wurden dargestellt. Relevante Abweichungen von den Ergebnissen bzgl. des Modells mit festen Effekten wurden im Text diskutiert.

Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohens d) als Effektmaß eingesetzt, um Scores verschiedener Skalen vergleichen zu können. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen anhand der Odds Ratio durchgeführt.

Trat in einer Meta-Analyse für binäre Daten in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Wert von 0,5 addiert. Wurde in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis beobachtet, gingen diese Daten nicht in die Meta-Analyse ein.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen waren Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3),
- in den Publikationen beschriebene Per-Protokoll-Auswertungen (versus Intention-to-Treat-Auswertungen), sofern möglich, und

- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten.

Für einige Studien standen neben den Intention-to-Treat-Auswertungen auch Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung. Da die Abweichungen von den Intention-to-Treat-Daten jedoch in allen Fällen unbedeutend waren, wurde von einer Darstellung in diesem Bericht abgesehen.

Für eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der biometrischen Qualität im Rahmen von Meta-Analysen war der Datenpool zu klein.

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- Dosierung und/oder unterschiedliche Zubereitungen
- Behandlungsdauer
- Charakteristika, die für eine bedeutsame Heterogenität verantwortlich sind

Lediglich für das Merkmal Schweregrad der Demenz fanden sich in 2 Studien differenzierte Auswertungen. Die nur geringe Anzahl von in dem vorliegenden Bericht berücksichtigten Studien ließ darüber hinaus keine substanziellen Subgruppenanalysen zu.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen (Amendment zum Berichtsplan vom 12.06.2006)

Als ergänzende Informationen wurden Ergebnisse berichtet, die sich auf das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck beziehen.

Die im Berichtsplan aufgestellten Therapieziele wurden unterteilt in „patientenrelevante Therapieziele“ und „angehörigenrelevante Therapieziele“ unterteilt (vgl. Abschnitt 1.1.3).

Ergebnisse zu angehörigerelevanten Therapiezielen und Ergebnisse, die sich auf das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck beziehen, flossen nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Allerdings sollten gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen getroffen werden.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

Es erfolgte keine Kontaktaufnahme mit der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group zur Identifikation weiterer Studien.

Die Datenquellen zur Suche nach systematischen Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichten wurden explizit angegeben.

5 ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß Ein-/Ausschlusskriterien.

Die Erstrecherche (31.10.2005) in den Datenbanken ergab insgesamt 794 Treffer. Die Nachrecherchen am 31.07.2006 und 06.11.2006 ergaben 103 und 92 Treffer. Die in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. In der Datenbank CHID wurde mittels des Suchbegriffs „Ginkgo“ recherchiert, es ergaben sich bei der Erstrecherche (31.10.2005) 36 Treffer. Diese Datenbank war zum Zeitpunkt der Nachrecherche nicht mehr verfügbar. Nach Entfernung der Duplikate (n=321) verblieben insgesamt 668 Treffer für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 595 als nicht relevant ausgeschlossen, demnach blieben 73 potenziell relevante Publikationen übrig. Im zweiten Screening wurden 62 Publikationen ausgeschlossen, so dass 11 Publikationen für die weitere Bearbeitung verblieben. Unter den 62 ausgeschlossenen Publikationen befanden sich 12 systematische Reviews und HTA-Berichte (siehe Anhang B). Die Zitate der im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang C.

Aus den überprüften Arbeiten wurden zunächst 11 Publikationen von 6 Studien als relevant eingeschlossen. Alle Studien waren placebokontrolliert, lediglich einer Studie hatte neben Ginkgo biloba auch noch Donepezil als weitere Interventionsgruppe mitgeführt. Vergleiche mit anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Antidementiva und nichtmedikamentösen Therapien fanden sich nicht.

2 Volltexte zu ein und derselben Studie konnten nicht beschafft werden. Es handelt sich zum einen um eine Dissertationsschrift aus den Niederlanden, zum anderen um eine Publikation der Studie in einer niederländischen Zeitschrift. Allerdings liegen Informationen aus 2 weiteren englischsprachigen Veröffentlichungen sowie durch Herstellerangaben vor, die nahelegen, dass diese Studie nicht den Ein- und Ausschlusskriterien für den vorliegenden Bericht genügt (siehe Abschnitt 5.1.5).

5.1.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Die Recherche auf den Internetseiten der FDA und der EMEA ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

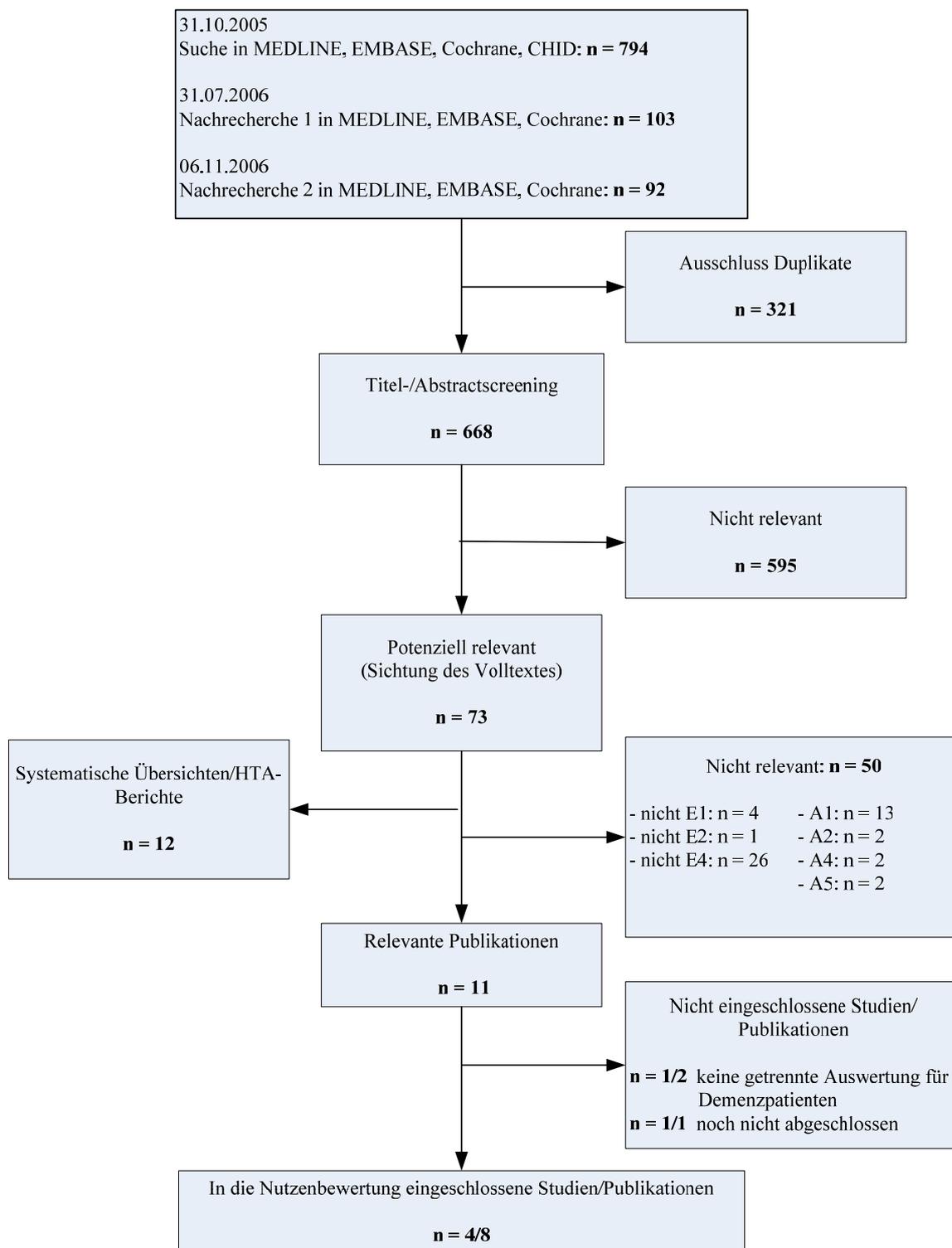


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien und Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung siehe Tabelle 4.

5.1.3 Anfrage an Hersteller

Durch eine Suche in AMIS und DIMDI PharmSearch wurde eine Auflistung der in Deutschland zugelassenen ginkgohaltigen Präparate erstellt (Anhang F). Die Hersteller dieser Präparate (siehe 4.2.2) wurden angeschrieben und Übersichten zu Studien angefragt. Eine Antwort wurde lediglich von 8 Herstellern erhalten.

Die folgenden Hersteller gaben u. a. mit dem Verweis auf die Generika-Produktion ginkgohaltiger Präparate an, keine Studien durchgeführt zu haben:

- 1A Pharma GmbH (E-Mail vom 13.12.2005)
- Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG (E-Mail vom 02.12.2005)
- Hexal AG (Brief vom 07.12.2005)
- MERCK dura GmbH (Brief vom 01.12.2005)
- Krewel Meuselbach GmbH (Brief vom 05.12.2005)

Die Unternehmen Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG, Lichtwer Pharma GmbH und ratiopharm GmbH stellten Studien zu ginkgohaltigen Präparaten zur Verfügung, wobei es sich jedoch nicht um unveröffentlichte Studien handelte und diese durch die Literaturrecherche bereits identifiziert worden waren.

Darüber hinaus wurden von dem Hersteller Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG zusätzliche Informationen zu einzelnen Studien geliefert (Anhang G).

5.1.4 Anfrage an Autoren

Der Autor der beiden nicht beschaffbaren Volltexte (siehe 5.1.1) wurde 2-mal (am 15.12.2005 und 27.01.2006) angeschrieben und um nähere Informationen gebeten. Eine Antwort wurde nicht erhalten.

4 Referenzen (alle aus dem Cochrane Central Register of Controlled Trials, davon 3 im ersten Screening als Duplikate ausgeschlossen) bezogen sich auf Einträge in den Registern Centerwatch und National Research Register, die die Durchführung des DIGGER-Trials (Dementia in General Practice: Ginkgo Extract Research Trial) ankündigten (siehe 5.1.5). Die in den Registern genannte (Haupt-)Kontaktperson der DIGGER-Studie wurde 2-mal (am 25.11.2005 und 14.07.2006) angeschrieben und um nähere Informationen gebeten. Eine Antwort auf die erste Anfrage wurde am 27.11.2005 erhalten. Der Autor nannte den Quellenverweis des Studienprotokolls der DIGGER-Studie des Current Controlled Trials Register für weitere Informationen. In der zweiten Anfrage wurde um Informationen über den

Fortschritt der DIGGER-Studie gebeten, mit Hinweisen zu dem Veröffentlichungsstatus. Eine Antwort stand bis zur Erstellung dieses Vorberichts noch aus.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Tabelle 4 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool von 6 Studien sicherer oder potenzieller Relevanz. In die Bewertung wurden 4 Studien eingeschlossen, die in 8 Veröffentlichungen berichtet werden (vollständige bibliographische Angaben siehe Kapitel 8 „Eingeschlossenen Studien“).

Die Studie von Van Dongen 2000 konnte nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da eine Extraktion der Ergebnisse für die Zielgruppe dieses Berichtes nicht möglich war. In dieser Studie über 24 Wochen wurden sowohl Patienten mit Demenz (Alzheimer Demenz, vaskuläre Demenz, Mischformen) als auch Personen mit „Altersbedingter Gedächtnisbeeinträchtigung“ aufgenommen. Insgesamt wurden zunächst 214 Patienten nach einer 3-wöchigen Placebo-run-in-Phase in eine von 3 Therapiearmen im Verhältnis 2:2:1 randomisiert: EGb 761 240 mg (n = 82), EGb 761 120 mg (n = 84) oder Placebo (n = 48). Bei den Patienten der Verumgruppen erfolgte nach 12 Wochen Therapiephase erneut eine Randomisierung (Verhältnis 1:1), und zwar unter Beibehaltung der ursprünglich zugeteilten Therapie oder Wechsel zu Placebo. Für die für den vorliegenden Bericht relevante Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen verblieben somit nur noch die Hälfte der Patienten unter Verum und die durchlaufende Placebogruppe. Der Anteil an Patienten mit Demenz betrug dabei lediglich ca. 30 % (n = 36), wobei aus den zur Verfügung stehenden Publikationen eine gesonderte Extraktion der Daten für die Patienten mit Alzheimer Demenz nicht möglich war. Die Autoren wurden hierzu erfolglos kontaktiert. Laut Informationen des Herstellers des in der Studie verwendeten Ginkgo biloba-Extraktes wurde in dieser Studie keine Differentialdiagnose der Art der Demenz unternommen (Anlage G).

Tabelle 4: Studienpool

Studie	Zugeordnete Referenz	Quelle	In Nutzenbewertung
Le Bars 1997	Le Bars et al. JAMA 1997; 278: 1327-1332 [45] Le Bars et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11: 230-237 [46] Le Bars et al. Neuropsychobiology 2002; 45: 19-26 [47]	ELR ELR ELR	ja
Kanowski 1996	Kanowski et al. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 47-56 [48] Hörr und Kieser. Fortschr Med 1998; 116: 39-40 [49] Kanowski und Hörr. Pharmacopsychiatry 2003; 36: 297-303 [50]	ELR ELR ELR	ja
Schneider 2005	Schneider et al. Curr Alzheimer Res 2005; 2: 541-551 [51]	Hersteller/ELR	ja
Mazza 2006	Mazza et al. Eur J Neurol 2006; 13: 981-985 [52]	ELR	ja
Van Dongen 2000	Van Dongen et al. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1183-1194 [53] Van Dongen et al. J Clin Epidemiol 2003; 56: 367-376 [54]	ELR ELR	nein
DIGGER	Warner J. National Research Register 2003 ^a [55]	ELR	nein
ELR: Elektronische Literaturrecherche			
^a Eintrag zu geplanten bzw. noch nicht abgeschlossener Studie.			

Bei der DIGGER-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie aus Großbritannien, deren Rekrutierung vermutlich im Jahr 2002 begann. In die Studie sollen 400 Patienten mit einer im allgemeinmedizinischen Setting gestellten Diagnose von Demenz eingeschlossen werden. Zielparameter der Studie sind die kognitive Leistung (ADAS-cog), die Lebensqualität, die begleitende Symptomatik (NPI), die Funktionsfähigkeit (GERRI) und die Lebensqualität der pflegenden Person. Laut verschiedener Einträge im National Research Register vom englischen Gesundheitsdienst könnten Teile der Studie zwar schon abgeschlossen sein, allerdings sind die Einträge diskrepant: So werden unterschiedliche Angaben zum Startzeitpunkt und zum Ende der Studie gemacht. Die Kontaktperson zu dieser Studie wurde angeschrieben, eine Antwort zu dem Veröffentlichungsstatus war bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichtes noch nicht eingegangen.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingegangenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den Tabellen 5 bis 7 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen 4 Studien dargestellt.

Alle Studien waren als randomisiert und doppelblind, im Parallelgruppendesign durchgeführt beschrieben, die die Wirksamkeit und Sicherheit des standardisierten Extraktes EGb 761 im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz in einem

ambulanten Setting untersuchten. In einer Studie (Mazza 2006) wurde als aktive Kontrolle ein weiterer Behandlungsarm mit Donepezil (5 mg) mitgeführt. Schneider 2005 war mit 2 verschiedenen Dosisstufen des Extraktes EGb 761 ebenfalls 3-armig. 3 Studien waren multizentrisch angelegt, mit 6 bis 44 Zentren pro Studie. Mazza 2006 war offenbar monozentrisch, wobei dies letztlich unklar blieb. 2 der Studien wurden in den USA durchgeführt (Le Bars 1997, Schneider 2005), eine in Deutschland (Kanowski 1996) und die vierte in Italien (Mazza 2006).

In allen Studien erfolgte eine Run-in-Phase, die zwischen 2 und 4 Wochen variierte und während derer entweder ein Placebo oder keine Medikation verabreicht wurde. Bei Mazza 2006 wurde explizit beschrieben, dass so genannte Placebo-Responder während der Run-in-Phase nicht in die randomisierte Studienphase aufgenommen werden sollten. Bei Kanowski 1996 kann das zumindest für einen Teil der Patienten implizit vermutet werden, da hier nach Ende der Run-in-Phase eine erneute Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte.

Die Studienmedikation wurde in allen Studien oral verabreicht, wobei unterschiedliche Dosierungen verwendet wurden (120 mg bis 240 mg pro Tag). Die Einnahme erfolgte in 2 Studien 2-mal täglich (Kanowski 1996 und Schneider 2005), bei Le Bars 1997 3-mal täglich, bei Mazza 2006 blieb dies unklar. Ebenfalls unterschiedlich waren die Zeithorizonte mit einer Behandlungsdauer von 24 bzw. 26 Wochen (Kanowski 1996, Mazza 2006 bzw. Schneider 2005) bis 52 Wochen (Le Bars 1997).

In allen Studien wurden mindestens 2 primäre Zielgrößen für die Bewertung der Wirksamkeit definiert: die Veränderung des klinischen Gesamteindrucks (nach Einschätzung des Arztes) und die kognitive Leistungsfähigkeit. In den Studien von Kanowski 1996 und Le Bars 1997 waren zudem die alltagspraktischen Fähigkeiten der Patienten eine primäre Zielgröße, in der Studie von Schneider 2005 waren sie ein sekundäres Zielkriterium. Darüber hinaus wurden andere demenzassoziierte Symptome wie zum Beispiel Depression als sekundäre Zielgröße in 2 Studien untersucht (Kanowski 1996 und Schneider 2005). Die Studien verwendeten unterschiedliche Skalen zur Erfassung der einzelnen Zielgrößen (Tabelle 5). In keiner der Studien wurden mit Ausnahme der Erfassung von unerwünschten Ereignissen weitere für den vorliegenden Bericht relevante Therapieziele untersucht.

In den Studien von Schneider 2005 und Mazza 2006 wurden nur Patienten mit Alzheimer Demenz betrachtet. Die beiden anderen Studien schlossen sowohl Patienten mit Alzheimer als auch Multiinfarktdemenz oder Mischformen nach Kriterien des DSM, der ICD-10 bzw. des NINCDS-ADRDA ein. Die Population der Patienten mit Alzheimer Demenz wurde in beiden Studien jedoch in Subgruppenanalysen untersucht, und deren Ergebnisse wurden getrennt dargestellt. Die Schweregradeinteilung der Demenz erfolgte u. a. über die MMSE-Skala. In den Studien wurden die Scoregrenzen für den Einschluss der Patienten jedoch jeweils etwas unterschiedlich gewählt (Tabelle 6).

In allen Studien wurden Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten ausgeschlossen, ebenso Patienten, die Arzneimittel einnahmen, die einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben können.

Die betrachteten Patientenzahlen (Patienten mit Alzheimer Demenz) pro Studie lagen zwischen 76 und 513, insgesamt wurden die Ergebnisse von 983 Patienten mit Alzheimer Demenz berichtet. Das mittlere Alter variierte zwischen 67 bzw. 68 (Mazza 2006, Einschlussalter ≥ 50 , und Le Bars 1997, Einschlussalter > 45) und 78 (Schneider 2005, Einschlussalter $\geq 60^a$) Jahren und unterschied sich – bis auf Mazza 2006 – nicht wesentlich zwischen den Gruppen innerhalb der einzelnen Studien (Tabelle 7). In der Studie von Mazza 2006 waren die Patienten der Placebogruppe im Durchschnitt etwa 4 bzw. 5 Jahre älter als die der Ginkgo- bzw. Donepezil-Gruppe. Diese Unterschiede sind statistisch signifikant ($p = 0,009$ bzw. $p < 0,001$, t-Test, eigene Berechnung), wurden aber in der Publikation nicht weiter problematisiert. Allerdings erfolgte eine statistische Adjustierung u. a. hinsichtlich des Alters. Bei Le Bars 1997, Schneider 2005 und Mazza 2006 wurden etwas mehr Frauen als Männer eingeschlossen, bei Kanowski 1996 überwogen die Frauen mit über 70 % jedoch deutlich. In der Studie von Mazza 2006 und Schneider 2005 waren die Patienten mit einem Unterschied von etwa 2,5 bis 3 Scorepunkten in der MMSE kognitiv stärker beeinträchtigt als in den beiden anderen Studien. Die mittlere Dauer der Erkrankung lag in den Studien bei etwa 4,5 Jahren (Daten nicht dargestellt, die Studie von Mazza 2006 gab keine Informationen zu der Dauer der Erkrankung).

^a Obwohl ein Alter ≥ 60 Jahren als Einschlusskriterium definiert war, wurde bei den Baseline Daten der eingeschlossenen Patienten in der Publikation eine Spannweite von 56-98 Jahren für das Alter angegeben. Wie viele Patienten tatsächlich jünger als 60 Jahre waren, geht aus der Publikation nicht hervor und bleibt unklar.

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien - Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe)	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Zielkriterien ^(a)
Kanowski 1996	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	24 Wochen	Gesamt = 216 ^(b,c) Ginkgo biloba 240 mg = 106 Placebo = 99 Alzheimer Demenz ^(d) Ginkgo biloba 240 mg = 79 Placebo = 79	Deutschland (41)	Kognitive Leistung (SKT)^(e), klinischer Gesamteindruck (CGIC), alltagspraktische Fähigkeiten (NAB), Depression (MADRS), unerwünschte Ereignisse
Le Bars 1997	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	52 Wochen	Gesamt = 327 ^(b) Ginkgo biloba 120 mg = 166 Placebo = 161 Alzheimer Demenz ^(d) Ginkgo biloba 120 mg = 120 Placebo = 116	USA (6)	Kognitive Leistung (ADAS-cog), klinischer Gesamteindruck (CGIC), alltagspraktische Fähigkeiten (GERRI), unerwünschte Ereignisse
Schneider 2005	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	26 Wochen	Ginkgo biloba 120 mg = 169 Ginkgo biloba 240 mg = 170 Placebo = 174	USA (44)	Kognitive Leistung (ADAS-cog), klinischer Gesamteindruck (CIBIC+), alltagspraktische Fähigkeiten (GERRI, PDS), Depression und andere Symptome (HAMD, ADAS-noncog), unerwünschte Ereignisse
Mazza 2006	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert	24 Wochen	Ginkgo biloba 160 mg= 25 Donepezil 5 mg= 25 Placebo= 26	Italien	Kognitive Leistung (SKT, MMSE), klinischer Gesamteindruck (CGIC), unerwünschte Ereignisse
<p>a: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert Fettdruck).</p> <p>b: In diese Studie wurden auch Patienten mit vaskulärer Demenz eingeschlossen.</p> <p>c: Anzahl randomisierter Patienten, jedoch gibt es keine Angaben zu der Anzahl der randomisierten Patienten in den jeweiligen Gruppen. In der Intention-to-Treat-Analyse wurden 11/216 nicht berücksichtigt, die in der Post-Baselinephase ausgeschieden sind.</p> <p>d: Die ursprüngliche Randomisierung der Alzheimer-Patienten in die beiden Gruppen ist nicht bekannt.</p> <p>e: In einer Folgepublikation wurde der ADAS-cog aus dem SKT geschätzt. Diese Schätzwerte wurden jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>					

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Kanowski 1996	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere Alzheimer oder Multiinfarktdemenz (Diagnose nach DSM-III-R) - MMSE: 13-25, SKT: 6-18 - CT und/oder Rosen-Score - Alter > 55 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neuropsychiatrische Erkrankung - schwere kardiovaskuläre oder chronische pulmonale Erkrankungen, Leber-, Nierenfunktionsstörungen, gastrointestinale Störungen mit Beeinträchtigung der Absorption - nicht ausgeglichene Seh-, Hörminderung - Komedikation: Psychopharmaka (kurz- und mittellangwirksame Schlafmittel gestattet), Antidementiva, zentral wirksame Antihypertensiva - Alkohol-, Arzneimittel-, Drogenmissbrauch
Le Bars 1997	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere Alzheimer oder Multiinfarktdemenz (Diagnose nach DSM-III-R und ICD-10) - MMSE: 9-26, GDS: 3-6 - CT oder MRT - Alter > 45 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neuropsychiatrische Erkrankungen - kardiale Erkrankungen, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Leber-, Nierenfunktionsstörungen - Komedikation mit Einfluss auf kognitive Funktion
Schneider 2005	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz (Diagnose nach DSM-IV, wahrscheinliche AD nach NINCDS-ADRDA) - MMSE: - 10-24^(a) - Symptomatik ≥ 6 Monate - Hachinski-Score^(b) (modifiziert) < 4 - CT oder MRT - Alter ≥ 60 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neuropsychiatrische Erkrankungen - schwere, nicht kompensierte kardiale Erkrankungen, nicht ausreichend kontrollierter insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Leber-, Nierenfunktionsstörungen, aktive Tumorerkrankung, Vitamin-B12-Mangel, Schilddrüsenfunktionsstörung, gastrointestinale Störungen mit Beeinträchtigung der Absorption - nicht ausgeglichene Seh-, Hörminderung - Komedikationen: Antipsychotika, Antidepressiva, Sedativa, Antidementiva (Absetzen 6 Wochen vor Einschluss erforderlich), Anticholinergika (Absetzen 4 Wochen vor Einschluss erforderlich)

Fortsetzung

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Mazza 2006	<ul style="list-style-type: none">- leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz (Diagnose nach DSM-IV)- Brief Cognitive Rating Scale: 3-5- Hachinski Ischemic Score < 4- Adäquate prämorbid Intelligenz (IQ > 80, globale Bewertung)- SKT: 8-23- MMSE: 13-25- Alter 50–80 Jahre	<ul style="list-style-type: none">- Demenz aufgrund einer anderen Ursache- andere neuropsychiatrische Erkrankungen- schwere organische Erkrankungen (Kreislauferkrankungen, schwere Infektionen, Gehirntrauma, Epilepsie, kardiale Erkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch)- Pseudodemenz- Schizophrenie oder andere psychotische Vorerkrankungen
<p>a: Nur ein Drittel der Patienten pro Zentrum durfte MMSE \geq 20 haben.</p> <p>b: Der Hachinski-Score wird zur Differentialdiagnose zwischen einer Alzheimer Demenz und einer vaskulären Demenz verwendet.</p>		

Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulation

Studie	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
Kanowski 1996					Insgesamt ^(c,d) : 60 (28 %)
Ginkgo ^(b)	72 (10)	71	21,5 (2,3)	-	Gründe genannt, jedoch nicht nach Gruppen getrennt
Placebo ^(b)	72 (10)	73	21,6 (2,7)		
Le Bars 1997					
Ginkgo ^(b)	68 (10)	54	21,1 (5,9)	-	Ginkgo ^(c,d,e) : 99 (60 %)
Placebo ^(b)	68 (11)	62	21,3 (5,6)		Placebo ^(c,d,e) : 109 (68 %) Gründe genannt
Schneider 2005					
Ginkgo 120mg	79 (7)	50	18,2 (4,1)	-	Ginkgo 120 mg: 34 (20 %)
Ginkgo 240mg	78 (7)	56	17,9 (4,0)		Ginkgo 240 mg: 30 (18 %)
Placebo	78 (7)	52	18,2 (4,1)		Placebo: 39 (22 %) Gründe genannt
Mazza 2006					
Ginkgo	66 (6)	52	18,8 (3,6)	Adjustierung, u. a. nach Alter und Geschlecht ^(f)	Ginkgo: 5 (20 %)
Donepezil	65 (6)	48	18,6 (3,5)		Donepezil: 4 (16 %)
Placebo	70 (3)	61	18,8 (3,6)		Placebo: 7 (27 %) ^(g) Gründe genannt ^(g)
<p>a: Mittelwert (Standardabweichung) b: Angaben beziehen sich auf die Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz. c: Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation (Patienten mit Alzheimer Demenz und mit Demenz anderer Ursachen). d: Angaben beziehen sich auch auf die Patienten, die nicht in der Intention-to-Treat-Analyse berücksichtigt wurden, da Post-Baseline Angaben fehlten. e: Angaben beziehen sich auf die Studiendauer von 52 Wochen f: Allerdings werden die beobachteten Unterschiede in der Altersverteilung und im Geschlechtsverhältnis zwischen den Gruppen in der Publikation nicht problematisiert. g: Die Angaben zu den Studienabbrechern in der Placebogruppe sind in der Publikation diskrepant. So heißt es in Abbildung 1, dass nur 6 Patienten in der Placebogruppe ausgeschieden seien, gleichzeitig hätten aber auch nur 19 von 26 Patienten unter Placebo die Studie regulär beendet. Es wurden auch nur Gründe für den Abbruch bei 15 der 16 Studienabbrecher genannt (Tabelle 3 der Publikation), 1 Patient aus der Placebogruppe wurde nicht erfasst.</p>					

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Tabelle 8 fasst die Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der 4 eingeschlossenen Studien zusammen, die die Grundlage für die abschließende Qualitätsbewertung bildeten. In der Gesamtbeurteilung waren bei der Studie von Schneider 2005 keine, bei Kanowski 1996 leichte und bei Le Bars 1997 und Mazza 2006 grobe Mängel festzustellen.

In drei der 4 Studien wurde berichtet, dass der Randomisierungscode anhand eines validierten Computerprogramms erstellt worden war, bei Le Bars 1997 fand sich dazu keine Angabe. In 3 in den Bericht eingeschlossenen Studien wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt mit einer Blocklänge von 4 (Kanowski 1996), 6 (Schneider 2005) bzw. 10 (Le Bars 1997). Hierzu fand sich keine Angabe bei Mazza 2006. Die Randomisierung wurde in drei Studien ausführlich beschrieben und war zentral organisiert, wobei bei Kanowski 1996 und Schneider 2005 der Hersteller des Verums und bei Le Bars 1997 ein anderes Unternehmen diese durchführten. Bei Mazza 2006 fand sich hierzu keine weitere Beschreibung. Die Verdeckung der Zuordnung erschien in drei Studien gewährleistet, bei Mazza 2006 lassen sich hierzu keine Angaben finden.

Alle Studien waren als doppelblind bezeichnet. In drei Studien (Kanowski 1996, Le Bars 1997, Schneider 2005) wurde darüber hinaus berichtet, dass Verum und Placebo ununterscheidbar waren. Da unter Ginkgo biloba keine markanten substanzspezifischen Nebenwirkungen bekannt sind, die in besonderer Häufigkeit auftreten, kann hier prinzipiell von einer durchgehenden Verblindung aller an der Studie Beteiligten ausgegangen werden. Bei Mazza 2006 dagegen findet sich eine solche Aussage nicht. Dies ist hier besonders bedeutsam, da ein dritter Arm mit Donepezil (5 mg) mitgeführt wurde, bei dem nicht a priori angenommen werden kann, dass eine zu Ginkgo biloba ununterscheidbare Zubereitung vorlag. Darüber hinaus liegt die für Ginkgo biloba verwendete Dosis (160 mg) nicht als Einzeltablette vor (in den anderen Studien wurde dementsprechend Ginkgo biloba mehrfach täglich verabreicht), während bei Donepezil 5 Milligramm die pro Tablette niedrigste Dosis darstellt. Zur Sicherstellung der Verblindung hätte somit im Donepezil-Arm eine zusätzliche Dummy-Medikation verabreicht werden müssen, was aber der Arbeit nicht entnommen werden kann. Schließlich wurde in der Publikation beschrieben, dass die Untersucher, die die Tabletten an die Patienten verteilten, nicht die Zielgrößenerhebung durchführten, um „die Verblindung zu garantieren“. Dies alles lässt darauf schließen, dass die Studie im Hinblick auf den Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht doppelblind war.

Drei Studien definierten primäre und sekundäre Zielgrößen, bei Mazza 2006 wurden die erhobenen Zielkriterien nicht entsprechend gewichtet. In allen Studien erfolgte die Auswertung der Ergebnisse für die (primären) Zielgrößen nach dem Intention-to-Treat-Prinzip, wobei fehlende Werte in drei Studien nach dem Prinzip des „last observation carried forward“ (LOCF) ersetzt wurden. Mazza 2006 lieferte keine Angaben zu dem Umgang mit

fehlenden Werten und somit auch nicht zur Umsetzung der Intention-to-Treat-Analyse. Es besteht bei dieser Studie somit Unklarheit, ob eine relevante Abweichung vom Intention-to-Treat-Prinzip konstatiert werden muss. Bei Kanowski 1996 wurden 5 %, bei Le Bars 1997 6 bis 16 % der randomisierten Patienten nicht in die Intention-to-Treat-Analysen einbezogen, da diese Patienten vor dem ersten Messzeitpunkt nach der Basiserhebung die Studie abbrachen bzw. ausgeschlossen wurden und/oder keine Messwerte nach Baseline vorlagen. Bei Le Bars 1997 muss somit zumindest teilweise eine relevante Abweichung vom Intention-to-Treat-Prinzip festgestellt werden.

In allen Studien wurde die statistische Auswertung mittels ANOVA durchgeführt, wobei in allen der Baseline-MMSE-Score als Faktor einging. Mazza 2006 benutzte zusätzlich noch Alter und Geschlecht als Faktoren in der Analyse.

Für die Studie von Kanowski 1996 war die Berichterstattung hinsichtlich der Abbrecher unzureichend, da eine nach Verum- und Placebo-Gruppe getrennte Darstellung der Anzahl der randomisierten Patienten und der Gründe für den Abbruch fehlte, zudem waren die Gründe nicht für alle Studienabbrecher genannt. In die Studie wurden 36 Patienten (14 %) weniger eingeschlossen als ursprünglich geplant. Als Begründung dafür wurde eine geschätzt niedrigere Abbruchrate als angenommen angegeben. Der Zeitpunkt für diese Schätzung blieb jedoch unklar, zumal die tatsächliche Abbruchrate mit etwa 28 % sogar höher als für die Planung angenommen (20 %) war.

Die Studie von Le Bars zeigte eine sehr hohe Abbrecherrate von mehr als 60 % der gesamten Studienpopulation (vaskuläre und Alzheimer Demenz) nach 52 Wochen, die in der Placebo-Gruppe höher als in der Interventions-Gruppe war. Aufgrund der hohen Abbrecherrate wurde das Intention-to-Treat-Prinzip erst *post hoc* als primäres Auswertungsverfahren definiert. In dieser Studie bestand die Möglichkeit, Patienten im Verlauf der Studie auszuschließen, wenn diese eine klinische Verschlechterung (definiert über Zunahme im CGI um 1 Punkt) hatten. Für diese Patienten bestand das Angebot, in einer unverblindeten Open-Label Studie mit Verumgabe weiterbehandelt zu werden. Insgesamt wurden 33 Patienten (12 aus der Verum- und 21 aus der Placebo-Gruppe) aus diesem Grund ausgeschlossen^b. Eine Diskrepanz besteht zwischen 2 Publikationen zu dieser Studie [20,21] bezüglich der Anzahl der in die Analyse der „verfügbaren Fälle“ nach 26 Wochen eingegangenen Patienten (ca. 10 % Unterschied), wobei die Ergebnisse beider Auswertungen sich jedoch nicht wesentlich unterscheiden.

Die Studie von Mazza 2006 zeigte schwerwiegende Inkonsistenzen innerhalb der Publikation bezüglich der Daten zu Studienabbrechern und SKT-Werten. Bei den Studienabbrechern wurden innerhalb der Publikation unterschiedliche Angaben zu der Studienabbrecherzahl sowie zu den Abbruchgründen gemacht. Bei der Beschreibung der SKT-Werte sind die

^b Hierunter befinden sich auch 9 (4 unter Ginkgo, 5 unter Placebo) Patienten, bei denen eine Verschlechterung konstatiert wurde, die sich aber nicht mit einem vollen Punkt im CGIC-Rating niederschlug (Informationen durch den Hersteller, siehe Anhang G).

Angaben zu den Baselinewerten inkonsistent. Hier ist der Mittelwert aller Gruppen nicht aus den Mittelwerten der einzelnen Gruppen zu berechnen. Des Weiteren wurden die Veränderungen zu den Baselinewerten des SKT nach 24 Wochen im Text und in entsprechenden Grafiken inkonsistent dargestellt, eine Einschätzung der tatsächlichen Veränderung ist hierdurch nicht möglich, und somit muss auch die statistische Auswertung der SKT-Werte angezweifelt werden. Eine Extraktion und weitere Darstellung der Ergebnisse zu dieser Zielgröße innerhalb des vorliegenden Berichts erfolgten deshalb nicht. Mängel der Studienqualität wurden darüber hinaus auch durch das nicht beschriebene Concealment, die unvollständige bzw. unklare Darstellung der Verblindung, die nicht ausreichende Beschreibung des Intention-to-Treat-Auswertungsverfahrens und die fehlende Fallzahlplanung deutlich. Schließlich ist die zu prüfende Hypothese beim Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil unklar. Die Studie wurde nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert; so fehlen beispielsweise Angaben zu einem Irrelevanzbereich.

Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahlplanung adäquat ^(a)	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT- Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität
Kanowski 1996	ja/ja	ja	(ja) ^(b)	(ja) ^(c) /(ja)	(nein) ^(d)	nein	leichte Mängel
Le Bars 1997	ja/ja	ja ^(e)	ja	ja/ja	ja ^(f)	(nein) ^(g)	grobe Mängel
Schneider 2005	ja/ja	ja ^(e)	ja	ja/ja	nein	nein	keine erkennbaren Mängel
Mazza 2006	ja/unklar	ja	nein	ja/ja	unklar	ja	grobe Mängel

a: Inadäquate Fallzahlplanung, falls Angaben unzureichend.
b: In die Studie wurden 36 Patienten (14 %) weniger eingeschlossen als ursprünglich geplant.
c: Gesamtzahl der Studienabbrecher und Abbruchgründe (teilweise) berichtet, jedoch nicht nach Gruppen getrennt.
d: 11 von 216 (5 %) randomisierten Patienten in der Analyse nicht berücksichtigt.
e: Studie wird als doppelblind beschrieben; es finden sich zwar keine expliziten Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber, eine Entblindung erscheint aber unplausibel.
f: 18 von 327 (6 %) randomisierten Patienten in keiner Analyse berücksichtigt (Studienabbruch vor 1. Messzeitpunkt in Woche 4); bei GERRI weitere 31 Patienten (9 %) und bei ADAS-cog weitere 29 (9 %) nicht berücksichtigt (beide als primäre Zielkriterien definiert). Intention-to-Treat-Analyse als primäre Analyse wurde *post hoc* festgelegt.
g: Inkonsistenz zwischen 2 Publikationen [46,56] bzgl. der Anzahl der Patienten, die in die Analyse der „verfügbaren Fälle“ bei Woche 26 eingeschlossen wurden (ca. 10 % Unterschied), allerdings kein bedeutsamer Unterschied zwischen Ergebnissen beider Analysen.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Um eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zu gewährleisten, werden die Ergebnisse zum Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil aus der Studie von Mazza 2006 gesondert dargestellt.

5.3.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die alltagspraktischen Fähigkeiten als Zielgröße wurden in drei der 4 Studien mittels verschiedener Erhebungsinstrumente erfasst, wobei in 2 Studien (Kanowski 1996, Le Bars 1997) diese als primär definiert war. Bei Kanowski 1996 wurde die NAB (Nürnberger Altersbeobachtungsskala), in den anderen beiden Studien das Instrument GERRI (Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument) eingesetzt, bei Schneider 2005 zusätzlich die PDS (Progressive Deterioration Scale).

In 2 Studien zeigten sich Vorteile zugunsten von Ginkgo biloba, in einer Studie (Le Bars 1997) waren diese statistisch signifikant, und hier sowohl für den 26- als auch den 52-Wochen-Zeitpunkt (Tabelle 9; Daten für den 52-Wochen-Zeitpunkt nicht dargestellt, die Ergebnisse sind ähnlich denen zum Zeitpunkt von 26 Wochen). Für Schneider 2005 lagen in den Publikationen nur die Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung mit Berücksichtigung von lediglich 62 % der Patienten vor. Nach Anfragen an den Hersteller wurden die Ergebnisse der Intention-to-Treat-Auswertung berücksichtigt, diese sind entsprechend gekennzeichnet. In dieser Intention-to-Treat-Auswertung der Studie von Schneider 2005 zeigte sich für die höhere Dosierung ein Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba dieser war jedoch nicht statistisch signifikant (eigene Berechnung) und konnte in der niedrigeren Dosierung nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich ein leichter Vorteil zugunsten von Placebo, der jedoch ebenfalls statistisch nicht signifikant war (eigene Berechnung). In Tabelle 9 sind nur die Ergebnisse zum GERRI dargestellt, die zur PDS waren ähnlich.

In die Meta-Analyse ging bei Schneider 2005 das Ergebnis der höheren Dosierung ein. Das Modell mit festen Effekten zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ginkgo gegenüber Placebo (Cohens d: -0,26; 95 %-KI: -0,40; -0,11). Das Ergebnis zeigt keine auffällige Heterogenität. Ein Herausheben der Ergebnisse von Le Bars 1997 (Studie mit groben biometrischen Mängeln) führt zu einer geringfügigen Absenkung des Effekts auf etwa ein Fünftel Standardabweichung, der statistisch signifikant bleibt (Cohens d: -0,19; 95 %-KI: -0,37; -0,02). Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung dieser Zielgröße durch Ginkgo biloba.

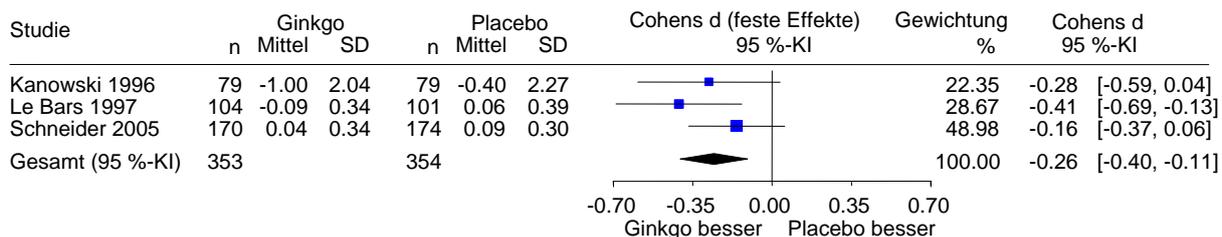
Tabelle 9: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	NAB	79 ^(b)	-1,0 (-1,4; -0,5)	-0,6 (-1,3; 0,1)	↗	0,08
	Placebo		79 ^(b)	-0,4 (-0,9; 0,1)			
Le Bars 1997 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	GERRI	104 ^(b)	-0,09 (-0,16; -0,03)	-0,16 ^(c) (-0,25; -0,06)	↗	0,002
	Placebo		101 ^(b)	0,06 (-0,01; 0,14)			
Schneider (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	GERRI ^(d)	169	0,11 (0,36) ^(e)	0,02 ^(f) (n. g.)	↘	0,11 ^(g)
	Ginkgo 240 mg		170	0,04 (0,34)	-0,05 ^(f) (n. g.)	↗	
	Placebo		174	0,09 (0,30) ^(e)			
<p>Erläuterung: KI = Konfidenzintervall. Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes. n. g.: nicht genannt, Wo.: Wochen. a: Zahl der Patienten in Auswertung. b: Anzahl der Patienten in der Subgruppe „Alzheimer Demenz“. c: Vorzeichen in der Publikation anders als sonst üblich berichtet. d: Durch Anfrage an den Hersteller erhaltene Intention-to-Treat-Angaben wurden verwendet. e: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben. f: Eigene Berechnung g: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.</p>							

Ginkgo - Aktivitäten des täglichen Lebens

Endpunkt: NAB, GERRI - Differenz zu Baseline

Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=2.07$, $df=2$ ($p=0.355$), $I^2=3.5\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-3.39 ($p=0.001$)

Abbildung 2: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens

Erläuterungen: Bei Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD aus Konfidenzintervallen. Bei Schneider 2005 wurden die Ergebnisse aus der beim Hersteller erfragten Intention-to-Treat-Auswertung verwendet; es wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich).

5.3.2 Begleitende Psychopathologie

In 2 Studien wurde die Beeinflussung einer begleitenden Depressionssymptomatik als sekundäre Zielgröße erfasst, bei Kanowski 1996 anhand der MADRS, bei Schneider 2005 anhand der Hamilton-Skala.

Bei Kanowski 1996 wurden die Ergebnisse nicht getrennt für die dort betrachteten beiden Patientengruppen (vaskuläre und Alzheimer Demenz) und auch nur für eine Per-Protokoll-Auswertung berichtet. Sie sind somit nur eingeschränkt für den vorliegenden Bericht zu interpretieren. Es fand sich kein Unterschied zwischen Ginkgo biloba und Placebo. Auch in der Arbeit von Schneider 2005 konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Verumgruppen und Placebo ermittelt werden ($p = 0,2$ für den 3-Gruppen-Vergleich)^c.

Insgesamt lässt sich somit kein Nutzen durch Ginkgo biloba im Hinblick auf diese Zielgröße aus den Daten ableiten.

^c Die Richtung der berichteten Unterschiede konnte der Publikation nicht eindeutig entnommen werden; wenn allerdings davon ausgegangen wird, dass – wie bei den anderen Zielkriterien auch – die Differenz Ausgangswert minus Endwert betrachtet wurde, ergeben sich tendenziell sogar ungünstigere Veränderungen unter Ginkgo, die darüber hinaus mit einem Dosis-Wirkungs-Effekt vereinbar sind (Ginkgo 120 mg: -0,2; Ginkgo 240 mg: 0,1; Placebo: 0,4; keine Angabe von Variabilitätsmaßen, lediglich F-Wert [1,62 bei 2,511 Freiheitsgraden] aus der ANOVA).

5.3.3 Kognitive Fähigkeiten

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in allen 4 eingeschlossenen Studien betrachtet, in drei Studien darüber hinaus als (eine von mehreren) primäre Zielgröße definiert. In den Studien von Kanowski 1996 und Mazza 2006 wurde sie anhand des SKT, in den beiden anderen anhand der ADAS-cog-Skala gemessen. Da in der Studie von Mazza 2006 wesentliche Inkonsistenzen bezüglich der SKT-Werte bestanden, wurden diese Daten nicht in die Nutzenbewertung einbezogen (siehe Abschnitt 5.2.2)^d.

Die Ergebnisse zu den kognitiven Leistungen aus den beiden Studien von Kanowski 1996 und Le Bars 1997 ähneln denjenigen zu den alltagspraktischen Fähigkeiten: Es zeigten sich Vorteile zugunsten von Ginkgo biloba, die diesmal für beide Studien statistisch signifikant waren (Tabelle 10). Wiederum entsprach das Ergebnis bei Le Bars 1997 zum Zeitpunkt 52 Wochen dem zu 26 Wochen (Daten nicht dargestellt). Demgegenüber ergab Schneider 2005 eine Verschlechterung der Kognition durch Ginkgo biloba gegenüber Placebo (statistisch nicht signifikant).

Die Meta-Analyse, in die für Schneider 2005 das Ergebnis der höheren Dosierung einging, ergibt in einem Modell mit festen Effekten keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,051$, Daten nicht weiter dargestellt). Es zeigt sich allerdings eine erhebliche Heterogenität ($I^2 = 76\%$). In einem Modell mit zufälligen Effekten bleibt der Unterschied zwischen Ginkgo biloba und Placebo statistisch nicht signifikant (Abbildung 3, $p = 0,201$). Unter Wegfall der Studie Schneider 2005, die für die Heterogenität verantwortlich ist, ergibt die gepoolte Analyse der verbleibenden 2 Arbeiten in einem Modell mit festen und zufälligen Effekten jeweils einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba ($I^2 = 0$, $p = 0,001$, Modell mit zufälligen Effekten) in einer Größenordnung von etwa einer Drittel-Standardabweichung (Cohens d : 0,36). Es muss jedoch die gleiche Einschränkung bezüglich der Studien- und Berichtsqualität der Arbeit von Le Bars 1997 – wie schon beim Zielkriterium alltagspraktische Fähigkeiten angemerkt – beachtet werden.

Zusammenfassend liefern die Studien für diese Zielgröße keinen eindeutigen Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo biloba, die erhebliche Heterogenität lässt keine ausreichend sichere Interpretation der Ergebnisse zu.

^d Neben dem SKT sind in der Publikation auch Daten für den MMSE angegeben. Doch auch die Angaben dazu sind (zumindest teilweise) nicht plausibel. So passen die in Tabelle 2 (der Publikation) angegebenen p-Werte für die Gruppenunterschiede in der Veränderung des MMSE nicht zu den Konfidenzgrenzen und, daraus abgeleitet, Standardfehlern.

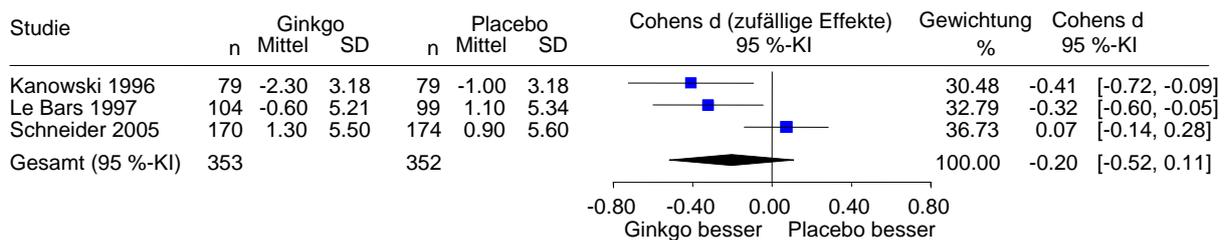
Tabelle 10: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert	
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	SKT	79 ^(b)	-2,3 (-3,0; -1,6)	-1,3 (-2,3; -0,3)	↗	0,008	
	Placebo		79 ^(b)	-1,0 (-1,7; -0,3)				
Le Bars 1997 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	ADAS- cog	104 ^(b)	-0,6 (-1,6; 0,4)	-1,7 ^(c) (-3,1; -0,2)	↗	0,02	
	Placebo		99 ^(b)	1,1 (0,0; 2,1)				
Schneider 2005 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	ADAS- cog	169	1,6 (5,8) ^(d)	0,7 ^(e) (n. g.)	↘	0,32 ^(f)	
	Ginkgo 240 mg		170	1,3 (5,5) ^(d)				0,4 ^(e) (n. g.)
	Placebo		174	0,9 (5,6) ^(d)				
<p>Erläuterung: KI = Konfidenzintervall. Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes. n. g.: nicht genannt, Wo.: Wochen. a: Zahl der Patienten in Auswertung. b: Anzahl der Patienten in der Subgruppe „Alzheimer Demenz“. c: Vorzeichen in der Publikation anders als sonst üblich berichtet. d: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben. e: Eigene Berechnung. f: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.</p>								

Ginkgo - Kognition

Endpunkt: SKT, ADAS-cog - Differenz zu Baseline

Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=8.31$, $df=2$ ($p=0.016$), $I^2=75.9\%$

Gesamteffekt: Z-Score=-1.28 ($p=0.201$), $\tau^2=0.058$

Abbildung 3: Meta-Analyse: Kognitive Fähigkeiten

Erläuterungen: Bei Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD aus Konfidenzintervallen. Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich).

5.3.4 Krankheitsbezogene Lebensqualität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die krankheitsbezogene Lebensqualität als Zielgröße untersucht.

5.3.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die Notwendigkeit einer vollstationären Pflege als Zielgröße untersucht.

5.3.6 Mortalität

In den eingeschlossenen Studien wurde über nur wenige Todesfälle innerhalb des jeweiligen Studienzeitraums berichtet. Dabei zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Behandlungsgruppen (Tabelle 11), wobei einschränkend anzumerken ist, dass die Mortalität nicht erkennbar explizites Zielkriterium in den Studien war, und in den Studien Schneider 2005 und Mazza 2006 keine Angaben zu Todesfällen gemacht wurden, aber auch nicht explizit angegeben wurde, dass keine Todesfälle aufgetreten waren. Bei Mazza 2006 könnte gefolgert werden, dass keine Todesfälle aufgetreten sind, da auch keine unerwünschten Ereignisse (in der Ginkgo biloba- und Placebogruppe) beobachtet wurden. Allerdings bleibt eine gewisse Restunsicherheit bestehen. Darüber hinaus erfolgte in den Studien von Kanowski 1996 und Le Bars 1997 hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen keine Differenzierung zwischen den jeweils betrachteten beiden Patientengruppen (vaskuläre und Alzheimer Demenz).

Insgesamt geben die Daten keinen Hinweis auf einen günstigen oder ungünstigen Effekt von Ginkgo biloba im Hinblick auf die Mortalität.

5.3.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Die Berichterstattung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse bezog sich – wie erwähnt – in den Studien Kanowski 1996 und Le Bars 1997 auf das gesamte Studienkollektiv (vaskuläre und Alzheimer Demenz).

Ausgehend von der umfassendsten Dokumentation von unerwünschten Ereignissen aus der Publikation von Schneider 2005 wurden in die Auflistung einzelner Formen von unerwünschten Ereignissen nur diejenigen aufgenommen, die in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen in einer Häufigkeit von 5 % oder mehr aufgetreten waren (Tabelle 12)^e. Über seltenere unerwünschte Ereignisse können somit keine Aussagen getroffen werden.

Bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und bei der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse ließ sich keine auffällige Häufung in einer der Gruppen erkennen. In 2 der 3 Studien, in denen dies getrennt berichtet wurde (Le Bars 1997 und Schneider 2005), war allerdings jeweils die Zahl der Patienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen, in den Verum-Gruppen höher. Auch bei Berücksichtigung der Hochdosis-Gruppe (ohne die niedrige Dosis-Gruppe) bei Schneider 2005 ist das Ergebnis in der Meta-Analyse nicht statistisch signifikant ($p = 0,079$; $I^2 = 0$; Abbildung 4). Bei Mazza 2006 gab es weder in der Ginkgo- noch in der Placebo-Gruppe Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Da diese Daten aus methodischen Gründen nicht in die Meta-Analyse aufgenommen wurden, stellt sie eine eher konservative Abschätzung dar.

In den einzelnen Kategorien wurden in beiden Studien Übelkeit/Erbrechen (bei Schneider 2005 nur in der Hochdosis-Gruppe) und Agitation (bei Schneider 2005 nur in der Niedrigdosis-Gruppe) in den Verum-Gruppen häufiger berichtet. Darüber hinaus fiel noch eine Häufung von Somnolenz/Apathie unter Ginkgo biloba in der Studie von Le Bars 1997 auf, bei Schneider 2005 fand sich dazu keine Angabe. Die Angaben zu Schwindel waren in beiden Studien gegenläufig. Bei Kanowski 1996 schließlich wurde lediglich nebenbei berichtet, dass Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde unter Ginkgo biloba, Erkrankungen des Gastrointestinal-Traktes dagegen unter Placebo häufiger zu beobachten gewesen waren.

^e Diese Definition konnte auf Le Bars 1997 nur eingeschränkt angewendet werden, da in dieser Studie nicht klar war, ob es sich bei den Angaben zu unerwünschten Ereignissen pro Kategorie um Ereignisse individueller oder aller Patienten handelte. Es wurde noch ergänzend zu Schneider 2005 die Kategorie Somnolenz oder Apathie mit aufgenommen, da hier in der Verumgruppe vergleichsweise viele Ereignisse beobachtet worden waren. Le Bars 1997 konnten die unerwünschten Ereignisse pro Kategorie auch nur zum Zeitpunkt 26 Wochen entnommen werden.

Bei Mazza 2006 wurden keine unerwünschten Ereignisse unter Ginkgo biloba oder Placebo festgestellt, jedoch bestehen Diskrepanzen in der Angabe der Anzahl der Studienabbrecher sowie deren Gründe.

Insgesamt liefern die Daten keinen eindeutigen Hinweis auf einen schädlichen Effekt durch Ginkgo biloba, allerdings erscheinen für fundierte Aussagen die Fallzahlen zu gering und die Berichterstattung über unerwünschte Ereignisse in den beiden älteren Studien zu dürftig.

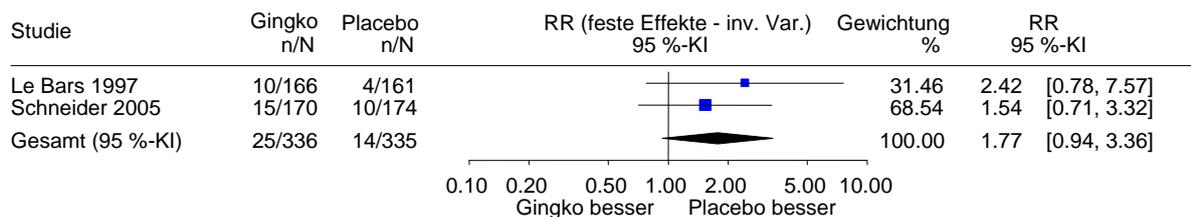
Tabelle 11: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie	Dauer	Gruppe	N ^(a)	Studienabbruch N (%)	Todesfälle N	Pat. mit mind. einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
Kanowski 1996 ^(b)	24 Wochen	Ginkgo 240 mg	216	60 (27,8) ^(c)	1	5 ^(d)	7 (3,2) ^(c)	63 ^(d)
		Placebo			0	2 ^(d)		59 ^(d)
Le Bars 1997 ^(b)	26 Wochen	Ginkgo 120 mg	166	44 (26,5)	1	n. g.	7 (4,2)	44 (26,5)
		Placebo	161	39 (24,2)	1	n. g.	3 (1,9)	43 (26,7)
	52 Wochen	Ginkgo 120 mg	166	88 (53,0)	2	2 (1,2)	10 (1,2)	49 (29,5)
		Placebo	161	102 (63,4)	1	3 (1,9)	4 (0,6)	50 (31,1)
Schneider 2005	26 Wochen	Ginkgo 120 mg	169	34 (20,1)	n. g.	13 (7,7)	11 (6,5)	114 (67,5)
		Ginkgo 240 mg	170	30 (17,6)	n. g.	10 (5,9)	15 (8,8)	112 (65,9)
		Placebo	174	39 (22,4)	n. g.	14 (8,0)	10 (5,7)	124 (71,3)
Mazza 2006	24 Wochen	Ginkgo 160 mg	25	5 (20)	0 ^(f)	0	0	0
		Placebo	26	7 (27) ^(e)	0 ^(f)	0	0	0
<p>Erläuterungen: n. g. = nicht genannt. a: Anzahl randomisierter Patienten. b: Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer) Demenz. c: Nicht nach Gruppen getrennt berichtet. d: Es wurden die Ereignisse berichtet, nicht die Patienten mit Ereignissen. e: Die Angaben zu den Studienabbrechern in der Placebogruppe sind in der Publikation diskrepant (s. a. Fußnote in Tabelle 7). f: Es besteht eine gewisse Restunsicherheit, da Todesfälle nicht explizit genannt werden. Da jedoch keinerlei unerwünschte Ereignisse vorliegen, liegt der Schluss nahe, dass auch keine Todesfälle aufgetreten sind.</p>								

Tabelle 12: Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einer Gruppe berichtet wurden

Studie		N ^(a)	Übelkeit	Erbrechen	Tinnitus	Schwindel	Gewichts- verlust	Somnolenz/ Apathie	Agitation	Kopf- schmerzen
Le Bars 1997 ^(b)		Anzahl Ereignisse								
26 Wochen	Ginkgo 120 mg	166	3	n. g.	n. g.	4	n. g.	9	9	4
	Placebo	161	0	n. g.	n. g.	11	n. g.	2	4	7
Schneider 2005		Anzahl Patienten mit Ereignissen (%)								
26 Wochen	Ginkgo 120 mg	169	5 (3,0) ^(c)		5 (3,0)	17 (10,1)	4 (2,4)	n. g.	10 (5,9)	4 (2,4)
	Ginkgo 240 mg	170	11 (6,5) ^(c)		7 (4,1)	11 (6,5)	8 (4,7)	n. g.	5 (2,9)	7 (4,1)
	Placebo	174	8 (4,6) ^(c)		12 (6,9)	12 (6,9)	10 (5,7)	n. g.	8 (4,6)	9 (5,2)
Erläuterungen:										
n. g. = nicht genannt, UE = Unerwünschte Ereignisse.										
a: Anzahl randomisierter Patienten.										
b: Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer) Demenz. Darüber hinaus ist nicht eindeutig zu klären, ob es sich bei den Angaben zu unerwünschten Ereignissen um Ereignisse oder Patienten mit Ereignissen handelt.										
c: Übelkeit und Erbrechen zusammen berichtet.										

Ginkgo - Abbruch wegen UE
 Abbruchraten
 Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.42$, $df=1$ ($p=0.515$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.76$ ($p=0.079$)

Abbildung 4: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Erläuterung: Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich).

5.3.8 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen als Zielgröße untersucht.

5.3.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde der Betreuungsaufwand als Zielgröße erfasst.

5.3.10 Ergänzende Information: Klinisches Krankheitsstadium

In allen 4 Studien wurden Ergebnisse zum klinischen Globalurteil berichtet (in 3 Studien als primäre Zielgröße verwendet), in 3 Fällen anhand der CGIC, bei der jüngsten Studie (Schneider 2005) anhand der CIBIC-plus.

Die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Während bei Kanowski 1996 und Mazza 2006 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ginkgo biloba beobachtet werden konnte, gab es bei Schneider 2005 lediglich einen numerischen Vorteil für Ginkgo biloba ohne statistische Signifikanz und bei Le Bars 1997 praktisch keinen Unterschied mehr zwischen den Gruppen (Tabelle 13). Auf eine Meta-Analyse wurde verzichtet, da aufgrund der unterschiedlichen Berichterstattung (teils allein als quantitatives bzw. als kategoriales Merkmal) nicht die Ergebnisse von allen Studien hätte einfließen können.

Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Hinweis auf eine günstige Beeinflussung durch Ginkgo biloba ableiten.

Tabelle 13: Klinisches Globalurteil - Stabilität oder Verbesserung

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^(a)	Anteil (%) mit Score ≤ 4 ^(b)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	CGIC	79 ^(c)	97	16 (n. g.)	↗	0,002 ^(d)
	Placebo		79 ^(c)	81			
Schneider 2005 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	CIBIC- plus	169	61	6 (n. g.)	↗	0,2 ^(e)
	Ginkgo 240 mg		170	62	7 (n. g.)	↗	
	Placebo		174	55			
Mittlere Differenz zur Baseline (KI)							
Le Bars 1997 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	CGIC	120 ^(c)	4,2 (4,1; 4,3)	0,1 (-0,1; 0,2)	↗	0,53 ^(f)
	Placebo		116 ^(c)	4,3 (4,1; 4,3)			
Mazza 2006 (24 Wo.)	Ginkgo 160 mg	CGI	25	-0,9 ^(g) (-1,2; -0,5)	-1,35 ^(g) (-2,0; -0,6)	↗	<0,001
	Placebo		26	0,15 ^(g) (-0,02; 0,3)			
<p>Erläuterung: KI = Konfidenzintervall. Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes. n. g.: nicht genannt, Wo.: Wochen. a: Zahl der Patienten in Auswertung. b: Stabilität oder Verbesserung. c: Anzahl der Patienten in der Subgruppe „Alzheimer Demenz“. d: p-Wert für Mantel-Haenszel-Test (Verteilung über alle Kategorien). e: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich und auf einen Mantel-Haenszel-Test (Verteilung über alle Kategorien). f: p-Wert für Mittelwertsvergleich, basierend auf Wilcoxon-Mann-Whitney-Test. g: Die Vorzeichen der Werte für das KI-Intervall sind in der Publikation falsch angegeben.</p>							

5.3.11 Subgruppenanalysen

In den Studien Kanowski 1996 und Le Bars 1997 wurden retrospektiv Subgruppenanalysen bezogen auf die alltagspraktischen Fähigkeiten, die Kognition und den klinischen Gesamteindruck im Hinblick auf den Schweregrad der Demenz durchgeführt. In beiden Studien erfolgte diesbezüglich eine Dichotomisierung bei einem MMSE-Wert von ≤ 23. Bei Kanowski 1996 wurden diese Auswertungen allerdings nicht getrennt für die beiden

Demenztypen (vaskuläre und Alzheimer Demenz) berichtet, und sie erfolgten für die Aspekte alltagspraktische Fähigkeiten und Kognition wiederum auf Basis von dichotomisierten Daten (Anteil von Patienten, die Verbesserungen in den jeweiligen Scores zeigten). Ein Interaktionstest als adäquates Verfahren zur inferenzstatistischen Überprüfung von Subgruppeneffekten wurde in keiner Studie angewandt. Deshalb und aufgrund der retrospektiven Natur der berichteten Analysen sind die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt zu interpretieren.

In beiden Studien war letztlich kein eindeutiger Unterschied in den Therapieeffekten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Demenz zu beobachten.

Aufgrund der nur geringen Anzahl von eingeschlossenen Studien waren Subgruppenanalysen auf einer Meta(Regressions)- Ebene nicht möglich.

5.3.12 Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil

Lediglich die 3-armige Studie von Mazza 2006 beinhaltet Daten zu einem direkten Vergleich zwischen Ginkgo biloba und einer anderen (aktiven) medikamentösen oder nicht medikamentösen Intervention, nämlich dem Acetylcholinesterasehemmer Donepezil in einer Dosierung von 5 mg täglich. Allerdings war die Studie mit jeweils 25 Patienten in den beiden Armen zu klein, um selbst moderate Unterschiede zwischen den Gruppen mit ausreichender Sicherheit entdecken zu können. Der Publikation konnten keine Angaben zu einer Fallzahlplanung entnommen werden, so dass weder direkt noch indirekt Hinweise auf die durch die Studie zu prüfende Hypothese (Überlegenheit einer der beiden Substanzen, Äquivalenz bzw. Nicht-Unterlegenheit) abzuleiten waren. In der Publikation findet sich auch keine statistische Auswertung bezüglich des Vergleiches der beiden (aktiven) Interventionen, sondern nur jeweils im Vergleich zu Placebo.

Wie in den Abschnitten 5.3.3 und 5.2.2 erläutert, ließen die Daten zur kognitiven Leistungsfähigkeit aufgrund von Inkonsistenzen und Implausibilitäten keine eindeutige Interpretation zu, so dass sie im vorliegenden Bericht nicht weiter dargestellt werden.

Die Zielgrößen Aktivitäten des täglichen Lebens, begleitende Psychopathologie, krankheitsbezogene Lebensqualität, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen und Betreuungsaufwand wurden nicht erfasst.

Angaben zu im Studienzeitraum aufgetretenen Todesfällen fanden sich in der Publikation nicht, aber es wurde auch nicht explizit angegeben, dass keine Todesfälle aufgetreten waren. Allerdings wurde für die Ginkgo-Gruppe explizit vermerkt, dass keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten seien, so dass sich daraus möglicherweise ableiten lässt, dass in dieser Gruppe auch kein Patient verstorben ist. In der Donepezil-Gruppe wurden 4 Patienten (16 %)

mit unerwünschten Ereignissen (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Ruhelosigkeit) beschrieben. Diese unerwünschten Ereignisse führten offenbar auch zum Studienabbruch.

Bei der Bewertung des klinischen Globalurteils anhand des CGI ergaben sich geringe Unterschiede zu Gunsten von Donepezil. Anhand einer Aussage am Ende des Ergebnisteils der Publikation kann angenommen werden, dass dieser Unterschied vermutlich nicht statistisch signifikant war.

Insgesamt lässt die Studie keine validen Schlussfolgerungen zum Vergleich zwischen Ginkgo biloba und Donepezil zu. Eine Antwort auf eine Anfrage an die Studienautoren im Hinblick auf die inkonsistenten und implausiblen Daten sowie auf die Unklarheiten bezüglich des Studiendesigns stand zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieses Vorberichts noch aus.

5.4 Zusammenfassung

Eine elektronische Literaturrecherche in den relevanten bibliographischen Datenbanken, die Suche in den Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen sowie der Kontakt zu Herstellern ermöglichten die Identifizierung von nur 4 vollständig abgeschlossenen und publizierten Studien, die die für den vorliegenden Bericht definierten Einschlusskriterien erfüllten. In den Studien wurden die Ergebnisse von insgesamt 983 Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ berichtet. Davon waren 563 mit Ginkgo biloba (289 mit einer Dosierung von 120 mg pro Tag, 25 mit 160 mg pro Tag und 249 mit 240 mg pro Tag), 25 mit Donepezil (5 mg pro Tag) und 395 mit Placebo behandelt worden. Eine weitere potenziell relevante Studie (DIGGER-Trial) mit geplant 400 Patienten befindet sich offenbar noch in Durchführung; es ist unklar, wann mit einem Abschluss und einer Publikation der Ergebnisse zu rechnen ist.

Alle eingeschlossenen Studien verglichen den standardisierten Ginkgo biloba-Extrakt EGb761 des deutschen Herstellers Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG (Karlsruhe) mit einem Placebo, bei Mazza 2006 wurde auch noch die Intervention mit Donepezil untersucht. Es wurden 3 Dosierungen ginkgohaltiger Präparate untersucht.

Die Studien- und Berichtsqualität einer Studie (Schneider 2005) wies keine erkennbaren Mängel auf, eine Studie (Kanowski 1996) hatte leichte Mängel, bei Le Bars 1997 und Mazza 2006 mussten insbesondere aufgrund relevanter Abweichungen vom Intention-to-Treat-Prinzip (Le Bars 1997) und Dateninkonsistenzen (Mazza 2006) grobe Mängel festgestellt werden.

Vergleiche mit Placebo

Die Tabelle 14 fasst die Ergebnisse der Studien zu den Vergleichen von ginkgohaltigen Präparaten mit Placebo zusammen.

Für das Therapieziel **Aktivitäten des täglichen Lebens** zeigen sich Hinweise auf einen Vorteil für Ginkgo biloba. Der anhand einer Meta-Analyse von 3 Studien gefundene Effekt ist zwar statistisch signifikant, allerdings gering (Cohens d: -0,26). Bei Wegfall der Studie mit groben Mängeln (Le Bars 1997) bleibt die statistische Signifikanz bestehen.

Im Hinblick auf die **begleitende Psychopathologie** lassen sich anhand der zur Verfügung stehenden Daten keine Hinweise auf einen positiven oder negativen Effekt durch ginkgohaltige Präparate ableiten.

Für das Therapieziel **Kognition** sind die Ergebnisse uneinheitlich: 2 Studien (Kanowski 1996 und Le Bars 1997) lieferten zwar Hinweise auf eine günstige Beeinflussung der Kognition durch Ginkgo biloba. Diese ließen sich allerdings in der methodisch einwandfreien und aktuellen Studie von Schneider 2005 nicht reproduzieren. Neben der methodischen Qualität

und dem Untersuchungszeitraum unterscheidet sich diese Studie durch ein etwas anderes Patientenklientel von den beiden anderen Studien: Es wurden ältere und stärker beeinträchtigte Patienten untersucht. Der Frauenanteil war gering. Ob diese Aspekte die Diskrepanz erklären, lässt sich aufgrund der sehr eingeschränkten Datenlage nicht sicher beurteilen. Zumindest im Hinblick auf den Schweregrad der Demenz zeigten sich in den beiden positiven Studien keine eindeutigen Hinweise auf einen Effektivitätsunterschied zwischen den Subgruppen mit leichterem bzw. stärkerer Beeinträchtigung.

Zur Beurteilung der **krankheitsbezogenen Lebensqualität**, der **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)**, der **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** sowie des **Betreuungsaufwandes** lagen aus den Studien keine Daten vor.

In den Studien wurden insgesamt nur wenig Todesfälle berichtet. Aus diesem Grund lassen sich keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der **Mortalität** durch Ginkgo biloba ableiten.

Es fand sich keine auffällige Häufung von **therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen** bei den mit Ginkgo biloba behandelten Patienten. Allerdings ist für eine abschließende Bewertung die Datengrundlage wegen der nur geringen Anzahl von Studien und der teilweise unzureichende Berichterstattung zu dürftig.

Für den **klinischen Gesamteindruck** ergaben sich in allen Studien zwar bessere Werte für Ginkgo biloba im Vergleich zu Placebo, jedoch war der Effekt nicht immer statistisch signifikant. Eine meta-analytische Zusammenfassung ließ die heterogene Operationalisierung dieses Zielkriteriums in den Studien nicht zu.

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung ließ sich aus den Daten nicht ableiten.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus placebokontrollierten Studien

Therapieziel	Ginkgohaltiges Präparat
Patientenrelevante Therapieziele	
Aktivitäten des täglichen Lebens	↑
Psychopathologische Symptome	(↔)
Kognitive Leistungsfähigkeit	↔
Krankheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine Daten
Mortalität	(↔)
Unerwünschte Ereignisse	(↔)
Angehörigenrelevante Therapieziele	
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	keine Daten
Betreuungsaufwand	keine Daten
Ergänzende Information	
Klinisches Krankheitsstadium	↔
Erläuterung: ↑↑, ↓↓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↑, ↓ = Hinweis für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt ↔ = kein Hinweis auf Unterschied () = wenig Daten vorhanden	

Vergleiche mit anderen (aktiven) medikamentösen oder nicht medikamentösen Interventionen

Es wurde lediglich eine Studie zum Vergleich von Ginkgo biloba mit anderen (aktiven) medikamentösen oder nichtmedikamentösen Interventionen, und zwar mit Donepezil in einer Dosierung von täglich 5 mg, identifiziert. Diese Studie bzw. deren Publikation lässt allerdings keine hinreichend sicher interpretierbaren Aussagen für den Vergleich zu.

6 DISKUSSION

Die Ergebnisse der diesem Bericht zugrunde liegenden Studien entziehen sich einer einfachen und eindeutigen Interpretation. Während es einerseits einen Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo biloba im Hinblick auf die Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, spiegelt sich dies andererseits nicht in einer entsprechenden Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten bei den Patienten wider. Diese Inkonsistenz in den Befunden findet sich auch in anderen systematischen Übersichten und HTA-Berichten zum Thema, wenn auch auf einer teilweise etwas anderen Ebene.

Birks et al. beispielsweise konstatierten zwar in ihrer systematischen Übersicht aus dem Jahr 2002 „viel versprechende“ Ergebnisse durch die Gabe von Ginkgo biloba, sahen aber auch Inkonsistenzen gerade in den aktuellen Arbeiten und plädierten für größere Studien mit methodisch besseren Designs [21]. Die Autoren trennten jedoch nicht zwischen den verschiedenen Demenzformen und bezogen auch Kurzzeitstudien ein, so dass nur eingeschränkt eine Vergleichbarkeit mit dem vorliegenden Bericht gegeben ist. Der „negative“ Eindruck bezog sich u. a. auf die Arbeit von van Dongen et al. aus 2000 [53], die nicht in die vorliegende Bewertung aufgenommen wurde, da nur wenige Patienten mit manifester Demenz in die Studie eingeschlossen worden waren, und bei diesen keine Daten getrennt für solche mit einer Alzheimer Demenz extrahiert werden konnten. Dafür ging bei Birks et al. noch nicht die Arbeit von Schneider et al. aus 2005 [51] in die Bewertung ein, die ebenfalls negativ endete.

Nachfolgende systematische Übersichten bezogen sich oft auf Birks et al. und kamen zu entsprechend ähnlichen Schlussfolgerungen, dass noch weitere Studien wünschenswert seien [23,57,58]. Lediglich Gabrielewicz et al. sahen 2005 keine Evidenz für einen Nutzen durch Ginkgo biloba [59].

Die Problematik in der Einordnung der klinischen Relevanz der Ergebnisse auf Skalen, die Beeinträchtigungen bzw. die Verbesserung der Kognition und der Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten mit (Alzheimer) Demenz abbilden sollen, wurde bereits in der Nutzenbewertung des IQWiG zu den Acetylcholinesterasehemmern ausführlich diskutiert [60], so dass diesbezüglich im vorliegenden Bericht darauf verzichtet wird. Ergänzend sei lediglich angemerkt, dass auch die Zuordnung der verschiedenen Skalen zu den einzelnen Domänen nicht immer ganz einheitlich ist. Santaguida et al. beispielsweise ordneten in ihrem HTA-Bericht aus dem Jahr 2004 die NAB und das GERRI eher kognitiven Funktionsbereichen zu [61]. Dies führte dann zu der Schlussfolgerung, dass keine Daten zur Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Ginkgo biloba vorlägen, allerdings ein günstiger Effekt auf die Kognition belegt sei.

Die Studien zu Ginkgo biloba bei Alzheimer Demenz teilen mit denen zu den Acetylcholinesterasehemmern das Problem hoher Abbruchraten im Verlauf der Studie und

einer dies berücksichtigenden adäquaten Auswertungsstrategie [60]. Im Gegensatz zu den Acetylcholinesterasehemmern liegen allerdings unter Placebo im Vergleich zu Ginkgo biloba die Abbruchraten (statistisch nicht signifikant) höher, so dass die in den vorliegenden Studien – soweit erkennbar – zur Anwendung kommende LOCF-Strategie eher zu einer konservativen Abschätzung führen sollte, wenn vorausgesetzt wird, dass bei einer sich progredient verschlechternden Erkrankung ein frühzeitiges Ausscheiden der Patienten durch das Fortschreiben der zu diesem Zeitpunkt noch günstigen Ergebnisse eine Verzerrung induziert werden könnte.

Letztlich ist festzuhalten, dass der Hinweis auf einen günstigen Effekt durch Ginkgo biloba auf 2 vor ungefähr 10 Jahren durchgeführten Arbeiten beruht, der durch die aktuelle und methodisch einwandfreie Arbeit von Schneider et al. aus 2005 nicht reproduziert werden konnte. Unterschiede in den Patientenpopulationen zwischen diesen Studien können diese Diskrepanz nicht ausreichend erklären: Zwar wurden bei Schneider 2005 stärker beeinträchtigte Patienten untersucht als in den beiden anderen Studien, allerdings fanden sich dort keine Hinweise auf einen Effektivitätsunterschied zwischen Subgruppen mit stärkerer oder geringerer Beeinträchtigung. Darüber hinaus konnten auch van Dongen et al. bei einer Mischpopulation von Patienten mit Demenz und „altersbedingten Gedächtnisstörungen“ – also zumindest zum Teil leichter beeinträchtigten Personen – keine positiven Effekte für Ginkgo biloba belegen [53]. Auch wenn diese Arbeit aus methodischen Gründen nicht in den vorliegenden Bericht aufgenommen wurde, stützt sie nicht die Annahme einer unterschiedlichen Wirksamkeit von Ginkgo biloba in Abhängigkeit vom Schweregrad der Störung.

Die sich zurzeit offenbar noch in Durchführung befindende DIGGER-Trial [55] wird aufgrund eines versorgungsnahen Settings und einer vergleichsweise großen Fallzahl möglicherweise eine eindeutigere Bewertung des Stellenwerts von Ginkgo biloba bei der Behandlung von Patienten mit Alzheimer Demenz zulassen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist unklar, wann mit einem Abschluss der Studie und einer Publikation ihrer Ergebnisse zu rechnen ist.

7 FAZIT

Für den Ginkgo biloba-Extrakt EGb761 liegen Hinweise auf einen Nutzen bezüglich der Besserung von Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens vor. Dieser Effekt ist gering und beruht vornehmlich auf den Daten zweier älterer Studien.

Für andere patientenrelevante Therapieziele finden sich keine Hinweise auf eine positive oder negative Beeinflussung durch Ginkgo biloba.

Die Publikation der Ergebnisse einer sich zurzeit noch in Durchführung befindlichen Studie könnte dieser Bewertung zu einem eindeutigeren Bild verhelfen.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Kanowski 1996

Kanowski S, Herrmann WM, 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(2): 47-56.

Hörr R, Kieser M. Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761--ein Antidementivum. *Fortschr Med* 1998; 116(3): 39-40.

Kanowski S, Hörr 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(6): 297-303.

Le Bars 1997

Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278(16): 1327-1332.

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(TM) in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11(4): 230-237.

Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hörr 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(1): 19-26.

Schneider 2005

Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hörr R, Kieser M. 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(5): 541-551.

Mazza 2006

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. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 981-985.

9 LITERATUR

1. Fratiglioni L, De Ronchi D., guero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15: 365-375.
2. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 381-390.
4. Petersen RC, Doody RS, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992.
5. Erkinjuntti T, Bowler JV, DeCarli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 Suppl 3: S81-S90.
6. Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, Cummings JL, Bowler JV, Pasquier F et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): 21-29.
7. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
8. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1992-1997.
9. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
10. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62: 779-784.
11. Waldorff FB, Rishoj S, Waldemar G. Identification and diagnostic evaluation of possible dementia in general practice. A prospective study. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 221-226.
12. Barker WW, Luis C, Harwood D, Loewenstein D, Bravo M, Ownby R et al. The effect of a memory screening program on the early diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19: 1-7.

13. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 655-664.
14. Carter DB, Dunn E, McKinley DD, Stratman NC, Boyle TP, Kuiper SL et al. Human apolipoprotein E4 accelerates beta-amyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol* 2001; 50: 468-475.
15. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274: 99-102.
16. Löppönen M, Rähkä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä S.L. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care - a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003; 32: 606-612.
17. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen - ICD-10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Verlag Hans Huber; 2004.
18. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.
19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
20. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
21. 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.
22. Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000; 51(9): 1130-1134.
23. Diamond B, Johnson S, Torsney K, Morodan J, Prokop B, Davidek D et al. Complementary and alternative medicines in the treatment of dementia: an evidence-based review. *Drugs Aging* 2003; 20(13): 981-998.
24. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwoo R, Foley B, Smith P et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technol Assess* 2005; 9
25. Sands LP, Ferreira P, Stewart AL, Brod M, Yaffe K. What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 272-280.

26. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: A regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23: 305-314.
27. Whitehouse PJ. Harmonization of Dementia Drug Guidelines (United States and Europe): a report of the International Working Group for the Harmonization for Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(Suppl 1): 119-122.
28. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
29. 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: 189-198.
30. Guy W. ECDU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976. S. 218-222.
31. Reisberg B, Ferris SH. CIBIC-Plus Interview Guide. East Hannover, N.J.: Sandoz Pharmaceutical Corporation; 1994.
32. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7: 293-303.
33. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1994; 271: 985-991.
34. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
35. Oremus M, Perrault A, Demers L, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 197-205.
36. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 181-196.
37. Demers L, Oremus M, Perrault A, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: introduction. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 161-169.
38. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13: 170-180.

39. Albert SM, Jacobs DM, Sano M, Marder K, Bell K, Devanand D et al. Longitudinal study of quality of life in people with advanced Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 160-168.
40. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist* 1993; 33: 205-211.
41. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR. Patient-proxy response comparability on measures of patient health and functional status. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1065-1074.
42. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for Guidance in Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. 1997. (URL: <http://www.harmonization.org>, Zugriff am 12.04.2005)
43. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 3. Auflage; 2004.
44. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne Deal. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
45. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278(16): 1327-1332.
46. 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(TM) in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11(4): 230-237.
47. Le Bars PL, Velasco FM, Ferguson JM, Dessain EC, Kieser M, Hörr R. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Gnkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002; 45(1): 19-26.
48. Kanowski S, Herrmann WM, 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(2): 47-56.
49. Hörr R, Kieser M. Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761--ein Antidementivum. *Fortschr Med* 1998; 116(3): 39-40.
50. Kanowski S, Hörr 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(6): 297-303.

51. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hörr R, Kieser M. 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(5): 541-551.
52. 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. *Eur J Neurol* 2006; 13(9): 981-985.
53. Van Dongen MCJM, Van Rossum E., Kessels AG, Sielhorst HJ, Knipschild PG. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(10): 1183-1194.
54. Van Dongen MCJM, Van Rossum E., Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(4): 367-376.
55. Warner J. DIGGER trial (Dementia in General Practice: Ginkgo Extract Research Trial). National Research Register 2003;
56. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group.[see comment]. *JAMA* 1997; 278(16): 1327-1332.
57. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004; 292(23): 2901-2908.
58. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 109-121.
59. Gabryelewicz T, Barcikowska M, Jarczewska DL. [Alzheimer's disease therapy--theory and practice]. *Wiadomosci Lekarskie* 2005; 58(9-10): 528-535.
60. IQWiG. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05/19-A.Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); September 2006.
61. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D et al. Pharmacological treatment of dementia. Evidence Report/Technology Assessment No. 97 (Prepared by McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Publication No. 04-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2004.

ANHANG A: Suchstrategie

OVID: MEDLINE (Ovid Medline & In-Process & Other Non-Indexed Citations; ab 1966)

Suchstrategie RCT

#	Suchterm
1	exp ALZHEIMER DISEASE/
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.
3	exp DEMENTIA/
4	senil\$ dement\$.ti,ab,ot,sh.
5	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.
6	exp TAUOPATHIES/
7	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.
8	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.
9	7 and 8
10	(or/1-6) or 9
11	exp GINKGO BILOBA/
12	exp GINKGOLIDES/
13	bilobalide\$.ti,ab,ot,sh,nm.
14	(ginkgo or gingko or ginko).ti,ab,ot,sh,nm.
15	tebonin\$.ti,ab,ot,sh,nm.
16	tanakan\$.ti,ab,ot,sh,nm.
17	ro?kan.ti,ab,ot,sh,nm.
18	egb 761.ti,ab,ot,sh,nm.
19	li 1370.ti,ab,ot,sh,nm.
20	or/11-19
21	10 and 20
22	exp RANDOM ALLOCATION/
23	random\$ allocat\$.ti,ab.
24	random\$.ti,ab.
25	exp PLACEBOS/
26	placebo\$.ti,ab.
27	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/
28	randomized controlled trial.pt.
29	exp CLINICAL TRIALS/
30	clinical trial.pt.
31	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/
32	controlled clinical trial.pt.

33	exp MULTICENTER STUDIES/
34	multicenter study.pt.
35	COMPARATIVE STUDY/
36	exp FOLLOW-UP STUDIES/
37	exp RESEARCH DESIGN/
38	research design.ti,ab,ot,sh.
39	exp DOUBLE-BLIND METHOD/
40	((single or double or triple) and (mask\$ or blind\$) and (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.
41	exp CONFIDENCE INTERVALS/
42	(confidence interval or randomi?ation or statistical significance).ti,ab,ot,sh.
43	exp STATISTICS/
44	or/22-43
45	21 and 44
46	remove duplicates from 45

Suchstrategie Systematische Übersichten und HTA-Berichte

#	Suchterm
1	exp ALZHEIMER DISEASE/
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.
3	exp DEMENTIA/
4	senil\$ dement\$.ti,ab,ot,sh.
5	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.
6	exp TAUOPATHIES/
7	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.
8	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.
9	7 and 8
10	(or/1-6) or 9
11	exp GINKGO BILOBA/
12	exp GINKGOLIDES/
13	bilobalide\$.ti,ab,ot,sh,nm.
14	(ginkgo or gingko or ginko).ti,ab,ot,sh,nm.
15	tebonin\$.ti,ab,ot,sh,nm.
16	tanakan\$.ti,ab,ot,sh,nm.
17	ro?kan.ti,ab,ot,sh,nm.
18	egb 761.ti,ab,ot,sh,nm.
19	li 1370.ti,ab,ot,sh,nm.
20	or/11-19
21	10 and 20

22	Exp META-ANALYSIS
23	Meta-analysis.pt
24	Exp „REVIEW LITERATURE“
25	Systematic review\$.ti.ab.
26	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or Cochrane or systemat\$))).ti.ab.
27	Exp TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
28	Hta.ti.ab.
29	((biomed or health\$) and technology and assessment\$).ti.ab.
30	Or/22-29
31	21 and 30
32	remove duplicates from 31

OID EMBASE (ab 1980)

Suchstrategie RCT

#	Search History
1	exp ALZHEIMER DISEASE/
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.
3	exp DEMENTIA/ or exp DEMENTIA, SENILE/
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.
5	senile dementia.ti,ab,ot,sh.
6	exp BRAIN DYSFUNCTION/ or exp MENTAL DEFICIENCY/
7	exp TAUOPATHY/
8	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.
9	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.
10	8 and 9
11	(or/1-7) or 10
12	exp GINKGO BILOBA/
13	exp GINKGO BILOBA EXTRACT/
14	(ginkgo or gingko or ginko).ti,ab,ot,sh,tn.
15	exp BILOBALIDE/
16	exp GINKGOLIDE/ or exp GINKGOLIDE DERIVATIVE/ or exp GINKGOLIDE A/ or exp GINKGOLIDE C/ or exp GINKGOLIDE/ or exp GINKGOLIDE B/ or exp GINKGOLIDE J/
17	tebonin\$.ti,ab,ot,sh,tn.
18	tanakan\$.ti,ab,ot,sh,tn.
19	ro?kan.ti,ab,ot,sh,tn.
20	egb 761.ti,ab,ot,sh,tn.
21	li 1370.ti,ab,ot,sh,tn.
22	or/12-21
23	11 and 22
24	RANDOMIZATION/
25	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/
26	exp RANDOMIZATION/
27	random\$ allocat\$.ti,ab,ot,sh.
28	random\$.ti,ab,ot,sh.
29	placebo\$.ti,ab,ot,sh.
30	CLINICAL TRIAL/
31	((clinical or controlled) and (trial or study)).ti,ab,ot,sh.
32	DOUBLE BLIND PROCEDURE/
33	((single or double or triple) and (mask\$ or blind\$) and (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.
34	MULTICENTER STUDY/

35	COMPARATIVE STUDY/
36	CONFIDENCE INTERVAL/
37	STATISTICAL SIGNIFICANCE/
38	(confidence interval or randomi?ation or statistical significance).ti,ab,ot,sh.
39	exp FOLLOW UP/
40	or/24-39
41	23 and 40

Suchstrategie Systematische Übersichten und HTA-Berichte

#	Suchterm
1	exp ALZHEIMER DISEASE/
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.
3	exp DEMENTIA/ or exp DEMENTIA, SENILE/
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.
5	senile dementia.ti,ab,ot,sh.
6	exp BRAIN DYSFUNCTION/ or exp MENTAL DEFICIENCY/
7	exp TAUOPATHY/
8	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.
9	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.
10	8 and 9
11	(or/1-7) or 10
12	exp GINKGO BILOBA/
13	exp GINKGO BILOBA EXTRACT/
14	(ginkgo or gingko or ginko).ti,ab,ot,sh,tn.
15	exp BILOBALIDE/
16	exp GINKGOLIDE/ or exp GINKGOLIDE DERIVATIVE/ or exp GINKGOLIDE A/ or exp GINKGOLIDE C/ or exp GINKGOLIDE/ or exp GINKGOLIDE B/ or exp GINKGOLIDE J/
17	tebonin\$.ti,ab,ot,sh,tn.
18	tanakan\$.ti,ab,ot,sh,tn.
19	ro?kan.ti,ab,ot,sh,tn.
20	egb 761.ti,ab,ot,sh,tn.
21	li 1370.ti,ab,ot,sh,tn.
22	or/12-21
23	11 and 22
24	META ANALYSIS
25	Exp "SYSTEMATIC REVIEW"
26	Systematic review\$.ti.ab.
27	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or Cochrane or systemat\$))).ti.ab.

28	Exp BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
29	((biomed or health\$) and technology and assessment\$.ti.ab.
30	Hta.ti.ab.
31	Or/24-30
32	23 and 31

Wiley Interscience: The Cochrane Library

#	Suchterm
#1	<u>MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees in MeSH products</u>
#2	alzheimer* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#3	demen* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#4	cognit* or memory* or mental* or thought* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#5	decline* or impair* or los* or deteriorate* or diminish* or insufficien* or degenerat* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#6	(#4 <u>AND</u> #5)
#7	(#1 <u>OR</u> #2 <u>OR</u> #3 <u>OR</u> #6)
#8	<u>MeSH descriptor Ginkgo biloba explode all trees in MeSH products</u>
#9	ginkgo* or gingko* or ginko* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#10	biloba* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#11	egb761 or egb-761 <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#12	tanakan* or tebonin* or ro?kan* <u>in All Fields in CENTRAL</u>
#13	(#8 <u>OR</u> #9 <u>OR</u> #10 <u>OR</u> #11 <u>OR</u> #12)
#14	(#7 <u>AND</u> #13)

ANHANG B: Liste der gescreenten systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte

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.

Diamond B, Johnson S, Torsney K, Morodan J, Prokop B, Davidek D et al. Complementary and alternative medicines in the treatment of dementia: an evidence-based review. *Drugs Aging* 2003; 20(13): 981-998.

Ernst E, Pittler MH. Ginkgo biloba for dementia. A systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Drug Investig* 1999; 17(4): 301-308.

Gabryelewicz T, Barcikowska M, Jarczewska DL. [Alzheimer's disease therapy--theory and practice]. *Wiadomosci Lekarskie* 2005; 58(9-10): 528-535.

Husereau D, Wolfson C, Shukla VK. Drug treatments for Alzheimer's disease: efficacy, outcome measurements and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2001. Technology Overview no. 4.

Kleijnen J, Knipschild P. The comprehensiveness of medline and embase computer searches. Searches for controlled trials of homoeopathy, ascorbic acid for common cold and ginkgo biloba for cerebral insufficiency and intermittent claudication. *Pharm Weekbl Sci* 1992; 14(5): 316-320.

Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004; 292(23): 2901-2908.

Mills EJ, Chow TW. Randomized controlled trials in long-term care residents with dementia: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4(6): 302-307.

Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55(11): 1409-1415.

Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D et al. Pharmacological treatment of dementia. Evidence Report/Technology Assessment No. 97 (Prepared by McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Publication No. 04-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2004.

Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 109-121.

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.

**ANHANG C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen
(geordnet nach Ausschlussgründen)**

Noch nicht abgeschlossen (n=1)

Warner J. DIGGER trial (Dementia in General Practice: Ginkgo Extract Research Trial). National Research Register 2003.

Keine getrennte Auswertung für Demenzpatienten (n=2)

Van Dongen MCJM, Van Rossum E., Kessels AG, Sielhorst HJ, Knipschild PG. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. J Am Geriatr Soc 2000; 48(10): 1183-1194.

Van Dongen MCJM, Van Rossum E., Kessels A, Sielhorst H, Knipschild P. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. J Clin Epidemiol 2003; 56(4): 367-376.

A1 - Studiendauer <16 Wochen (n=13)

Bruchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P. Efficacy of LI 1370 in elderly patients with cerebral insufficiency: Multicentric double-blind trial by the German Association of General Practitioners. MMW Munch Med Wochenschr 1991; 133(SPEC. ISS. 30): 9-14.

Cohen A, Garber H. Placebo-controlled double-blind study on ginkgo biloba extract in neurological practice. Fortschr Med Suppl 1991; 109: 11-13.

Enrique GA. Multicenter study with standardized extract of Ginkgo-Biloba EGB 761 in the treatment of memory alteration, vertigo and tinnitus. Invest Med Int 1997; 24(2): 31-39.

Haase J, Halama P, Hörr R. Wirksamkeit kurzdauernder Infusionsbehandlungen mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei Demenz vom vaskulären und Alzheimer-Typ. Z Gerontol Geriatr 1996; 29(4): 302-309.

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. Hum Psychopharmacol 1994; 9(3): 215-222.

Kade F, Miller W. Standardised garlic-ginkgo combination product improves well-being - A placebo controlled double blind study. European Journal of Clinical Research 1993; 4: 49-55.

Kade F, Miller W. Dose-dependent effects of ginkgo biloba extract on cerebral, mental and physical efficiency - A placebo controlled double blind study. Br Med J (Clin Res Ed) 1993; 4: 97-103.

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.

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.

Weitbrecht WU, Jansen W. Primär degenerative Demenz: Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Plazebo-kontrollierte Doppelblind- und Vergleichsstudie. Fortschr Med 1986; 104(9): 199-202.

Weitbrecht WV, Jansen W. Doubleblind and comparative (Ginkgo biloba versus placebo) therapeutic study in geriatric patients with primary degenerative dementia - a preliminary evaluation. In: Agnoli A, Rapin JF, Scapagnini V, Weitbrecht WV (Ed). Effects of Ginkgo Biloba extract on organic cerebral impairment. John Libbey Eurotext Ltd; 1985. S. 91-99.

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: 159-169.

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 Clin Exp 1998; 59(12): 881-888.

A2 - Studien die ausschließlich andere Demenzformen als Alzheimer betrachten (n=2)

Eckmann F. Hirnleistungsstörungen-Behandlung mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Zeitpunkt des Wirkungseintritts in einer Doppelblindstudie mit 60 stationären Patienten. Fortschr Med 1990; 108(29): 557-560.

Halama P, Bartsch G, Meng G. Cerebrovascular insufficiency - placebo-controlled, randomized, double blind-trial on the effect of Ginkgo biloba-extract. Fortschr Med 1988; 106(19): 54-60.

A4 - Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen (n=2)

Kanowski S, Herrmann WM, 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. Phytomedicine 1997; 4: 3-13.

Haan J, Horr R. Verzögerung der Progression von Abhängigkeit und Pflegebedürftigkeit von Demenz-Patienten unter Behandlung mit Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761. Wien Med Wochenschr 2004; 154(21-22): 511-514.

A5 - Keine Volltexte verfügbar (n=2)

Van Dongen MCJM, Van Rossum E., Kessels A. Effectiveness of ginkgo biloba in elderly people with beginning dementia and memory loss: results of a randomised experiment. Tijdschr Soc Gezondheidsz 1998; 76(Suppl)

Van Dongen MCJM. Efficacy of Ginkgo biloba in dementia and cognitive decline [Thesis] 1999.

Nicht E1 - Alzheimer Demenz nicht nach akzeptierten Kriterien diagnostiziert (n=4)

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.

Grassel E. Effect of Ginkgo-biloba extract on mental performance. Double-blind study using computerized measurement conditions in patients with cerebral insufficiency. *Fortschr Med* 1992; 110(5): 73-76.

Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34(4): 352-358.

Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(7): 835-840.

Nicht E2 - Kein Ginkgo biloba Präparat (n=1)

Maelicke A. Critical assessment and results: Long-term treatment of dementia of the Alzheimer type (AD 2000 Study). *Psychoneuro* 2004; 30: 514-516.

Nicht E4 - Nicht randomisierte kontrollierte Studien (n=26)

Placebo-controlled double-blind study on ginkgo biloba extract in neurological practice. *Fortschr Med Suppl* 1991; 109(107): 11-13.

Ginkgo biloba in the treatment of dementia. *MMW Munch Med Wochenschr* 1992; 134(50): 84

Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000; 51(9): 1130-1134.

Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for Dementia in Primary Care: A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Inter Med* 2003; 138(11): 927-937.

Choo PP, Evans MF. Does ginkgo help delay dementia? *Can Fam Physician* 1998; 44: 997-999.

Cucca S, Martechini A, Musolino F. Ginkgo biloba extract with magnesium and L-arginine in the Alzheimer disease: A new therapeutic approach. *Gazz Med Ital* 2002; 161(2): 101-104.

Dehen H, Dordain G, Allard M. Methodology of a controlled trial in Alzheimer's disease. *Presse Med* 1986; 15(31): 1577-1582.

Ernst E. Physiotherapy in Alzheimer's disease and in cerebrovascular diseases. Ginkgo extract inhibits Alzheimer symptoms. *Fortschr Med* 1998; 116(11): 4-6.

Filip KB. Early intervention in Alzheimer's disease. *Z Allgemeinmed* 1995; 71(6): 475-476.

Gasser US, Gasser T. Alzheimer-Demenz. Vergleich der Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern und Ginkgo. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(51-52): 40-41.

Holzman D. Ginkgo biloba for Alzheimer's disease. *J Altern Complement Med* 1998; 4: 361-363.

Hopfenmuller W. Proof of the therapeutical effectiveness of a ginkgo biloba special extract. Meta-analysis of 11 clinical trials in aged patients with cerebral insufficiency. *Arzneimittelforschung* 1994; 44(9): 1005-1013.

Knipschild P, Van DM, Van RE, Kleijnen J. Clinical experience with ginkgo in patients with cerebral insufficiency. *Rev Bras Neurol* 1994; 30(SUPPL. 1): 18-25.

Kurz A, Van BB. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(2): 217-226.

Lazar PA. Ginkgo is not a smart pill. *J Fam Pract* 2002; 51(11): 912

Le Bars PL. Response patterns of EGb 761 in Alzheimer's disease: influence of neuropsychological profiles. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(Suppl 1): 50-55.

Letzel H, Haan J, Feil WB. Nootropics: Efficacy and tolerability of products from three active substance classes. *Journal of Drug Development & Clinical Practice* 1996; 8(2): 77-94.

Linde K, Ter Riet G., Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D et al. Systematic reviews of herbal medicines--an annotated bibliography. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003; 10(Suppl 1): 17-27.

McCarney R, Richardson C. Is Ginkgo biloba effective? *Journal of Dementia Care* 2004; 12(4): 36

Riepe MW, Frolich L, Gertz H-J, Haupt M, Kohler J, Mielke R et al. Evidenzbasierte Medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(13): 705-709.

Schreiter GU, Gasser T. Ein Vergleich von Cholinesterasehemmern und Ginkgo-Extrakt in der Behandlung der Alzheimer-Demenz. *Fortschr Med* 2001; Originalien: Ergänzungsband ... der MMW, Fortschritte der Medizin. 119(3-4): 135-138.

Tesch BJ. Herbs commonly used by women: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5 Suppl): 44-55.

Udani JK. Extract of ginkgo biloba for treatment of dementia. *Integ Med* 1998; 43-44.

Van Dongen MCJM, Van RE, Kessels AGH, Sielhorst BJJ, Knipschild PG. Efficacy of Ginkgo Biloba in elderly people with dementia and cognitive decline. *Gerontologist* 2000; 40: 218

Wettstein A. Cholinesterasehemmer und Ginkgoextrakte in der Demenztherapie. Ein Vergleich der Wirksamkeit anhand kontrollierter Studien. *Fortschr Med* 1999; 117(5): 48-49.

Woelk H. Recent results with Ginkgo biloba. *Rev Bras Neurol* 1994; 30(Suppl. 1): 26-29

ANHANG D: Überblick über die in den Studien erhobenen Zielgrößen

Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Zielgrößen, die in den eingeschlossenen Studien erhoben worden sind und sich den Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 zuordnen lassen.

Wurden in den Studien zu einem Therapieziel (z. B. kognitive Fähigkeiten) mehrere Skalen berichtet, wurden für den vorliegenden Bericht die Ergebnisse zu jeweils nur einer Skala (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt (vgl. Abschnitt 4.4.2). Die jeweils nicht ausgewerteten Zielgrößen sind in der Tabelle mit einer Klammer versehen. Wo in Einzelfällen Zielgrößen aus anderen Gründen als der Redundanz ausgeschlossen wurden oder aus besonderen Gründen mehr als eine Zielgröße zu einem Therapieziel ausgewertet wurde, ist dies jeweils kurz gekennzeichnet.

Tabelle 15: Gegenüberstellung von Zielkriterien des Berichtsplans und von in den Studien verwendeten Zielgrößen

	Aktivitäten des täglichen Lebens^(a)	Psycho-pathologische Symptome^(a)	Kognitive Leistungsfähigkeit^(a)	Krankheits-bezogene Lebensqualität^(a)	Notwendigkeit vollstationärer Pflege^(a)	Lebensqualität der Angehörigen^(b)	Betreuungs-aufwand^(b)	Klinisches Krankheitsstadium^(c)
Le Bars 1997	GERRI		ADAS-cog					CGIC
Kanowski 1996	NAB	MADRS	SKT (ADAS-cog) ^d (MMSE)					CGIC
Schneider 2005	PDS (GERRI)	HAMD NPI ^(e)	ADAS-cog (MMSE)					CIBIC-plus (ADCS-CGIC)
Mazza 2006			(SKT) ^(f) (MMSE)					CGIC
<p>a: Patientenrelevante Therapieziele b: Angehörigenrelevante Therapieziele c: Ergänzende Information d: Die ADAS-cog wurde in einer späteren Publikation aus dem erhobenen SKT-Wert geschätzt. e: Unterschiedliche Domäne. f: Aufgrund von Inkonsistenzen und Implausibilitäten nicht dargestellt.</p>								

ANHANG E: Zielgrößen und Messinstrumente

Zielgrößen und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz, die in den ausgewerteten Studien verwendet wurden, sowie deren Bedeutung für den Bericht^a

Instrument	Kommentar/Bedeutung für den Bericht
<u>Globale Zielgrößen</u>	<i>Es gibt wenig Forschung zur Veränderungssensitivität der globalen Ergebnisparameter, keine Standardregeln zur minimal zu fordernden und klinisch relevanten Differenz für eine Wirksamkeitsbeurteilung. Der Auswerter muss sich eine eigene Meinung zur klinischen Relevanz der Werte bilden.</i>
Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) Auch als CIBIC mit Input des Betreuenden: CIBIC-M oder CIBIC-plus	CIBIC ist eine häufig verwendete Skala. Es wird die Veränderung relativ zu einem Ausgangszustand unter Verwendung aller verfügbaren Informationen eingeschätzt. Mittlere bis gute Test-Retest- und Interrater-Reliabilität und Übereinstimmungsvalidität. Scores auf dem CGIC/CIBIC spiegeln nicht das Ausmaß der individuellen globalen Verbesserung wider. Ärzte verwenden jedoch häufig die klinische Psychopathologie als Basis zur Bestimmung der globalen Verbesserung, das Krankenpflegepersonal eher den pflegerischen Aufwand. Bei der Version mit Input des Betreuenden kann das Ergebnis davon abhängen, ob man zuerst den Betroffenen oder den Betreuenden interviewt.
<u>Zielgrößen zur Kognition</u>	
Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-cog)	Sehr häufig als primärer Parameter eingesetzte Skala mit hoher Reliabilität. Die meisten der ADAS-cog-Subtests haben ihre Begrenzungen in der Fähigkeit, eine Veränderung an beiden Enden des Schweregrad-Spektrums zu erkennen.
Mini Mental Status Examination (MMSE)	Sehr häufig als Screening für den Schweregrad eingesetzte Skala mit hoher Retest-Reliabilität. Der Nutzen der MMSE als Veränderungsmaß bei individuellen Patienten ist begrenzt, die Skala kann leichtere Veränderungen der Kognition nicht erfassen. Die Veränderungssensitivität ist besser bei leichter bis mittelschwerer Demenz, unzureichend bei schwerer Demenz.
Syndrom-Kurztest (SKT)	Es handelt sich um einen Test mit Zeitlimit, der aus 9 Items besteht. Der SKT korreliert mit dem MMSE und der ADAS. Die Reliabilität des Tests ist hoch.

Instrument	Kommentar/Bedeutung für den Bericht
<i>Funktionale Zielgrößen und Lebensqualität</i>	
<i>Verschiedene Skalen zur Messung der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)</i>	
Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI)	49 Fragen, die von Angehörigen/Pflegenden beantwortet werden sollen. Die Sensitivität der Skala, Veränderungen zu identifizieren ist unklar. Die Reliabilität ist nicht evaluiert worden. Die Skala umfasst jedoch Aspekte der Funktionsfähigkeit, die zur Lebensqualität beitragen können.
Nürnberger Altersbeobachtungsskala (NAB)	15 Items die unterschiedliche Aspekte der Funktionsfähigkeit abdecken. Es ist eine Fremdbeurteilungsskala durch Angehörige/Pflegende.
Progressive Deterioration Scale (PDS)	Die Skala ist stadiensensitiv und hat gute Reliabilität und Validität, nicht geeignet bei mittelschwer bis schwer Erkrankten, da eine Reihe basaler Tätigkeiten nicht erfasst wird.

a: Quellen: Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimers's disease: 1. A comparative analysis of clinical trials. CCOHTA; 2000. Publikationen zu den jeweiligen Skalen.

ANHANG F: Auflistung der in Deutschland zugelassenen ginkgohaltigen Präparate

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	Alz [®]	FT	120 mg
	Biloba 120 mg	FT	120 mg
	Biloba 80 mg	FT	80 mg
	Biloba 60 mg	FT	60 mg
	Biloba Schwabe	FT	120 mg
	Biloba Schwabe 40 mg/ml Loes		
	Bioplanta	FT	
	EGB-Schwabe forte	FT	
	Gingopret Loesung		
	Ginkgo	FT	120,80,60
	Ginkgo Brause		
	Ginkgo biloba	FT	
	Ginkgo biloba 80 mg		
	Ginkgo-Filmtabletten	FT	
	Ginkgo-Liquidum	Loe	
	Ginkokan (s. Farmanan)	FT	
	Tebonin [®] forte	Tro	40mg
	Tebonin [®] forte	FT	40 mg
	Tebonin [®] spezial	FT	80 mg
	Tebonin [®] intens	FT	120 mg
	Tebonin p.i. 175		
	Tebonin p.i.		
	Tanamin 40 mg	FT	

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
W. Spitzner Arzneimittelfabrik GmbH	Rökan [®] Tropfen	Tro	40 mg
	Rökan [®]	FT	40 mg
	Rökan [®] Plus 80 mg	FT	80 mg
	Rökan [®] Novo 120 mg	FT	120 mg
	Ginkopur [®]	Tro	40 mg
	Ginkopur [®]	FT	40 mg
	SEGinko	FT	40 mg
	Ginkgo Spitzner	FT	
A. Margraf Arzneimittel GmbH	Alz 40 mg [®]	Tro	40 mg
	Alz 40 mg [®]	FT	40 mg
	Craton [®]	FT	30 mg
	Craton [®]	Bta	80 mg
	Craton comfort [®]	FT	60 mg
	Ginkodilat 40 mg/ml	Loe	40 mg
	Ginkgodilat 40 mg Filmtabletten (s. Sandoz)	FT	40 mg
Duopharm GmbH	Duogink 3000	Dra	60 mg
	Ginkgo 405	Zulassung fiktiv	+

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
Bioplanta Arzneimittel GmbH	Ginkobil-N-Ratiopharm	FT	
	Ginkobil-R-Ratiopharm 120 mg	FT	120 mg
	Ginkobil-R-Ratiopharm 80 mg	FT	
	Ginkobil Ratiopharm Tropfen	Loe	
	Ginkgo von CT	Tro	
	Craton (s. Margraf)		
	Ginkgo STADA		
	Gingopret (s. Schwabe)	Loe/FT	
	Gincuran	Tro	40 mg
	Gincuran	FT	40 mg
	Ginkgo 40 von ct	FT	
	Isoginkgo	FT	
	1A Pharma GmbH	Gingiloba [®]	Loe
Gingiloba [®]		FT	40 mg
Hexal AG	Gingium A 40 mg [®]	FT	40 mg
	Gingium 20 mg Filmtabletten [®]	FT	20 mg
	Gingium [®] intens 120	FT	120 mg
	Gingium [®] Lösung	Tro	40 mg
	Gingium [®] spezial 80	FT	80 mg
	Ginkgo FT	FT	
	Ginkgo FT 40 mg	FT	40 mg
	Ginkgo Loes		
	Hexabiloba FT	AZ ruht	
	Memogin 20 mg (s. Sandoz)	FT	20 mg
betapharm Arzneimittel GmbH	Gingobeta [®] 40	FT	40 mg
	Gingobeta [®] Tropfen	Loe	40 mg
Bionorica AG	Gingopret [®]	FT	40 mg
	Gingopret [®]	Loe	40 mg

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
CT Arzneimittel GmbH	Ginkgo 40	FT	40 mg
	Ginkgo 40	Tro	40 mg
Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG	Ginkgo Heumann®	Tab	40 mg
	Ginkgo Heumann®	Tro	40 mg
STADA Arzneimittel AG	Ginkgo Stada®	Tro	40 mg
	Ginkgo Stada®	FT	40 mg
ALPHARMA-ISIS GmbH & Co. KG	Ginkgo-Isis®	FT	30 mg
Krewel Meuselbach GmbH	Ginkgo-Maren®	Kap,Tro	40 mg
	Ginkgo-Kranit 01 Kapseln	Kap	
	Ginkgo-Kranit 01 Tropfen	Loe	
	Ginkgo-Kranit 02 Kapseln	Kap	
	Ginkgo-Kranit 02 Tropfen	Loe	
ratiopharm GmbH	Ginkobil®	FT	120 mg
	Ginkobil®	FT	80 mg
	Ginkobil®-N-ratiopharm®	FT	40 mg
	Ginkobil®-R-ratiopharm®	Tro	40 mg
Azupharma GmbH	Ginkodilat®	FT	40 mg
	Ginkodilat®	Tro	40 mg
Farmasan Arzneimittel GmbH & Co. KG	Ginkokan®	Tro	40 mg
	Ginkokan®	FT	40 mg
	(s. Schwabe)		
MERCK dura GmbH	Isoginkgo®	FT	40 mg
MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH	Kaveri®	FT	120 mg
	Kaveri®	Tro	40 mg
	Kaveri®	FT	50 mg

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
RIEMSER Arzneimittel AG	Ginkgo-biloba Riemsers Loesung	Loes	50 mg
	SHHE 76/I	FT	
	SHHE 76/II	FT	
	SHHE 76/III	AZ ruht	
	SHHE 76/IV		
Lichtwer Pharma GmbH	Ginkgo-Isis 50 mg	FT	50 mg
	Ginkgo-Isis Tropfen	Tro	
	Ginkgo-SL 50 mg	FT	50 mg
	Kaveri 120 mg B, C, D, DD, E, F	FT	120 mg
	Kaveri 40 mg O, W	FT	40 mg
	Kaveri 40 mg/ml	Loe	40 mg
	Kaveri 50 mg	FT	50 mg
	Kaveri 80 mg O, W	FT	80 mg
	Kaveri Demenz 120 mg	FT	120 mg
Siemens & CO Heilwasser und Quellenprodukte des Staatsbades Bad Ems GmbH & Co. KG	Hexabiloba Loes	AZ ruht	
	Hexagingo FT 120 mg	“	
	Hexagingo FT 20 mg	“	
	Hexagingo FT 80 mg	“	
Sandoz Pharmaceuticals GmbH	Ginkodilat® Sandoz®	FT	40 mg
	Ginkodilat® Sandoz® (s. A. Marggraf)	Tro	40 mg
	Ginkogeront	Loe	
	Memogin 120 mg	FT	120 mg
	Memogin 80 mg	FT	80 mg
	Siga-Sigantilen	AZ ruht	

Quellen: AMIS, DIMDI PharmSearch; bei Eingabe von Ginkgo biloba: Treffer 127)

Kriterien: Indikation: Demenz, Aceton-Wasser-Auszug (standardisiert)

ANHANG G: Korrespondenz mit Autoren und Herstellern

Die folgende Tabelle fasst die Anfragen an Autoren und Herstellern zu den relevanten Studien zusammen.

Kontakt	Datum	Inhalt
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	03.02.2006	<p>Fragen zu Studien von Kanowski 1996, Le Bars 1997 und van Dongen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le Bars et al. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Iltis TM, Freedman AM, Schatzberg AF et al. A Placebo-controlled, Double-blind, Randomized trial of an Extract of Ginkgo Biloba for Dementia. JAMA 1997; 278:1327-1332. Nachfrage bezüglich der Intention-to-Treat-Analyse. 2. Kanowski et al. Proof of Efficacy of the Ginkgo Biloba Special Extract EGb761 in Outpatients Suffering from Mild to Moderate Primary Degenerative Dementia of the Alzheimer Type or Multi-infarct Dementia. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 47-56. Nachfrage, inwieweit die Möglichkeit, die Verblindung aufzuheben, genutzt wurde. 3. van Dongen, MC et al. Efficacy of Ginkgo Biloba in elderly people with dementia and cognitive decline. In: Gerontologist 40 (2000) S. 218. van Dongen, MC et al. The efficacy of ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: new results of a randomized clinical trial. In: Journal of the American Geriatrics Society 48 (2000) Nr. 10, S. 1183-1194. van Dongen, MC et al. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. In: Journal of Clinical Epidemiology 56 (2003) Nr. 4, S. 367-376. Nachfrage ob eine getrennte Auswertung für die jeweiligen Demenz Formen vorgenommen wurde.
	09.02.2006	<p>Antwort</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le Bars et al., JAMA 1997: Es wurden alle 309 Patienten, für die in mindestens einer Zielgröße (ADAS-cog, GERRI, CGI-C) an mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline Daten vorlagen, in die Intention-to-Treat-Analyse einbezogen. Dasselbe gilt für die Subgruppe mit Alzheimer Demenz mit 236 in die Intention-to-Treat-Analyse einbezogenen Patienten. Fehlende Werte in einer Zielgröße wurden nach dem LOCF-Prinzip fortgeschrieben, aber eben nur, wenn mindestens zu einem Zeitpunkt nach Beginn der randomisierten

Kontakt	Datum	Inhalt
		<p>Behandlung Werte vorlagen. Baseline-Werte wurden nicht fortgeschrieben. Da für einzelne Patienten nicht in allen drei Zielgrößen Werte nach Baseline vorlagen, sind die Patientenzahlen für jede einzelne Zielgröße etwas niedriger als die gesamte Intention-to-Treat-Stichprobe. So ging jeder Patient wenigstens für die Zielgröße in die Auswertung ein, für die Daten nach Baseline erhoben worden waren.</p> <p>2. Kanowski et al., Pharmacopsychiatry 1996</p> <p>Wie bei randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudien üblich, wurden den Ärzten verschlossene Umschläge mit den Behandlungscodes zur schnellen Decodierung in Notfällen zur Verfügung gestellt. Diese Umschläge waren undurchsichtig und fest verschlossen, so dass ihr Öffnen die unwiderrufliche Zerstörung zur Folge gehabt hätte. Obwohl es während der randomisierten Behandlungsperiode zu sechs schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kam, wurde in keinem Fall der Decodierungsumschlag geöffnet, weil die Kenntnis der Behandlungsgruppenzugehörigkeit keinen Einfluss auf Diagnostik und Behandlung gehabt hätte.</p> <p>3. van Dongen et al., JAGS 2000 und Journal of Clinical Epidemiology 2003</p> <p>In der Studie erfolgte keine Differentialdiagnose bezüglich der Art der Demenz. Dies war im Prüfplan nicht vorgesehen und wäre bei der geringen Größe der Substichprobe mit (behelfsweise diagnostizierter) Demenz und in Anbetracht der Anzahl an Behandlungsgruppen auch retrospektiv wenig sinnvoll gewesen.</p>

Kontakt	Datum	Inhalt
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	23.06.2006	<p>Anfrage an Hersteller Le Bars et al. JAMA 1997</p> <p>Bitte um Informationen bezüglich des Ausschlusses von Patienten aufgrund einer klinischen Verschlechterung.</p>
	29.06.2006	<p>Antwort Le Bars et al., JAMA 1997</p> <p>Insgesamt verschlechterten sich im Verlauf der Studie 24 Patienten um mindestens einen Punkt im CGIC und schieden wegen unzureichender Wirksamkeit der Studienbehandlung aus der Studie aus. Davon entfielen 8 Patienten auf die Verumgruppe und 16 auf die Placebogruppe. Bei weiteren 9 Patienten, davon 4 in der Verumgruppe und 5 in der Placebogruppe, wurde aufgrund von Befunden, die sich nicht mit einem vollen Punkt im CGIC-Rating niederschlugen, eine unzureichende Wirksamkeit der Studienbehandlung festgestellt und die Studienteilnahme beendet. Somit schieden insgesamt 33 Patienten wegen unzureichender Wirksamkeit der Behandlung aus, 12 aus der Verumgruppe und 21 aus der Placebogruppe (s. Abbildung 1 der Originalpublikation).</p>
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	03.08.2006	<p>Anfrage an den Hersteller, Schneider et al., Current Alzheimer Research 2005</p> <p>Bitte um Informationen zu der Intention-to-Treat-Analyse der sekundären Zielkriterien.</p>
	07.08.2006	<p>Antwort</p> <p>Die in der Publikation von Schneider et al. berichteten Ergebnisse für die Begleitgröße „Veränderung im HAMD-Gesamtscore“ sind tatsächlich Ergebnisse der Intention-to-Treat-Analyse (ITT).</p> <p>Für das GERRI und die PDS ergaben sich in der Intention-to-Treat-Analyse folgende Veränderungen gegenüber den Baselinewerten (jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen):</p> <p>GERRI: EGb761 (240 mg): 0,0 (0,3) EGb761 (120 mg): 0,1 (0,4) Placebo: 0,1 (0,3)</p> <p>PDS: Egb761 (240 mg): -3,5 (9,6) Egb761 (120 mg): -4,9 (9,6) Placebo: -4,8 (9,6)</p> <p>Die Unterschiede zu den Ergebnissen der Per-Protokol-Analysen sind gering, die dazugehörigen Werte betragen 0,11 (GERRI) und 0,29 (PDS).</p>

Kontakt	Datum	Inhalt
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	11.08.2006	Anfrage an den Hersteller Schneider et al., Current Alzheimer Research 2005 Anfrage zu Rundungsproblem bei den Daten des GERRI für die Intention-to-Treat- und Per-Protokoll-Analyse.
	16.08.2006	Antwort Daten zur Intention-to-Treat- und Per-Protokoll-Analyse des GERRI mit 2 Nachkommastellen, jeweils als Mittelwerte und Standardabweichungen der Veränderung von Baseline zu Woche 26. PP: Placebo: 0,09 (0,30) EGb761 (120 mg): 0,11 (0,38) EGb761 (240 mg): 0,05 (0,35) ITT: Placebo: 0,09 (0,30) EGb761 (120 mg): 0,11 (0,36) EGb 761 (240 mg): 0,04 (0,34)

ANHANG H: Weiterer Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichtes	1. Quartal 2007
Einholung von Stellungnahmen (schriftliche Anhörung)	Bis 4 Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen	1. Quartal 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	1. Quartal 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA