

IQWiG-Berichte - Jahr: 2008 Nr. 39

# **Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz**

**Abschlussbericht**

Auftrag A05-19B  
Version 1.0  
Stand: 29.09.2008

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-19B

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

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 Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang J dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### Externe Sachverständige:

##### 1. An der Berichtserstellung unmittelbar beteiligt:

- Prof. Dr. med. Reinhard Busse, MPH FFPH, Technische Universität Berlin, Berlin
- Marcial Velasco Garrido, MPH, Technische Universität Berlin, Berlin
- Dr. med. Annette Zentner, MPH, Technische Universität Berlin, Berlin
- Dr. med. Christian Gericke, Technische Universität Berlin, Berlin (*ehemaliger Mitarbeiter*)

##### 2. Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. rer. nat. Hans Joachim Trampisch, Ruhr-Universität Bochum, Bochum

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.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B . Köln: IQWiG; 2008.

## **Kurzfassung**

### *Fragestellung*

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

### *Methoden*

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

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

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

zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen erfolgen.

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

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

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

### *Ergebnisse*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Fazit*

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

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

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



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

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xv</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz</b> .....	<b>2</b>
<b>1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz</b> .....	<b>6</b>
<b>1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Projektablauf</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderung im Vergleich zum Vorbericht 2.0</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>12</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>12</b>
4.1.1 Population.....	12
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	12
4.1.3 Zielgrößen .....	12
4.1.4 Studientypen.....	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	13
4.1.6 Ein- /Ausschlusskriterien .....	14
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>14</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	15
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	15
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	17
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	17

4.2.5	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 2.0 .....	17
<b>4.3</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>18</b>
<b>4.4</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>20</b>
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 .....	24
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	24
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan in der Version 2.0 .....</b>	<b>25</b>
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts Version 2.0.....	25
4.5.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts 2.0.....	25
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>25</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	25
5.1.2	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	28
5.1.3	Anfrage an Hersteller .....	28
5.1.4	Anfrage an Autoren .....	29
5.1.5	Informationen aus der Anhörung .....	29
5.1.5.1	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 1.0 .....	29
5.1.5.2	Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 2.0 .....	30
5.1.6	Resultierender Studienpool .....	30
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>33</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	33
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität .....	47
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen .....</b>	<b>52</b>
5.3.1	Aktivitäten des täglichen Lebens .....	52
5.3.2	Begleitende Psychopathologie .....	58
5.3.3	Kognitive Fähigkeiten .....	62
5.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	68
5.3.5	Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) .....	69
5.3.6	Mortalität .....	69
5.3.7	Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse .....	71
5.3.8	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen.....	78
5.3.9	Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en.....	81

5.3.10	Ergänzende Information: Klinischer Gesamteindruck.....	81
5.3.11	Sensitivitätsanalysen .....	85
5.3.12	Subgruppenanalysen.....	87
5.3.13	Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil .....	90
<b>5.4</b>	<b>Zusätzliche Informationen aus dem Anhörungsverfahren zum Vorbericht 1.0.....</b>	<b>94</b>
5.4.1	Umgang mit zusätzlichen Informationen im Vorbericht 2.0.....	99
<b>5.5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>100</b>
	<b>Diskussion .....</b>	<b>105</b>
<b>6</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>117</b>
<b>7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>120</b>
	<b>Anhang A: Suchstrategie .....</b>	<b>129</b>
	<b>Anhang B: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....</b>	<b>136</b>
	<b>Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>137</b>
	<b>Anhang D: Überblick über die in den Studien erhobenen Zielgrößen.....</b>	<b>141</b>
	<b>Anhang E: Kurzbeschreibung der Ergebnismaße .....</b>	<b>143</b>
	<b>Anhang F: Auflistung der in Deutschland zugelassenen ginkgohaltigen Präparate .....</b>	<b>150</b>
	<b>Anhang G: Korrespondenz mit Autoren und Herstellern .....</b>	<b>155</b>
	<b>Anhang H: Synopsen unveröffentlicher Studien .....</b>	<b>160</b>
	<b>Anhang I: Meta-Analysen der Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen.....</b>	<b>164</b>
	<b>Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen .....</b>	<b>173</b>

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz .....	3
Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz .....	4
Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz .....	5
Tabelle 4: Studienpool .....	32
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht.....	38
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien .....	41
Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulation.....	45
Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität .....	50
Tabelle 9: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktischen Fähigkeiten) .....	55
Tabelle 10: Ergebnisse zu begleitender Psychopathologie (NPI) .....	60
Tabelle 11: Ergebnisse zu begleitender Psychopathologie (Depression).....	62
Tabelle 12: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten .....	65
Tabelle 13: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	69
Tabelle 14: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen .....	74
Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einer Gruppe einer Studie berichtet wurden.....	75
Tabelle 16: Ergebnisse zu Lebensqualität der betreuenden Angehörigen anhand des NPI-D. ....	79
Tabelle 17: Klinischer Gesamteindruck – Stabilität oder Verbesserung .....	83
Tabelle 18: Ergebnisse der einzelnen Zielgrößen der Studie Yancheva 2006.....	92
Tabelle 19: Ergebnisse der Studie Yancheva 2006: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen.....	93
Tabelle 20: Ergebnisse der Studie Yancheva 2006: unerwünschte Ereignisse.....	93
Tabelle 21: Ergebnisse aus der Sensitivitätsanalyse mit der Multiplen-Imputation-Technik..	97
Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus placebokontrollierten Studien (nur für die hohe Dosierung [240 mg]).....	103
Tabelle 23: Nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Studien aus Birks et al. [83] .....	111
Tabelle 24: Gegenüberstellung von Zielkriterien des Berichtsplans und von in den Studien verwendeten Zielgrößen .....	142

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening .....	27
Abbildung 2: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens .....	57
Abbildung 3: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, hohe Dosierung.....	57
Abbildung 4: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, niedrige Dosierung.....	58
Abbildung 5: Meta-Analyse: Psychopathologische Symptome (NPI).....	61
Abbildung 6: Meta-Analyse: Psychopathologische Symptome (NPI), hohe Dosierung .....	61
Abbildung 7: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten.....	66
Abbildung 8: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, hohe Dosierung .....	67
Abbildung 9: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, niedrige Dosierung .....	67
Abbildung 10: Meta-Analyse: Mortalität.....	70
Abbildung 11: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis .....	77
Abbildung 12: Meta-Analyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	77
Abbildung 13: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse .....	78
Abbildung 14: Meta-Analyse: Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (gemessen anhand des emotionalen Stresses der Angehörigen) .....	80
Abbildung 15: Meta-Analyse: Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (gemessen anhand des emotionalen Stresses der Angehörigen), hohe Dosierung.....	80
Abbildung 16: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck.....	84
Abbildung 17: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, hohe Dosierung .....	84
Abbildung 18: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen.....	164
Abbildung 19: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen.....	164
Abbildung 20: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen.....	165
Abbildung 21: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen .....	165
Abbildung 22: Meta-Analyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen .....	166
Abbildung 23: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Sensitivitätsanalyse: Studien mindestens 24 Wochen.....	166

Abbildung 24: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz .....	167
Abbildung 25: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz.....	167
Abbildung 26: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz.....	168
Abbildung 27: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz.....	168
Abbildung 28: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad .....	169
Abbildung 29: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad .....	169
Abbildung 30: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz.....	170
Abbildung 31: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz .....	170
Abbildung 32: Meta-Analyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz.....	171
Abbildung 33: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz .....	171
Abbildung 34: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz.....	172
Abbildung 35: Meta-Analyse: Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz .....	172

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
A $\beta$	$\beta$ -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale
ADAS-noncog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, noncognitive subscale
ADL	Activities of Daily Living
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
APP	Amyloid-Precursor-Protein
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
bADL	Basal ADL
BDS	Blessed Dementia Scale
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CCT	kraniale Computertomografie
CDT	Carbohydrate Deficient Transferrin
CGIC	Clinical Global Impression of Change Scale
CIBIC	Clinician's Interview-based Impression of Change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomografie
DIGGER	Dementia in General Practice: Ginkgo Extract Research Trial
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
ELR	elektronische Literaturrecherche
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EQ-VAS	Euroqol Visual Analogue Scale
FDA	Food and Drug Administration



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Gottries-Bråne-Steen-Skala
GBS-ADL	Gottries-Bråne-Steen-Skala, ADL-Subskala
GDS	Global Deterioration Scale
GERRI	Geriatric Evaluations by Relative's Rating Instrument
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
HTA	Health Technology Assessment
iADL	Instrumental ADL
ICD	International Classification of Diseases
ICH-E9	The International Conference on Harmonization (ICH) E9 guideline Statistical principles for clinical trials'
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rate Scale
MCI	mild cognitive impairment
MCMC	Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode
MMSE	Mini Mental State 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
NINDS-AIREN	National Institute for Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory, Caregiver Distress Scale
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
PDS	Progressive Deterioration Scale
PP	per Protokoll
QOL-AD	Quality of Life – Alzheimer’s Disease (measure)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	relatives Risiko
SCAG	Sandoz Clinical Assessment Geriatric
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SKT	Syndrom-Kurztest
SN	Stellungnahme
TE4D	Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression
UE	unerwünschtes Ereignis
ZBI	Zarit-Burden-Interview
ZNS	zentrales Nervensystem

## **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 [3]. 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. Andere Ursachen der Demenz (Morbus Pick, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Erkrankung u. a.) sowie reversible demenzielle Zustandsbilder im Gefolge anderer Erkrankungen sind deutlich seltener [4-6].

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 [7].

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 2001 [8]).

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.

### **1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz**

Das Risiko für das Auftreten einer Alzheimer Demenz ist nach Korrektur der unterschiedlichen Lebenserwartung bei Frauen etwas größer als bei Männern [9]. Andere in Studien bestätigte Risikofaktoren sind neben dem Alter eine positive Familienanamnese und verschiedene genetische Faktoren [10].

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) [11]. Die Erkrankung ist kontinuierlich progredient und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden [12]. Ab dem Zeitpunkt der Erkennung kognitiver Störungen wird die mediane Überlebenszeit auf 3,1 Jahre geschätzt, ist also mit der anderer schwerer Erkrankungen im Alter vergleichbar [13]. Aufgrund der zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der Alzheimer Demenz [14,15], des steigenden Bewusstseins in der Allgemeinbevölkerung und wachsender Angebote in Form von „Gedächtnissprechstunden“ kann eine scheinbare Verlängerung der Krankheitsdauer durch eine vorverlegte Diagnosestellung stattfinden. 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  $\beta$ -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 [16-18]. 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 der 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 [10].

### 1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz

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 [19]. 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 [14,15].

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. 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 kann [20,21]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein [20]. 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 alzheimertypischen und vaskulären Läsionen häufig [22]. Die Diagnose einer Alzheimer Demenz wird international anhand der ICD-10 [3] (Tabelle 1) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien [23] (Tabelle 2) gestellt. Die ICD-9 und das DSM-III-R sind Vorläuferversionen der Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV.

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz

Vorliegen einer Demenz	1. Gedächtnisstörung
	2. weitere kognitive Störung
	3. dadurch bedingte Beeinträchtigung im Alltag
	4. Verminderung der Affektkontrolle und des Antriebs oder verändertes Sozialverhalten
	5. Bestehen der kognitiven Symptome seit mehr als 6 Monaten
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	AD mit frühem Beginn: G30.0+F00.1* vor dem 65. Lebensjahr mit relativ plötzlichem Beginn und rascher Progredienz oder zusätzlich zur Gedächtnisstörung amnestischen / sensorischen Schäden AD mit spätem Beginn: G30.1+F00.1* ab dem 65. Lebensjahr mit sehr langsamem Beginn und allmählicher Progredienz und Vorherrschen der Gedächtnisstörung

Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz

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. durch eine Depression oder Schizophrenie.
Verschlüsselungen	294.1x (F00.x): ohne Verhaltensstörung: 290.10, mit Verhaltensstörung: 290.11 AD mit Beginn bis zum 65. Lebensjahr: (F00.0), danach: (F00.1)

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 sowie fokaler neurologischer Symptome wie Hemiparesen und Gesichtsfeldausfälle. 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 das 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). Diese Unterscheidung wird allerdings kontrovers diskutiert. Die Diagnose wird durch postmortalen Nachweis übermäßiger neurofibrillärer Verklumpungen und neuritischer Plaques gesichert [3].

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 [24] (Tabelle 3). 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 bzw. Spezifität für die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA beträgt etwa 0,65 bzw. 0,75 (Tabelle 3) [25].

Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz

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

#### 1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

Die Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Demenz können in die folgenden 3 Bereiche unterteilt werden [25]:

- Aufbau von Aktivitäten zur Aufrechterhaltung und Förderung körperlicher und geistiger Gesundheit und die Koordination der Zusammenarbeit zwischen Therapeuten, Familienangehörigen und anderen Pflegenden,
- Einsatz von Antidementiva, und zwar Cholinesterasehemmern, 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.

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 (zum Beispiel kognitive Strategien) und die soziale Ebene (zum Beispiel Angehörigenarbeit, Pflegeunterstützung) – interagieren dabei in hohem Maße.

Die Früchte und Samen des Ginkgo-biloba-Baums werden 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 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 [26].

Ginkgohaltige 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 [27].

Als aus den Ginkgo-biloba-Blättern extrahierte wesentliche aktive 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 [28].

### **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 [29].

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 [30,31].

So wird immer noch kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der Alzheimer Demenz adäquat evaluiert werden kann [29,32]. Von Zulassungsbehörden wird eine Änderung auf mehr als einer Erfassungsebene gefordert, d. h. als Zielgrößen die kognitive Leistungsfähigkeit und zusätzlich der klinische Gesamteindruck oder die alltagspraktischen Fähigkeiten (Activities of Daily Living, ADL) [1,33]. Entsprechend wird in den meisten Therapiestudien das Behandlungsergebnis auf der Basis der kognitiven Funktion evaluiert, insbesondere mittels der ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale) [34] oder der MMSE-Skala [35]. Als globale Erhebungsskala kommt zum Beispiel die Clinician's Interview-based Impression of Change (CIBIC) zur Anwendung [36,37]. Um der Komplexität der Erkrankung gerecht zu werden, werden auch Skalen zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten (ADL), oft noch zusätzlich unterteilt in basale ADL (bADL) und instrumentelle ADL (iADL), eingesetzt [38]. 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. 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 [39]).

Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben bei ADL und NPI auf Auskünften eines Angehörigen. Idealerweise sollten alle Instrumente zur Wirksamkeitsbeurteilung akzeptable psychometrische Eigenschaften wie Reliabilität, Validität (Konstruktvalidität) und Veränderungssensitivität haben. Entsprechende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Datenlage zum Teil beschränkt ist [38,40-42].

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 [43], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [44]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht und wurde ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [29].

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 [45]. Der Einfluss der Erkrankung auf die Angehörigen kann z. B. mit dem Burden-Interview nach Zarit et al. (ZBI) gemessen werden [46].

## 2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie aus 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**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

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 1.0 [47] wurde am 07.09.2005 im Internet veröffentlicht. Am 19.06.2006 erfolgte die Veröffentlichung eines Amendments zum Berichtsplan. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht 1.0 [48], wurde am 03.01.2007 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 01.02.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 27.03.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz diskutiert. Die Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ [49]) im Internet zusammen mit dem Berichtsplan Version 2.0 [50] seit dem 09.10.2007 veröffentlicht.

Im Zuge des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) wurde die Verpflichtung zur Transparenz von Verfahrensschritten neu gefasst. Somit hat das IQWiG nach § 139a Abs. 5 SGB V in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben und diese Stellungnahmen in die Entscheidung einzubeziehen. Für Aufträge, die bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG in Bearbeitung waren, bestand bisher keine formale Möglichkeit zur Stellungnahme zum Berichtsplan. Für diese Projekte wurde eine Übergangsregelung festgelegt. Für den Auftrag A05-19B bedeutet dies konkret, dass das bereits erfolgte Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht in der Version 1.0 nun dem Berichtsplan 1.0

zugeordnet wird. Deshalb wird im Folgenden die am 27.03.2007 stattgefundenene Erörterung zum Vorbericht 1.0 als Erörterung zum Berichtsplan 1.0 aufgeführt. Der Vorbericht enthielt neben den Ergebnissen der Bewertung auch die Methodik der Bewertung analog der Darstellung im Berichtsplan. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurde explizit zur Stellungnahme zur berichtsspezifischen Methodik (analog dem Berichtsplan) aufgerufen und diese Möglichkeit auch wahrgenommen. Von den eingegangenen Stellungnahmen wurden daher im Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ diejenigen Teilaspekte gewürdigt, die bei einem Anhörungsverfahren eines Berichtsplans relevant sind, d. h. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik und die Benennung relevanter Studien.

Andere, im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht 1.0 eingegangene relevante Informationen, die sich auf die Ergebnisse der Bewertung beziehen, wurden an entsprechender Stelle im Vorbericht 2.0 gewürdigt.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht 2.0 [51], wurde am 29.02.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 01.04.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte der schriftlichen Stellungnahmen wurden dann am 22.04.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bereitgestellt.

### **3.2 Zusammenfassung der Änderung im Vergleich zum Vorbericht 2.0**

Durch die Anhörung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- Ergänzende Informationen der Autoren zur DIGGER-Studie; Publikation der Studie, die Studiensynopse in Anhang H wurde gestrichen
- Einschluss einer in der Anhörung vom Hersteller genannten unveröffentlichten Studie (Schwabe 2008)
- Berücksichtigung der Effektmodifikatoren „Dosierung“ und „begleitende psychopathologische Symptomatik“ bei der Interpretation der Studienergebnisse

## **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 [1], erfolgt sein.

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

#### **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 anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

#### **4.1.3 Zielgrößen**

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

- Aktivitäten des täglichen Lebens
- kognitive Leistungsfähigkeit
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (z. B. Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)
- Mortalität
- 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 RCTs 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 [2]. Von der EMEA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [1]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da davon ausgegangen wurde, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein mehr als kurzfristig anhaltender Effekt beobachtet werden kann.

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

#### 4.1.6 Ein- /Ausschlusskriterien

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit einer Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA [1] 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

<b>Ausschlusskriterien</b>	
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 <sup>a</sup>
a: 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 [52] 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:

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

- Erstrecherche am 31.10.2005 (MEDLINE, EMBASE, Cochrane-Datenbanken und CHID via ADEAR)
- Erste Nachrecherche am 31.07.2006 für den Zeitraum 10/2005 bis 07/2006 nach Veröffentlichung des Berichtsplans (MEDLINE, EMBASE, Cochrane-Datenbanken). Die CHID war zum Zeitpunkt der Nachrecherche nicht mehr verfügbar.
- zweite Nachrecherche am 06.11.2006, beschränkt auf den Zeitraum zwischen der ersten Nachrecherche vom 31.07.2006 und der Aktualisierungsrecherche
- dritte Nachrecherche am 27.09.2007, beschränkt auf den Zeitraum zwischen der zweiten Nachrecherche vom 06.11.2006 und der 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 mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) 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 bibliografischen Datenbanken*

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Gutachtern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Gutachter als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Gutachter als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Gutachtern 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 Gutachter, 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.

### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

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

### **4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 2.0**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts 2.0 erfolgte eine Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung bezog. Relevante Informationen aus dieser Anhörung werden bei der Nutzenbewertung berücksichtigt..

### 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 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen mehreren Publikationen einer Studie
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

#### *Datenextraktion*

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Gutachter führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Gutachter überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

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; beim 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 (gerundet) mindestens 11 % oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug (gerundet) mindestens 5 Prozentpunkte. In diesen Fällen wurden die Anteile der nicht in die Auswertungen eingehenden Patienten (Intention-to-Treat-Auswertungen, soweit angegeben) dokumentiert, sodass die dargestellten Entscheidungen (relevante Abweichung vom Intention-to-Treat-Prinzip: ja / nein) jeweils nachvollziehbar sind. Nur die relevante 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 Abschnitt 4.2.2 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 wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. 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 infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die 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 ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

#### **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 demografische 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:

<b>Therapieziel</b>	<b>Zielgröße</b>
<i>Patientenrelevante Therapieziele:</i>	
Aktivitäten des täglichen Lebens	Alzheimer's Disease Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS) Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI) Gottries-Bråne-Steen-Skala, ADL-Subskala (GBS-ADL) Nürnberger Altersbeobachtungsskala (NAB)
begleitende psychopathologische Symptome	Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) Montgomery-Asberg Depression Rate Scale (MADRS) Neuropsychiatric Inventory (NPI)
kognitive Leistungsfähigkeit	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-cog) Syndrom-Kurztest (SKT)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Quality of Life in Alzheimer's disease (QOL-AD) Quality of Life Questionnaire for people with dementia (DEMQOL-PROXY)
Mortalität	Anteil verstorbener Patienten innerhalb eines bestimmten Zeitraums
therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse häufige unerwünschte Ereignisse

<b>Therapieziel</b>	<b>Zielgröße</b>
<i>Angehörigenrelevante Therapieziele:</i>	
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	European Quality of Life Visual Analogue Scale (EQ-VAS) Neuropsychiatric Inventory, Caregiver Distress Scale (NPI-D)
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en	Zarit-Burden-Interview (ZBI)
<i>Ergänzende Information zu:</i>	
klinisches Krankheitsstadium	Clinical Global Impression of Change developed by the Alzheimer's Disease Cooperative Study Group (ADCS-CGIC) Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) Clinician's Interview-based Impression of Change (mit Input des Betreuenden: CIBIC-plus) Gottries-Bråne-Steen-Skala (GBS)

Tabelle 24 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, wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung jeweils nur eine (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet. Lediglich bei der Zielgröße „begleitende psychopathologische Symptome“ wurden bis zu 2 Skalen pro Studie ausgewertet, da hier allgemeine Skalen und spezifische Skalen für Depression verwendet wurden. Bei der Beschreibung der eingeschlossenen Studien (Tabelle 5) 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 primäre Analyse wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Mittelwertsdifferenz (Cohens d) als Effektmaß eingesetzt, um Scores verschiedener Skalen miteinander vergleichen zu können. Dafür waren zunächst die in der Studie geschätzten Effekte und deren Standardabweichung notwendig. Aufgrund der Datenlage ergaben sich für diesen Abschlussbericht 3 verschiedene Situationen.

- 1) In der Studie waren ausschließlich die Veränderungen in den Gruppen im Vergleich zur Baseline und deren Standardabweichungen angegeben. In diesem Fall wurde der Gruppenunterschied aus den Veränderungen in den Gruppen, die Standardabweichung durch Poolen der beiden Standardabweichungen der Einzelschätzer berechnet.
- 2) In der Studie war neben den Veränderungen in den Gruppen im Vergleich zur Baseline auch der Gruppenunterschied aus einer ggf. adjustierten Analyse angegeben. In beiden Fällen war ein Konfidenzintervall, allerdings keine Standardabweichung angegeben. Eine Möglichkeit bestand hier darin, aus dem Konfidenzintervall der Veränderung zur Baseline die jeweilige Standardabweichung zu berechnen. Die Berechnung eines gemeinsamen Schätzers für den Gruppenunterschied und einer gepoolten Standardabweichung war analog zu 1. möglich. Alternativ konnte der angegebene Gruppenunterschied verwendet werden. Zur Berechnung der Standardabweichung war eine Rückrechnung aus dem Konfidenzintervall des Gruppenunterschiedes unter der Annahme gleicher Standardabweichungen und unter Vernachlässigung einer ggf. erfolgten Adjustierung möglich. Die so geschätzten Effekte und deren Standardabweichungen wurden in diesem Abschlussbericht für die Berechnung von Cohens d verwendet, um eine Vergleichbarkeit zu der unten beschriebenen Situation 3. zu erreichen. Beide Berechnungsmöglichkeiten können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Im Rahmen einer – im Abschlussbericht nicht dargestellten – Sensitivitätsanalyse wurden entsprechend beide Berechnungsmethoden miteinander verglichen; sie führten für alle im Rahmen des Abschlussberichts durchgeführten Analysen zu praktisch identischen Ergebnissen.
- 3) Für eine Studie konnten auch ausschließlich der Gruppenunterschied und dessen Konfidenzintervall angegeben sein. Hier erfolgte die Berechnung der Standardabweichung der unter 2. beschriebenen Rückrechnung aus dem Konfidenzintervall des Gruppenunterschiedes unter Vernachlässigung einer ggf. erfolgten Adjustierung und unter der Annahme gleicher Standardabweichungen für die Veränderungen in den Gruppen.

Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen anhand des relativen Risikos durchgeführt.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse nicht ausgewertet. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

#### **4.4.4 Sensitivitätsanalyse**

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

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität
- die in den Publikationen beschriebene Per-Protokoll-Auswertung (versus ITT-Auswertung)
- Behandlungsdauer (speziell für den 24-Wochen-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde [EMA] gefordert)
- Dosierung und / oder unterschiedliche Zubereitungen

#### **4.4.5 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- Charakteristika, die für eine bedeutende Heterogenität verantwortlich sind

## **4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan in der Version 2.0**

### **4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts Version 2.0**

Im Laufe der Bearbeitung des Projekts ergaben sich redaktionelle Änderungen des Hintergrundes sowie methodische Spezifikationen, die jedoch keine inhaltliche Relevanz hatten.

### **4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts 2.0**

Aufgrund von Argumenten, Kommentaren oder Anregungen aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 sowie der Erörterung am 22.04.2008 und der sich daraus ergebenden Diskussionen kam es zu keinen methodischen Änderungen bzw. Ergänzungen im vorliegenden Bericht.

## **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 bibliografischen 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, 06.11.2006 und 27.09.2007 ergaben 103, 92 und 114 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. Diese Datenbank war zu den Zeitpunkten der Nachrecherchen nicht mehr verfügbar. Nach Entfernung der Duplikate (n=350) verblieben insgesamt 753 Treffer für die Auswahl von Studien. Davon wurden im ersten Screening 676 als nicht relevant ausgeschlossen, demnach blieben 77 potenziell relevante Publikationen übrig. Im zweiten Screening wurden 64 Publikationen ausgeschlossen, sodass 13 Publikationen für die weitere Bearbeitung verblieben. Unter den 64 ausgeschlossenen Publikationen befanden sich 13 systematische Reviews und HTA-Berichte (siehe Anhang B). Die Zitate der im Volltext gesichteten nicht relevanten bzw. der potenziell relevanten, aber nicht beschaffbaren Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Durch die Recherche in den Datenbanken wurde eine bislang unveröffentlichte Studie als Eintrag in einem Studienregister identifiziert (DIGGER-Studie). Nach Anfrage an den Autor wurden ein unveröffentlichtes Manuskript und das Studienprotokoll dieser Studie zur Verfügung gestellt (siehe Abschnitt 5.1.4). Während der Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts wurde diese Studie publiziert.

Von den überprüften Arbeiten, die aus der bibliografischen Literaturrecherche resultierten, wurden zunächst 7 Studien als relevant eingeschlossen. Alle Studien waren placebokontrolliert, lediglich eine 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 (Van Dongen 2000) 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 aus Herstellerangaben vor, die nahelegen, dass diese Studie nicht den Ein- und Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts genügt (siehe Abschnitt 5.1.6). Die beiden nicht beschaffbaren Publikationen sind in Abbildung 1 und in Anhang C unter Ausschlussgrund „A5“ aufgeführt.

Die verbleibende Publikation der Studie von Mazza et al. wurde aufgrund von Informationen aus dem Anhörungsverfahren ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1.2 und 5.1.5).

Somit verblieben 10 Publikationen zu 5 Studien, die als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

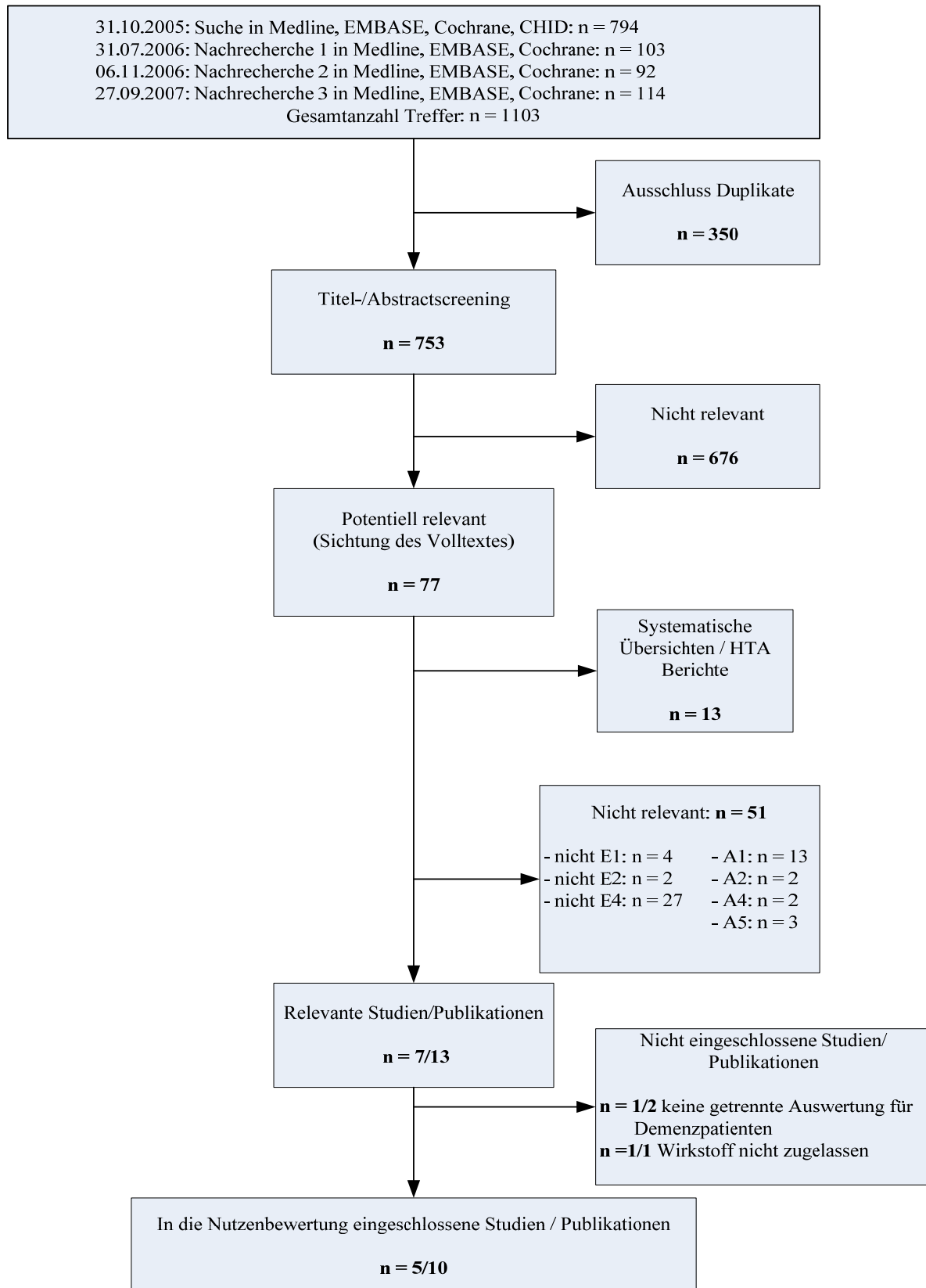


Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche und Literaturscreening

### **5.1.2 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen**

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

Aufgrund der zusätzlichen Information aus der Anhörung, dass der verwendete Wirkstoff in der Studie Mazza et al. (Flavogin der Firma Baif International Products New York s. n. c. Genova Italia) nicht in Deutschland zugelassen sei, erfolgte diesbezüglich am 02.08.2007 eine Anfrage an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Da laut Schreiben vom 30.11.2007 das Medikament den zuständigen Stellen des BfArM nicht bekannt ist, wurde davon ausgegangen, dass das Medikament in Deutschland nicht zugelassen / verfügbar ist. Die Studie von Mazza et al. wurde daher nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **5.1.3 Anfrage an Hersteller**

Durch eine Suche im AMIS und in 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 Generikaproduktion 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 5.1.6). Der Registereintrag [53] selber stellte keine Vollpublikation dar (siehe Anhang C). 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 erneute Anfrage am 19.06.2007, in der noch einmal um nähere Informationen gebeten wurde, wurde am 27.06.2007 beantwortet. Die Hauptkontaktperson, Dr. James Warner, stellte das Studienprotokoll zur Verfügung sowie, nach dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, ein zu diesem Zeitpunkt unveröffentlichtes Manuskript [54], das die Ergebnisse der Studie beschreibt. Nach Beendigung der Stellungnahmefrist für den Vorbericht 2.0 wurde Dr. Warner am 31.03.2008 erneut angeschrieben, um einige durch die Stellungnahmen aufgebrauchten Punkte zu klären. Ein weiterer Studienleiter der DIGGER-Studie, Dr. Fisher, wurde am 19.05.2008 zusätzlich kontaktiert. Am 29.05.2008 erfolgte die Antwort von beiden Autoren auf die gestellten Fragen. Eine veröffentlichte Publikation [55] dieser Studie wurde durch die Handsuche bei der Erstellung des Abschlussberichts identifiziert.

#### **5.1.5 Informationen aus der Anhörung**

##### **5.1.5.1 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 1.0**

Aus der Anhörung zum Vorbericht 1.0 ergaben sich folgende für die Nutzenbewertung relevante Informationen, die nicht Gegenstand der Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 waren:

- Zusatzinformationen zu der Methodik und den Ergebnissen der Studie Le Bars 1997, die in die Darstellung und Bewertung der Studienqualität aufgenommen wurden. Die zusätzlichen Ergebnisse zu den einzelnen Therapiezielen wurden nicht in die jeweiligen Ergebnistabellen aufgenommen, sondern in Abschnitt 5.4 gesondert beschrieben.

- Benennung von 2 den Ein- und Ausschlusskriterien genügenden Studien (Napryeyenko 2007 und Yancheva 2006), die in die Nutzenbewertung einbezogen wurden. Zu der Studie Napryeyenko 2007 wurde eine vom IQWiG angeforderte Subgruppenanalyse in Form eines unveröffentlichten Manuskripts [56] sowie der vollständige Studienbericht [57] zur Verfügung gestellt. Zu der Studie Yancheva 2006 wurden ein Kongressbeitrag [58], ein Kurzbericht [59] und ein unveröffentlichtes Manuskript [60] zur Verfügung gestellt.
- Informationen zu dem verwendeten Wirkstoff in der Studie Mazza 2006; aufgrund dieser Informationen wurde eine Anfrage an das BfArM gestellt (siehe Abschnitt 5.1.2).
- Informationen zu der tatsächlichen Anzahl der Studienabbrecher in der Studie Kanowski 1996, die in die Darstellung und Bewertung der Studienqualität aufgenommen wurden.
- Eine detailliertere Beschreibung der für den Vorbericht 2.0 relevanten Informationen befindet sich in Abschnitt 5.4. Weitere im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht 1.0 vorgebrachte Aspekte, die nicht Gegenstand der Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 waren, werden in Kapitel 0 „Diskussion“ aufgegriffen.

#### **5.1.5.2 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht 2.0**

Während der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht 2.0 am 22.04.2008 wurde die Studie Schwabe 2008 als potenziell relevante Studie erwähnt. Diese Studie wurde von Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG durchgeführt, ein Kongressbeitrag [61] und der Studienbericht [62] vom 03.12.2007 wurden dem IQWiG am 06.05.2008 zur Verfügung gestellt.

#### **5.1.6 Resultierender Studienpool**

Tabelle 4 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool mit 9 Studien sicherer oder potenzieller Relevanz. In die Bewertung wurden 7 Studien eingeschlossen, die in 11 Veröffentlichungen sowie in 3 unveröffentlichten Manuskripten, 2 Studienberichten und in einer vom Hersteller zur Verfügung gestellten Kurzfassung eines Studienberichts dargestellt wurden (vollständige bibliografische Angaben siehe Kapitel 8 „Eingeschlossene Studien“).

Die Studie 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 einen von 3 Therapiarmen 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 mit 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 Differenzialdiagnose der Art der Demenz unternommen (Anhang G).

Die Studie Mazza 2006 wurde aufgrund der in der Anhörung zur Verfügung gestellten zusätzlichen Informationen (siehe „Dokumentation der Stellungnahmen zum Berichtsplan 2.0“ unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Bei dem verwendeten Wirkstoff, der von den Autoren fälschlicherweise als „EGb 761“ beschrieben wurde, handelte es sich um ein in Deutschland nicht zugelassenes Supplement.

Tabelle 4: Studienpool

Studie	Zugeordnete Referenz	Quelle	In Nutzenbewertung
DIGGER 2007	McCarney et al. BMC Medical Research Methodology 2007; 7: 30 [63]	ELR	Ja
	McCarney et al. Unveröffentlichtes Manuskript [54]	Autoren-anfrage	
	McCarney et al. Int J Geriatr Psychiatry 2008; epub [55]	Handsuche	
Kanowski 1996	Kanowski et al. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 47-56 [64]	ELR	Ja
	Hörr und Kieser. Fortschr Med 1998; 116: 39-40 [65]	ELR	
	Kanowski und Hörr. Pharmacopsychiatry 2003; 36: 297-303 [66]	ELR	
Le Bars 1997	Le Bars et al. JAMA 1997; 278: 1327-1332 [67]	ELR	Ja
	Le Bars et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11: 230-237 [68]	ELR	
	Le Bars et al. Neuropsychobiology 2002; 45: 19-26 [69]	ELR	
Mazza 2006	Mazza et al. Eur J Neurol 2006; 13: 981-985 [70]	ELR	Nein
Napryeyenko 2007	Napryeyenko et al. Drug Research 2007; 57: 4-11 [71]	Anhörung/ ELR	Ja
	Napryeyenko et al. Unveröffentlichtes Manuskript [56]	Hersteller	
	Scripnikov et al. Wien Med Wochenschr 2007; 157: 295-300 [72]	ELR	
	Studienbericht [57]	Hersteller	
Schneider 2005	Schneider et al. Curr Alzheimer Res 2005; 2: 541-551 [73]	ELR	Ja
Schwabe 2008	Studienbericht [62]	Anhörung/ Hersteller	Ja
Van Dongen 2000	Van Dongen et al. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1183-1194 [74]	ELR	Nein
	Van Dongen et al. J Clin Epidemiol 2003; 56: 367-376 [75]	ELR	
Yancheva 2006	Yancheva et al. Unveröffentlichtes Manuskript [60]	Hersteller	Ja
	Studienzusammenfassung [59]	Hersteller	
ELR = Elektronische Literaturrecherche			

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen 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 Abschlussbericht eingeschlossenen 7 Studien dargestellt.

Alle Studien waren als randomisiert und doppelblind, im Parallelgruppendesign durchgeführt beschrieben und wurden bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz in einem ambulanten Setting durchgeführt. 6 Studien untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit des standardisierten Extraktes EGb 761 im Vergleich zu Placebo. Die Studie Yancheva 2006 untersuchte Ginkgo biloba im Vergleich zu Donepezil (10 mg) sowie zur Kombination aus Ginkgo biloba und Donepezil. Schneider 2005 war mit 2 verschiedenen Dosisstufen des Extraktes EGb 761 (120 mg und 240 mg) ebenfalls 3-armig. Bei DIGGER 2007 erfolgte die Randomisierung in 4 Studiengruppen. Neben der Aufteilung in eine Placebo- und eine Verumgruppe wurde auch noch die Intensität des Follow-up als Faktor verwendet. Bei beiden Studiengruppen (Placebo und Ginkgo biloba) wurden die Patienten in eine intensive und eine weniger intensive Follow-up-Gruppe aufgeteilt. Diese zusätzliche Gruppeneinteilung sollte Aufschluss über einen möglichen Hawthorne-Effekt liefern. Unter dem Hawthorne-Effekt wird der Effekt einer Intervention auf die Teilnehmer einer Studie verstanden, der ausschließlich dadurch zustande kommt, dass die Probanden an einer Studie teilnehmen. Nichtsdestotrotz wurde in dem vorliegenden Abschlussbericht nur die Einteilung in Placebo- und Verumgruppe als Grundlage für die Darstellung der Ergebnisse verwendet und die Publikation der Studie DIGGER 2007, die sich alleinig mit dem Hawthorne-Effekt beschäftigt [63], nicht für die Extraktion von Daten für die Nutzenbewertung herangezogen. Für einige Zielgrößen wurde a priori geplant, diese nur für die Patientengruppe mit einem intensiven Follow-up zu erheben, sodass einige Ergebnisse nur für diese Subgruppe vorhanden waren. Alle Studien waren multizentrisch angelegt, mit 4 bis 44 Zentren pro Studie. In der Studie DIGGER 2007 wurde beschrieben, dass 119 Zentren (insgesamt 388 Hausärzte) ihre Einwilligung zur Teilnahme gegeben hatten. Auf Anfrage wurde von den Studienautoren zusätzlich mitgeteilt, dass 97 Hausärzte tatsächlich Patienten rekrutiert hatten. Die Anzahl der tatsächlich teilnehmenden Zentren blieb allerdings unklar. 2 der Studien wurden in den USA durchgeführt (Le Bars 1997, Schneider 2005), 2 in der Ukraine (Napryeyenko 2007, Schwabe 2008), eine in Deutschland (Kanowski 1996), eine in Großbritannien (DIGGER 2007) und eine in Bulgarien (Yancheva 2006).

Mit Ausnahme der Studie DIGGER 2007 erfolgte in allen Studien eine Run-in-Phase, die zwischen 2 und 4 Wochen variierte und während derer entweder ein Placebo oder keine Medikation verabreicht wurde. Bei Kanowski 1996 kann implizit vermutet werden, dass zumindest ein Teil der Patienten bereits in der Placebophase als Responder auffiel und nicht

randomisiert wurde, 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 der Studie Schwabe 2008 1-mal täglich, in 5 Studien 2-mal täglich und in der Studie Le Bars 1997 erfolgte diese 3-mal täglich. Ebenfalls unterschiedlich waren die Zeithorizonte mit einer Behandlungsdauer von 22 Wochen (Napryeyenko 2007, Yancheva 2006) bis 52 Wochen (Le Bars 1997). Die Dosierung der aktiven Medikation Donepezil in der Studie Yancheva 2006 betrug 10 mg pro Tag.

Die Studie Yancheva 2006 war aufgrund des explorativen Designs, das sich z. B. in einer fehlenden Fallzahlplanung und Definition von primären Zielkriterien zeigt, und des aktiven Vergleichs mit Donepezil oder einer Kombination aus Ginkgo biloba und Donepezil nicht vergleichbar mit den übrigen 5 eingeschlossenen Studien. Die Ergebnisse dieser Studie werden daher in Abschnitt 5.3.13 getrennt dargestellt.

In 6 Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) wurde die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit als primäre Zielgröße für die Bewertung der Wirksamkeit definiert. In 3 Studien wurde der klinische Gesamteindruck (nach Einschätzung des Arztes) als weitere primäre Zielgröße festgelegt (Kanowski 1996, Le Bars 1997, Schneider 2005), in den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 war dies eine sekundäre Zielgröße. Lediglich in der Studie DIGGER 2007 wurde die Lebensqualität der Patienten als primäre Zielgröße erfasst. Die Studie Schwabe 2008 erfasste diese als sekundäre Zielgröße, in den übrigen Studien wurde die Lebensqualität der Patienten nicht erhoben. In den 2 älteren Studien (Kanowski 1996 und Le Bars 1997) waren zudem die alltagspraktischen Fähigkeiten der Patienten eine primäre Zielgröße, in den 4 anderen Studien (DIGGER 2007, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) waren sie ein sekundäres Zielkriterium. In der Studie Schwabe 2008 wurden zudem psychopathologische Symptome als primäre Zielgröße erhoben, in 4 Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Napryeyenko 2007 und Schneider 2005) wurden psychopathologische Symptome oder Depression als sekundäre Zielgrößen untersucht. In der Studie Yancheva 2006 wurden aufgrund des explorativen Studiendesigns keine primären oder sekundären Zielgrößen definiert. Es wurden allerdings Zielgrößen zur Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit, des klinischen Gesamteindruckes, der alltagspraktischen Fähigkeiten und der psychopathologischen Symptome beschrieben. Die Studien verwendeten unterschiedliche Skalen zur Erfassung der einzelnen Zielgrößen (Tabelle 5). In den Studien DIGGER 2007, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 wurde die Lebensqualität bzw. der emotionale Stress der betreuenden Angehörigen erfasst. Zusätzlich erfasste die Studie DIGGER 2007 den Betreuungsaufwand durch eine betreuende Person.

In den Studien Schneider 2005 und Yancheva 2006 wurden nur Patienten mit Alzheimer Demenz betrachtet. Die 4 anderen Studien schlossen sowohl Patienten mit Alzheimer als auch mit vaskulärer Demenz oder Mischformen nach Kriterien des DSM, der ICD-10, der NINCDS-ADRDA bzw. des NINDS-AIREN ein. Die Population der Patienten mit Alzheimer Demenz wurde in 4 Studien (Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) jedoch in Subgruppenanalysen untersucht und deren Ergebnisse wurden getrennt dargestellt.<sup>1</sup> Sofern es möglich war, wurden die Ergebnisse im vorliegenden Bericht immer für Alzheimer Demenz-Patienten dargestellt; bei Angaben, die sich auf die gesamte Studienpopulation bezogen, wurde dies kenntlich gemacht. Bei der Studie DIGGER 2007 basierte die Rekrutierung der Patienten auf einem etwas pragmatischeren Ansatz. So wurden Demenz-Patienten mit einer entsprechenden klinischen Diagnose durch den Hausarzt eingeschlossen und erst nachfolgend anhand der DSM-IV-Kriterien klassifiziert. Eine Subgruppenanalyse für Patienten mit Alzheimer Demenz lag nicht vor, da aber der Anteil der Alzheimer-Patienten bei 84 % lag, wurden die Ergebnisse aller Patienten für den vorliegenden Bericht verwendet. Die Schweregradeinteilung der Demenz erfolgte in den Studien u. a. über die MMSE- oder die SKT-Skala. Allerdings wurden die Scoregrenzen für den Einschluss der Patienten jeweils etwas unterschiedlich gewählt (Tabelle 6).

Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien ließen sich mit Einschränkungen vor allem bezüglich der begleitenden Psychopathologie feststellen. Die beiden ältesten Studien (Kanowski 1996 und Le Bars 1997) ähneln sich diesbezüglich sehr, indem neuropsychiatrische Begleiterkrankungen, nicht aber die Alzheimer Demenz begleitende psychopathologische Symptome ausgeschlossen wurden. Bei Schneider 2005 war der Ausschluss von Patienten mit psychopathologischen Begleiterkrankungen und wohl auch Begleitsymptomen noch restriktiver, da die Einnahme von jeglichen Psychopharmaka bereits 3 Monate vor Einschluss in die Studie beendet sein musste. Die Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 setzten dagegen das Vorhandensein von psychopathologischen Begleitsymptomen für die Teilnahme an der Studie voraus. Das NPI, ein Instrument zur Erfassung dieser Symptome, musste mindestens einen Gesamtwert von 5 aufweisen. Patienten mit schweren Depressionen wurden allerdings ausgeschlossen. Bei DIGGER 2007 fanden sich aufgrund des pragmatischen Ansatzes bereits bei den Ein- und Ausschlusskriterien keine Einschränkungen bezüglich der psychopathologischen Begleiterkrankungen. Obwohl die beschriebenen Unterschiede der Ein- und Ausschlusskriterien auch Unterschiede in den Studienpopulationen erwarten lassen, konnten diese nicht ausreichend genau quantitativ bestimmt werden. Nur in 3 Studien (DIGGER 2007, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) wurde ein generisches Instrument für die Erfassung verschiedener psychopathologischer Symptome eingesetzt. Hierbei lag bei den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 eine größere Symptomatik vor (Mittelwerte auf dem NPI 16–20 Punkte) als bei der Studie

---

<sup>1</sup> Bei Napryeyenko wurde die Subgruppenanalyse in einem bislang unveröffentlichten Manuskript im Rahmen der Anhörung zur Verfügung gestellt, siehe hierzu auch Abschnitt 5.4. Bei Schwabe 2008 wurden die Daten zu unerwünschten Ereignissen nicht für die Subgruppe Alzheimer Demenz-Patienten separat dargestellt.

DIGGER 2007 (Median NPI 9–11 Punkte). Insgesamt 3 Studien erfassten Symptome einer Depression anhand von 2 unterschiedlichen Instrumenten (HAMD bei Napryeyenko 2007 und Schneider 2005 sowie MADRS bei Kanowski 1996). Für die Studien Napryeyenko 2007 und Schneider 2005 sowie mit Einschränkung auch für Kanowski 1996 war ein Unterschied zwischen den Studienpopulationen somit hinsichtlich Depressionen quantifizierbar. Hierbei liegen die Patienten der Studie Schneider 2005 mit einem Mittelwert der HAMD von 3 Punkten im asymptomatischen Bereich, die Patienten der Studie Napryeyenko 2007 liegen mit einem Mittelwert von 12 in dem Bereich einer leichten Depressionssymptomatik. Eine vergleichbare leichte Depressionssymptomatik kann bei den Patienten der Studie Kanowski 1996 beobachtet werden, der Mittelwert der MADRS beträgt hier 16 Punkte [76].

In allen Studien – mit Ausnahme der Studie DIGGER 2007 – wurden darüber hinaus Patienten mit schwerwiegenden somatischen, nicht psychiatrischen Komorbiditäten ausgeschlossen, ebenso Patienten, die Arzneimittel einnahmen, die einen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben können.

Bei der Studie DIGGER 2007 war die Einnahme von Cholinesterasehemmern erlaubt, wenn diese bereits seit mindestens 2 Monaten vor Studienbeginn eingenommen wurden. Ein Neubeginn der Einnahme war ein Ausschlussgrund. Auch die vorherige Einnahme von ginkgohaltigen Präparaten bis zu 2 Wochen vor Studienbeginn war erlaubt. Bei den Endpunkten „kognitive Fähigkeiten“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ finden sich separate Auswertungen für Patienten, die keine Cholinesterasehemmer während der Studie und keine ginkgohaltigen Präparate vor Studienbeginn genommen haben.

Die betrachteten Patientenzahlen (Patienten mit Alzheimer Demenz) pro Studie lagen zwischen 96 und 513, insgesamt wurden die Ergebnisse von 1717 Patienten mit Alzheimer Demenz berichtet.<sup>2</sup> Das mittlere Alter in den einzelnen Gruppen variierte zwischen 64 (Napryeyenko 2007, Placebogruppe, Einschlussalter  $\geq 50$ ) und 80 (DIGGER 2007, Placebogruppe, Einschlussalter  $\geq 55$ ) Jahren und unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen innerhalb der einzelnen Studien (Tabelle 7). Bei DIGGER 2007, Le Bars 1997 und Schneider 2005 wurden etwas mehr Frauen als Männer eingeschlossen, bei Kanowski 1996, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 überwogen die Frauen mit circa 70 % jedoch deutlich. In der Studie Yancheva 2006 war in der Donepezilgruppe der Anteil der Frauen deutlich höher als in den anderen 2 Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert: 0,04), wurde aber mittels einer ANCOVA-Auswertung berücksichtigt. Bei DIGGER 2007 lagen bezüglich folgender Faktoren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Baseline vor: „Mittelwert der ADAS-cog“, „Ginkgoeinnahme“,

---

<sup>2</sup> In diese Zahl flossen nur die tatsächlichen Alzheimer-Patienten der Studie DIGGER 2007 ein. In den Tabellen werden allerdings die Ergebnisse für alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten berichtet; hierbei handelt es sich um zusätzlich insgesamt 28 Patienten mit einer vaskulären Demenz.

„NSAID-Einnahme“ und „medianer Wert des Multiple Deprivation Score“<sup>3</sup>. In der statistischen Auswertung wurde für diese Faktoren mittels einer ANCOVA adjustiert. Zur Bestimmung der kognitiven Beeinträchtigung der eingeschlossenen Alzheimer Demenz-Patienten wurden in den Studien 2 unterschiedliche Messinstrumente, SKT und MMSE, verwendet. Hierdurch wurde eine direkte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen erschwert. Bei Schneider 2005 waren die Patienten mit einem Unterschied von etwa 3 Scorepunkten in der MMSE kognitiv stärker beeinträchtigt als in den beiden Studien Kanowski 1996 und Le Bars 1997. Die Patienten der Studien Napryeyenko 2007, Schwabe 2008 und Yancheva 2006 hatten mit einem Wert von 15,5 bis 17,5 Punkten bei dem SKT eine vergleichbare kognitive Beeinträchtigung. Verglichen mit der Studie Kanowski 1996, die zusätzlich zur MMSE auch den SKT erhoben hatte, zeigten die Patienten der Studien Napryeyenko 2007, Schwabe 2008 und Yancheva 2006 mit einem Unterschied von etwa 5 bis 7 Scorepunkten beim SKT eine wesentlich stärkere kognitive Beeinträchtigung. Die Studie DIGGER 2007 berichtete im Gegensatz zu den anderen Studien den medianen MMSE-Wert gemeinsam mit dem 10. und 90. Perzentil. Die stark links schiefe Verteilung lässt einen Vergleich mit den anderen Studien nicht zu.

---

<sup>3</sup> Der Multiple Deprivation Score wird in Großbritannien landesweit erhoben und umfasst unter anderem die folgenden Domänen: Einkommen, Beschäftigung, gesundheitliche Nachteile und Behinderungen.

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe) [Run-in-Phase]	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Zielkriterien <sup>(a)</sup>
DIGGER 2007	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	24 Wochen [-]	Ginkgo biloba 120 mg = 88 Placebo = 88	Großbritannien (unklar) <sup>(b)</sup>	<b>Kognitive Leistung (ADAS-cog), gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOL-AD)</b> , psychopathologische Symptome (NPI), alltagspraktische Fähigkeiten (GERRI), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (EQ-VAS, NPI-D), Betreuungsaufwand der Angehörigen (ZBI)
Kanowski 1996	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	24 Wochen [4 Wochen, Placebo]	Gesamt = 216 <sup>(c,d)</sup> Ginkgo biloba 240 mg = 106 Placebo = 99 Alzheimer Demenz = 158 <sup>(e)</sup> Ginkgo biloba 240 mg = 79 Placebo = 79	Deutschland (41)	<b>Kognitive Leistung (SKT)<sup>(f)</sup>, klinischer Gesamteindruck (CGIC), alltagspraktische Fähigkeiten (NAB)</b> , Depression (MADRS), unerwünschte Ereignisse
Le Bars 1997	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	52 Wochen [2 Wochen, Placebo]	Gesamt = 327 <sup>(c)</sup> Ginkgo biloba 120 mg = 166 Placebo = 161 Alzheimer Demenz = 251 <sup>(g)</sup> Ginkgo biloba 120 mg = 120 Placebo = 116	USA (6)	<b>Kognitive Leistung (ADAS-cog), klinischer Gesamteindruck (CGIC), alltagspraktische Fähigkeiten (GERRI)</b> , unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe); [Dauer der Run-in-Phase]	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	Relevante Zielkriterien <sup>(a)</sup>
Napryeyenko 2007	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	22 Wochen [bis zu 4 Wochen, keine Medikation]	Gesamt = 400 <sup>(c)</sup> Ginkgo biloba 240 mg = 200 Placebo = 200 Alzheimer Demenz <sup>(h)</sup> = 218 Ginkgo biloba 240 mg = 106 Placebo = 112	Ukraine (16)	<b>Kognitive Leistung (SKT)</b> , klinischer Gesamteindruck (GBS), alltagspraktische Fähigkeiten (GBS-ADL), Depressionen und andere psychopathologische Symptome (HAMD, NPI), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (NPI-D)
Schneider 2005	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	26 Wochen [4 Wochen, keine Medikation]	Ginkgo biloba 120 mg = 169 Ginkgo biloba 240 mg = 170 Placebo = 174	USA (44)	<b>Kognitive Leistung (ADAS-cog)</b> , <b>klinischer Gesamteindruck (CIBIC+ [ADCS-CGIC])</b> , alltagspraktische Fähigkeiten (GERRI), Depression und andere Symptome (HAMD), unerwünschte Ereignisse
Schwabe 2008	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	24 Wochen [bis zu 4 Wochen, keine Medikation]	Gesamt = 410 Ginkgo biloba 240 mg = 206 Placebo = 204 Alzheimer Demenz = 333 Ginkgo biloba 240 mg = 163 Placebo = 170	Ukraine (20)	<b>Kognitive Leistung (SKT)</b> , klinischer Gesamteindruck (ADCS-CGIC), alltagspraktische Fähigkeiten (ADL-IS), <b>psychopathologische Symptome (NPI)</b> , unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität (DEMQOL-PROXY), Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (NPI-D)
Yancheva 2006	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	22 Wochen [bis zu 4 Wochen, keine Medikation]	Ginkgo biloba 240 mg = 31 Donepezil 10 mg = 33 Kombination <sup>(i)</sup> = 32	Bulgarien (4)	Kognitive Leistung (SKT), klinischer Gesamteindruck (GBS), alltagspraktische Fähigkeiten (GBS-ADL), Depression und andere psychopathologische Symptome (HAMD, NPI), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (NPI-D)

(Fortsetzung)

## Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

- a: Patientenrelevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert Fettdruck)
- b: Insgesamt erklärten sich 119 Hausarztpraxen (388 Ärzte) bereit, Patienten zu rekrutieren; die tatsächliche Anzahl der Praxen, die Patienten für die Studie eingeschlossen hatten, wurde nicht erwähnt.
- c: In diese Studie wurden auch Patienten mit vaskulärer Demenz eingeschlossen.
- d: 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 Postbaselinephase ausgeschieden waren.
- e: Die ursprüngliche Anzahl der Alzheimer Demenz-Patienten ist nicht bekannt.
- f: In einer Folgepublikation wurde die ADAS-cog aus dem SKT geschätzt. Diese Schätzwerte wurden jedoch nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
- g: 251 Patienten wurden ursprünglich randomisiert, die Zuordnung in die Behandlungsgruppen ist allerdings unbekannt.
- h: Unter AD wird hier die wahrscheinliche AD, aber auch die mögliche AD (AD mit einer vaskulären Komponente) verstanden.
- i: Die Kombination besteht aus Ginkgo biloba 240 mg und Donepezil 10 mg.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
DIGGER 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinische Diagnose: Demenz<sup>(a)</sup></li> <li>▪ MMSE: 12-26</li> <li>▪ Ausreichende englische Sprachkenntnisse</li> <li>▪ Anwesenheit eines pflegenden Angehörigen</li> <li>▪ Alter <math>\geq 55</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einnahme von ginkgohaltigen Präparaten während der letzten 2 Wochen vor der Baselineerhebung</li> <li>▪ Beginn der Einnahme eines Cholinesterasehemmers 2 Monate vor der Baselineerhebung oder während der Follow-up-Zeit</li> <li>▪ Gleichzeitige Warfarin-Einnahme</li> <li>▪ Bekannte Blutungsstörungen</li> </ul>
Kanowski 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer oder vaskuläre Demenz (Diagnose nach DSM-III-R)</li> <li>▪ MMSE: 13-25</li> <li>▪ SKT: 6-18</li> <li>▪ CT und / oder Rosen-Score</li> <li>▪ Alter &gt; 55 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Andere neuropsychiatrische Erkrankung</li> <li>▪ Schwere kardiovaskuläre oder chronische pulmonale Erkrankungen, Leber-, Nierenfunktionsstörungen, gastrointestinale Störungen mit Beeinträchtigung der Absorption, Hyper-/Dehydration, Hyper-/Hypotonie</li> <li>▪ Nicht ausgeglichene Seh-, Hörminderung (Unverständnis der Instruktionen)</li> <li>▪ Komedikation: Psychopharmaka (kurz- und mittellangwirksame Schlafmittel gestattet), Antidementiva, zentral wirksame Antihypertensiva, Reserpin</li> <li>▪ Alkohol-, Arzneimittel-, Drogenmissbrauch</li> </ul>
Le Bars 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer oder vaskuläre Demenz (Diagnose nach DSM-III-R und ICD-10)</li> <li>▪ MMSE: 9-26</li> <li>▪ GDS: 3-6</li> <li>▪ Alter &gt; 45 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Andere neuropsychiatrische Erkrankungen</li> <li>▪ Kardiale Erkrankungen, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Leber-, Nierenfunktionsstörungen</li> <li>▪ Komedikation mit Einfluss auf die kognitive Funktion</li> <li>▪ Durch CT oder MRT festgestellte Gehirnläsion oder intrakranielle Blutung</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Napryeyenko 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer Demenz (Diagnose nach NINCDS-ADRDA für mögliche und wahrscheinliche AD); wahrscheinliche vaskuläre Demenz (Diagnose nach NINDS/AIREN)</li> <li>▪ CT oder MRT</li> <li>▪ TE4D <math>\leq</math> 35; SKT: 9-23<sup>(b)</sup></li> <li>▪ NPI <math>\geq</math> 5 (mind. 1 Item Score <math>\geq</math> 3 [nicht Wahnvorstellungen oder Halluzinationen])</li> <li>▪ HAMD <math>&lt;</math> 20</li> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 50 Jahre</li> <li>▪ CDT <math>&lt;</math> 6</li> <li>▪ Anwesenheit eines pflegenden Angehörigen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demenz anderer Ursachen</li> <li>▪ Andere psychiatrische oder neurologische Störung</li> <li>▪ Schwere kardiovaskuläre, renale, gastrointestinale oder hepatische Erkrankung, Diabetes mellitus, Anämie, Schilddrüsendysfunktion, aktive Tumorerkrankung, HIV, Lues</li> <li>▪ Komedikation: andere Antidementiva, Antiparkinsonmittel, Cholin- oder Anticholinergika, kognitive Stimulanzien, Antikoagulanzen (Absetzen 8 Wochen vor Einschluss erforderlich), ginkgohaltige Supplemente</li> <li>▪ Schwere Depression, bestehend oder vor kurzer Zeit</li> </ul>
Schneider 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer Demenz (Diagnose nach DSM-IV, wahrscheinliche AD nach NINCDS-ADRDA)</li> <li>▪ MMSE: 10-24<sup>(c)</sup></li> <li>▪ Symptomatik <math>\geq</math> 6 Monate</li> <li>▪ Hachinski-Score (modifiziert) <math>&lt;</math> 4</li> <li>▪ CT oder MRT</li> <li>▪ Alter <math>&gt;</math> 60 Jahre</li> <li>▪ Anwesenheit eines pflegenden Angehörigen</li> <li>▪</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Andere neuropsychiatrische Erkrankungen (schwere Depression HAMD <math>&gt;</math> 15 oder Score <math>&gt;</math> 2 beim Item „Depressive Stimmung“) oder Demenz anderer Ursache oder Störungen des zentralen Nervensystems</li> <li>▪ Schwere, nicht kompensierte kardiale Erkrankungen, nicht ausreichend kontrollierter insulinabhängiger Diabetes mellitus, Leber-, Nierenfunktionsstörungen, aktive Tumorerkrankung, Vitamin-B12- oder Folsäuremangel, Schilddrüsenfunktionsstörung, gastrointestinale Störungen mit Beeinträchtigung der Absorption oder Magengeschwür</li> <li>▪ Nicht ausgeglichene Seh-, Hörminderung</li> <li>▪ Komedikationen: Antipsychotika, Antidepressiva, Anxiolytika, Sedativa, Hypnotika (Absetzen 3 Monate vor Einschluss erforderlich), Antidementiva und andere kognitionsfördernde Mittel (Absetzen 6 Wochen vor Einschluss erforderlich), Anticholinergika (Absetzen 4 Wochen vor Einschluss erforderlich)</li> <li>▪ NSAID nicht in stabiler Dosis über die letzten 6 Monate eingenommen</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Schwabe 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer Demenz (Diagnose nach NINCDS-ADRDA für mögliche und wahrscheinliche AD); wahrscheinliche vaskuläre Demenz (Diagnose nach NINDS/AIREN)</li> <li>▪ CT</li> <li>▪ TE4D ≤ 35; SKT: 9-23<sup>(b)</sup></li> <li>▪ CDT &lt; 6</li> <li>▪ HAMD &lt; 20 und Item 1 ≤ 3</li> <li>▪ Alter ≥ 50 Jahre</li> <li>▪ NPI ≥ 5 (mind. 1 Item Score ≥ 3 [nicht Wahnvorstellungen oder Halluzinationen])</li> <li>▪ Anwesenheit eines pflegenden Angehörigen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demenz anderer Ursache</li> <li>▪ Andere psychiatrische oder neurologische Störung</li> <li>▪ Schwere kardiovaskuläre, renale, gastrointestinale oder hepatische Erkrankung, Diabetes mellitus, Anämie, Schilddrüsendysfunktion, aktive Tumorerkrankung, HIV, Lues, Vitamin-B12-Mangel</li> <li>▪ Komedikation: andere Antidementiva, Antiparkinsonmittel, Cholin- oder Anticholinergika, kognitive Stimulanzien, Antikoagulanzen, Opioide, Nootropika, ginkgohaltige Supplemente</li> <li>▪ Schwere Depression, bestehend oder vor kurzer Zeit</li> <li>▪ Hospitalisierung des Patienten vor der Behandlung (Pflegeeinrichtungen sind akzeptabel, solange der Patient nicht bettlägerig ist und ein betreuender Angehöriger vorhanden ist, der mind. 4 Tage pro Woche anwesend ist)</li> <li>▪ Nicht ausgeglichene Seh-, Hörminderung</li> <li>▪ Alkohol-, Arzneimittel-, Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 5 Jahre</li> <li>▪ Schlaganfall innerhalb der vorangegangenen 3 Monate</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yancheva 2006</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alzheimer Demenz (Diagnose nach NINCDS-ADRDA für wahrscheinliche AD)</li> <li>▪ Symptomatik ≥ 6 Monate</li> <li>▪ TE4D ≤ 35</li> <li>▪ Uhrenzeichentest nach Sunderland &lt; 6</li> <li>▪ SKT: 9-23<sup>(b)</sup></li> <li>▪ HAMD &lt; 20</li> <li>▪ NPI ≥ 5; 1 Item ≥ 3</li> <li>▪ CT oder MRT</li> <li>▪ Alter ≥ 50</li> <li>▪ Anwesenheit eines pflegenden Angehörigen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Demenz anderer Ursache</li> <li>▪ Andere neuropsychiatrische Erkrankungen oder Vorerkrankungen</li> <li>▪ Komedikation: andere Antidementiva, Antiparkinsonmittel, Cholin- oder Anticholinergika, Antikoagulanzen (Absetzen 8 Wochen vor Einschluss erforderlich)</li> <li>▪ Schwere somatische, sensorische oder motorische sowie gastrointestinale Erkrankungen</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien

- a: Patienten wurden nach Einschluss gemäß DSM-IV-Kriterien subklassifiziert
- b: Laut Napryeyenko 2007 entspricht dies etwa einem MMSE-Wert von 14-25 oder einem ADAS-cog-Wert von 17-35.
- c: Nur ein Drittel der Patienten pro Zentrum durfte MMSE  $\geq$  20 haben.

Tabelle 7: Charakteristika der Studienpopulation

Studie Gruppe (N)	Alter (Jahre) <sup>(a)</sup>	Geschlecht w (%)	MMSE <sup>(a)</sup>	SKT <sup>(a)</sup>	NPI <sup>(a)</sup>	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
DIGGER 2007 Ginkgo (88)	79,3 (7,8)	51 (58,0)	23,0 (16,9; 26,0) <sup>(b)</sup>	n. g.	11,0 (0,0; 28,5) <sup>(b,c)</sup>	Unterschiede in Baselinewerten: -ADAS-cog -vorige / zurückliegende Einnahme von Ginkgo -NSAID-Einnahme -medianer Wert des Multiple Deprivation Score	Ginkgo: 25 (28,4) Placebo: 20 (22,7) Gründe genannt
Placebo (88)	79,7 (7,5)	56 (63,6)	22,0 (13,0; 25,1) <sup>(b)</sup>		9,0 (0,0; 29,2) <sup>(b,c)</sup>		
Kanowski 1996 Ginkgo (79)	72 (10,0)	56 (70,9) <sup>(d)</sup>	21,5 (2,3)	10,3 (3,1)		-	Insgesamt: 32 (14,8) <sup>(e,f)</sup> Gründe genannt, jedoch nicht nach Gruppen getrennt
Placebo (79)	72 (10,0)	58 (73,4) <sup>(d)</sup>	21,6 (2,7)	10,9 (3,3)			
Le Bars 1997 Ginkgo (120)	68 (10,0)	65 (54,2) <sup>(d)</sup>	21,1 (5,9)	n. g.		-	Ginkgo: 88 (53,0) <sup>(e,g)</sup> Placebo: 102 (63,4) <sup>(e,g)</sup> Gründe genannt
Placebo (116)	68 (11,0)	72 (62,1) <sup>(d)</sup>	21,3 (5,6)				
Napryeyenko 2007 Ginkgo (104)	66 (8,0)	70 (67,3)	n. g.	16,4 (3,8)	19,6 (8,4)	-	Ginkgo: 2 (1,9) Placebo: 4 (3,6) Gründe genannt
Placebo (110)	64 (8,0)	78 (70,9)		15,8 (3,8)	20,1 (8,6)		
Schneider 2005 <sup>(h)</sup> Ginkgo 120 mg (169)	78,6 (7,0)	84 (49,7)	18,2 (4,1)	n. g.		-	Ginkgo 120 mg: 34 (20,1) Ginkgo 240 mg: 30 (17,6) Placebo: 39 (22,4) Gründe genannt
Ginkgo 240 mg (170)	78,1 (7,0)	96 (56,5)	17,9 (4,0)				
Placebo (174)	77,5 (7,4)	90 (51,7)	18,2 (4,1)				

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakteristika der Studienpopulation

Studie Gruppe (N)	Alter (Jahre) <sup>(a)</sup>	Geschlecht w (%)	MMSE <sup>(a)</sup>	SKT <sup>(a)</sup>	NPI <sup>(a)</sup>	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
Schwabe 2008 <sup>(e)</sup>							Ginkgo: 16 (7,8)
Ginkgo (202)	65 (10)	139 (68,8)	n. g.	16,7 (3,9)	16,7 (3,9)		Placebo: 12 (5,9)
Placebo (202)	65 (9)	133 (65,8)		17,2 (3,7)	17,2 (3,7)		Gründe genannt
Yancheva 2006							
Ginkgo (31)	69,0 (8,0)	17 (54,8)	n. g.	15,7 (4,7)		Der Anteil an Frauen war in der Donepezilgruppe wesentlich größer (p = 0,04, zweiseitiger Chi-Quadrat-Test)	Ginkgo: 1 (3,2)
Donepezil (32)	66,0 (8,0)	27 (84,4)		17,4 (4,2)			Donepezil: 4 (12,1)
Kombination (31) <sup>(i)</sup>	68,0 (9,0)	21 (67,7)		17,4 (4,4)			Kombination: 3 (9,4)
<p>n. g. = nicht genannt</p> <p>a: Mittelwert (Standardabweichung), soweit nicht anders spezifiziert</p> <p>b: Median (10. und 90. Perzentil)</p> <p>c: Angaben beziehen sich nur auf die Patienten der intensiven Follow-up-Gruppe</p> <p>d: Angaben selbst berechnet, in Publikation auf ganze Zahl gerundet</p> <p>e: Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation (Patienten mit Alzheimer Demenz und mit Demenz anderer Ursachen)</p> <p>f: Angaben aufgrund von zusätzlichen Informationen des Herstellers im Rahmen des Anhörungsverfahrens verändert, siehe Abschnitt 5.4</p> <p>g: Angaben beziehen sich auf die Studiendauer von 52 Wochen</p> <p>h: Obwohl ein Alter <math>\geq 60</math> Jahre als Einschlusskriterium definiert war, wurde bei den Baselinedaten der eingeschlossenen Patienten in der Publikation eine Spannweite von 56 bis 98 Jahren für das Alter angegeben. Wie viele Patienten tatsächlich jünger als 60 Jahre waren, geht aus der Publikation nicht hervor und bleibt unklar.</p> <p>i: Kombination besteht aus Ginkgo biloba 240 mg und Donepezil 10 mg</p>							



### 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Tabelle 8 fasst die Informationen zur Studien- bzw. Publikationsqualität der 7 eingeschlossenen Studien zusammen, die die Grundlage für die abschließende Qualitätsbewertung bzw. Einschätzung der Ergebnissicherheit bildeten. In der Gesamtbeurteilung waren bei der Studie Schneider 2005 keine, bei den übrigen 6 Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997<sup>4</sup>, Napryeyenko 2007, Schwabe 2008 und Yancheva 2006) leichte Mängel festzustellen.

In 6 der 7 Studien wurde berichtet, dass der Randomisierungscode anhand eines validierten Computerprogramms erstellt worden war; bei Le Bars 1997 fand sich dazu keine genaue Angabe. In allen in den Bericht eingeschlossenen Studien wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt mit einer Blocklänge von 2 (DIGGER 2007)<sup>5</sup>, 4 (Kanowski 1996, Napryeyenko 2007, Schwabe 2008), 6 (Schneider 2005, Yancheva 2006) bzw. 10 (Le Bars 1997). Bei DIGGER 2007 wurde bei der Randomisierung neben der Medikation auch die Art des Follow-up berücksichtigt (intensiv vs. weniger intensiv). Die Randomisierung wurde in allen Studien ausführlich beschrieben und war zentral organisiert, wobei bei 5 Studien der Hersteller des Verums, bei Le Bars 1997 ein anderes Unternehmen und bei DIGGER 2007 die Untersucher selber diese durchführten. Die Verdeckung der Zuordnung erschien in allen Studien gewährleistet.

Alle Studien waren als doppelblind bezeichnet. In 6 Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) 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 der Studie Yancheva 2006 wurde die Doppeldummy-Technik angewandt, um die Verblindung beim Vergleich von Ginkgo biloba mit Donepezil zu gewährleisten; es fanden sich keine expliziten Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber. Eine Entblindung ist theoretisch möglich, da die Kontrollsubstanz (Donepezil) spezifische Nebenwirkungen hat.

6 Studien definierten primäre und sekundäre Zielgrößen, bei Yancheva 2006 wurden die erhobenen Zielkriterien aufgrund des explorativen Studiendesigns 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 allen Studien nach dem Prinzip des last observation carried forward (LOCF) ersetzt wurden. Bei Yancheva 2006 wurden 3 %, bei Kanowski 1996 5 % und bei Le Bars 1997 6 bis 16 % der randomisierten

---

<sup>4</sup> Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht 1.0 wurden ergänzende Informationen durch den Hersteller zur Verfügung gestellt, die die Beurteilung der Studienqualität beeinflussten. Hierdurch änderte sich die Einschätzung der Qualität der Studie von „grobe Mängel“ zu „leichte Mängel“ (siehe Abschnitt 5.4).

<sup>5</sup> Es bestehen Diskrepanzen zum Studienprotokoll, wo eine Blocklänge von 8 beschrieben wird.

Patienten nicht in die Intention-to-Treat-Analysen nach dem LOCF-Prinzip 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 Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 war die Anzahl der randomisierten Patienten, die nicht in die Intention-to-Treat-Analysen nach dem LOCF-Prinzip einbezogen wurden, mit 1–2 % eher gering. Bei Le Bars 1997 muss somit zumindest teilweise eine relevante Abweichung vom Intention-to-Treat-Prinzip festgestellt werden.<sup>6</sup>

Die statistische Auswertung erfolgte in allen Studien mittels ANOVA / ANCOVA.

Für die Studie Kanowski 1996 war die Berichterstattung hinsichtlich der Abbrecher unzureichend, da eine nach Verum- und Placebogruppe 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 geschätzte niedrigere Abbruchrate als angenommen angegeben. Obwohl der Zeitpunkt für diese Schätzung unklar blieb, ist die tatsächliche Abbruchrate mit 14,8 % niedriger als die vorab in der Fallzahlplanung angenommene Rate von 20 %.<sup>7</sup> Die Studie DIGGER 2007 wurde ursprünglich mit 400 Patienten geplant, aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten wurde allerdings eine erneute Fallzahlplanung vorgenommen. Diese Fallzahlplanung ergab eine bei einer geringeren Power eine notwendige Größe von 200 Patienten. Es wurden dennoch 24 Patienten (12 %) weniger eingeschlossen als geplant. Eine Ursache dafür könnten wiederum die zuvor beschriebenen Rekrutierungsprobleme gewesen sein, genaue Angaben hierzu fehlen allerdings.

Die Studie Le Bars 1997 zeigte eine sehr hohe Abbrecherrate von 50 bis 60 % der gesamten Studienpopulation (vaskuläre und Alzheimer Demenz) nach 52 Wochen, die in der Placebogruppe höher als in der Interventionsgruppe 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 die Zunahme in der CGIC 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 Placebogruppe) aus diesem Grund

---

<sup>6</sup> Die zusätzlichen Informationen zu der Studie Le Bars 1997, die während der Anhörung von dem Hersteller zur Verfügung gestellt wurden, beinhalteten eine weitere Analyse, die auf der „Multiple Imputation“-Technik basierte. Hierbei können auch Patienten mit fehlenden Postbaselinewerten in die Analyse mit einbezogen werden (siehe Abschnitt 5.4). Hierdurch änderte sich die Einschätzung der Qualität der Studie von „grobe Mängel“ zu „leichte Mängel“.

<sup>7</sup> Aufgrund der im Rahmen der Anhörung erhaltenen Informationen wurde die Feststellung aus dem Vorbericht 1.0, dass es mehr Studienabbrecher gab als in der Fallzahlplanung angenommen, korrigiert (siehe Abschnitt 5.4).

ausgeschlossen.<sup>8</sup> Eine Diskrepanz besteht zwischen 2 Publikationen zu dieser Studie [67,68] 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.<sup>9</sup>

In der explorativen Studie Yancheva 2006 wurde keine zu prüfende Hypothese definiert und keine Fallzahlplanung vorgenommen. Die Autoren begründeten dies mit fehlenden direkt vergleichenden Studien und wiesen ausdrücklich darauf hin, dass die Ergebnisse der Studie daher nur als hypothesengenerierend angesehen werden können. Ethisch ist diese Begründung allerdings bedenkenswert. Auch im Rahmen einer explorativen Studie ist die Festlegung der Präzision des Schätzers möglich und für eine sinnvolle Interpretation auch wünschenswert. Des Weiteren war diese Studie zumindest implizit als Nichtunterlegenheitsstudie geplant. Für den direkten Vergleich zwischen Donepezil und Ginkgo biloba gibt es zwar bislang noch keine Studien, aber die Verwendung von indirekten Vergleichen ermöglicht durchaus eine Fallzahlplanung. Bei der statistischen Sicherheit sind für diese Studie somit größere Mängel zu verzeichnen, eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Studien ist erschwert. Bezüglich der Studien- und Publikationsqualität zeigen sich für diese Studie nur leichte Mängel, da die methodische Sicherheit der Studie gewährleistet erscheint (z. B. Verzerrungspotenzial und Bias).

Weiterhin bestanden leichte Inkonsistenzen zwischen dem veröffentlichten Kongressabstract (berichtet über 94 eingeschlossene Patienten) und dem durch den Hersteller im Rahmen des Anhörungsverfahrens zur Verfügung gestellten Manuskript (berichtet über 96 randomisierte und 93 in die ITT-Analyse eingeschlossene Patienten) sowie kleinere Inkonsistenzen bei der Anzahl der in die ITT-Analyse eingeschlossene Patienten in der ebenfalls durch den Hersteller zur Verfügung gestellten Studienkurzfassung (Angaben für die Ginkgogruppe teilweise 30 bzw. 31 Patienten).

---

<sup>8</sup> 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).

<sup>9</sup> Auch hierzu wurden im Rahmen der Anhörung weitere Informationen durch den Hersteller zur Verfügung gestellt, siehe Abschnitt 5.4. Die Diskrepanz erklärt sich durch unterschiedliche Analyseverfahren. Die Ergebnisse aus der Publikation aus dem Jahr 2000, die anhand der LOCF-Methode analysiert wurden, wurden für den vorliegenden Bericht verwendet.

Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierung / Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahlplanung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT-Prinzip	Relevante Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität
DIGGER 2007	(ja/ja) <sup>(a)</sup>	ja	(ja) <sup>(b)</sup>	ja/ja	nein	(nein) <sup>(c)</sup>	leichte Mängel
Kanowski 1996	ja/ja	ja	(ja) <sup>(d)</sup>	(ja)/(ja) <sup>(e)</sup>	(nein) <sup>(f)</sup>	nein	leichte Mängel
Le Bars 1997	ja/ja	ja <sup>(g)</sup>	ja	ja/ja	(nein) <sup>(h)</sup>	(nein) <sup>(h)</sup>	leichte Mängel <sup>(h)</sup>
Napryeyenko 2007	ja/ja	ja <sup>(g)</sup>	ja	ja/ja	(nein) <sup>(i)</sup>	nein	leichte Mängel
Schneider 2005	ja/ja	ja <sup>(g)</sup>	ja	ja/ja	nein	nein	keine erkennbaren Mängel
Schwabe 2008	ja/ja	ja <sup>(g)</sup>	ja	ja/ja	(nein) <sup>(j)</sup>	nein	leichte Mängel
Yancheva 2006	ja/ja	(ja) <sup>(k)</sup>	nicht zutreffend <sup>(l)</sup>	ja/ja	(nein) <sup>(m)</sup>	(nein) <sup>(n)</sup>	leichte Mängel

a: Diskrepanzen bezüglich verwendeter Blocklänge bei der Randomisierung. Im Studienprotokoll war eine Blocklänge von 8 vorgesehen, in der Publikation wird eine Blocklänge von 2 beschrieben.  
b: In die Studie wurden 24 Patienten (12 %) weniger eingeschlossen als ursprünglich geplant.  
c: Geringfügige Inkonsistenzen bei der Anzahl der in der „evaluable data“-Analyse ausgewerteten Patienten  
d: In die Studie wurden 36 Patienten (14 %) weniger eingeschlossen als ursprünglich geplant.  
e: Gesamtzahl der Studienabbrecher und Abbruchgründe (teilweise) berichtet, jedoch nicht nach Gruppen getrennt  
f: 11 von 216 (5 %) randomisierten Patienten in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt.  
g: Die Studie wird als doppelblind beschrieben; es finden sich zwar keine expliziten Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber, eine Entblindung erscheint aber unplausibel.

(Fortsetzung)

## Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

h: Im Rahmen des Anhörungsverfahrens wurden vom Hersteller weitere Informationen zur Verfügung gestellt, die die Einschätzung der Studien- und Publikationsqualität beeinflussten (siehe auch Fußnote 6). Die erhaltenen Informationen sind in Abschnitt 5.4 wiedergegeben.

i: 4 von 218 (2 %) randomisierten Alzheimer Demenz-Patienten bzw. 5 von 400 (1 %) randomisierten Patienten in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt

j: 6 von 410 (1,5 %) randomisierten Patienten in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt.

k: Die Studie wird als doppelblind beschrieben; es finden sich keine expliziten Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber. Eine Entblindung ist theoretisch möglich, da die Kontrollsubstanz (Donepezil) spezifische Nebenwirkungen hat.

l: Die Studie wird als explorativ beschrieben, wobei eine Fallzahlplanung aufgrund fehlender anderer direkt vergleichender Studien als empirische Grundlage für die Fallzahlplanung bzw. Hypothesenformulierung nicht durchgeführt wurde.

m: 3 von 96 (3 %) randomisierten Patienten wurden nicht in der ITT-Analyse berücksichtigt (kein Postbaselinewert), jedoch wurden 4 weitere Patienten ohne Postbaselinewert in der ITT-Analyse berücksichtigt. Bei der Sicherheitsanalyse wurden alle Patienten berücksichtigt.

n: Inkonsistenz zwischen Abstract (berichtet 94 eingeschlossene Patienten) und Manuskript (berichtet 96 randomisierte und 93 in die ITT-Analyse eingeschlossene Patienten). Inkonsistenz bzgl. der Anzahl der in die ITT-Analyse eingeschlossenen Patienten in der Studienkurzfassung (Angaben für die Ginkgogruppe teilweise 30 bzw. 31 Patienten)

### 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Um eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der Studie Yancheva 2006, die einen aktiven Vergleich von Ginkgo biloba versus Donepezil und eine Kombination aus Ginkgo biloba und Donepezil untersucht, gesondert dargestellt (siehe Abschnitt 5.3.13). In den anderen Kapiteln werden die Ergebnisse der übrigen 6 Studien berücksichtigt. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt immer als Differenz zwischen Verum und Placebo (mittlere Differenz zur Baseline der Verumgruppe minus mittlere Differenz zur Baseline der Placebogruppe). Sofern nicht explizit erwähnt, zeigen negative Ergebnisse einen Effekt zugunsten von Ginkgo, positive Ergebnisse einen Effekt zugunsten der Kontrolle.

Da die Dosierung bei einigen Endpunkten einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse hat, wurden bei heterogenen Ergebnissen diese unter Berücksichtigung der verwendeten Dosierung diskutiert. Die Betrachtung der unterschiedlichen Dosierungen war auch a priori als Sensitivitätsanalyse geplant.<sup>10</sup>

#### 5.3.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die alltagspraktischen Fähigkeiten als Zielgröße wurden in allen 6 Studien mittels verschiedener Erhebungsinstrumente erfasst, wobei in 2 Studien (Kanowski 1996, Le Bars 1997) diese als primär definiert waren. Bei Kanowski 1996 wurde die NAB, bei DIGGER 2007, Le Bars 1997 und Schneider 2005 das GERRI eingesetzt. Schneider 2005 verwendete zusätzlich die PDS. Bei Napryeyenko 2007 wurde die Zielgröße anhand der ADL-Subskala der GBS erfasst, Schwabe 2008 verwendete die ADL-IS.

In 5 Studien zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Ginkgo biloba (Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008), in 3 Studien (Le Bars 1997, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) waren diese statistisch signifikant. Bei Le Bars 1997 lag der signifikante Effekt sowohl für den 26-Wochen als auch für den 52-Wochen-Zeitpunkt vor (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 der Publikation 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 (siehe Anhang G), diese sind entsprechend gekennzeichnet. In dieser Intention-to-Treat-Auswertung der Studie Schneider 2005 zeigte sich für die höhere Dosierung ein numerischer Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba; dieser war jedoch nicht statistisch signifikant (p-Wert: 0,07, eigene Berechnung) und konnte in der niedrigen Dosierung nicht bestätigt werden. Hier zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Placebo, der jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant war (p-Wert: 0,29,

---

<sup>10</sup> Aus der Studie Schneider 2005 wurden die 2 Verumgruppen (120 mg und 240 mg) entsprechend der niedrigen beziehungsweise der hohen Dosisgruppe für die Sensitivitätsanalyse zugeordnet.

eigene Berechnung). In Tabelle 9 sind nur die Ergebnisse zum GERRI dargestellt, die zur PDS waren ähnlich. Bei DIGGER 2007 zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Placebo; diese waren allerdings nicht statistisch signifikant und bezogen sich nur auf den Teil der Studienpopulation mit intensivem Follow-up.

Bei der gemeinsamen Betrachtung aller Studien zeigte sich eine erhebliche Heterogenität ( $I^2 = 88,2\%$ ). Aus Abbildung 2 wird ersichtlich, dass diese Heterogenität unter anderem durch qualitativ unterschiedliche Effekte verursacht wird. So zeigte sich bei DIGGER 2007 ein numerischer Vorteil zugunsten der Placebogruppe, während bei Napryeyenko 2007 ein starker Effekt zugunsten der Ginkgogruppe beobachtet wurde. Die verbleibenden Studien zeigen Effekte zugunsten von Ginkgo biloba, deren Stärke zwischen den in diesen beiden Studien beobachteten liegt. Eine mögliche Ursache der Heterogenität liefert die verwendete Dosierung von Ginkgo biloba. Eine getrennte Analyse für die niedrige Dosierung (120 mg) und die hohe Dosierung (240mg) reduziert zwar nicht die Heterogenität in den jeweiligen Gruppen (vergleiche Abbildung 3 und Abbildung 4), allerdings ist diese im Falle der hohen Dosis lediglich quantitativer Art. Die Effektmodifikation durch die Dosierung wird auch durch den Vergleich der Effekte der unterschiedlichen Dosierungen in der dreiarmligen Studie Schneider 2005 bestätigt. Die Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers ist hier nicht möglich, sodass keine Aussage bezüglich der Größe des Effekts auf die Aktivitäten des täglichen Lebens getroffen werden kann.

Neben der Dosierung liefern auch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien eine mögliche Erklärung für die gefundene Heterogenität. Wie in Abschnitt 5.2.1 bereits diskutiert, liegen insbesondere Unterschiede hinsichtlich der begleitenden Psychopathologie vor. Während bei DIGGER 2007 keine Einschränkungen diesbezüglich vorlagen, war das Vorhandensein psychopathologischer Symptome ein notwendiges Kriterium für den Einschluss in die Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008. Unterschiede finden sich auch in den Ein- und Ausschlusskriterien der übrigen 3 Studien. Während Schneider 2005 keine begleitende Psychopathologie zulässt, sind diese Kriterien bei Kanowski 1996 und Le Bars 1997 weniger restriktiv, da psychopathologische Symptome nicht direkt ausgeschlossen wurden. Die daraus möglicherweise resultierenden Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienpopulation stellen einen plausiblen Faktor für die gefundene Heterogenität dar. Da eine Einteilung in unterschiedliche Schweregrade und Symptomprofile nicht eindeutig möglich war (siehe Abschnitt 5.3.12), konnte keine Subgruppenanalyse bezüglich einer begleitenden Psychopathologie erfolgen. Allerdings wurden in 3 Studien (DIGGER 2007, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) Baseline-daten zum NPI berichtet, die zeigen dass die Patienten der Studie DIGGER 2007 deutlich weniger schwer beeinträchtigt waren als die Patienten der übrigen 2 Studien. Bei den Aktivitäten des täglichen Lebens wird deutlich, dass die Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 bei Patienten mit vorhandenen psychopathologischen Symptomen einen deutlichen Effekt zugunsten von Ginkgo biloba zeigten, wohingegen in der Studie DIGGER 2007, in einem Patientenkollektiv mit geringeren psychopathologischen Symptomen, ein numerischer Vorteil für Placebo beobachtet wurde.

Der Effekt von Ginkgo biloba könnte demnach bei Patienten mit einer ausgeprägteren begleitenden Psychopathologie bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens größer sein als bei Patienten mit einer geringen begleitenden Psychopathologie. Dabei ist zu beachten, dass anhand des NPI nicht eindeutig ersichtlich ist, ob eine vermehrte Häufigkeit der erfassten Symptome oder ein erhöhter Schweregrad vorliegt. Eine Effektmodifikation der begleitenden Psychopathologie der Patienten ist somit eine mögliche Erklärung für die gefundene Heterogenität, kann aber aufgrund unzureichender Daten aus den übrigen 3 eingeschlossenen Studien (Kanowski 1996, Le Bars 1997 und Schneider 2005) nicht abschließend bewertet werden.

Bezüglich des Alters kann ein monotoner Trend beobachtet werden, mit größeren Effekten zugunsten von Ginkgo biloba bei jüngeren Patienten. Unterschiede in den Studiensettings stellen einen weiteren potenziellen Faktor für die vorliegende Heterogenität dar. 2 Studien (Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) wurden in der Ukraine, einem osteuropäischen Versorgungskontext, durchgeführt, die übrigen 4 Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997 und Schneider 2005) wurden in westlichen Versorgungskontexten durchgeführt. Allerdings unterscheidet sich DIGGER 2007 diesbezüglich zusätzlich durch die pragmatische, versorgungsnahe Ausrichtung der Studie, wohingegen alle anderen Studien in einem klinischen Setting durchgeführt wurden.

Die Heterogenität der Ergebnisse in den beiden Dosisgruppen wird möglicherweise durch die Unterschiede der Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien verursacht. Dies spiegelt sich auch in den Baselinecharakteristika der eingeschlossenen Patienten wider. Während die Patienten bei Schneider 2005 mit einem Mittelwert der HAMD von 3 Punkten im asymptomatischen Bereich liegen, weisen die Patienten der Studie Napryeyenko 2007 mit einem Mittelwert von 12 eine leichte Depressionssymptomatik auf. Eine vergleichbare leichte Depressionssymptomatik kann bei den Patienten der Studie Kanowski 1996 beobachtet werden; der Mittelwert der MADRS beträgt hier 16 Punkte. Dies relativiert die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien der beiden letztgenannten Studien, erschwert aber eine Interpretation der Effektmodifikation. Eine weitere Effektmodifikation ist aufgrund der Altersunterschiede der eingeschlossenen Patientenpopulationen möglich (siehe dazu Abschnitt 5.3.12). Auch wurden die einzelnen Studien in verschiedenen Ländern durchgeführt. Unterschiede in den Studienpopulationen sind dadurch nicht zweifelsfrei auszuschließen.

Andere Studien- und Patientencharakteristika zeigen keinen erkennbaren modifizierenden Effekt.

Zusammenfassend zeigte DIGGER 2007 eine Tendenz zugunsten von Placebo, die 5 übrigen Studien eine Tendenz zugunsten von Ginkgo biloba, deren Stärke allerdings über die Studien erheblich variierte. Die vorliegenden Studien legen unterschiedliche Effektstärken für verschiedene Patientengruppen nahe. Bei ausschließlicher Betrachtung von Studien, die eine



Dosierung von 240 mg verwenden, finden sich zwar auch Unterschiede in den Effektstärken zwischen den Studien, diese sind allerdings nur noch quantitativer Art. Somit zeigt sich ein Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens. Über die Effektstärke kann keine Aussage getroffen werden. Dieses Ergebnis wird von den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 dominiert, die ein spezielles Patientenkollektiv (Patienten mit einer begleitenden Psychopathologie) im ukrainischen Versorgungskontext betrachteten.

Tabelle 9: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktischen Fähigkeiten)

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
DIGGER 2007 (24 Wo.) <sup>(b)</sup>	Ginkgo 120 mg	GERRI <sup>(c)</sup>	43	n. g.	0,12 (-0,00; 0,24) <sup>(d)</sup>	↘	0,06
	Placebo		45	n. g.			
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	NAB	79	-1,0 (-1,4; -0,5)	-0,6 (-1,3; 0,1)	↗	0,08
	Placebo		79	-0,4 (-0,9; 0,1)			
Le Bars 1997 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	GERRI	104	-0,09 (-0,16; -0,03)	-0,16 (-0,25; -0,06) <sup>(d)</sup>	↗	0,002
	Placebo		101	0,06 (-0,01; 0,14)			
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)	Ginkgo 240 mg	GBS-ADL	104	-1,6 (2,7) <sup>(e)</sup>	-2,4 <sup>(f)</sup> (n. g.)	↗	< 0,01
	Placebo		110	0,8 (2,1) <sup>(e)</sup>			

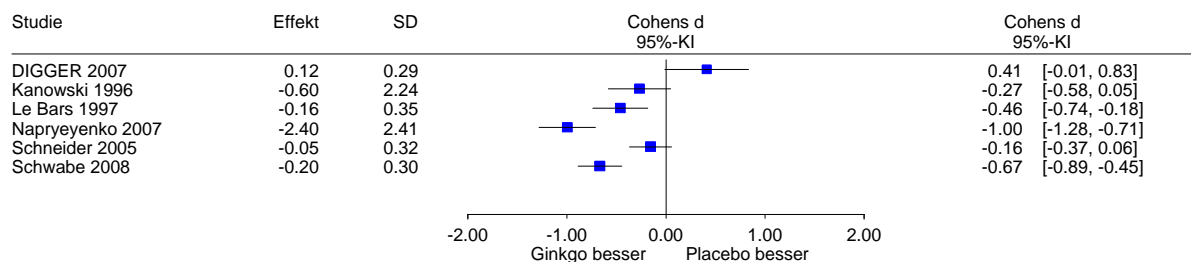
(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (alltagspraktischen Fähigkeiten)

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
Schneider 2005 <sup>(g)</sup> (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	GERRI	169	0,11 (0,36) <sup>(e)</sup>	0,02 <sup>(f)</sup> (n. g.)	↘	0,11 <sup>(h)</sup>
	Ginkgo 240 mg		170	0,04 (0,34) <sup>(e)</sup>	-0,05 <sup>(f)</sup> (n. g.)	↗	
	Placebo		174	0,09 (0,30) <sup>(e)</sup>			
Schwabe 2008 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	ADL-IS	163	-0,2 (0,3) <sup>(e)</sup>	-0,2 <sup>(f)</sup> (n. g.)	↗	< 0,001
	Placebo		170	0,0 (0,3) <sup>(e)</sup>			

n. g. = nicht genannt, Wo. = Wochen, KI = Konfidenzintervall  
*kursiv* = Bei Schneider wurden die ITT Angaben des Herstellers verwendet.  
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.  
a: Zahl der Patienten in Auswertung  
b: Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation (Patienten mit Alzheimer Demenz und mit Demenz anderer Ursachen)  
c: Das GERRI wurde nur für die Patienten aus der intensiven Follow-up-Gruppe zum Baselinezeitpunkt und nach 24 Wochen erhoben.  
d: Vorzeichen entgegen der Publikation geändert  
e: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.  
f: Eigene Berechnung  
g: Durch Anfrage an den Hersteller erhaltene Intention-to-Treat-Analysen wurden verwendet.  
h: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.

Ginkgo, Aktivitäten des täglichen Lebens  
 Endpunkt: NAB, GERRI - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

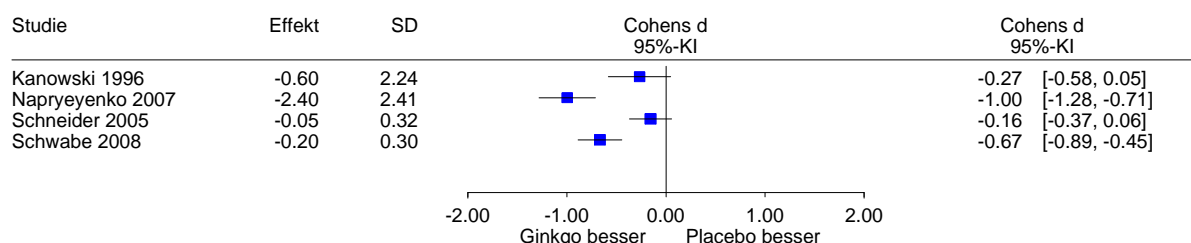


Heterogenität:  $Q=42.37$ ,  $df=5$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=88.2\%$ ,  $\tau^2=0.144$

### Abbildung 2: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens

Bei DIGGER 2007, Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des Standardfehlers (Standard Error, SE), der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurden die Ergebnisse der vom Hersteller zur Verfügung gestellten ITT-Analyse verwendet, es wurde die höchste Dosierung (240 mg) gewählt. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Aktivitäten des täglichen Lebens, Dosierung 240 mg  
 Endpunkt: NAB, GERRI - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

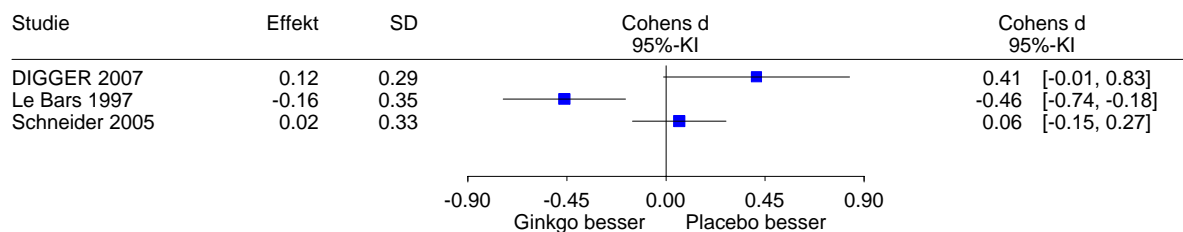


Heterogenität:  $Q=26.11$ ,  $df=3$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=88.5\%$ ,  $\tau^2=0.127$

### Abbildung 3: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, hohe Dosierung

Bei Kanowski 1996 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des Standardfehlers (Standard Error, SE), der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurden die Ergebnisse der vom Hersteller zur Verfügung gestellten ITT-Analyse verwendet. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Aktivitäten des täglichen Lebens, Dosierung 120 mg  
Endpunkt: NAB, GERRI - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität:  $Q=14.05$ ,  $df=2$  ( $p=0.001$ ),  $I^2=85.8\%$ ,  $\tau^2=0.132$

#### Abbildung 4: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, niedrige Dosierung

Bei DIGGER 2007 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des Standardfehlers (Standard Error, SE), der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Schneider 2005 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurden die Ergebnisse der vom Hersteller zur Verfügung gestellten ITT-Analyse verwendet. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

### 5.3.2 Begleitende Psychopathologie

In 5 Studien wurde die begleitende Psychopathologie als sekundäre Zielgröße erfasst: zum einen die generelle Psychopathologie anhand des NPI, zum anderen die Beeinflussung einer begleitenden Depressionssymptomatik anhand der MADRS und der HAMD.

#### *Allgemeine Symptome (NPI)*

In den Studien DIGGER 2007, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 wurde der NPI verwendet (Tabelle 10). DIGGER 2007 zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo, der allerdings nicht statistisch signifikant war und auch nur für die Patientengruppe, die ein intensives Follow-up erhalten hatte, berichtet wurde. Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 dagegen zeigten einen statistisch signifikanten positiven Effekt zugunsten von Ginkgo. Aufgrund der großen Heterogenität ( $I^2 = 97\%$ ) wurde auf die Darstellung eines gepoolten Schätzers verzichtet (Abbildung 5).

Bei der alleinigen Betrachtung der Studien mit einer Dosierung von 240 mg (Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) blieb die große Heterogenität bestehen ( $I^2 = 97,2\%$ ), war aber nur noch von quantitativer Art, da beide Studien einen signifikanten Effekt zugunsten von Ginkgo biloba zeigten (Abbildung 6). Allerdings lässt sich keine Aussage zu der Effektstärke von Ginkgo biloba treffen, da sich die Effekte der Studie Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 sehr deutlich unterschieden. Mögliche Gründe für die große Diskrepanz der Ergebnisse dieser beiden Studien, die im gleichen Setting mit gleichen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt worden waren, ließen sich nicht identifizieren. Diese Diskrepanz in den

Effektstärken ist – neben der Tatsache, dass beide Studien in einem osteuropäischen Versorgungskontext bei Patienten mit psychopathologischen Begleiterkrankungen durchgeführt wurden – der Grund für die eher vorsichtige Interpretation der gefundenen Daten. Obwohl beide Studien einen signifikanten Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba zeigten, wird aufgrund der oben beschriebenen Besonderheiten der Studien für diese Zielgröße nur ein Hinweis auf einen Nutzen attestiert.

Zusammenfassend gibt es in der Hochdosisgruppe (240 mg täglich) einen Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba bei dieser Zielgröße. Für die niedrige Dosierung (120 mg) fanden sich keine Hinweise auf einen Nutzen.

### *Depression*

Die Depressionssymptomatik wurde bei Kanowski 1996 anhand der MADRS, bei Napryeyenko 2007 und Schneider 2005 anhand der HAMD erhoben (Tabelle 11). Bei Kanowski 1996 und Napryeyenko 2007 wurden die Ergebnisse nicht getrennt für die dort betrachteten beiden Patientengruppen (vaskuläre und Alzheimer Demenz) berichtet und bei Kanowski 1996 auch nur für eine Per-Protokoll-Auswertung. Die Daten der 3 Studien sind somit nur eingeschränkt für den vorliegenden Bericht zu interpretieren. Bei Kanowski 1996 fand sich lediglich ein numerischer Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba, es fehlen allerdings Variabilitätsmaße oder ein Signifikanztest, um diesen Effekt einschätzen zu können. 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). Bei Napryeyenko 2007 wurde allerdings ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ginkgo biloba gemessen.

Für die Depression als begleitende Psychopathologie war keine Meta-Analyse möglich, da in den Studien Kanowski 1996 und Schneider 2005 keine Variabilitätsmaße angegeben waren und auch die berichteten Ergebnisse aufgrund der oben genannten Einschränkungen (PP-Auswertungen und nicht getrennte Auswertung für die Gruppe der Alzheimer-Patienten) nur beschränkt kombinierbar waren.

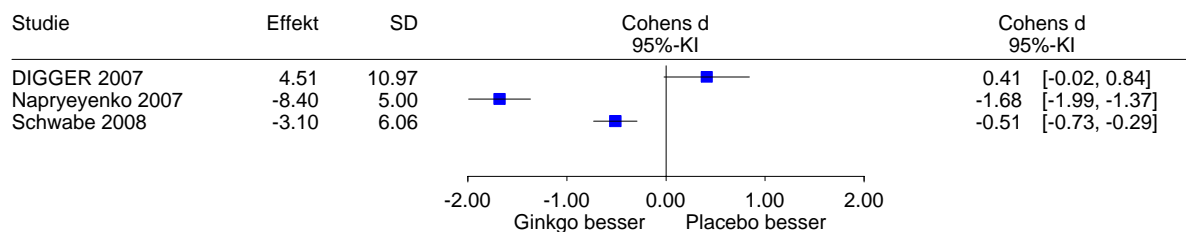
Zum Effekt der Dosierung kann bezüglich dieser Zielgröße keine Aussage getroffen werden, da mit Ausnahme der 3-armigen Studie von Schneider 2005 keine Studie, die Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtete, die niedrige Dosierung von Ginkgo biloba verwendete. Bei Schneider 2005 fand sich in der Hochdosisgruppe ein numerisch kleinerer Effekt als in der Niedrigdosisgruppe. Allerdings fehlen Angaben zur Variabilität der Schätzung.

In allen Studien zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba; allerdings sind die Angaben teilweise unzureichend und zwischen den Studien heterogen, sodass eine abschließende Einschätzung des Nutzens nicht möglich ist. Daher kann nicht von einem eindeutigen Nutzenbeleg für Ginkgo gesprochen werden.

Tabelle 10: Ergebnisse zu begleitender Psychopathologie (NPI)

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
DIGGER 2007 (24 Wo.)	Ginkgo 120 mg	NPI <sup>(b)</sup>	42	n. g.	4,51 (-0,15; 9,18) <sup>(e)</sup>	↘	0,06
	Placebo		43	n. g.			
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)	Ginkgo 240 mg	NPI	104	-6,2 (5,0) <sup>(d)</sup>	-8,4 <sup>(e)</sup> (n. g.)	↗	< 0,01
	Placebo		110	2,2 (5,0) <sup>(d)</sup>			
Schwabe 2008 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	NPI	163	-2,9 (5,9) <sup>(d)</sup>	-3,1 <sup>(e)</sup> (n. g.)	↗	< 0,001
	Placebo		170	0,2 (6,2) <sup>(d)</sup>			
<p>n. g. = nicht genannt, Wo. = Wochen, KI = Konfidenzintervall  Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.  a: Zahl der Patienten in Auswertung  b: Das NPI wurde nur für die Patienten aus der intensiven Follow-up-Gruppe zum Baselinezeitpunkt und nach 24 Wochen erhoben.  c: Vorzeichen entgegen der Publikation geändert  d: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.  e: Eigene Berechnung</p>							

Ginkgo, NPI  
Endpunkt: NPI - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

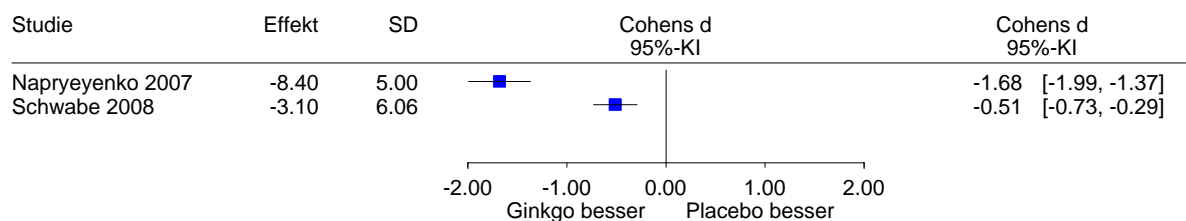


Heterogenität:  $Q=66.39$ ,  $df=2$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=97\%$ ,  $\tau^2=0.799$

### Abbildung 5: Meta-Analyse: Psychopathologische Symptome (NPI)

Bei DIGGER 2007 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, NPI, Dosierung 240 mg  
Endpunkt: NPI - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität:  $Q=36.12$ ,  $df=1$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=97.2\%$ ,  $\tau^2=0.663$

### Abbildung 6: Meta-Analyse: Psychopathologische Symptome (NPI), hohe Dosierung

Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Tabelle 11: Ergebnisse zu begleitender Psychopathologie (Depression)

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	MADRS <sup>(b)</sup>	79	-3,3	-0,8 <sup>(c)</sup> (n. g.)	↗	n. g.
	Placebo		77	-2,5			
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)	Ginkgo 240 mg	HAMD <sup>(b)</sup>	198	-3,3 (2,4) <sup>(d)</sup>	-4,3 (-4,8; -3,8) <sup>(e)</sup>	↗	< 0,001
	Placebo		197	0,9 (2,5) <sup>(d)</sup>			
Schneider 2005 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	HAMD	169	-0,2	-0,6 <sup>(c)</sup> (n. g.)	↗	0,2 <sup>(f)</sup>
	Ginkgo 240 mg		170	0,1	-0,3 <sup>(c)</sup> (n. g.)	↗	
	Placebo		174	0,4			

n. g. = nicht genannt, Wo. = Wochen, KI = Konfidenzintervall  
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.  
a: Zahl der Patienten in Auswertung  
b: Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer-) Demenz.  
c: Eigene Berechnung  
d: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.  
e: Vorzeichen entgegen der Publikation geändert  
f: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.

### 5.3.3 Kognitive Fähigkeiten

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in 6 Studien betrachtet und als (eine von mehreren) primäre Zielgröße definiert. In den Studien Kanowski 1996, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 wurde sie anhand des SKT, in den 3 anderen Studien anhand der ADAS-cog gemessen.

Die Ergebnisse zu den kognitiven Leistungen aus den Studien Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 ähneln denjenigen zu den alltagspraktischen Fähigkeiten: Es zeigten sich Vorteile zugunsten von Ginkgo biloba, die bei dieser Zielgröße für alle 4 Studien statistisch signifikant waren (Tabelle 12). Wiederum entsprach das Ergebnis bei Le Bars 1997 zum Zeitpunkt 52 Wochen dem zum Zeitpunkt 26 Wochen (Daten nicht dargestellt). Das Ergebnis bei DIGGER 2007 zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten von



Placebo, war aber auch, wie bei den alltagspraktischen Fähigkeiten nicht statistisch signifikant. Ebenso ergab sich bei Schneider 2005 eine Verschlechterung der Kognition der Ginkgo-biloba-Gruppe gegenüber Placebo, die nicht statistisch signifikant war.

Aufgrund der erheblichen Heterogenität ( $I^2 = 95,3\%$ ) der in den Studien gefundenen Effekte ist eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse nicht möglich. Aus Abbildung 7 wird ersichtlich, dass die Heterogenität vor allem auf die Studie Napryeyenko 2007 zurückgeht. Der Effekt von Ginkgo biloba auf die kognitiven Fähigkeiten war in dieser Studie wesentlich größer als in den übrigen Studien.

Einen möglichen Grund für die vorliegende Heterogenität stellt die unterschiedliche Zusammensetzung der Studienpopulation dar, die aufgrund der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien vor allem aber bezüglich der begleitenden Psychopathologie mit denen der anderen Studien - mit Ausnahme der Studie Schwabe 2008 - schwer vergleichbar ist. Der Vergleich der Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 zeigt trotz gleich gewählten Studiensettings heterogene Effekte. Allerdings liegen heterogene Ein- und Ausschlusskriterien nicht nur im Vergleich dieser beiden Studien zu den übrigen 4 Studien vor, sondern auch zwischen letzteren, wie in Abschnitt 5.3.1 ausführlich diskutiert. So bleibt die große Heterogenität in den Ergebnissen auch bei Nichtberücksichtigung der Napryeyenko-2007-Studie bestehen ( $I^2 = 85,2\%$ ). Wie auch bei der Zielgröße „Aktivitäten des täglichen Lebens“ zeigen sich größere Effekte von Ginkgo biloba auf die kognitiven Fähigkeiten in den Studien mit einem Patientenkollektiv, in dem psychopathologische Symptome vorhanden waren (Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008). Bei der Studie DIGGER 2007, die ein Patientenkollektiv mit wesentlich geringeren psychopathologischen Symptomen eingeschlossen hatte, wurde wiederum ein numerischer Vorteil zugunsten von Placebo beobachtet. Wie in Abschnitt 5.3.1 bereits diskutiert, kann der Effekt von Ginkgo biloba bei Patienten mit einer ausgeprägten begleitenden Psychopathologie auch bei den kognitiven Fähigkeiten größer sein als bei Patienten mit einer geringen begleitenden Psychopathologie. Allerdings kann die Effektmodifikation durch die begleitende Psychopathologie nicht abschließend bewertet werden. Neben der begleitenden Psychopathologie stellt auch das unterschiedliche Alter der eingeschlossenen Patienten einen effektmodifizierenden Faktor dar (siehe Abschnitt 5.3.12).

Neben den Unterschieden in den Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien gibt es Unterschiede in der Dosierung von Ginkgo biloba. Eine getrennte Analyse der Studien nach der jeweiligen Dosierung liefert zumindest für die hohe Dosierung eine Aussage zu den beobachteten Effekten. Hier weisen 3 von 4 Studien einen statistisch signifikanten Vorteil für Ginkgo biloba nach, sodass von einem Hinweis auf einen Nutzen bezüglich dieser Zielgröße gesprochen werden kann. Allerdings bleibt die Heterogenität bestehen ( $I^2 = 96,6\%$ ), sodass ein Poolen der Ergebnisse und damit eine gemeinsame Aussage über die Stärke des Effekts nicht möglich ist (Abbildung 8). Bei der niedrigen Dosierung war die Heterogenität etwas geringer ( $I^2 = 72,3\%$ ) (Abbildung 9), allerdings bei qualitativer Heterogenität. Hieraus lässt

sich kein Hinweis auf einen Nutzen bei einer niedrigen Dosierung von Ginkgo biloba ableiten.

Wiederum könnten als ein weiterer Faktor für die vorliegende Heterogenität die Unterschiede in den Studiensettings aufgeführt werden (siehe hierzu auch Abschnitt 5.3.1).

Zusammenfassend liefern die Studien für diese Zielgröße nur für eine hohe Dosierung (240 mg) einen Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo biloba. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass die beiden dieses Ergebnis dominierenden Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 im ukrainischen Versorgungskontext durchgeführt wurden.

Tabelle 12: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
DIGGER 2007 (24 Wo.)	Ginkgo 120 mg	ADAS- cog	88	n. g.	0,82 (-1,06; 2,70) <sup>(b)</sup>	↘	0,39
	Placebo		88	n. g.			
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	SKT	79	-2,3 (-3,0; -1,6)	-1,3 (-2,3; -0,3)	↗	0,008
	Placebo		79	-1,0 (-1,7; -0,3)			
Le Bars 1997 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	ADAS- cog	104	-0,6 (-1,6; 0,4)	-1,7 <sup>(b)</sup> (-3,1; -0,2)	↗	0,02
	Placebo		99	1,1 (0,0; 2,1)			
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)	Ginkgo 240 mg	SKT	104	-3,0 (2,3) <sup>(c)</sup>	-4,2 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↗	< 0,01
	Placebo		110	1,2 (2,5) <sup>(c)</sup>			
Schneider 2005 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	ADAS- cog	169	1,6 (5,8) <sup>(c)</sup>	0,7 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↘	0,32 <sup>(e)</sup>
	Ginkgo 240 mg		170	1,3 (5,5) <sup>(c)</sup>	0,4 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↘	
	Placebo		174	0,9 (5,6) <sup>(c)</sup>			

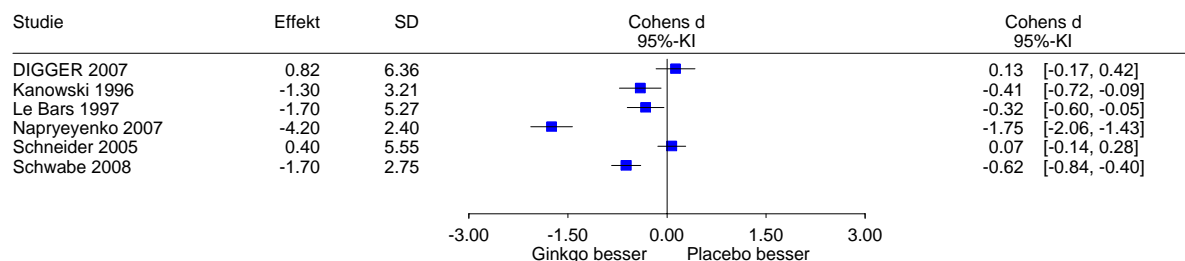
(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
Schwabe 2008 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	SKT <sup>(f)</sup>	163	-1,4 (2,8) <sup>(c)</sup>	-1,7 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↗	< 0,001
	Placebo		170	0,3 (2,7) <sup>(c)</sup>			

n. g. = nicht genannt, Wo. = Wochen, KI = Konfidenzintervall  
 Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.  
 a: Zahl der Patienten in Auswertung  
 b: Vorzeichen in der Publikation anders als sonst üblich berichtet  
 c: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.  
 d: Eigene Berechnung  
 e: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.  
 f: Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer-) Demenz.

Ginkgo, kognitive Fähigkeiten  
 Endpunkt: ADAS-cog, SKT - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

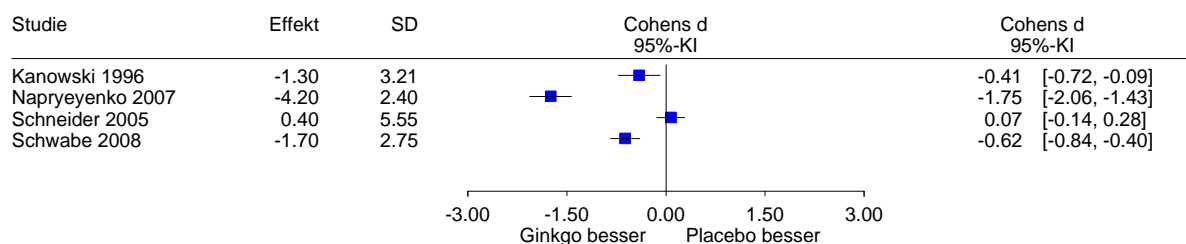


Heterogenität: Q=105.5, df=5 (p=0.000), I<sup>2</sup>=95.3%, tau<sup>2</sup>=0.367

Abbildung 7: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten

Bei DIGGER 2007, Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung (240 mg) gewählt. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, kognitive Fähigkeiten, Dosierung 240 mg  
 Endpunkt: ADAS-cog, SKT - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

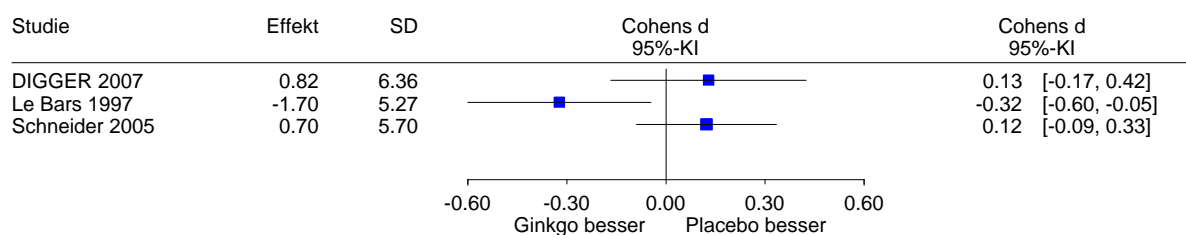


Heterogenität:  $Q=89.47$ ,  $df=3$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=96.6\%$ ,  $\tau^2=0.497$

Abbildung 8: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, hohe Dosierung

Bei Kanowski 1996 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, kognitive Fähigkeiten, Dosierung 120 mg  
 Endpunkt: ADAS-cog, SKT - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität:  $Q=7.23$ ,  $df=2$  ( $p=0.027$ ),  $I^2=72.3\%$ ,  $\tau^2=0.046$

Abbildung 9: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, niedrige Dosierung

Bei DIGGER 2007 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Schneider 2005 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

### 5.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Alzheimer-Patienten wurde nur in der Studie DIGGER 2007 als primäres Zielkriterium definiert; in der Studie Schwabe 2008 wurde die Lebensqualität als sekundäre Zielgröße, in den anderen Studien überhaupt nicht erfasst (Tabelle 13).

Die Studie DIGGER 2007 verwendete 120 mg Ginkgo biloba, wohingegen in der Studie Schwabe 2008 Ginkgo biloba in einer Dosierung von 240 mg verabreicht wurde.

Bei DIGGER 2007 wurde die Lebensqualität anhand der QOL-AD-Skala gemessen, die von den Patienten selber und von den betreuenden Angehörigen eingeschätzt wurde. Im Gegensatz zu allen anderen in diesem Abschlussbericht verwendeten Skalen bedeuten positive Werte des QOL-AD eine Verbesserung. Für beide Versionen zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Placebo; dieser Vorteil war allerdings nicht statistisch signifikant.

Bei Schwabe 2008 wurde die Lebensqualität anhand der DEMQOL-PROXY-Skala gemessen, die von den betreuenden Angehörigen beurteilt wurde. Auch hier bedeuten positive Werte eine Verbesserung. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba. Aufgrund der gegenläufigen Ergebnisse war eine Meta-Analyse nicht zielführend.

Insgesamt lässt sich kein Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen. Eine Aussage für die Hochdosisgruppe kann nur auf Basis der Schwabe-2008-Studie getroffen werden. Obwohl sich hier ein signifikanter Vorteil von Ginkgo biloba zeigt, ist der Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Vorsicht zu interpretieren. Ob die begleitende Psychopathologie, die bei der Studie DIGGER 2007 in einem geringen Maße, in der Studie Schwabe 2008 in einem hohen Maße vorliegt, einen Einfluß auf die Ergebnisse hat, lässt sich nicht eindeutig klären.

Tabelle 13: Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
DIGGER 2007 (24 Wo.)	Beurteilung durch den Patienten						
	Ginkgo 120 mg	QOL-AD <sup>(b,c)</sup>	88	n. g.	-0,19 (-1,54; 1,17)	↘	0,787
	Placebo		88	n. g.			
	Beurteilung durch den betreuenden Angehörigen						
	Ginkgo 120 mg	QOL-AD <sup>(b)</sup>	88	n. g.	-0,98 (-2,55; 0,59)	↘	0,222
	Placebo		88	n. g.			
Schwabe 2008 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	DEMQOL- PROXY <sup>(b)</sup>	163	3,3 (8,5) <sup>(d)</sup>	n. g. (n. g.)	↗	0,008
	Placebo		170	1,1 (6,5) <sup>(d)</sup>			
<p>n. g. = nicht genannt, Wo. = Wochen, KI = Konfidenzintervall                      Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.                      a: Zahl der Patienten in Auswertung                      b: Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung der Lebensqualität                      c: Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer-) Demenz.                      d: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.</p>							

### 5.3.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

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

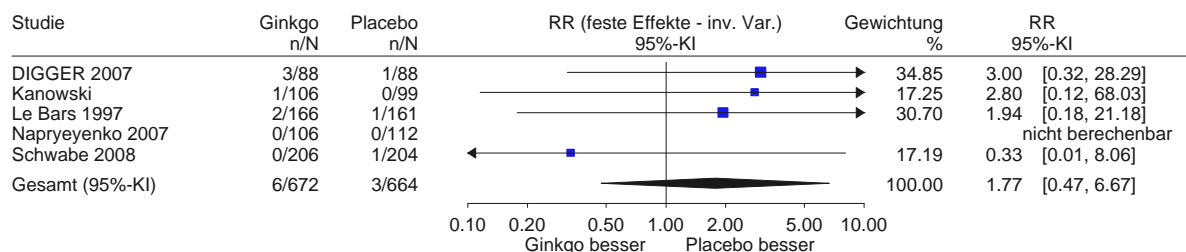
### 5.3.6 Mortalität

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 14), wobei einschränkend anzumerken ist, dass die Mortalität nicht erkennbar explizites Zielkriterium in den Studien war und in den Studien Schneider

2005 und Napryeyenko 2007 weder Angaben zu Todesfällen gemacht wurden noch explizit angegeben wurde, dass keine Todesfälle aufgetreten waren.<sup>11</sup> Darüber hinaus erfolgte in den Studien Kanowski 1996, Le Bars 1997 und Schwabe 2008 hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen keine Differenzierung zwischen den jeweils betrachteten beiden Patientengruppen (vaskuläre und Alzheimer Demenz). In die Meta-Analyse gingen für Le Bars 1997 die Ergebnisse der 52-Wochen-Auswertung ein.

Insgesamt geben die Daten keinen Hinweis auf einen günstigen oder ungünstigen Effekt von Ginkgo biloba im Hinblick auf die Mortalität; das geschätzte relative Risiko (RR) von 1,77 weist ein sehr breites Konfidenzintervall auf (95 %-KI: [0,47; 6,67]) und ist nicht statistisch signifikant.

Ginkgo - Todesfälle  
Todesraten  
Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität:  $Q=1.36$ ,  $df=3$  ( $p=0.715$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.85 ( $p=0.396$ )

### Abbildung 10: Meta-Analyse: Mortalität

Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

<sup>11</sup> Aus dem nachgereichten Studienbericht zur Studie Napryeyenko 2007 wurde ersichtlich, dass es keine Todesfälle während der Studie gegeben hatte.



### 5.3.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Die Berichterstattung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse bezog sich – wie erwähnt – in den Studien Kanowski 1996, Le Bars 1997 und Schwabe 2008 auf das gesamte Studienkollektiv (vaskuläre und Alzheimer Demenz).

Ausgehend von der umfassendsten Dokumentation von unerwünschten Ereignissen aus den Studien Schneider 2005 und Napryeyenko 2007 wurden in die Auflistung einzelner Formen von unerwünschten Ereignissen nur diejenigen aufgenommen, die in mindestens einer der Behandlungsgruppen in einer Häufigkeit von 5 % oder mehr aufgetreten waren (Tabelle 15)<sup>12</sup>. Zu selteneren unerwünschten Ereignissen können somit keine Aussagen getroffen werden. Bei der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 14) ließen sich keine auffälligen Häufungen in einer der Gruppen erkennen, allerdings war die Gesamtzahl aller unerwünschten Ereignisse in den Studien Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 mit 66 bis 86 % deutlich höher als in den anderen 2 Studien (DIGGER 2007 und Le Bars 1997), wo der Anteil bei 27 bis 33 % lag. Dabei zeigt sich in jeder Studie ein vergleichbarer Anteil in den Behandlungsgruppen.

In den Meta-Analysen (Abbildung 11 und Abbildung 12) wurden bei Le Bars 1997 jeweils die Daten aus der 52-Wochen-Auswertung verwendet, bei Schneider 2005 ging jeweils die Gruppe mit der höchsten Dosierung ein. Die Studie Kanowski 1996 konnte in beiden Meta-Analysen nicht berücksichtigt werden, die Studie DIGGER 2007 nur nicht in der Meta-Analyse zur Zielgröße „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, weil in den Publikationen jeweils Ereignisse und nicht die Anzahl der Patienten mit Ereignissen berichtet wurden. Da die Anzahl der Ereignisse nicht mit der Anzahl der Patienten gleichgesetzt werden kann, fließen diese Daten nicht in die Meta-Analyse ein, werden aber bei der Diskussion der Ergebnisse berücksichtigt.

Insgesamt geben die Daten keinen Hinweis darauf, dass die Ginkgogruppe ein höheres Risiko für das Auftreten von mindestens einem unerwünschten Ereignis hat, verglichen mit der Placebogruppe (RR: 0,93; 95 %-KI: [0,86; 1,00]) (Abbildung 11). Da die in dieser Meta-Analyse nicht berücksichtigte Studie Kanowski 1996 keinen nennenswerten Unterschied

---

<sup>12</sup> 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 und Napryeyenko 2007 die Kategorie Somnolenz oder Apathie mit aufgenommen, da hier in der Verumgruppe vergleichsweise viele Ereignisse beobachtet worden waren. Bei Le Bars 1997 konnten die unerwünschten Ereignisse pro Kategorie nur zum Zeitpunkt 26 Wochen entnommen werden. Ebenso konnte diese Definition nur eingeschränkt auf DIGGER 2007 angewendet werden, da hier die Angaben zu unerwünschten Ereignissen zu übergeordneten Kategorien (z. B. gastrointestinal) zusammengefasst wurden. Des Weiteren wurde die Anzahl der Ereignisse aller Patienten angegeben.

zwischen der Anzahl der Ereignisse in den beiden Gruppen aufweist, würde sich der Gesamteffekt unter Berücksichtigung dieser Daten nicht verändern.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte die Meta-Analyse der 4 Studien (Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) kein statistisch signifikantes Ergebnis (RR: 0,75; 95 %-KI: [0,40; 1,39]) (Abbildung 12), sodass sich kein Hinweis auf einen Unterschied bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt. Die Anzahl der Ereignisse in der Studie Kanowski 1996 in der Ginkgogruppe war etwas höher als in der Placebogruppe und bei DIGGER 2007 wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet. Damit könnte bei Berücksichtigung dieser Daten der gepoolte Schätzer der Meta-Analyse etwas abgeschwächt werden. In 5 Studien (DIGGER 2007, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) wurde die Zahl der Patienten, die wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen, für die Studiengruppen getrennt berichtet. In allen 5 Studien war die Anzahl der Abbrecher in der Ginkgogruppe im Vergleich zu der Placebogruppe erhöht. Die Studie Kanowski 1996 berichtete die Anzahl der Studienabbrecher nicht nach Gruppen getrennt, daher können die Angaben nicht berücksichtigt werden. In die Meta-Analyse gingen wiederum die oben beschriebenen Daten der Studien Le Bars 1997 und Schneider 2005 ein. Das relative Risiko für einen Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen ist für die Patienten aus der Ginkgogruppe statistisch signifikant höher (RR: 1,85; 95 %-KI: [1,08; 3,19]) (Abbildung 13).

Zusammenfassend findet sich bei der Zielgröße „Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ ein Beleg für einen Schaden durch Ginkgo biloba.

Die Daten für die Zielgröße „therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse“ liefern aufgrund ihrer Uneinheitlichkeit insgesamt keinen klaren Hinweis auf einen durch Ginkgo biloba verursachten Schaden. Für das Auftreten von mindestens einem unerwünschten Ereignis und dem Auftreten von schwerwiegenden Ereignissen ergibt sich kein Hinweis auf einen Schaden durch Ginkgo biloba. Allerdings zeigt sich bei der Zielgröße „Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ ein Beleg für einen Schaden durch Ginkgo biloba.

In den einzelnen Kategorien der unerwünschten Ereignisse wurden nur in 4 Studien (Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) ausführlichere Informationen angegeben (Tabelle 15). Bei Le Bars 1997 lagen diese Daten nur für den 26-Wochen-Zeitraum und, wie auch für Schwabe 2008, nur für die gesamte Studienpopulation vor. Bei DIGGER 2007 wurde eine gröbere Einteilung der Kategorien angewandt, bei Kanowski 1996 wurden Angaben zu der Art der Nebenwirkung nur vereinzelt in der Publikation berichtet.

In den Studien Le Bars 1997 und Schneider 2005 wurden Übelkeit (bei Schneider 2005 nur in der Hochdosisgruppe) und Agitation (bei Schneider 2005 nur in der Niedrigdosisgruppe) in den Verumgruppen häufiger berichtet. Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 dagegen wurde Übelkeit häufiger in der Placebogruppe berichtet. Angaben zu Agitation gab es bei Napryeyenko 2007 nicht, bei Schwabe 2008 fand sich diesbezüglich kein auffälliger

Unterschied. Des Weiteren fiel eine Häufung von Somnolenz / Apathie unter Ginkgo biloba in der Studie Le Bars 1997 auf, bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 fanden sich dazu keine Angaben. Die Angaben zu Schwindel waren in den Studien Le Bars 1997, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 in den Placebogruppen häufiger, wohingegen bei Schneider 2005 eine Häufung in der Ginkgogruppe (in der Hochdosisgruppe) vorlag. Auffällig war, dass bei Napryeyenko 2007 alle in Tabelle 15 erfassten unerwünschten Ereignisse zum Teil deutlich häufiger in der Placebo- als in der Verumgruppe berichtet wurden.

Bei DIGGER 2007 wurden Angaben zu 4 Kategorien gemacht, wobei sich diese Angaben auf Ereignisse und nicht auf Patienten bezogen. Angaben waren in der Kategorie „gastrointestinale Beschwerden“ für die Ginkgogruppe häufiger (7 Ereignisse in der Ginkgogruppe versus 5 Ereignisse in der Placebogruppe), wogegen es beim „Nervensystem“ keinen Unterschied zwischen den Gruppen gab (jeweils 5 Ereignisse). In den Kategorien „psychiatrische Erkrankungen“ (Ginkgo: 3; Placebo: 5 Ereignisse) und „respiratorisch, thorakal und mediastinal“ (Ginkgo: 1; Placebo: 4 Ereignisse) gab es eine leichte Häufung in der Placebogruppe.

Bei Kanowski 1996 wurde lediglich nebenbei berichtet, dass Erkrankungen der Haut und der Hautanhangsgebilde unter Ginkgo biloba, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes dagegen unter Placebo häufiger zu beobachten gewesen waren. Genauere Angaben liegen nicht vor.

Insgesamt liefern die Daten keinen Hinweis auf einen schädlichen Effekt durch Ginkgo biloba bezogen auf die einzelnen Kategorien der unerwünschten Ereignissen. Da nur die Studien Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 ausreichende Informationen zu den Kategorien der unerwünschten Ereignisse liefern und die anderen 3 Studien dagegen in den bereits beschriebenen Aspekten nicht direkt vergleichbare Daten aufweisen, scheinen gesicherte Aussagen, ebenso wie eine Meta-Analyse, nicht möglich.

Tabelle 14: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie	Dauer	Gruppe	N <sup>(a)</sup>	Studien- abbruch N (%)	Todes- fälle N	Pat. mit mind. einem schwerwiegenden uner- wünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
DIGGER 2007	24 Wochen	Ginkgo 120 mg	88	25 (28,4)	3	8 <sup>(b)</sup>	4 (4,5)	28 (31,8)
		Placebo	88	20 (22,7)	1	8 <sup>(b)</sup>	3 (3,4)	29 (33,0)
Kanowski 1996 <sup>(c)</sup>	24 Wochen	Ginkgo 240 mg	106 <sup>(d)</sup>	32 (14,8) <sup>(e,f)</sup>	1	5 <sup>(b)</sup>	7 (3,2) <sup>(e)</sup>	63 <sup>(b)</sup>
		Placebo	99 <sup>(d)</sup>		0	2 <sup>(b)</sup>		59 <sup>(b)</sup>
Le Bars 1997 <sup>(c)</sup>	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 (6,0)	49 (29,5)
		Placebo	161	102 (63,4)	1	3 (1,9)	4 (2,5)	50 (31,1)
Napryeyenko 2007	22 Wochen	Ginkgo 240 mg	106	2 (1,9)	0	2 (1,9)	1 (0,9)	80 (75,5)
		Placebo	112	4 (3,6)	0	4 (3,6)	0	96 (85,7)
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)
Schwabe 2008 <sup>(c)</sup>	24 Wochen	Ginkgo 240 mg	206	16 (7,8)	0	3 (1,5)	6 (2,9)	141 (68,5)
		Placebo	204	12 (5,9)	1	2 (1,0)	2 (1,0)	141 (69,1)
<p>n. g. = nicht genannt  a: Anzahl randomisierter Patienten  b: Es wurden die Ereignisse berichtet, nicht die Patienten mit Ereignissen.  c: Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtgruppe der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer-) Demenz.  d: Insgesamt wurden 216 Patienten randomisiert, 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 Postbaselinephase ausgeschieden sind.  e: Nicht nach Gruppen getrennt berichtet  f: Angaben des Herstellers im Stellungsverfahren, siehe hierzu auch Abschnitt 5.4</p>								

Tabelle 15: Unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einer Gruppe einer Studie berichtet wurden

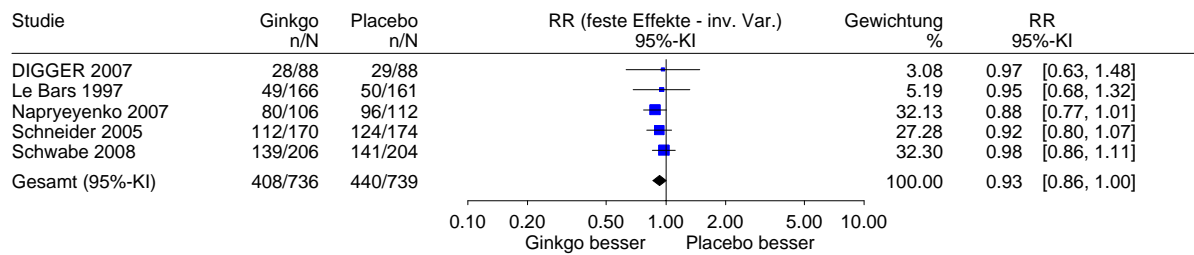
Studie (Dauer) Gruppe (N)	Durchfall / Verstopfung	Übelkeit	Kopf- schmerzen	Tinnitus	Schwindel	Somnolenz / Apathie	Agitation
<b>Ereignisse</b>							
Le Bars <sup>(a)</sup> 1997 (26 Wo.)							
Ginkgo 120 mg (166)	4	3	4	n. g.	4	9	9
Placebo (161)	0	0	7	n. g.	11	2	4
<b>Patienten N (%)</b>							
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)							
Ginkgo 240 mg (106)	7 (6,6)	3 (2,8)	23 (21,7)	8 (7,5)	5 (4,7)	n. g.	n. g.
Placebo (112)	12 (10,7)	6 (5,4)	37 (33,0)	9 (8,0)	16 (14,3)	n. g.	n. g.
Schneider 2005 (26 Wo.)							
Ginkgo 120 mg (169)	n. g.	5 (3,0)	4 (2,4)	5 (3,0)	17 (10,1)	n. g.	10 (5,9)
Ginkgo 240 mg (170)	n. g.	11 (6,5)	7 (4,1)	7 (4,1)	11 (6,5)	n. g.	5 (2,9)
Placebo (174)	n. g.	8 (4,6)	9 (5,2)	12 (6,9)	12 (6,9)	n. g.	8 (4,6)
Schwabe 2008 (24 Wo.) <sup>(a)</sup>							
Ginkgo 240 mg (206)	9 (4,4)	3 (1,5)	43 (20,9)	2 (1,0)	19 (9,2)	n. g.	2 (1,0)
Placebo (204)	20 (9,8)	6 (2,9)	38 (18,6)	15 (7,4)	23 (11,3)	n. g.	1 (0,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einer Gruppe einer Studie berichtet wurden

Studie (Dauer) Gruppe (N)	Influenza	Obere Luftwegs- infektion	Angina pectoris	Hypertensive Krise	Blutdruck erhöht	Gewichts- veränderung	Rücken- schmerzen
<b>Ereignisse</b>							
Le Bars <sup>(a)</sup> 1997 (26 Wo.)							
Ginkgo 120 mg (166)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	3	n. g.
Placebo (161)	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	0	n. g.
<b>Patienten N (%)</b>							
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)							
Ginkgo 240 mg (106)	6 (5,7)	8 (7,5)	6 (5,7)	8 (7,5)	1 (0,9)	n. g.	5 (4,7)
Placebo (112)	7 (6,3)	9 (8,0)	13 (11,6)	9 (8,0)	8 (7,1)	n. g.	7 (6,3)
Schneider 2005 (26 Wo.)							
Ginkgo 120 mg (169)	n. g.	19 (11,2)	n. g.	n. g.	n. g.	4 (2,4)	n. g.
Ginkgo 240 mg (170)	n. g.	11 (6,5)	n. g.	n. g.	n. g.	8 (4,7)	n. g.
Placebo (174)	n. g.	18 (10,3)	n. g.	n. g.	n. g.	10 (5,7)	n. g.
Schwabe 2008 (24 Wo.) <sup>(a)</sup>							
Ginkgo 240 mg (206)	8 (3,9)	19 <sup>(b)</sup> (9,2)	6 (2,9)	8 (3,9)	13 (6,3)	0	10 (4,9)
Placebo (204)	2 (1,0)	16 <sup>(b)</sup> (7,8)	12 (5,9)	9 (4,4)	11 (5,4)	2 (1,0)	5 (2,5)
n. g. = nicht genannt							
a: Die Ergebnisse beziehen sich auf die Gesamtsumme der Patienten mit (vaskulärer und Alzheimer-) Demenz und bei der Studie Le Bars 1997 nur auf den 26- Wochen-Zeitraum.							
b: Die Ergebnisse der Kategorien „Luftwegserkrankungen“ und „virale Luftwegserkrankungen“ wurden zusammengefasst.							

Ginkgo - Patienten mit mindestens einem UE  
Ereignisraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

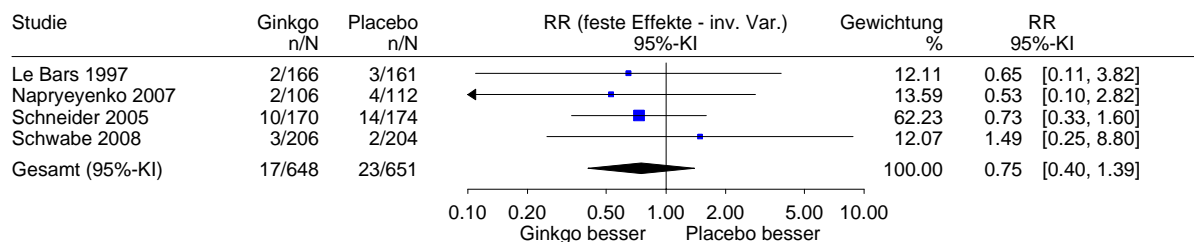


Heterogenität:  $Q=1.23$ ,  $df=4$  ( $p=0.873$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.93 ( $p=0.054$ )

### Abbildung 11: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich). Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

Ginkgo - schwerwiegende UE  
Ereignisraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

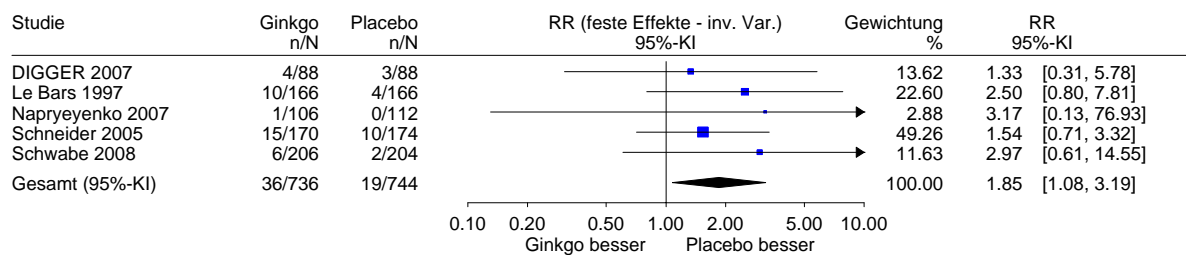


Heterogenität:  $Q=0.77$ ,  $df=3$  ( $p=0.858$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.91 ( $p=0.363$ )

### Abbildung 12: Meta-Analyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich). Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

Ginkgo - Abbruch wegen UE  
Abbruchraten  
Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität:  $Q=1.13$ ,  $df=4$  ( $p=0.889$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.23 ( $p=0.025$ )

### Abbildung 13: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich). Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

#### 5.3.8 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

Die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen wurde nur in der Studie DIGGER 2007 erfasst. Die Veränderungen dieser sekundären Zielgröße wurden anhand der EQ-VAS gemessen. Hierbei zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Placebogruppe, allerdings war dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant (adjustierte Mittelwertsdifferenz: -1,67; 95 %-KI: [-5,92; 2,58]; p-Wert: 0,44).

In 3 Studien (DIGGER 2007, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) wurde anhand des NPI-D der emotionale Stress der betreuenden Angehörigen erfasst, der vor allem durch die begleitende Psychopathologie der Patienten beeinflusst wird (Tabelle 16).

Bei DIGGER 2007 fand sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Placebo, der nicht statistisch signifikant war, bei Napryeyenko 2007 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ginkgo biloba. Schwabe 2008 zeigte ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ginkgo biloba, allerdings war der Effekt deutlich geringer als bei Napryeyenko 2007. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse war aufgrund der großen Heterogenität nicht sinnvoll ( $I^2 = 94,8\%$ ) (Abbildung 14).

Bei der alleinigen Betrachtung der Hochdosisstudien (Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba für die Zielgröße „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen“ (gemessen anhand des emotionalen Stresses der Angehörigen). Es lässt sich aber keine Aussage zur Effektstärke machen, da auch in dieser Situation ein Poolen der Ergebnisse aufgrund der großen, allerdings nur quantitativen Heterogenität nicht möglich war ( $I^2 = 94,6\%$ ) (Abbildung 15).



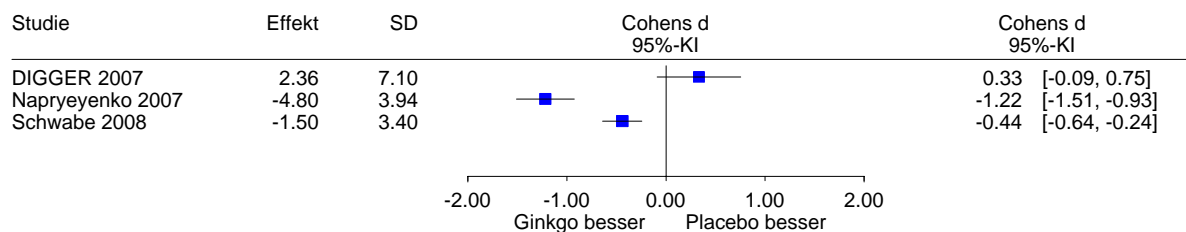
Wie bei der Zielgröße „begleitende Psychopathologie“ ist auf Basis der Daten der beiden ukrainischen Studien (Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) nur eine vorsichtige Interpretation der Ergebnisse möglich. Auch hier ergibt sich aufgrund von verschiedenen Unsicherheiten (z. B. Übertragbarkeit der Versorgungskontexte, unerklärlich großer Unterschied zwischen den Ergebnissen der beiden Studien) der Fall, dass nicht von einem Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba gesprochen werden kann. Daher lässt sich auch in diesem Fall nur ein Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba für die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (gemessen anhand des emotionalen Stresses) in der hohen Dosierung ableiten, über die Größe des Effekts kann keine Aussage getroffen werden.

Tabelle 16: Ergebnisse zu Lebensqualität der betreuenden Angehörigen anhand des NPI-D

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
DIGGER 2007 (24 Wo.)	Ginkgo 120 mg	NPI-D <sup>(b)</sup>	44	n. g.	2,36 (-0,60; 5,33) <sup>(c)</sup>	↘	0,12
	Placebo		44	n. g.			
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)	Ginkgo 240 mg	NPI-D	104	-4,4 (4,6) <sup>(d)</sup>	-4,8 <sup>(e)</sup> (n. g.)	↗	< 0,01
	Placebo		110	0,4 (3,2) <sup>(d)</sup>			
Schwabe 2008 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	NPI-D	163	-1,0 (3,3) <sup>(d)</sup>	-1,4 <sup>(e)</sup> (n. g.)	↗	< 0,001
	Placebo		170	0,4 (3,5) <sup>(d)</sup>			

n. g. = nicht genannt, Wo. = Wochen, KI = Konfidenzintervall  
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.  
a: Zahl der Patienten in Auswertung  
b: Das NPI-D wurde nur für die Patienten aus der intensiven Follow-up-Gruppe zum Baselinezeitpunkt und nach 24 Wochen erhoben.  
c: Vorzeichen entgegen der Publikation geändert  
d: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.  
e: Eigene Berechnung

Ginkgo, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen  
 Endpunkt: NPI-D - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

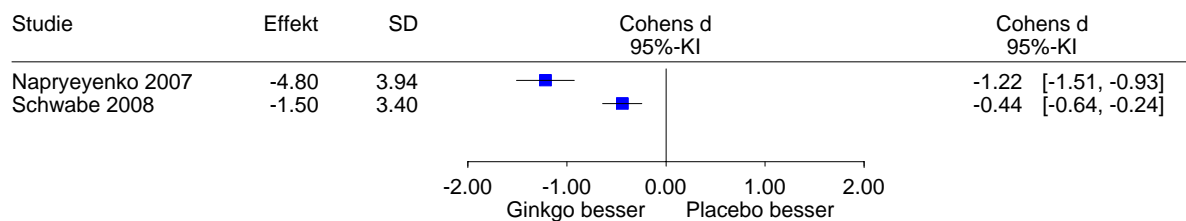


Heterogenität:  $Q=38.13$ ,  $df=2$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=94.8\%$ ,  $\tau^2=0.395$

Abbildung 14: Meta-Analyse: Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (gemessen anhand des emotionalen Stresses der Angehörigen)

Bei DIGGER 2007 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Dosierung 240 mg  
 Endpunkt: NPI-D - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität:  $Q=18.63$ ,  $df=1$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=94.6\%$ ,  $\tau^2=0.285$

Abbildung 15: Meta-Analyse: Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (gemessen anhand des emotionalen Stresses der Angehörigen), hohe Dosierung

Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

### **5.3.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en**

Lediglich in der Studie DIGGER 2007 wurde der Betreuungsaufwand als Zielgröße anhand des ZBI erfasst.

Bei dieser Zielgröße konnte kein Unterschied zwischen der Placebo- und Verumgruppe gefunden werden (adjustierte Mittelwertsdifferenz:  $-0,02$ ; 95 %-KI:  $[-2,46; 2,43]$ ; p-Wert:  $0,99$ ).

### **5.3.10 Ergänzende Information: Klinischer Gesamteindruck**

In 5 Studien (Kanowski 1997, Le Bars 1996, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) wurden Ergebnisse zum klinischen Gesamteindruck berichtet, der in 3 Studien als primäre Zielgröße verwendet wurde. Lediglich in den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 war diese Zielgröße als sekundär definiert. Der klinische Gesamteindruck wurde in 2 Fällen anhand der CGIC, bei Schneider 2005<sup>13</sup> und Schwabe 2008 anhand der ADCS-CGIC und bei Napryeyenko 2007 anhand der GBS erfasst.

Obwohl die Ergebnisse aller 5 Studien einen günstigen Effekt von Ginkgo biloba auf den klinischen Gesamteindruck zeigen, sind diese bezüglich der Effektstärke nicht einheitlich. Während bei Kanowski 1996, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 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 17).

Für die Meta-Analyse konnte die Studie Schneider 2005 nicht berücksichtigt werden, da in der Publikation nur Daten zu der Rate der Patienten mit einem CIBIC-plus-Score  $\leq 4$  verfügbar waren, wohingegen die anderen 3 Studien jeweils die mittlere Scoreveränderung zur Baseline berichteten. Auch bei dieser Auswertung lag, wie bei den Aktivitäten des täglichen Lebens und den kognitiven Fähigkeiten, eine erhebliche Heterogenität vor ( $I^2 = 93,8\%$ ) (Abbildung 16). Die Berechnung eines gepoolten Schätzers ist daher auch bei dieser Zielgröße nicht zweckdienlich. Erneut hatte die Studie Napryeyenko 2007 einen sehr großen Einfluss auf die Heterogenität: Der Effekt zugunsten von Ginkgo biloba war hier um ein Vielfaches stärker als in den Studien Kanowski 1996 und Le Bars 1997 sowie in der vom Design identischen Studie Schwabe 2008.

Bei der Betrachtung der Hochdosisstudien zeigen alle 3 Studien (Kanowski 1996, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von

---

<sup>13</sup> In der Studie Schneider 2005 wird von dem Instrument CIBIC-plus berichtet, hiermit ist allerdings die ADCS-CGIC gemeint.

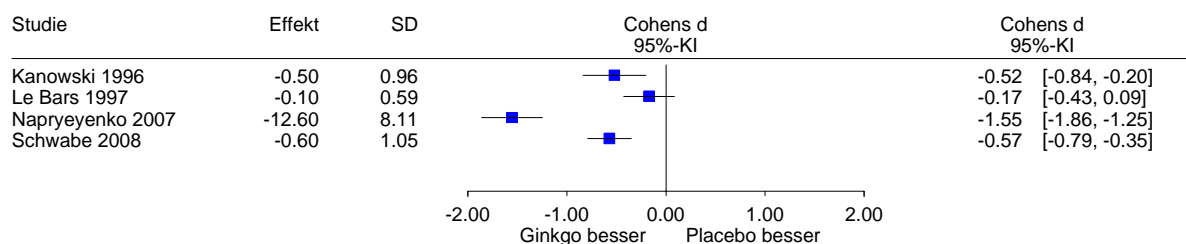
Ginkgo biloba. Aufgrund der erheblichen, allerdings nur quantitativen, Heterogenität ( $I^2 = 93,4\%$ ) war die Angabe eines gepoolten Schätzers auch hier nicht zweckdienlich; es kann somit keine Aussage zur Effektstärke gemacht werden (Abbildung 17).

Insgesamt lässt sich aus den Studien ableiten, dass Ginkgo biloba den klinischen Gesamteindruck bessert. Vor allem die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Dosierung fielen zugunsten von Ginkgo biloba aus; es liegt somit ein Beleg für eine günstige Beeinflussung vor, auch wenn die Stärke des Effekts zwischen den Studien deutlich variierte.

Tabelle 17: Klinischer Gesamteindruck – Stabilität oder Verbesserung

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
Kanowski 1996 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	CGIC	79	4,1 (3,9; 4,3)	-0,5 (-0,8; -0,2)	↗	0,002
	Placebo		79	4,6 (4,4; 4,8)			
Le Bars 1997 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	CGIC	120	4,2 (4,1; 4,3)	-0,1 (-0,2; 0,1) <sup>(b)</sup>	↗	0,53
	Placebo		116	4,3 (4,1; 4,3)			
Napryeyenko 2007 (22 Wo.)	Ginkgo 240 mg	GBS	104	-9,1 (8,8) <sup>(c)</sup>	-12,6 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↗	< 0,01
	Placebo		110	3,5 (7,4) <sup>(c)</sup>			
Schwabe 2008 (24 Wo.)	Ginkgo 240 mg	ADCS -CGIC	163	3,4 (1,0) <sup>(c)c</sup>	-0,6 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↗	< 0,001
	Placebo		170	4,0 (1,1) <sup>(c)</sup>			
<b>Anteil (%) mit Score ≤ 4<sup>(e)</sup></b>							
Schneider 2005 (26 Wo.)	Ginkgo 120 mg	ADCS -CGIC	169	61	6,0 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↗	0,2 <sup>(f)</sup>
	Ginkgo 240 mg		170	62	7,0 <sup>(d)</sup> (n. g.)	↗	
	Placebo		174	55			
<p>KI = Konfidenzintervall  Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.  n. g.: nicht genannt, Wo.: Wochen  a: Zahl der Patienten in Auswertung  b: Vorzeichen in der Publikation anders als üblich angegeben  c: In Klammern ist die Standardabweichung angegeben.  d: Eigene Berechnung  e: Stabilität oder Verbesserung  f: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.</p>							

Ginkgo, Klinischer Gesamteindruck  
 Endpunkt: CGIC, GBS, CIBIC-Plus - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

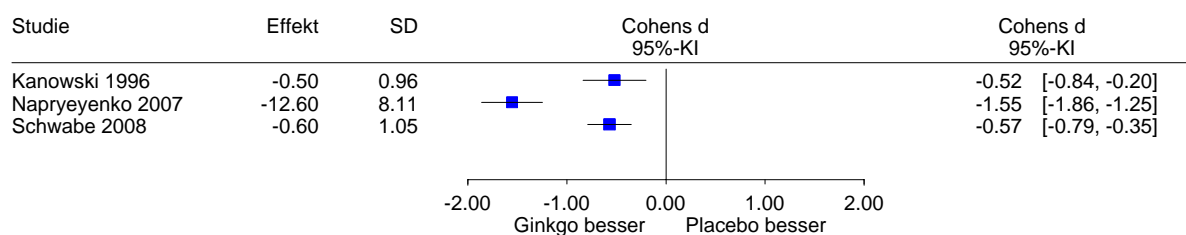


Heterogenität:  $Q=48.12$ ,  $df=3$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=93.8\%$ ,  $\tau^2=0.285$

### Abbildung 16: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck

Bei Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Klinischer Gesamteindruck, Dosierung 240 mg  
 Endpunkt: CGIC, GBS, CIBIC-Plus - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität:  $Q=30.47$ ,  $df=2$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=93.4\%$ ,  $\tau^2=0.287$

### Abbildung 17: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, hohe Dosierung

Bei Kanowski 1996 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

### 5.3.11 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden für die Faktoren „Studiendauer“ (> 24 Wochen) und „Dosierung“<sup>14</sup> (120 mg vs. 240 mg) durchgeführt, für die beiden anderen geplanten Faktoren „biometrische Qualität der Studien“ und „Per-Protokoll- versus ITT-Analyse“ ergab sich aufgrund der Datenlage keine Notwendigkeit.

Der Faktor „Dosierung“ hatte eine entscheidende Bedeutung bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Therapiezielen, sodass in den entsprechenden Abschnitten bereits darauf eingegangen wurde. Die Darstellung in diesem Abschnitt fasst deshalb lediglich die dort gezogenen Schlussfolgerungen zusammen.

Eine Diskussion des Einflusses der Studiendauer wird im Folgenden beschrieben. Dabei ist zu beachten, dass die bereits in Abschnitt 5.3.1 und 5.3.3 diskutierte Heterogenität der einzelnen Studien nicht eindeutig mit einem einzelnen effektmodifizierenden Faktor erklärt werden kann. Vielmehr unterscheiden sich die Studien in einer Vielzahl von weiteren Faktoren, wie beispielsweise in der begleitenden Psychopathologie, im mittleren Alter der eingeschlossenen Patienten und beim Studienland.

Die Sensitivitätsanalysen erfolgten für die folgenden Zielgrößen: „Aktivitäten des täglichen Lebens“, „kognitive Fähigkeiten“, „klinischer Gesamteindruck“<sup>15</sup> und „unerwünschte Ereignisse“<sup>16</sup>.

#### *Studiendauer ( $\geq 24$ Wochen)*

Aus der Sensitivitätsanalyse bezüglich der Studiendauer wurde nur die 22-wöchige Studie Napryeyenko 2007 ausgeschlossen.

Bei den Zielgrößen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ (Abbildung 18), „kognitive Fähigkeiten“ (Abbildung 19) und „klinischer Gesamteindruck“ (Abbildung 20) verringerte die ausschließliche Betrachtung von Studien, die eine Dauer von mindestens 24 Wochen hatten, die beobachtete Heterogenität etwas, die mit 65,8 bis 83,6 % ( $I^2$ ) jedoch sehr groß blieb. Aufgrund dieser Tatsache war es auch nach Ausschluss der Studie Napryeyenko 2007 nicht sinnvoll, einen gepoolten Effektschätzer für diese Zielgrößen anzugeben.

---

<sup>14</sup> Aus der Studie Schneider 2005 wurden die 2 Verumgruppen (120 mg und 240 mg) entsprechend der niedrigen beziehungsweise der hohen Dosisgruppe für die Sensitivitätsanalyse zugeordnet.

<sup>15</sup> Für den klinischen Gesamteindruck konnte eine Sensitivitätsanalyse nur bezüglich der Studiendauer (> 24 Wochen) und einer hohen Dosierung (240 mg) durchgeführt werden.

<sup>16</sup> Für die Zielgröße „unerwünschte Ereignisse“ wurden folgende Daten verwendet: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Die Daten zu Todesfällen konnten nur in der Sensitivitätsanalyse mit einer niedrigen Dosierung (120 mg) betrachtet werden.

Die längere Studiendauer hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Zielgrößen, die im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen betrachtet wurden (Abbildung 21 bis Abbildung 23). Der Effektschätzer veränderte sich jeweils nur in geringem Maße.

Die entsprechenden Abbildungen finden sich in Anhang I.

### *Dosierung*

Für die Sensitivitätsanalyse bezüglich unterschiedlicher Dosierung wurden die Studien in 2 Gruppen aufgeteilt. Die Studien DIGGER 2007 und Le Bars 1997 verwendeten Ginkgo biloba in einer Dosierung von 120 mg täglich. Zusätzlich wurde die Gruppe mit einer Dosierung von 120 mg aus der Schneider-2005-Studie betrachtet. Die zweite Ginkgogruppe der Studie Schneider 2005 mit einer Dosierung von 240 mg täglich wurde zusammen mit den Studien Kanowski 1996, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 betrachtet.

Da sich in der vorliegenden Nutzenbewertung eine stärkere Wirksamkeit bezüglich der Zielgrößen bei einer täglichen Dosis von 240 mg zeigte, wurden die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bereits in den entsprechenden Abschnitten des vorliegenden Abschlussberichts beschrieben. So zeigte sich bei den Zielgrößen „begleitende Psychopathologie“, „kognitive Fähigkeiten“, „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen“ und „klinischer Gesamteindruck“ ein eindeutiger Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo biloba, für die Zielgröße „Aktivitäten des täglichen Lebens“ sogar ein Beleg für einen Nutzen. Für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen ließ sich allerdings kein Einfluss der Dosierung feststellen.

Dabei ist zu beachten, dass der gefundene Effekt von den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 dominiert wurde. Diese wurden in einem speziellen Patientenkollektiv im ukrainischen Versorgungskontext durchgeführt. Der Einfluss dieses Settings auf die Übertragbarkeit auf andere Patientenkollektive im deutschen Versorgungskontext ist unklar.

Bei den Studien mit einer niedrigen Dosierung blieb die qualitative Heterogenität bei den Zielgrößen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „kognitive Fähigkeiten“ bestehen. Für andere Zielgrößen, für die Daten der Studien mit einer niedrigen Dosierung vorhanden waren, ergab sich ebenfalls kein nennenswerter Einfluss von Ginkgo biloba.

Bei der Interpretation der Ergebnisse beider Sensitivitätsanalysen ist die geringe Anzahl eingeschlossener Studien zu berücksichtigen sowie die beobachtete Heterogenität zwischen den Studien. So unterschieden sich die Schweregrade der Alzheimer Demenz (die Patienten bei Napryeyenko 2007 sind z. B. stärker kognitiv beeinträchtigt als in der Studie Le Bars 1997) sowie die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Formen und Schweregrade der begleitenden Psychopathologie. Die Heterogenität zwischen den Studien konnte somit nicht ausreichend mit den Faktoren „Studiendauer“ und „Dosierung“ erklärt werden.



### 5.3.12 Subgruppenanalysen

Im Berichtsplan waren u. a. für die Faktoren „Geschlecht“, „Alter“, „Schweregrad der Demenz“ und „Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen“ Subgruppenanalysen vorgesehen.

#### *Alter*

Wie vor allem aus den Abschnitten 5.3.1 und 5.3.3 ersichtlich wird, ist das durchschnittliche Alter der Studienpopulation ein potenziell relevanter Faktor, der für die gefundene Heterogenität der Ergebnisse mit verantwortlich sein könnte. So ist bei den Zielgrößen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „kognitive Fähigkeiten“ ein monotoner Trend mit größeren Effekten zugunsten von Ginkgo biloba bei jüngeren Patienten und mit schwächeren oder negativen Effekten bei älteren Patienten zu erkennen. Allerdings lässt sich dieses Verhalten nicht klar von anderen möglicherweise relevanten Faktoren abgrenzen. So ist z. B. die begleitende Psychopathologie ein weiterer potenziell effektmodifizierender Faktor. Aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien und der Schwierigkeiten, alle relevanten Faktoren zu quantifizieren und voneinander abzugrenzen, ist eine Subgruppenanalyse nicht möglich. Gleiches gilt auch für eine Metaregression zur Quantifizierung des Einflusses des Alters.

#### *Geschlecht*

Als ein weiterer potenzieller Einflussfaktor wurde der Faktor „Geschlecht“ im Berichtsplan definiert. Allerdings ließ die Studienlage nur eine Aufteilung der Studien gemäß ihrer Geschlechterverteilung zu. Diese Angaben sind leider nicht detailliert genug, um den tatsächlichen Einfluss des Geschlechts auf die Effektivität von Ginkgo biloba zu untersuchen. Auf die Darstellung der Subgruppenanalysen wurde daher verzichtet.

In den Studienberichten der Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 wurden Subgruppenanalysen für das Geschlecht beschrieben. Hierbei zeigte sich in beiden Studien kein eindeutiger Hinweis auf einen Einfluss des Geschlechts auf die erhobenen Zielgrößen.

#### *Schweregrad der Demenz*

Der Schweregrad der Demenz zum Baselinezeitpunkt wurde in den Studien DIGGER 2007, Le Bars 1997 und Schneider 2005 ausschließlich anhand der MMSE angegeben, in den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 anhand des SKT. Die Studie Kanowski 1996 berichtete sowohl Werte der MMSE als auch des SKT. Dabei waren Patienten der Schneider-2005-, der Napryeyenko-2007- und der Schwabe-2008-Studie tendenziell stärker kognitiv beeinträchtigt als die der anderen Studien. Allerdings sind die Ergebnisse der beiden aktuellsten Studien (Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008) zu denen der Studie Schneider 2005 gegenläufig, sodass der Schweregrad der Demenz nicht als geeigneter Faktor angesehen

werden kann, um die Heterogenität zu erklären (Abbildung 24 bis Abbildung 34). Auch eine separate Meta-Analyse für Studienpopulationen mit geringer kognitiver Beeinträchtigung zeigt keine Verringerung der Heterogenität.

Die entsprechenden Abbildungen finden sich in Anhang I.

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  $\leq 23$ . 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). Des Weiteren wurden lediglich die Ergebnisse der Gruppe mit einem höheren Schweregrad (MMSE  $\leq 23$ ) dargestellt. Die Ergebnisse dieser Subgruppe unterschieden sich nicht nennenswert von den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Bei Le Bars 1997 unterschieden sich die gefundenen Effekte in den beiden Schweregradgruppen auch nicht wesentlich von den Effekten der Gesamtpopulation (z. B. kognitive Fähigkeiten = Differenz zu Placebo [95 %-KI]: niedriger Schweregrad = 1,0 [-0,4; 2,4], hoher Schweregrad = 2,5 [0,0; 5,1]). Allerdings zeigt sich bei den Patienten mit einem leichten Schweregrad unter Ginkgo biloba eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten, bei den Patienten mit hohem Schweregrad eher eine Stabilisierung. Diese Ergebnisse sind nur eingeschränkt zu interpretieren, da ein Interaktionstest als adäquates Verfahren zur inferenzstatistischen Überprüfung von Subgruppeneffekten in keiner Studie angewandt wurde. Deshalb und aufgrund der retrospektiven Natur der berichteten Analysen sind die Resultate nicht ergebnissicher und ist damit eine valide Aussage zum Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Schweregrad der Demenz nicht darstellbar.

#### *Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen*

Mit Ausnahme der Studie DIGGER 2007 wurden aus allen Studien Patienten mit Begleiterkrankungen ausgeschlossen. Die Effekte der Studie DIGGER 2007 verhalten sich gegenläufig zu denen der anderen eingeschlossenen Studien. Einen möglichen Grund stellt der Einschluss eines speziellen Patientenkollektives mit möglichen Begleiterkrankungen dar, dies lässt sich allerdings nicht eindeutig verifizieren. Da der vorhandenen Heterogenität zwischen den verbleibenden Studien mehrere, nicht eindeutig abgrenzbare, effektmodifizierende Faktoren zugrunde liegen, scheint der Faktor „Begleiterkrankungen“ allenfalls ein weiterer potenzieller Faktor zu sein. Da aber nur Daten aus einer Studie vorliegen, ist eine Subgruppenanalyse nicht zweckdienlich.

### *Begleitende Psychopathologie*

Im Berichtsplan 2.0 waren auch Subgruppenanalysen für Charakteristika, die für eine bedeutsame Heterogenität verantwortlich sind, vorgesehen. Aufgrund der unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien bezüglich psychopathologischer Begleitsymptome können Unterschiede in den Studienpopulationen angenommen werden, die für die Heterogenität der Ergebnisse verantwortlich sein könnten. Es wurde eine Vielzahl möglicher Symptome angegeben, die anhand verschiedener Instrumente gemessen wurden. Eine Einteilung in unterschiedliche Schweregrade und Symptomprofile ist deshalb nicht eindeutig möglich. Daher erfolgte in diesem Abschlussbericht keine Subgruppenanalyse bezüglich einer begleitenden Psychopathologie.

Ein Beispiel ist das NPI, das in mehreren Studien verwendet wurde. Bei diesem Instrument werden 12 verschiedene Symptomdomänen, wie z. B. Depression und Ängstlichkeit, erfasst. Neben der Häufigkeit dieser Symptome wird allerdings auch eine Abstufung in den Schweregrad dieser Symptome ermittelt. Aus diesen unterschiedlichen Werten für jede einzelne Domäne wird als Summe der Gesamtwert errechnet. Dieser Gesamtwert ist schlecht für einen Vergleich mit anderen Instrumenten normierbar, da ein gleicher Wert sehr unterschiedliche Symptomprofile verschiedener Patienten beschreiben kann. Darüber hinaus wurde dieses Instrument nur in den Studien DIGGER 2007, Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 verwendet. In der Studie DIGGER 2007 lag der Median des NPI bei 9 Punkten (Angaben bezogen sich nur auf Patienten mit intensivem Follow-up); bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 war der Mittelwert mit 16 bis 20 Punkten deutlich höher, was auf eine erhöhte Anzahl oder größere Beeinträchtigung durch psychopathologische Begleitsymptome hinweist. In den Studien Kanowski 1996 und Schneider 2005 wurden 2 andere Instrumente zur Erfassung der Depression eingesetzt, bei Le Bars 1997 wurden psychopathologische Begleitsymptome nicht erfasst.

In der Studie Schneider 2005 wurde retrospektiv eine Subgruppenanalyse, bezogen auf die kognitiven Fähigkeiten und den klinischen Gesamteindruck, im Hinblick auf das Vorhandensein der begleitenden Psychopathologie durchgeführt. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich eben dieser Begleiterkrankungen sehr restriktiv waren und daher starke und häufige psychopathologische Symptome bei den eingeschlossenen Patienten nicht vorhanden sein konnten. Dennoch wurde eine Subgruppe definiert, die entweder leichte Symptome einer Depression hatte oder aber Symptome, die auch im NPI abgefragt werden (z. B. Agitiertheit, Aggressionen), aufwies. In dieser Subgruppe konnte, im Gegensatz zu der gesamten Studienpopulation, eine Verschlechterung der Placebogruppe um 2,8 Punkte in der ADAS-cog beobachtet werden; die Ginkgogruppen wiesen nur eine Verschlechterung von weniger als 1 Punkt auf (lediglich der Vergleich Ginkgo biloba 240 mg vs. Placebo war statistisch signifikant,  $p = 0,03$ , Vergleich Ginkgo biloba 120 mg vs. Placebo:  $p = 0,08$ ). Allerdings können diese Ergebnisse aufgrund des retrospektiven Ansatzes, der möglicherweise ergebnisgesteuerten Einteilung der Patienten in

die beiden Subgruppen und des fehlenden Interaktionstests nur sehr eingeschränkt interpretiert werden.

#### *Subgruppenanalysen DIGGER 2007*

In der Studie DIGGER 2007 wurde eine Subgruppenauswertung für diejenigen Patienten beschrieben, die entweder keine Cholinesterasehemmer während der Studienzeit oder keine ginkgohaltigen Präparate bis zu 2 Wochen vor der Studienzeit eingenommen hatten. In der Publikation von McCarney et al. 2008 wurden diese Daten für die Zielgrößen „kognitive Fähigkeiten“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ berichtet.

Der beobachtete Effekt der Subgruppe der Patienten ohne Cholinesterasehemmereinnahme (n = 118) auf die Kognition zeigte keinen nennenswerten Unterschied zu dem Effekt in der Gesamtgruppe der Patienten (adjustierte Mittelwertsdifferenz: -0,095; 95 %-KI: [-2,48; 2,29]; p-Wert: 0,938). Der Effekt in der Subgruppenanalyse der Patienten, die noch nie zuvor ginkgohaltige Präparate eingenommen hatten, unterschied sich allerdings von dem in der Gesamtgruppe beobachteten Effekt. Hier zeigte sich eher eine stärkere Tendenz zugunsten von Placebo (adjustierte Mittelwertsdifferenz: -1,31; 95 %-KI: [-3,79; 1,74]; p-Wert: 0,30).

Die Zielgröße „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in der Studie DIGGER 2007 anhand der QOL-AD erhoben, die von den Patienten selber und von den betreuenden Angehörigen beantwortet wurde. Hierbei zeigte sich, dass der Effekt in beiden Subgruppen für die vom betreuenden Angehörigen bewertete Skala eine geringere Tendenz zugunsten von Placebo aufwies (keine Cholinesterasehemmer: adjustierte Mittelwertsdifferenz: -0,766; 95 %-KI: [-2,85; 1,32]; p-Wert: 0,474; keine ginkgohaltigen Präparate: adjustierte Mittelwertsdifferenz: -0,571; 95 %-KI: [-2,55; 1,41]; p-Wert: 0,572). Allerdings ist dieser Trend für beide Subgruppen bei Selbstbeurteilung durch die Patienten gegenläufig (keine Cholinesterasehemmer: adjustierte Mittelwertsdifferenz: -0,363; 95 %-KI: [-1,98; 1,26]; p-Wert: 0,661; keine ginkgohaltigen Präparate: adjustierte Mittelwertsdifferenz: -0,983; 95 %-KI: [-2,48; 0,52]; p-Wert: 0,202). Hier zeigt sich eher eine stärkere Tendenz zugunsten von Placebo.

Zusammenfassend kann keine eindeutige Aussage über den modifizierenden Effekt einer Begleitmedikation getroffen werden.

#### **5.3.13 Vergleich Ginkgo biloba versus Donepezil**

Lediglich die 3-armige Studie Yancheva 2006 beinhaltet Daten zu einem direkten Vergleich zwischen Ginkgo biloba und einer anderen (aktiven) medikamentösen Intervention, nämlich dem Cholinesterasehemmer Donepezil in einer Dosierung von 10 mg täglich. Zudem erfolgte ein Vergleich mit einer Kombinationstherapie beider Substanzen.

Alle Patienten zeigten unter der 22-wöchigen Behandlung mit Ginkgo biloba, Donepezil und einer Kombinationsbehandlung beider Medikamente eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Aktivitäten des täglichen Lebens, der begleitenden Psychopathologie und des klinischen Gesamteindruckes im Vergleich zu den Baselinewerten (Tabelle 18). Zwischen den Gruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) festgestellt werden.

Die Zielgrößen „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen“ und „Betreuungsaufwand“ wurden nicht erfasst.

In der Studie trat kurz nach Studienende in der Ginkgogruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, das jedoch nicht der Studienmedikation, sondern einer schweren somatischen Erkrankung zugeschrieben wurde. Von anderen unerwünschten Ereignissen waren 32 % der Patienten in der Ginkgo- und 73 % der Patienten in der Donepezilgruppe betroffen. Bei der Kombinationstherapie lag der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bei 56 % (Tabelle 19). Am häufigsten wurden Kopfschmerzen, Durchfall und Schlaflosigkeit in der Donepezilgruppe und Schlaflosigkeit in der Ginkgogruppe genannt (Tabelle 20).

Bei der Würdigung der Ergebnisse der Studie ist zu beachten, dass diese nicht in adäquater Weise darauf ausgelegt war, eine Gleichwertigkeit der verschiedenen Therapiemodalitäten zu belegen, auch wenn die Autoren von vergleichbaren Wirkungen der Studienmedikationen ausgingen. Insbesondere fehlten Überlegungen zu einem angemessenen Irrelevanzbereich, was nicht durch das Fehlen von direkten Vergleichsstudien in der Vergangenheit begründet werden kann. Da die Ergebnisse der Studie somit lediglich als hypothesengenerierend angesehen werden können, ist eine weitergehende Interpretation insbesondere angesichts der geringen Fallzahlen nicht möglich.

Tabelle 18: Ergebnisse der einzelnen Zielgrößen der Studie Yancheva 2006

Zielgröße	Gruppe	End- punkt	N <sup>(a)</sup>	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Richtung der Veränderung zu Baseline	p- Wert
Aktivitäten des täglichen Lebens	Ginkgo 240 mg	GBS- ADL	30	-0,8 (2,4)	↗	0,68 <sup>(b)</sup>
	Donepezil 10 mg		32	-0,1 (2,5)	↗	
	Kombination <sup>(c)</sup>		31	-0,5 (3,6)	↗	
Begleitende Psychopathologie	Ginkgo 240 mg	NPI	30	-6,4 (7,4)	↗	0,75 <sup>(b)</sup>
	Donepezil 10 mg		32	-7,6 (7,8)	↗	
	Kombination <sup>(c)</sup>		31	-8,2 (8,9)	↗	
	Ginkgo 240 mg	HAMD	30	-1,9 (2,8)	↗	0,98 <sup>(b)</sup>
	Donepezil 10 mg		32	-1,9 (3,4)	↗	
	Kombination <sup>(c)</sup>		31	-2,3 (3,6)	↗	
Kognitive Fähigkeiten	Ginkgo 240 mg	SKT	30	-1,8 (4,5)	↗	0,08 <sup>(b)</sup>
	Donepezil 10 mg		32	-2,5 (3,4)	↗	
	Kombination <sup>(c)</sup>		31	-3,5 (3,4)	↗	
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	Ginkgo 240 mg	NPI-D	30	-4,2 (4,3)	↗	0,76 <sup>(b)</sup>
	Donepezil 10 mg		32	-4,4 (4,1)	↗	
	Kombination <sup>(c)</sup>		31	-4,9 (5,4)	↗	
Klinischer Gesamteindruck	Ginkgo 240 mg	GBS	30	-3,7 (8,5)	↗	0,62 <sup>(b)</sup>
	Donepezil 10 mg		32	-4,5 (9,1)	↗	
	Kombination <sup>(c)</sup>		31	-5,9 (7,3)	↗	
<p>KI = Konfidenzintervall  Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Baseline bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe der Veränderung.  a: Zahl der Patienten in Auswertung  b: Der p-Wert bezieht sich auf einen 3-Gruppen-Vergleich.  c: Die Kombination besteht aus 240 mg Ginkgo biloba und 10 mg Donepezil.</p>						

Tabelle 19: Ergebnisse der Studie Yancheva 2006: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie	Dauer	Gruppe	N <sup>(a)</sup>	Studien- abbruch N (%)	Todes- fälle N	Pat. mit mind. einem schwerwiegenden uner- wünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
Yancheva 2006	22 Wochen	Ginkgo 240 mg	30	1 (3,3)	n. g.	1 (3,3)	1 (3,3)	10 (33,3)
		Donepezil 10 mg	32	4 (12,5)	n. g.	0	1 (3,1)	24 (75,0)
		Kombination <sup>(b)</sup>	31	3 (9,7)	n. g.	0	1 (3,2)	18 (58,1)

n. g. = nicht genannt.  
a: Anzahl randomisierter Patienten  
b: Die Kombination besteht aus 240 mg Ginkgo biloba und 10 mg Donepezil.

Tabelle 20: Ergebnisse der Studie Yancheva 2006: unerwünschte Ereignisse

Gruppe (N)	Kopfschmerze n	Schlaflosigkeit	Durchfall	Müdigkeit	Naso- pharyngitis	Schwindel	Übelkeit	Unfall	Erbrechen	Krampf	Bauch- schmerzen	Angst	Hypertension	Verlängerung der aPTT	Schmerzen	Hyper- sekretion
	N (%)															
Ginkgo 240 mg (30)	2 (6,7)	4 (13,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	1 (3,3)	0	0	0	0	0	0	0
Donepezil 10 mg (31)	6 (19,4)	4 (12,5)	5 (16,1)	3 (9,7)	2 (6,5)	2 (6,5)	1 (3,1)	1 (3,1)	2 (6,5)	2 (6,5)	1 (3,1)	2 (6,5)	2 (6,5)	2 (6,5)	2 (6,5)	
Kombination (32)	3 (9,7)	2 (6,3)	0	2 (6,3)	2 (6,3)	1 (3,2)	0	1 (3,2)	1 (3,2)	2 (6,3)	2 (6,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0	2 (6,3)

#### 5.4 Zusätzliche Informationen aus dem Anhörungsverfahren zum Vorbericht 1.0

Im Zuge des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) und der damit verbundenen Verpflichtung zur Transparenz von Verfahrensschritten wurde die Anhörung zum Vorbericht 1.0 dem Berichtsplan 1.0 zugeordnet. Allerdings gingen nicht nur Stellungnahmen zur berichtsspezifischen Methodik (analog dem Berichtsplan) ein, sondern auch zu inhaltlichen Aspekten des Vorberichts 1.0. Relevante Informationen aus dieser Anhörung, die bei der Erstellung des Vorberichts in der Version 2.0 verwendet wurden, werden in diesem Abschnitt näher beschrieben. Die zusätzlich verwendeten Informationen wurden von dem Hersteller Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG im Anhörungsverfahren, bei der wissenschaftlichen Erörterung oder auf Anfrage nach der Anhörung eingereicht. In den folgenden Abschnitten wird für jede Studie beschrieben, zu welchen Aspekten neue oder zusätzliche Informationen eingereicht wurden, in Abschnitt 5.4.1 wird beschrieben, wie diese Informationen in dem Vorbericht 2.0 verwendet wurden.

##### Kanowski 1997

- Korrektur der Abbruchrate:

*Im Vorbericht 1.0 wurden 60 Patienten als Studienabbrecher angegeben, allerdings beinhaltete diese Zahl auch die Patienten, die nicht in der Intention-to-Treat-Analyse berücksichtigt wurden. Es wurde auch beschrieben, dass somit die Abbruchrate über der in der Publikation für die Fallzahlplanung verwendeten Rate von 20 % lag. Im Vorbericht 1.0 steht weiterhin: „In die Studie wurden 36 Patienten (14 %) weniger eingeschlossen als ursprünglich geplant. Als Begründung dafür wurde eine geschätzte 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.“*

Informationen aus der Stellungnahme der Firma Schwabe:

„Tatsächlich haben nur 32 Patienten, also 14,8 %, die Studie vorzeitig beendet. Die übrigen 28 Patienten, die in die ITT-, aber nicht in die PP-Analyse gingen, wiesen lediglich Prüfplanverletzungen auf, beendeten aber die Studie zeitgerecht. [...]

Da die Abbruchrate somit tatsächlich unter der vorab geschätzten Rate von 20 % lag, bitten wir ferner um Eliminierung der gegenteiligen Feststellung unter Punkt 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität, 6. Absatz.“



## **Le Bars 1996**

- Einhaltung des Intention-to-Treat-Prinzips:

*Im Vorbericht 1.0 wurden relevante Abweichungen vom ITT-Prinzip beschrieben, die Auswirkungen auf die Einschätzung der Studienqualität hatten. Zu folgenden, im Vorbericht 1.0 beschriebenen Punkten wurden im Rahmen des Anhörungsverfahrens zusätzliche Erklärungen und Informationen geliefert:*

- 1) 18 von 327 (6 %) randomisierten Patienten in keiner Analyse berücksichtigt (Studienabbruch vor 1. Messzeitpunkt in Woche 4)
- 2) Bei GERRI weitere 31 Patienten (9 %) und bei ADAS-cog weitere 29 (9 %) nicht berücksichtigt (beides als primäre Zielkriterien definiert)
- 3) Intention-to-Treat-Analyse als primäre Analyse wurde post hoc festgelegt

Informationen aus der Stellungnahme der Firma Schwabe sowie eine zusätzlich schriftlich eingereichte Stellungnahme zu der mündlichen Erörterung des Vorberichts 1.0:

Zu 1): „Von den 18 (5,5 %) Patienten, die in keiner Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt wurden, lagen für 15 (4,6 %) keinerlei Daten nach Baseline für alle drei Hauptzielgrößen ADAS-cog, GERRI und CGIC vor, und diese Patienten tragen deshalb keine Informationen bezüglich der Wirksamkeit bei, 3 Patienten wurden wegen Verletzung der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Auswertung aufgenommen. In der ICH-E9-Guideline (1998) sind diese beiden Punkte explizit als mögliche Gründe für den Ausschluss von randomisierten Patienten aus der Intention-to-Treat-Analyse des Full-Analysis-Sets genannt.“

Zu 2): „Es wurden ergänzende Sensitivitätsanalysen unter Anwendung der Multiple-Imputation-Technik zur Ersetzung fehlender Werte durchgeführt, bei denen alle Patienten berücksichtigt werden konnten, für die für die jeweilige Zielgröße mindestens ein Messwert vorlag. In diese Auswertung gingen für die Variable GERRI n = 308 Patienten (94,2 % von 327 randomisierten Patienten) und für die Variable ADAS-cog n = 306 Patienten (93,6 % von 327 randomisierten Patienten) ein. Gegenüber den n = 309 Patienten, die in die Intention-to-Treat-Auswertung aufgenommen wurden, wurde hier lediglich 1 (0,3 %) Patient für GERRI bzw. 3 (0,9 %) für ADAS-cog nicht berücksichtigt; für diese Patienten liegt für die jeweilige Wirksamkeitsvariable kein Wert (an Baseline oder danach) vor, weshalb eine sinnvolle Berücksichtigung im Rahmen der Wirksamkeitsauswertung nicht möglich ist.“

Zu 3): „Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls der Studie Le Bars 1997 spielte die Intention-to-Treat-Auswertung noch nicht die dominierende Rolle, die sie im Laufe der 90er Jahre gewann. Dies erklärt die Festlegung der ‚Valid-cases-Analyse‘ als primäre Auswertung im Studienprotokoll. Die Tatsache der (inhaltlich gerechtfertigten) post hoc Festlegung ändert die Ergebnisse und Interpretation der ITT-Analyse nicht.“

Nach Anfrage beim Hersteller wurde die Sensitivitätsauswertung nur für die Subgruppe der Alzheimer-Patienten erstellt, die Ergebnisse der nun neu berechneten Multiple-Imputation-Technik sind in Tabelle 21 wiedergegeben.

In die Studie Le Bars 1997 wurden insgesamt 327 Patienten eingeschlossen, davon 251 Patienten mit Alzheimer Demenz. Von den Alzheimer-Patienten wurden 15 aus der ITT-Analyse ausgeschlossen; durch die zusätzliche Auswertung mit der Multiple-Imputation-Technik konnten somit für die Subgruppe Alzheimer Demenz je nach Zielkriterium bis zu 236 Patienten eingeschlossen werden.

Die Methoden für diese Auswertung wurden vom Hersteller folgendermaßen beschrieben:

„Die multiple Imputation wurde mit SAS<sup>®</sup> 9.1 mit der Markov-Chain-Monte-Carlo-Methode (MCMC) durchgeführt. Bei der multiplen Imputation wird jeder fehlende Wert mehrfach, auch in der vorliegenden Auswertung zehnmal, durch zufällig ausgewählte Werte aus der geschätzten Verteilung der Werte ersetzt, um der Unsicherheit über die fehlenden Werte Rechnung zu tragen. Die resultierenden Datensätze können dann mit den üblichen statistischen Verfahren analysiert und die Ergebnisse zu einer Gesamtschätzung kombiniert werden. Dieses Vorgehen führt zu validen statistischen Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung der Unsicherheit bzgl. der fehlenden Daten. Fehlende Werte können für einen Patienten ersetzt werden, wenn mindestens ein Wert des Patienten für die entsprechende Variable vorliegt.“

Tabelle 21: Ergebnisse aus der Sensitivitätsanalyse mit der Multiplen-Imputation-Technik

Endpunkt	Zeitpunkt	Gruppe	N	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo	
					Differenz <sup>(a)</sup> (95 %-KI)	Richtung des Effekts
ADAS-cog	26 Wo.	Ginkgo	119 <sup>(b)</sup>	-0,3 (-1,3; 0,8)	-1,7 (-3,2; -0,2)	↗
		Placebo	115 <sup>(b)</sup>	1,4 (0,3; 2,5)		
	52 Wo.	Ginkgo	119 <sup>(b)</sup>	0,0 (-1,2; 1,3)	-2,4 (-4,1; -0,7)	↗
		Placebo	115 <sup>(b)</sup>	2,5 (1,1; 3,8)		
GERRI	26 Wo.	Ginkgo	120	-0,08 (-0,15; -0,01)	-0,15 (-0,27; -0,04)	↗
		Placebo	115 <sup>(b)</sup>	0,07 (-0,02; 0,17)		
	52 Wo.	Ginkgo	120	-0,12 (-0,22; -0,01)	-0,22 (-0,39; -0,05)	↗
		Placebo	116	0,10 (-0,04; 0,25)		

Wo. = Wochen, 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.  
a: Die Vorzeichen in der nachgereichten Sensitivitätsanalyse sind anders als üblich dargestellt, daher wurde das Vorzeichen für die Darstellung in dieser Tabelle angepasst (Differenz Effekt unter Ginkgo minus Effekt unter Placebo).  
b: Ein Patient konnte nicht berücksichtigt werden, da weder an der Baseline noch unter randomisierter Therapie Werte vorlagen.

▪ Relevante Dateninkonsistenz innerhalb der Publikation:

*Im Vorbericht 1.0 wurde eine Inkonsistenz zwischen 2 Publikationen der Studie Le Bars 1997 bzgl. der Anzahl der Patienten, die in die Analyse der „verfügbaren Fälle“ bei Woche 26 eingeschlossen wurden, festgestellt. Der Unterschied von 10 % verursachte allerdings keinen bedeutsamen Unterschied zwischen den Ergebnissen beider Analysen.*

Der Hersteller gab hierzu in der Stellungnahme an:

„Die scheinbare Diskrepanz erklärt sich über verschiedene Auswertungsansätze: In beiden Publikationen werden Ergebnisse des Per-Protokoll-Kollektivs (n = 223) dargestellt, in der Publikation Le Bars et al. (1997) unter Anwendung einer Observed-cases-Analyse (es gehen alle PP-Patienten mit Werten an Baseline und an Woche 26 ein; n = 170 für GERRI, n = 197 für ADAS-cog) und in der Publikation Le Bars (2000) unter Anwendung der Last-

observation-carried-forward-Methode (es gehen alle PP-Patienten mit Werten an Baseline und einem Postbaselinewert ein; n=193 für GERRI, n=222 für ADAS-cog).“

### **Napryeyenko 2007**

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht 1.0 wurde von mehreren Stellungnehmenden die Studie Napryeyenko 2007 als zusätzlich relevante Studie angeführt. Neben der Publikation, die ausschließlich Ergebnisse zum gesamten Studienkollektiv darstellt, wurde nach Anfrage an den Hersteller ein unveröffentlichtes Manuskript einer Subgruppenanalyse mit Alzheimer-Patienten zur Verfügung gestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse sind in die Ergebnistabellen des vorliegenden Berichts eingearbeitet worden.

### **Schneider 2005**

*Im Vorbericht 1.0 wurde bezüglich des Endpunktes „begleitende Psychopathologie“ angemerkt, dass die Richtung des berichteten Unterschiedes der Publikation nicht eindeutig entnommen werden konnte. Bei der Annahme, dass – wie bei den anderen Zielkriterien auch die Differenz Ausgangswert minus Endwert betrachtet wurde, ergeben sich tendenziell sogar ungünstige Veränderungen unter Ginkgo, die darüber hinaus mit einem Dosis-Wirkungs-Effekt vereinbar sind.*

Hierzu wurde von dem Hersteller angemerkt (SN Schwabe):

„Bei der Beurteilung der Scorewertänderungen in der HAMD ist zu beachten, dass eine Zunahme des Scorewertes einer Verschlechterung entspricht, eine Abnahme einer Verbesserung. In der Publikation von Schneider et al. sind die Veränderungen wie vermutet konsistent als Differenzen aus Endwert minus Baselinewert dargestellt, so dass negative Änderungen als Verbesserung, positive Änderungen als Verschlechterung zu interpretieren sind. Somit kann festgestellt werden, dass beide Verumgruppen in der Studie von Schneider günstiger abschnitten als die Placebogruppe, die eine Zunahme des HAMD-Summenscores um 0,5 Punkte und damit die größte Verschlechterung aufwies.“

### **Yancheva 2006**

Im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht 1.0 wurde auch die Studie Yancheva 2006 als zusätzlich relevante Studie aufgeführt. Diese Studie konnte durch die Literatursuche nicht erfasst werden, es wurde bis zum Zeitpunkt der dritten Nachrecherche auch nur ein Kongressabstract veröffentlicht. Auf Anfrage bei dem Hersteller wurden eine Studienzusammenfassung und ein unveröffentlichtes Manuskript zur Verfügung gestellt, die im Vorbericht 2.0 berücksichtigt wurden.

#### **5.4.1 Umgang mit zusätzlichen Informationen im Vorbericht 2.0**

Mit Ausnahme der Daten aus der nachgereichten Sensitivitätsanalyse (Multiple-Imputation-Technik) für die Studie Le Bars 1997 wurden alle zusätzlichen Informationen in den Vorbericht 2.0 eingearbeitet. Es wurde entschieden, die Darstellung der Originalergebnisse aus den Publikationen zur Le-Bars-Studie, wie sie dort angegeben waren, in den Ergebnistabellen dieses Berichtes beizubehalten. Die zusätzlichen Daten aus der nachgereichten Multiple-Imputation-Analyse wurden getrennt dargestellt; allerdings sollte eine Sensitivitätsanalyse erfolgen, falls diese Ergebnisse stark von den original in der Studie Le Bars 1997 berichteten Daten abweichen sollten. Dies war aber nicht der Fall. Jedoch wurden diese Angaben für die Einschätzung, ob das ITT-Prinzip adäquat eingehalten wurde (bzw. eine relevante Abweichung vom ITT-Prinzip vorlag), und damit bei der Beurteilung der Studienqualität berücksichtigt, die damit eine Aufwertung erfuhr.

## 5.5 Zusammenfassung

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

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

6 der eingeschlossenen Studien (DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) verglichen Ginkgo biloba mit Placebo, bei Yancheva 2006 wurde ein aktiver Vergleich mit Donepezil und einer Kombination aus Donepezil und Ginkgo biloba untersucht. In den Studien wurden die Ergebnisse von insgesamt 1717 Patienten<sup>17</sup> mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ berichtet.

Die Studien- und Berichtsqualität der Studie Schneider 2005 wies keine erkennbaren Mängel auf, die Studien DIGGER 2007, Kanowski 1996, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schwabe 2008 und Yancheva 2006 hatten leichte Mängel.

### *Vergleiche mit Placebo*

Bei der gemeinsamen Betrachtung aller Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität in den meisten Endpunkten. Die Faktoren „Alter“, „Dosierung“ und „psychopathologische Begleitsymptome“ wurden als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. Für die Faktoren „Alter“ und „psychopathologische Begleitsymptome“ waren Subgruppenanalysen jedoch nur eingeschränkt möglich, da nicht für alle Studien die entsprechenden Informationen vorlagen. Für die Dosierungen 120 mg und 240 mg wurden die Ergebnisse separat zusammengefasst, wenn eine erhebliche Heterogenität vorlag. Dies war bei den meisten Endpunkten der Fall. Die Ergebnisse der Hochdosisgruppe waren dabei zumindest qualitativ weitgehend homogen und sind daher für die Nutzenbewertung von größerer Relevanz. Die Ergebnisse der Hochdosisgruppe werden daher auch an dieser Stelle ausführlicher beschrieben, die Ergebnisse der Niedrigdosisgruppe werden allerdings der Vollständigkeit halber im Folgenden kurz dargestellt.

Bei der alleinigen Betrachtung der Studien mit einer Dosierung von 120 mg (DIGGER 2007, Le Bars 1997 und Schneider 2005) zeigte sich bei den Zielgrößen „Aktivitäten des täglichen

---

<sup>17</sup> In diese Zahl flossen nur die tatsächlichen Alzheimer-Patienten der DIGGER-Studie ein. In den Tabellen des vorliegenden Abschlussberichts wurden allerdings die Ergebnisse für alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten berichtet; hierbei handelte es sich um zusätzlich insgesamt 28 Patienten mit einer vaskulären Demenz.

Lebens“ und „kognitive Fähigkeiten“ eine erhebliche qualitative Heterogenität, die keine Aussage bezüglich eines Nutzens von Ginkgo biloba zulässt. Für die Zielgrößen „begleitende Psychopathologie“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen“ und „Betreuungsaufwand“ fanden sich bei der niedrigen Dosierung nur Daten einer Studie (DIGGER 2007). In dieser zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo.

Für die Zielgröße „klinischer Gesamteindruck“ waren Daten aus 2 Studien (Le Bars 1997 und Schneider 2005) verfügbar, die aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung nicht metaanalytisch zusammengefasst werden konnten; in beiden Studien zeigte sich einnumerisch auffälliger, statistisch nicht signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Ginkgo biloba.

Da die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen sehr homogen waren, war eine getrennte Auswertung nach der Dosierung nicht sinnvoll. Die Ergebnisse zu diesen Zielgrößen werden zusammen mit den Ergebnissen der Hochdosisgruppe diskutiert.

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Dosierung (Kanowski 1996, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) zu den Vergleichen von ginkgohaltigen Präparaten mit Placebo zusammen.

Bei Betrachtung der Studien mit einer hohen Dosierung (240 mg) wurde eine Aussage zum Nutzen von Ginkgo biloba möglich, allerdings wird das Ergebnis in allen Fällen von den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 dominiert. Diese Studien schlossen ein spezielles Patientenkollektiv in einem osteuropäischen Versorgungskontext ein. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieses Berichts muss diese Tatsache berücksichtigt werden.

Für das Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ zeigte die ausschließliche Betrachtung von Studien, die eine Dosierung von 240 mg verwendet haben, einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba.

Für das Therapieziel „begleitende Psychopathologie“ gibt es nur für die generelle Psychopathologie einen Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba. Es findet sich kein eindeutiger Hinweis auf eine positive Beeinflussung der Depressionssymptomatik durch Ginkgo biloba.

Für das Therapieziel „Kognition“ liefern die Studien einen Hinweis auf einen Nutzen durch Ginkgo biloba.

Eine Aussage zum Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich für die Hochdosisgruppe nur auf Basis der Schwabe-2008-Studie treffen. Obwohl sich hier ein statistisch signifikanter Vorteil von Ginkgo biloba zeigte, wurde aufgrund der wenigen verfügbaren Daten lediglich ein Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität attestiert.

Zur Beurteilung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) lagen aus den Studien keine Daten vor.

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

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

Zu der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen finden sich nur in einer Studie mit einer niedrigen Dosierung Daten, sodass für die Hochdosisgruppe keine Aussage getroffen werden kann. Zum emotionalen Stress der betreuenden Angehörigen liegen für die Hochdosisgruppe Daten aus 2 Studien vor. Es zeigt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Ginkgo biloba, über die Größe des Effekts kann jedoch keine Aussage getroffen werden.

Zur Beurteilung des Betreuungsaufwandes lagen nur Daten einer Studie mit einer niedrigen Dosierung vor, eine Aussage für die Hochdosisgruppe ist somit nicht möglich.

Für den klinischen Gesamteindruck fielen die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Dosierung zugunsten von Ginkgo biloba aus; es liegt somit ein Beleg für eine günstige Beeinflussung vor, auch wenn die Stärke des Effekts zwischen den Studien deutlich variierte.

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

Die Faktoren „Geschlecht“, „Schweregrad der Demenz“ und „Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen“ konnten nicht eindeutig als modifizierende Faktoren definiert werden.



Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus placebokontrollierten Studien (nur für die hohe Dosierung [240 mg])

Therapieziel	Ginkgohaltiges Präparat (240 mg täglich)
<b>Patientenrelevante Therapieziele</b>	
Aktivitäten des täglichen Lebens	↑↑ <sup>(a)</sup>
Psychopathologische Symptome	
▪ Allgemeine Symptome (NPI)	↑ <sup>(a)</sup>
▪ Depression	↓↑ +
Kognitive Leistungsfähigkeit	↑ <sup>(a)</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	(↑)
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	Keine Daten
Mortalität <sup>(b)</sup>	(↔)
Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse <sup>(b)</sup>	
▪ Mindestens 1 UE	↔
▪ Schwerwiegende UE	↔
▪ Abbruch wegen UE	↓↓↓
<b>Angehörigenrelevante Therapieziele</b>	
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	
▪ Lebensqualität (EQ-VAS)	Keine Daten <sup>(c)</sup>
▪ Emotionaler Stress (NPI-D)	↑ <sup>(a)</sup>
Betreuungsaufwand	Keine Daten <sup>(c)</sup>
<b>Ergänzende Information</b>	
Klinischer Gesamteindruck	↑↑ <sup>(a)</sup>
<p>UE = unerwünschte Ereignisse            ↑↑ / ↓↓↓ = Beleg für einen günstigen / ungünstigen Effekt            ↑ = Hinweis auf einen günstigen Effekt            ↔ = kein Hinweis auf Unterschied            () = wenig Daten vorhanden            ↓↑ + = Heterogenität, aber Tendenz zugunsten von Ginkgo biloba            ↓↑ = Heterogenität, aber Tendenz zugunsten von Placebo            a: Es liegt eine quantitative Heterogenität vor, die Stärke des Effekts variiert sehr stark zwischen den Studien.            b: Ergebnisse beziehen sich auf alle Studien (hohe und niedrige Dosierung)            c: Es liegen keine Daten für die Hochdosisgruppe vor.</p>	

*Vergleiche mit anderen (aktiven) medikamentösen oder nichtmedikamentösen Interventionen*

Es wurde lediglich eine Studie zum Vergleich von Ginkgo biloba mit einer anderen (aktiven) medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention, und zwar mit Donepezil in einer Dosis von 10 mg täglich, identifiziert. Zudem erfolgte ein Vergleich mit einer Kombinationstherapie beider Substanzen. Es handelte sich um eine Pilotstudie mit explorativen Charakter, die lediglich zur Hypothesengenerierung diente. Aus diesem Grund lässt sich keine Aussage hinsichtlich des Vergleichs von Ginkgo und Donepezil ableiten. .

## Diskussion

Die Ergebnisse der diesem Bericht zugrunde liegenden Studien entziehen sich einer einfachen und eindeutigen Interpretation. Weder bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, den psychopathologischen Symptomen oder den kognitiven Fähigkeiten lassen sich gesicherte Aussagen zu einem Nutzen von Ginkgo biloba treffen. Es liegt eine erhebliche Heterogenität zwischen den Effekten der eingeschlossenen Studien vor, die nicht eindeutig einem spezifischen Faktor zugeschrieben werden kann. Allerdings wurde aufgrund der Diskussionen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht 2.0 die Ergebnisdarstellung um die Betrachtung der unterschiedlichen Dosierungen (120 mg vs. 240 mg) erweitert. Da in der Hochdosisgruppe die Effekte zumindest qualitativ weitgehend einheitlich waren, werden diese für die Nutzenbewertung primär verwendet. Bei einer hohen Dosierung von Ginkgo biloba verringerte sich die erhebliche Heterogenität zwar nicht ausreichend, um eine Aussage zu der Größe der gefundenen Effekte zu treffen, aber zumindest in dem Sinne, dass sie in den meisten Fällen lediglich quantitativer Art war. Darauf basierend zeigte sich ein Beleg für einen Nutzen von Ginkgo biloba hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens; bei den psychopathologischen Symptomen, den kognitiven Fähigkeiten und der Lebensqualität der Patienten sowie der betreuenden Angehörigen zeigten sich Hinweise auf einen Nutzen von Ginkgo biloba. Die Interpretation blieb dennoch aufgrund der Heterogenität erschwert. Daher bleibt auch bei der Betrachtung der Hochdosisgruppe die Frage, welche Faktoren die beobachtete Heterogenität verursacht haben könnten. Die Interpretation der Ergebnisse wird außerdem dadurch erschwert, dass die gefundenen Effekte durch 2 Studien dominiert werden, die beide im ukrainischen Versorgungskontext ein spezielles Patientenkollektiv untersuchten. Relevante Faktoren könnten unter anderem das Alter und eine begleitende Psychopathologie sein.

Neben unterschiedlichen Studiendesigns (Placebo- vs. aktiv kontrolliert) gab es insbesondere bezüglich des Studiensettings Variationen. Außer Studien, die multizentrisch in spezialisierten Kliniken durchgeführt wurden, gab es auch ein sehr versorgungsnahes Setting, in dem die Patienten aus der Hausarztversorgung rekrutiert und dort auch behandelt wurden. Weiter finden sich gravierende Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien, vor allem bezüglich der begleitenden Psychopathologie.

Ein weiterer Faktor für die Heterogenität der eingeschlossenen Studien betrifft den Zeitpunkt der Studiendurchführung. Nach der Veröffentlichung der beiden ältesten Studien (Kanowski 1997 und Le Bars 1996) änderte sich die Standardversorgung der Alzheimer Demenz. Gegen Ende der 90er-Jahre wurden Cholinesterasehemmer zugelassen; die bis dato eher unspezifischere Behandlung der Alzheimer Demenz wurde nun zunehmend von den neuen Wirkstoffen dominiert. Daten aus Deutschland belegen eine steigende Zunahme der Verordnung von Cholinesterasehemmern mit zeitgleicher Abnahme der Verordnungen für Ginkgo biloba [77]. Ebenso lässt sich nicht ausschließen, dass auch die Verwendung nichtmedikamentöser unterstützender Therapien bei der Behandlung von Alzheimer Demenz-

Patienten zugenommen hat. In den Studien Napryeyenko 2007, Schwabe 2008 und Yancheva 2006, die in Osteuropa (Ukraine und Bulgarien) durchgeführt wurden, könnte die Rekrutierung von Patienten für eine Placebo-kontrollierte Studie leichter realisierbar gewesen sein, da die Versorgung von Alzheimer Demenz-Patienten dort noch nicht dem Standard westlicher Industrienationen entspricht. Allerdings wird hierdurch die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Populationen und somit auch die der gefundenen Ergebnisse erschwert.

Die beobachteten Effekte bei der Studie Napryeyenko 2007 wirken erstaunlich groß, keine der anderen Studien konnte ähnliche Effektstärken von Ginkgo biloba zeigen. Auch die Studien zur Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern zeigen geringere Effekte als die in der Napryeyenko-2007-Studie gefundenen [78]. Vor allem bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens und der kognitiven Fähigkeiten wurden vergleichbare Effekte in keiner anderen Studie beobachtet. Die Ursachen für diesen erheblichen Unterschied sind nicht eindeutig zu bestimmen, allerdings könnte eine Kombination der Faktoren „begleitende Psychopathologie“, „Alter der eingeschlossenen Patienten“ und „Studiensetting“ (Ukraine) eine Rolle gespielt haben. Erstaunlich scheint in diesem Kontext aber, dass die Studie Schwabe 2008, die ein identisches Studiendesign, ein identisches Setting und identische Ein- und Ausschlusskriterien hatte, nicht die enorme Effektgröße der Studie Napryeyenko 2007 reproduzieren konnte. Eine Begründung für die großen Effekte in der Studie Napryeyenko 2007 kann nicht abschließend gegeben werden. Deshalb wurden an den entsprechenden Stellen im vorliegenden Bericht Aussagen über den Nutzen von Ginkgo biloba, die nur auf Basis der Daten der Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 getroffen werden konnten, eher zurückhaltend formuliert. Für die Zielgrößen „generelle begleitende Psychopathologie“ und „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, gemessen anhand des emotionalen Stresses“ wird daher nicht von einem Beleg, sondern von einem Hinweis auf einen Nutzen zugunsten von Ginkgo biloba gesprochen.

Die Aussagen bezüglich des Nutzens von Ginkgo biloba sind in jeder Studie spezifisch für die jeweilige Studienpopulation in dem speziellen Setting. Aufgrund der diskutierten Unterschiede ist es nicht möglich, eine Gesamtaussage zum generellen Nutzen von ginkgohaltigen Präparaten zu treffen. Eine Aussage zum Nutzen von Ginkgo biloba bei verschiedenen Patienten Subgruppen ist aufgrund der geringen Anzahl eingeschlossener Studien nicht möglich, da für jede mögliche Subgruppe zu wenige Daten, meistens nicht mehr als eine Studie, zur Verfügung stehen. Somit bleibt der Wunsch nach weiteren Studien, die sich speziell an einzelne Subgruppen der Alzheimer Demenz richten, um die gefundenen Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu verifizieren. Hierbei erscheint es aufgrund der im vorliegenden Bericht gefundenen Effektmodifikation durch die Dosierung sinnvoll, zukünftige Studien mit einer hohen Dosierung (240 mg) durchzuführen. Des Weiteren fehlen bislang Langzeitdaten fast völlig. Vor allem in Bezug auf unerwünschte Ereignisse wären Studien mit einer längeren Nachbeobachtungszeit wünschenswert. So zeigt eine aktuelle 42-monatige Präventionsstudie mit Ginkgo biloba einen Hinweis auf vermehrte Schlaganfälle und transitorisch ischämische Attacken (TIA) [79]. Um die Relevanz dieser Nebenwirkungen

in dem Patientenkollektiv der Alzheimer Demenz überprüfen zu können, fehlen bislang ausreichende Daten.

Eine Inkonsistenz in den Daten zum Nutzen von Ginkgo biloba findet sich auch in anderen systematischen Übersichten und HTA-Berichten zum Thema, wenn auch auf einer teilweise etwas anderen Ebene.

Während der vorliegende Bericht eine Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz beinhaltet, haben viele andere systematische Übersichten und HTA-Berichte eine breitere Indikation, nämlich die Demenz jeglicher Ursache, betrachtet. Hierdurch relativiert sich die scheinbar große Anzahl an Studien, die in die übrigen Arbeiten eingeschlossen wurden.

Birks et al. konstatierten 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 mehr größere Studien mit methodisch besseren Designs (z. B. Verwendung des ITT-Prinzips) [26]. Nachfolgende systematische Übersichten, die sich auf Birks et al. 2002 bezogen, kamen zu entsprechend ähnlichen Schlussfolgerungen, dass also eine Notwendigkeit zur Durchführung weiterer Studien bestehe [28,80,81]. Lediglich Gabryelewicz et al. sahen 2005 keine Evidenz für einen Nutzen durch Ginkgo biloba [82].

Die aktuellste systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema ist ein Update der 2002 veröffentlichten Arbeit von Birks et al. [83]. In diesem Update von 2007 wurden auch die aktuelleren Studien von Schneider et al. und Napryeyenko et al. mit einbezogen. Aufgrund der neuen Studienlage fiel das Fazit der Autoren noch vorsichtiger aus, als es bereits 2002 der Fall war, dass nämlich „kein Schaden“ durch die Gabe von Ginkgo biloba zu erwarten sei, aber gerade in den aktuellen Arbeiten weiterhin Inkonsistenzen in den Ergebnissen zu beobachten seien. Die Autoren hielten weitere konventionelle Studien für wenig zielführend und plädierten dagegen für Studien, die sich auf spezielle Subgruppen wie z. B. Patienten mit begleitender Psychopathologie beschränken sollten. Die Autoren trennten jedoch nicht zwischen verschiedenen Demenzformen und bezogen auch Kurzzeitstudien ein, sodass 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 dem Jahr 2000 [74], die nicht in die vorliegende Bewertung aufgenommen wurde, da nur wenige Patienten mit manifester Demenz in die Studie eingeschlossen worden waren und keine Daten getrennt für Patienten mit einer Alzheimer Demenz extrahiert werden konnten. Die Evidenz der Napryeyenko-2007-Studie wurde nicht als überzeugend angesehen, da die große Effektstärke in keiner anderen Studie beobachtet werden konnte. Birks et al. schlussfolgerten, dass die Studienlage bezüglich eines vorhersehbaren und klinisch signifikanten Nutzens von Ginkgo biloba bei Patienten mit Demenz nicht überzeugend sei.

Eine Besonderheit bei der Nutzenbewertung von Ginkgo biloba bei Alzheimer Demenz stellt die lange Zulassungsvergangenheit dieser Präparate für Demenzen dar. Dies äußert sich in einer Vielzahl themenrelevanter Studien, die allerdings die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erfüllten. Allerdings erscheint es sinnvoll, diejenigen Studien, die zusätzlich relevante Informationen zu der in diesem Bericht bearbeiteten Fragestellung liefern können, näher zu betrachten. Aus diesem Grund wurden die in der systematischen Übersicht von Birks et al. [83] eingeschlossenen Studien einer genaueren Betrachtung unterzogen und auf ihre Relevanz für den vorliegenden Bericht geprüft.

Während der Anhörung zum Berichtsplan 1.0 wurde deutlich, dass für die Beurteilung des Nutzens einer langfristigen Behandlung der Alzheimer Demenz mit ginkgohaltigen Präparaten Studien mit einer kürzeren Dauer als 12 Wochen sicher nicht relevant sind. Daher wurden in Tabelle 23 nur die Studien aus der Arbeit Birks et al. dargestellt, die nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden und eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen hatten. Hierbei handelt es sich um insgesamt 23 Studien, die aufgrund der zu kurzen Studiendauer und / oder aber einer unscharfen Diagnosestellung nicht den a priori definierten Einschlusskriterien entsprachen. Demenzen mit eindeutig vaskulärer Genese, leichte Gedächtnisstörungen oder kognitive Beeinträchtigungen, die klinisch nicht als Demenz eingestuft werden, wurden jedoch nicht eingeschlossen. Auch Studien, deren Einschlusskriterien auf subjektiven Symptomen basierten, wurden nicht näher betrachtet. Insgesamt verbleiben somit 5 Studien mit einer Studiendauer von 12 Wochen und einer betrachteten Indikation, die der der Auftragsstellung an das IQWiG ähnelt (Halama 1991, Hofferberth 1994, Maurer 1997, Oswald 1997 und Weitbrecht 1986). Auch wenn von diesen 5 Studien nur 2 (Hofferberth 1994 und Maurer 1997) explizit die Indikation Alzheimer Demenz beschreiben, kann bei den anderen 3 Studien aufgrund der Einschlusskriterien angenommen werden, dass es sich bei den jeweiligen Studienpopulationen zumindest teilweise um Alzheimer-Demenz-Patienten handeln könnte.

Bei der Studie Halama 1991 wurden 50 Patienten mit „präseniler, einfacher seniler oder arteriosklerotischer Demenz“ eingeschlossen; wie viele Patienten welcher Form der Demenz zugeschrieben werden können, wurde nicht berichtet. Für die Zielgröße „kognitive Fähigkeiten“ wurde u. a. der SKT erhoben, der laut Autoren eine hoch signifikante Verbesserung der Verumgruppe sowohl im Behandlungsverlauf als auch im Vergleich zu Placebo nach 6 und 12 Wochen zeigte. In der Ginkgogruppe reduzierte sich der Mittelwert nach 12 Wochen um 4,2 Punkte, in der Placebogruppe um 1,3 Punkte. Im Gruppenvergleich Verum gegen Placebo erwies sich die Mittelwertsdifferenz nach 12 Wochen als statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Insgesamt wurden nur von 3 Patienten (1 Verum, 2 Placebo) unerwünschte Ereignisse berichtet.

In die Studie Hofferberth 1994 wurden 40 Patienten mit mittelschwerer Alzheimer Demenz eingeschlossen. Die Kriterien für die Patientenselektion beruhten nicht auf den in dem Berichtsplan 2.0 definierten Kriterien (DSM, NINCDS-ADRDA), vielmehr wurden die

Blessed Dementia Scale (BDS) und der Hachinski-Score verwendet. Die Ergebnisse wurden nur narrativ und anhand von Abbildungen dargestellt, eine vollständige Angabe der Daten sowohl zur Baseline als auch zum Endzeitpunkt wurde nicht dargestellt. Bezüglich des SKT stellten die Autoren fest, dass 19/20 (90,5 %) der Patienten der Ginkgogruppe eine Verbesserung zeigten, bei 11 Patienten (50,4 %) sogar um mehr als 5 Punkte. In der Placebogruppe konnte dieser Effekt nicht festgestellt werden, nur 7 (36,8 %) der Patienten verbesserten sich, jedoch nur um maximal 2 Punkte. Bei 9 Patienten wurde eine Verschlechterung festgestellt, 3 Patienten blieben stabil. Der Gruppenunterschied zum 12-Wochen-Zeitpunkt war statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Bei der sekundären Zielgröße „klinischer Gesamteindruck“ wurde in der Sandoz Clinical Assessment Geriatric-Skala (SCAG) auch eine Verbesserung der Ginkgogruppe festgestellt, wohingegen die Placebogruppe stagnierte oder sich sogar verschlechterte. Darüber hinaus wurden die Veränderungen der Ginkgogruppe in den einzelnen Items näher beschrieben und es wurde angegeben, ob es sich dabei um einen statistisch signifikanten Unterschied zur Placebogruppe handelt. Allerdings wurde nicht genau dargestellt, ob ein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtscore zwischen den beiden Studiengruppen vorlag. Die übrigen sekundären Zielgrößen der Studie bilden keine patientenrelevanten Endpunkte, die vorab im Berichtsplan für den vorliegenden Bericht definiert wurden, ab. Es wurden keine detaillierten Angaben zu der Verträglichkeit der Prüfsubstanz gegeben, lediglich eine subjektive Einschätzung der Patienten wurde berichtet.

In die Studie Maurer 1997 wurden 20 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz eingeschlossen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte nur grafisch und narrativ, genaue Angaben fehlten. Für den SKT beschreiben die Autoren einen signifikanten Effekt von Ginkgo auf die kognitiven Fähigkeiten. Die Intra- und Intergruppenvergleiche bei der ADAS (ADAS-cog und ADAS-noncog) zeigten einen positiven Trend, der aber nicht statistisch signifikant war. Ein vergleichbarer Trend wurde auch für den Endpunkt „CGIC“ gefunden. Die Autoren beschreiben selber in der Diskussion, dass aufgrund der kleinen Gruppengrößen und der statistisch signifikanten Unterschiede bei den Baselinecharakteristika (vor allem Schweregrad der Demenz) die geplante statistische Auswertung nicht zur Anwendung kommen konnte. Demnach sind auch die Ergebnisse der Studie mit einiger Skepsis zu betrachten.

40 Patienten mit leichter bis mäßig schwerer primär degenerativer Demenz wurden in die Studie Weitbrecht 1986 eingeschlossen. Es wurde für die Aktivitäten des täglichen Lebens die Crichton Geriatric Scale und für den klinischen Gesamteindruck die SCAG erfasst. Im Gruppenvergleich Verum gegen Placebo erwies sich die Mittelwertsdifferenz beider Zielgrößen nach 12 Wochen als statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Es wurden keine detaillierten Angaben zu unerwünschten Ereignissen gemacht, lediglich eine subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich ihres allgemeinen Befindens und des Schlafverhaltens wurde gegeben.

Alle 4 Studien (Halama 1991, Hofferberth 1994, Maurer 1997 und Weitbrecht 1986) weisen in der Studien- bzw. Publikationsqualität erhebliche Mängel auf, die eine Beurteilung der beschriebenen Ergebnisse erschweren. So lag bei Halama 1991 eine relevante Abweichung vom ITT-Prinzip vor, bei Hofferberth 1994 und Weitbrecht 1986 blieb die Auswertungsstrategie aufgrund mangelnder Angaben unklar. Bei Maurer 1997 wurde nur die Hälfte der zuvor geplanten Patienten eingeschlossen. Auch ist zu beachten, dass für die Fallzahlplanung eine Fehlerwahrscheinlichkeit von  $\alpha = 0,2$  angenommen wurde, die sich nicht in der Auswertung widerspiegelt. Die Interpretation der Ergebnisse ist somit nicht möglich. Auch in den anderen Studien wurde keine adäquate Fallzahlplanung durchgeführt. Weiterhin finden sich in 2 Studien (Hofferberth 1994 und Weitbrecht 1986) unklare Angaben zur Randomisierung, insbesondere einer verdeckten Randomisierung. In 3 Studien (Halama 1991, Hofferberth 1994 und Maurer 1997) ist die verblindete Erhebung der Zielgrößen unklar. Zusätzlich zu den Mängeln in der Studien- bzw. Publikationsqualität erschwert auch die Unterschiedlichkeit der verwendeten Messinstrumente eine Beurteilung.

Bei der Studie Oswald 1997 wurden 226 Patienten mit leichten bis mittelschweren Hirnleistungsstörungen im Alter eingeschlossen. Die Diagnose wurde anhand des DSM-III gestellt. Entsprechend der Hachinski-Skala wurde die Prävalenz einer vaskulären Ursache mit 1,3 % dokumentiert, die übrigen Patienten der Studie wurden als Mischform (41,2 %) und als Demenz ohne vaskuläre Erkrankung (57,5 %) eingestuft. Anhand unterschiedlicher Instrumente wurden die kognitive Leistungsgeschwindigkeit, die Befindlichkeit der Patienten und die psychologische Fremdbeurteilung erfasst. Allerdings wurden hierzu Instrumente verwendet, die in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ausgewertet wurden. Eine behandlungsbedingte Verbesserung durch Ginkgo biloba im Vergleich zu Placebo war anhand einer Responderbetrachtung nicht festzustellen.

Obwohl die Schlussfolgerungen von 3 dieser 5 näher beschriebenen Studien jeweils positiv für den Wirkstoff Ginkgo biloba ausfallen, erscheint die Übertragbarkeit der gefundenen signifikanten Verbesserung für den 12-Wochen-Zeitraum für langfristige Effekte (bei einer dauerhaften Therapie) fragwürdig und der Effekt in aktuellen Studien nicht reproduzierbar. Vielmehr bestätigen diese 5 Studien die Heterogenität der gefundenen Effekte für Ginkgo biloba bei Patienten mit Alzheimer Demenz.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sowohl ältere, den Ein- und Ausschlusskriterien des vorliegenden Berichts nicht genau, aber immerhin näherungsweise entsprechende Studien als auch die sehr aktuelle Studienlage die Inkonsistenzen bestätigen. Diese Unterschiede in den Studienergebnissen können dabei durch eine Kombination verschiedener Faktoren und nicht nur durch einzelne Aspekte wie beispielsweise den Schweregrad zustande gekommen sein. Die Heterogenität der Ergebnisse könnte ggf. auf einen unterschiedlichen Nutzen in verschiedenen Populationen hinweisen. Eine klare Abgrenzung dieser Subgruppen war in dem vorliegenden Bericht jedoch nicht möglich. Somit folgen die Ergebnisse dieses Abschlussberichts der Schlussfolgerung der Autoren Birks et al.: Weitere Studien, die



ausschließlich spezielle Subgruppen von Patienten mit einer Alzheimer Demenz einbeziehen (z. B. Patienten mit psychopathologischen Begleitsymptomen), sind nötig, um den Effekt von Ginkgo biloba entsprechend zu charakterisieren.

Tabelle 23: Nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Studien aus Birks et al. [83]

<b>Studie (Anzahl Patienten)</b>	<b>Dauer</b>	<b>Indikation</b>	<b>Einschlusskriterien</b>
Arrigo 1985 [84] (n = 80)	24 Wo.	Chronische zerebrovaskuläre Insuffizienz	- Diagnose chronisch zerebrovaskuläre Insuffizienz (z. B. Hemiparesen, transitorisch-ischämische Attacken, Ohrensausen, Schwindel)
Arrigo 1986 [85] (n = 90)	14 Wo.	Zerebrovaskuläre Insuffizienz	- Diagnose zerebrovaskuläre Insuffizienz (z. B. Hemiparesen, transitorisch-ischämische Attacken, Ohrensausen, Schwindel)
Augustin 1976 [86] (n = 189)	26 Wo.	Vaskuläre Erkrankung u. a. zerebrale Erkrankungen	- vaskuläre Erkrankungen und Arteriosklerose, diagnostiziert durch Symptome
Bräutigam 1998 [87] (n = 241)	24 Wo.	Gedächtnis- oder Konzentrationsbeschwerden	- selbst berichtete Gedächtnisstörungen - Patienten mit milder / moderater kognitiver Beeinträchtigung (MMSE < 20) wurden ausgeschlossen
Brüchert 1991 [88] (n = 303)	12 Wo.	Hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS)	- Alter: 45-80 Jahre - typische Symptome für HOPS (aus 4 typischen Symptomgruppen jeweils 1 Symptom vorhanden)
Chartres 1987 [89] (n = 44)	26 Wo.	Leichte altersbedingte Gedächtnisstörung	- Alter: > 65 Jahre - kognitive Beeinträchtigung - psychotrope Medikation
Gräbel 1992 [90] (n = 72)	24 Wo.	Zerebrale Insuffizienz	-Alter: < 80 Jahre - Hinweise auf einen stenosierenden Gefäßprozess (Diagnose zerebrale Insuffizienz)
Halama 1988 [91] (n = 40)	12 Wo.	Zerebrovaskuläre Insuffizienz	- Alter: > 55 Jahre - leichte / mäßige zerebrale Insuffizienz mit vaskulärer Genese (anhand SCAG, Hachinski- und Crichton-Skalen)
Halama 1991 [92] (n = 50)	12 Wo.	Degenerative und vaskuläre Demenz	- Diagnose präsenile, einfache senile oder arteriosklerotische Demenz
Hartmann 1991 [93] (n = 52)	12 Wo.	Vaskuläre Demenz	- Alter 40-80 Jahre - je 1 Symptom aus 4 typischen Symptomgruppen für vaskuläre Demenz
Hofferberth 1994 [94] (n = 40)	12 Wo.	Alzheimer Demenz	- Alter: 50-75 Jahre - BDS: Summenscore A: 0-16, Summenscore B: 9,5-30,5 -Hachinski-Score > 4 - CT
Israel 1987 [95] (n = 80)	12 Wo.	Gedächtnisstörungen mit Einfluss auf die ADL	- Alter > 55 Jahre - kognitive Störung

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossene Studien aus Birks et al. [83]

<b>Studie (Anzahl Patienten)</b>	<b>Dauer</b>	<b>Indikation</b>	<b>Einschlusskriterien</b>
Maurer 1997 [96] (n = 20)	12 Wo.	Alzheimer Demenz	- Alter: 50-80 Jahre - Hachinski-Score $\leq$ 4 - Alzheimer Demenz (nach NINCDS-ADRDA und DSM-III) - BCRS-Score: 3-5 - CT
Oswald 1997 [97] (n = 226)	12 Wo.	Hirnorganisches Psychosyndrom	- Alter > 60 Jahre - Hirnleistungsstörung im Alter (nach DSM-III) - SCAG-Score: 40-90
Pidoux 1983 [98] (n = 14)	12 Wo.	„Senile deterioration“	- EEG („We included patients with slow dominant frequency at 8-8,5 cps, without focalized abnormalities or asymmetry“)
Rai 1991 [99] (n = 31)	24 Wo.	Gedächtnisstörung	- Alter: > 50 Jahre - Gedächtnisstörung - Diagnose nach NINCDS-ADRDA
Schmidt 1991 [100] (n = 99)	12 Wo.	Zerebrale Insuffizienz	- Alter: 50-70 Jahre - typische Symptome reduzierter Hirnleistungsfähigkeit
Taillandier 1994 [101] (n = 166)	52 Wo.	Altersbedingte zerebrale Störung	- Alter: > 60 Jahre - Symptome einer zerebralen Störung
Vesper 1994 [102] (n = 86)	12 Wo.	Zerebrale Insuffizienz	- Alter: 55-80 Jahre - Prämorbid IQ $\geq$ 80 - subjektive Beschwerden durch zerebrale Insuffizienz - keine Pseudodemenzen
Vorberg 1989 [103] (n = 100)	12 Wo.	Zerebrale Insuffizienz	- mindestens 4 der folgenden 6 Symptome anwesend: Schwindel, Kopfschmerzen, Ohrensausen, Gedächtnislücken, Konzentrationsschwäche, Angstgefühl
Weitbrecht 1986 [104] (n = 60)	12 Wo.	Primäre degenerative Demenz	- leichte / moderate Demenz - Hachinski-Score $\leq$ 7
Wesnes 1987 [105] (n = 54)	12 Wo.	Leichte Beeinträchti- gung in den ADL	- GBS-Score $\geq$ 14, aber nicht mehr als 3 Punkte je Item
Winther 1998 [106] (n = 60)	12 Wo.	Altersbedingte kognitive Störung	- MMSE: 22-28
Wo. = Wochen			

## **Würdigung der Stellungnahmen und wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht 2.0**

Im Rahmen der schriftlichen Anhörung zum Vorbericht 2.0 gingen insgesamt 3 Stellungnahmen form- und fristgerecht ein (siehe „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0“). Zur Klärung unklarer Aspekte wurden Vertreter aller Stellungnahmen zu einer mündlichen wissenschaftlichen Erörterung eingeladen. Die wesentlichen Diskussionspunkte aus den Stellungnahmen, die auch während der mündlichen wissenschaftlichen Erörterung ausführlich zur Sprache kamen, werden im Folgenden erläutert.

### **(1) Verwendete Skalen zur Zielgrößenerhebung**

In den Stellungnahmen wurden die fehlende Überprüfung der Reliabilität und die fehlende Betrachtung der Validität der Messgrößen kritisiert. Das IQWiG bat daher um einen Vorschlag für eine bessere Darstellung im Bericht und um eine Einschätzung der Stellungnehmenden, inwieweit eine differenziertere Betrachtung Auswirkungen auf das Ergebnis des Berichts haben würde. Vonseiten der Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass unterschiedliche Testgütekriterien einen direkten Einfluss auf die Varianz der Testgröße haben und somit auch einen Einfluss auf die Interpretation der Studienergebnisse. Hierbei wurde in der Diskussion deutlich, dass es weniger zielführend ist, die Testgütekriterien der einzelnen Skalen im Ergebnisteil darzustellen und bei der Nutzenbewertung einzubeziehen. Vielmehr sollte anhand dieser Kriterien vor der Ergebnisdarstellung überprüft werden, ob die verwendeten Skalen über ausreichende Validität und Reliabilität verfügen, um eine abschließende Beurteilung der gefundenen Ergebnisse treffen zu können. Wie mit Skalen umgegangen werden sollte, die über unzureichende Testgüte verfügen, wurde nicht eindeutig geklärt. Zum einen wurde der Vorschlag gemacht, diese Skalen nicht bei der Beurteilung zu berücksichtigen, zum anderen wurde angeregt, die unzureichenden Skalen deskriptiv darzustellen. Allerdings wurde auch betont, dass die Abgrenzung von unzureichenden Tests nicht eindeutig zu definieren ist, spezifische Grenzwerte für die einzelnen Kenngrößen existieren häufig nicht.

Bei der Betrachtung der in dem vorliegenden Bericht verwendeten Skalen wurde übereinstimmend festgestellt, dass lediglich bei den Skalen zur Lebensqualität eine genauere Überprüfung seitens des IQWiG erfolgen sollte. Hierbei sollte überprüft werden, ob es bei den verwendeten Skalen Bemühungen zur Validierung der Skalen gegeben hatte.

Die im Bericht verwendeten Skalen für die übrigen Zielgrößen wurden von den Stellungnehmenden nicht infrage gestellt.

Eine Überprüfung der Skalen zur Lebensqualität wurde bei der Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts durchgeführt. Zur Bewertung der Lebensqualität wurden in den eingeschlossenen Studien insgesamt 3 unterschiedliche Skalen verwendet: QOL-AD, DEMQOL-PROXY und EQ-VAS. Alle 3 Skalen verfügen über eine angemessene

Reliabilität, zur die Validität gibt es bislang nur sehr wenig aussagekräftige Daten. Trotz dieser gewissen Unsicherheit wurden die Skalen im vorliegenden Bericht dargestellt. Die Interpretation der Ergebnisse zu der Lebensqualität der Patienten als auch der Angehörigen war grundsätzlich aufgrund der geringen Anzahl von Studien erschwert. Eine klare Aussage konnte nicht getroffen werden, daher ist eine weitere Beurteilung unter Berücksichtigung der Präzision der verwendeten Zielgrößen nicht zweckdienlich.

## (2) Interpretation der neu eingeschlossenen Studien

Unter diesem Punkt wurde in der Erörterung die Interpretation der Studien Napryeyenko 2007 und DIGGER 2007 diskutiert. Hierbei wurde in den schriftlichen Stellungnahmen die Einbeziehung der Studie DIGGER 2007 kritisiert, die Frage nach der Interpretation der Studie Napryeyenko 2007 wurde vom IQWiG auf die Tagesordnung gesetzt.

Im Folgenden wird zunächst beschrieben, welche potenziellen Probleme der Studie DIGGER 2007 im Rahmen der Stellungnahmen und der mündlichen Erörterung diskutiert wurden.

Die Ergebnisse der DIGGER-2007-Studie waren zum Zeitpunkt des Anhörungsverfahrens noch nicht publiziert (elektronische Vorabpublikation erfolgte im Juni 2008). Dem IQWiG lagen allerdings zu diesem Zeitpunkt bereits ein unveröffentlichtes Manuskript sowie das Studienprotokoll der Studie vor. Die relevanten Informationen hieraus wurden im Vorbericht 2.0 dargestellt, es ergab sich allerdings aufseiten der Stellungnehmenden einiger Klärungsbedarf.

Die Fallzahlplanung der Studie wurde in dem ursprünglichen Registereintrag mit 400 Patienten beschrieben [53], in der zu diesem Zeitpunkt unveröffentlichten Publikation wurde die Fallzahlplanung mit 200 Patienten angegeben. Diese Diskrepanz wurde in dem Vorbericht 2.0 nicht weiter erläutert. Dem IQWiG lagen allerdings aus dem Studienprotokoll Informationen vor, dass aufgrund von Rekrutierungsproblemen die Fallzahlberechnung im Laufe der Studie revidiert worden war. Diese Änderung wurde im vorliegenden Abschlussbericht auch in dem entsprechenden Abschnitt beschrieben (siehe Abschnitt 5.2.2). Obwohl für die Stellungnehmenden die geänderte Fallzahlplanung als ein gewichtiger Mangel der Studie DIGGER 2007 angesehen wurde, konnte in der Diskussion geklärt werden, dass in diesem Fall kein großes Verzerrungspotenzial bestand. Da in diesem Fall die primären Annahmen bei der Fallzahlplanung offensichtlich zu optimistisch waren und diese dann nach erheblichen Rekrutierungsschwierigkeiten geändert wurden, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit keine Verzerrung vor. Die geringere Fallzahl hat vielmehr Auswirkungen auf die Präzision der Studienergebnisse. Die verminderte Präzision wird aber in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt, da unpräzisere Studien mit einem geringeren Gewicht in die Ergebnisse eingehen.

Ein weiterer Punkt betraf die Anzahl der rekrutierenden Zentren sowie die Zielgrößenerhebung. Hierunter wurden die etwas undeutlichen Angaben zu der Anzahl der

rekrutierenden Zentren im Vorbericht 2.0 aufgeführt. Tatsächlich ist auch nach Rückfrage bei den Studienautoren nicht ganz deutlich, wie viele Zentren aktiv Patienten rekrutiert hatten, allerdings wurde die Information übermittelt, dass 97 von insgesamt 388 Ärzte beteiligt gewesen waren. Demnach war die Anzahl der rekrutierenden Zentren deutlich geringer als die beschriebene 119 Zentren (siehe Abschnitt 5.2.1). Das Risiko einer Verzerrung bestand laut Stellungnehmenden vor allem darin, dass in der Studie viele Zentren mit nur einem oder zumindest sehr wenigen Patienten eingeschlossen wurden. Die Befürchtung einer systematischen Unterscheidung zwischen Verum- und Placebogruppe wurde geäußert. Allerdings erscheinen diese Befürchtungen nicht plausibel, da bei der Randomisierung keine Mängel festgestellt werden konnten.

Des Weiteren wurde in der Erörterung die Frage aufgeworfen, wie die Zielgrößenerhebung in der Studie DIGGER 2007 durchgeführt worden war. Diese Frage konnte anhand von Daten aus dem Studienprotokoll und dem Manuskript beantwortet werden. In diesen Quellen wurde beschrieben, dass nicht die einzelnen Ärzte, sondern vielmehr – für die Skalen ausgebildete – Untersucher die Zielgrößenerhebung durchgeführt hatten.

Ein weiterer Punkt, der in der Erörterung diskutiert wurde, waren Spezifika bei den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Es war ausdrücklich erlaubt, bis zu 2 Wochen vor Studienbeginn ginkgohaltige Präparate und die gesamte Studienzeit hindurch Cholinesterasehemmer einzunehmen, falls diese bereits über 2 Monate vor Studienbeginn eingenommen worden waren. Die Befürchtung einer Effektmodifikation in diesen Subgruppen wurde von den Stellungnehmenden geäußert. Mit den Informationen, die dem IQWiG zum Zeitpunkt des Anhörungsverfahrens vorlagen, konnten diese Punkte nicht abschließend geklärt werden. Allerdings wurde während der Erstellung des vorliegenden Abschlussberichts die Studie publiziert. Das veröffentlichte Manuskript enthält zusätzlich zu dem bereits vorhandenen unveröffentlichten Manuskript Ergebnisdaten der Patienten, die vor Beginn der Studie keine ginkgohaltigen Präparate oder während der Studie Cholinesterasehemmer verwendet hatten. Die Auswertung der beschriebenen Subgruppe lag allerdings nur für die Zielgrößen „kognitive Fähigkeiten“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ vor. Die Daten werden an entsprechender Stelle in dem vorliegenden Abschlussbericht weiter diskutiert (Abschnitt 5.3.3 und 5.3.4).

Unabhängig von der gefundenen Effektmodifikation wurde von den Stellungnehmenden angemerkt, dass die Gabe von Cholinesterasehemmern die Feststellung eines Effekts von Ginkgo biloba erschweren könnte. Der pragmatische Ansatz sei nicht dazu geeignet, die Effektivität von Ginkgo biloba adäquat zu untersuchen. Allerdings gab es in dem vorliegenden Bericht keine Restriktionen bezüglich einer Begleitbehandlung, die Tatsache, dass in der Studie DIGGER 2007 bei circa einem Drittel der Patienten eine Begleitmedikation gab, stellte kein Problem dar. Eine Betrachtung der anderen eingeschlossenen Studien (Kanowski 1997, Le Bars 1997, Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008) zeigt zudem, dass auch hier keine einheitlichen Restriktionen vorgenommen wurden. So

wurde nur bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 beschrieben, dass die Einnahme von anderen ginkgohaltigen Präparaten 12 bis 8 Wochen vor Studienbeginn beendet ein musste. Bei Le Bars 1997 dagegen fanden sich keine spezifischen Angaben zu einer Begleitmedikation; hier wird lediglich die Neueinnahme jeglicher Medikamente, die einen Einfluss auf die Kognition haben können, während der Studie untersagt. Insgesamt lässt sich auch bei den anderen eingeschlossenen Studien nicht in jedem Fall genau einschätzen, wie viele Patienten vor Studienbeginn ginkgohaltige Präparate eingenommen, bzw. wie viele Patienten während der Studie Cholinesterasehemmer verwendet hatten. Der Einfluss der Begleitmedikation ist somit nicht nur in der Studie DIGGER 2007 ein möglicher modifizierender Faktor.

Abschließend wurde über das spezielle Setting der Studie DIGGER 2007 diskutiert, da es sich hier um eine pragmatische Studie handelt, die die Wirkung von Ginkgo biloba im Versorgungsalltag untersuchen sollte.

Dem Ratschlag der Stellungnehmenden folgend wurde versucht im Abschlussbericht die Einschätzung der Ergebnissicherheit der Studie DIGGER 2007 deutlicher darzustellen.

### (3) Meta-Analysen

Zu diesem Punkt wurde diskutiert, wie die Darstellung der heterogenen Ergebnisse verbessert werden könnte. Hierbei wurde angeregt, die Darstellung der Ergebnisse für die speziellen Subgruppen deutlicher zu gestalten. Diesem Vorschlag ist in dem vorliegenden Abschlussbericht dergestalt nachgekommen worden, dass zum einen die Ergebnisse der einzelnen Zielgrößen unter Berücksichtigung der Dosierung diskutiert wurden und zum anderen, in das Fazit auch nur die Studien mit einer hohen Dosierung einbezogen wurden (siehe Tabelle 22), da die hohe Dosierung einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse hatte.

### (4) Konsequenz der Stellungnahme des VFA

In der Stellungnahme des VFA wurde angeführt, dass es nicht möglich sei, die Unteraufträge (A bis D) des Hauptauftrages A05-19 später wieder zusammenzuführen. Eine vergleichende Bewertung sei auch zwischen den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Demenz (Ginkgo biloba, Cholinesterasehemmer und Memantin) anhand von indirekten Vergleichen nicht möglich. Für den vorliegenden Bericht ergab sich hierdurch allerdings kein Änderungsbedarf.

## 6 Fazit

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

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

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

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

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

## Liste der eingeschlossenen Studien

DIGGER 2007

McCarney R, Warner J, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: A randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007; (7): 30.

McCarney R, Fisher P, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Van der Meulen J et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 09.06.2008 [Epub ahead of print].

McCarney R, Fisher P, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Van der Meulen J et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial [unveröffentlicht].

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. *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.



Napryeyenko 2007

Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(1): 4-11.

Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157(13-14): 295-300.

Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial to confirm the efficacy, safety and tolerability of ginkgo biloba special extract EGb 761 in patients suffering from Alzheimer's disease, vascular dementia or mixed type dementia, each with neuropsychiatric symptoms: clinical and biometrical study report; study-no. 523001.01.058 [unveröffentlicht]. 2007.

Napryeyenko O, Sonnik G, Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of ginkgo biloba extract EGb761 by type of dementia: analyses of a randomised controlled trial [unveröffentlicht].

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.

Schwabe 2008

Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial to confirm the efficacy, safety and tolerability of a once-daily formulation of ginkgo biloba special extract EGb 761 in patients suffering from Alzheimer's disease or vascular dementia, both associated with neuropsychiatric symptoms: clinical and biometrical study report: study-no. 523001.01.075 [unveröffentlicht]. 2008.

Yancheva 2006

Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel. Randomised, double-blind, reference-controlled, parallel-group, multi-centre trial to compare the efficacy, safety and tolerability of ginkgo biloba special extract EGb761, donepezil and a combination of EGb761 and donepezil in patients suffering from Alzheimer's disease with neuropsychiatric symptoms: summary of study results; study-no.: 523001.01.056. [unveröffentlicht]. 2007.

Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hörr R. Ginkgo biloba extract EGb761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind trial [unveröffentlicht].

## 7 Literatur

1. European Medicines Agency. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease [Online]. 09.1997 [Zugriff am 18.07.2008]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31(Sonderheft 4 Therapieempfehlungen): 1-29.
3. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2004.
4. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 365-375.
5. 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. *Ann Neurol* 1991; 30(6): 817-824.
6. 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. *Ann Neurol* 1991; 30(3): 381-390.
7. Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(4): 248-253.
8. Petersen RC, Doody RS, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV. Current concepts in mild cognitive impairment.; 2001.
9. 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. *Neurology* 1999; 53(9): 1992-1997.
10. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(1): 3-47.
11. 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. *Int J Epidemiol* 1991; 20(3): 736-748.
12. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62(5): 779-784.
13. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'LAN CE, Ostbye T, Rockwood K et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1111-1116.

14. 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(4): 221-226.
15. 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): 1-7.
16. 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(5): 655-664.
17. 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(4): 468-475.
18. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S et al. Correlative memory deficits, A $\beta$  elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274(5284): 99-102.
19. Löppönen M, Rähä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care: a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003; 32(6): 606-612.
20. 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.
21. 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): S21-S29.
22. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
23. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.
24. 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(7): 939-944.
25. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 56-67.
26. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementias. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003120.
27. Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000; 51(9): 1130-1134.

28. 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.
29. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood 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(10): iii-108.
30. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatment for Alzheimer's disease; II: a review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2000. (Technology Report; Band 9). URL: [http://cadth.ca/media/pdf/118\\_alzheimer2\\_tr\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/118_alzheimer2_tr_e.pdf).
31. 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(3): 272-280.
32. 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): S119-S122.
33. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: a regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23(2): 305-314.
34. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364.
35. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
36. Guy W. Clinical global impressions. In: Guy W (Ed). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976. S. 218-222. (DHEW Publication; Band ADM 76-338).
37. Reisberg B, Ferris SH. CIBIC-Plus interview guide. East Hannover: Sandoz Pharmaceutical Corporation; 1994.
38. 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(4): 161-169.
39. 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(12): 2308-2314.
40. 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(4): 197-205.

41. 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(4): 181-196.
42. 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(4): 170-180.
43. 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(2): 160-168.
44. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist* 1993; 33(2): 205-211.
45. Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998; 51(1 Suppl 1): S53-S60.
46. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20(6): 649-655.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Berichtsplan; Auftrag A05-19B; Version 1.0 [Online]. 24.08.2005 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19B\\_Berichtsplan\\_Ginkgohaltige\\_Praeparate\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Berichtsplan_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Vorbericht; Auftrag A05-19B; Version 1.0 [Online]. 27.12.2006 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19B\\_Vorbericht\\_Ginkgohaltige\\_Praeparate\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Vorbericht_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-19B; Version 1.0 [Online]. 01.10.2007 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19B\\_Dokumentation\\_und\\_Wuerdigung\\_der\\_Stellungnahmen\\_zum\\_Berichtsplan\\_Ginkgohaltige\\_Praeparate\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Berichtsplan; Auftrag A05-19B; Version 2.0 [Online]. 01.10.2007 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19B\\_Berichtsplan\\_Version\\_2\\_0\\_B\\_Ginkgohaltige\\_Praeparate\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Berichtsplan_Version_2_0_B_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Vorbericht; Auftrag A05-19B; Version 2.0 [Online]. 19.02.2008 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19B\\_Vorbericht\\_V\\_2\\_0\\_Ginkgohaltige\\_Praeparate\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Vorbericht_V_2_0_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).

52. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
53. Warner J. DIGGER trial (Dementia in General practice: Gingko Extract Research trial) [Online]. In: National Research Register. 2003 [Zugriff am 11.07.2008]. URL: <http://www.nrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N0018127873>.
54. McCarney R, Fisher P, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Van der Meulen J et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial [unveröffentlicht].
55. McCarney R, Fisher P, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Van der Meulen J et al. Ginkgo biloba for mild to moderate dementia in a community setting: a pragmatic, randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 09.06.2008 [Epub ahead of print] .
56. Napryeyenko O, Sonnik G, Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of ginkgo biloba extract EGb761 by type of dementia: analyses of a randomised controlled trial [unveröffentlicht].
57. Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial to confirm the efficacy, safety and tolerability of ginkgo biloba special extract EGb 761 in patients suffering from Alzheimer's disease, vascular dementia or mixed type dementia, each with neuropsychiatric symptoms: clinical and biometrical study report; study-no. 523001.01.058 [unveröffentlicht]. 2007.
58. Yancheva S, Ihl R, Schlaefke S, Hörr R. Ginkgo biloba extract EGb 761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind trial. *Z Phytother* 2006; 27(Suppl 1): S17.
59. Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel. Randomised, double-blind, reference-controlled, parallel-group, multi-centre trial to compare the efficacy, safety and tolerability of ginkgo biloba special extract EGb761, donepezil and a combination of EGb761 and donepezil in patients suffering from Alzheimer's disease with neuropsychiatric symptoms: summary of study results; study-no.: 523001.01.056. [unveröffentlicht]. 2007.
60. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hörr R. Ginkgo biloba extract EGb761, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind trial [unveröffentlicht].
61. Ihl R., Bachinskaya N., Tribanek M., Hörr R, Napryeyenko O. Efficacy and safety of a once-daily formulation of ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features. In: 10th International Hong Kong/Springfield Pan-Asian Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 28.02.-01.03.2008; HongKong .
62. Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre trial to confirm the efficacy, safety and tolerability of a once-daily formulation of ginkgo biloba special extract EGb 761 in patients suffering from Alzheimer's

disease or vascular dementia, both associated with neuropsychiatric symptoms: clinical and biometrical study report: study-no. 523001.01.075 [unveröffentlicht]. 2008.

63. McCarney R, Warner J, Iliffe S, Van Haselen R, Griffin M, Fisher P. The Hawthorne Effect: A randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007; (7): 30.

64. 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.

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

66. 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.

67. 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. *JAMA* 1997; 278(16): 1327-1332.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57(1): 4-11.

72. Scripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomised controlled trial. *Wien Med Wochenschr* 2007; 157(13-14): 295-300.

73. 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.

74. Van Dongen MC, 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.

75. Van Dongen MC, 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.
76. Weyer.G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Belz Test; 2005.
77. Schwabe U. Antidementiva. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). *Arzneiverordnungsreport 2007*. Heidelberg: Springer; 2008. S. 313-326.
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [Online]. 07.02.2007 [Zugriff am 17.07.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-19A\\_Abschlussbericht\\_Cholinesterasehemmer\\_bei\\_Alzheimer\\_Demenz.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf).
79. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008; 70(19 Pt 2): 1809-1817.
80. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004; 292(23): 2901-2908.
81. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188(2): 109-121.
82. Gabryelewicz T, Barcikowska M, Jarczewska DL. Alzheimer's disease therapy: theory and practice [Polnisch]. *Wiad Lek* 2005; 58(9-10): 528-535.
83. Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD003120.
84. Arrigo A, Cattaneo S. Clinical and psychometric evaluation of ginkgo biloba extract in chronic cerebro-vascular diseases. In: Agnoli A, Rapin JF, Scapagnini V, Weitbrecht WU (Ed). *Effects of ginkgo biloba extract on organic cerebral impairment*. London: Libbey; 1985. S. 85-89.
85. Arrigo A. Behandlung der chronischen zerebrovaskulären Insuffizienz mit Ginkgo-Biloba-Extrakt. *Therapiewoche* 1986; 36(50): 5208-5218.
86. Augustin P. Tanakan in geriatric medicine: clinical and psychometric study in 189 patients in a long stay facility [Französisch]. *Psychol Med (Paris)* 1976; 8(1): 123-130.
87. Bräutigam MRH, Blommaert FA, Verleye G, Castermanns J, Jansen-Steur ENH, Kleijnen J. Treatment of age-related memory complaints with Ginkgo biloba extract: a randomized placebo-controlled study. *Phytomedicine* 1998; 5(6): 425-434.
88. Brüchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P. Wirksamkeit von LI 1370 bei älteren Patienten mit Hirnleistungsschwäche: multizentrische Doppelblindstudie des Fachverbandes Deutsche Allgemeinärzte. *MMW Munch Med Wochenschr* 1991; 133(Suppl 1): S9-S14.



89. Chartres JP, Bonnan P, Martin G. Dosage reduction in psychotropic medications administered to aged institutionalized patients: a double-blind study with ginkgo biloba extract 761 and placebo [Französisch]. *Psychol Med (Paris)* 1987; 19(8): 1365-1375.
90. Gräbel E. Einfluss von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die geistige Leistungsfähigkeit: Doppelblindstudie unter computerisierten Messbedingungen bei Patienten mit Zerebralinuffizienz. *Fortschr Med* 1992; 110(5): 73-76.
91. Halama P, Bartsch G, Meng G. Hirnleistungsstörungen vaskulärer Genese. *Fortschr Med* 1988; 106(19): 54-60.
92. Halama P. Befindlichkeitsbeurteilung und Psychometrie. *MMW Munch Med Wochenschr* 1991; 133(Suppl 1): S19-S22.
93. Hartmann A, Frick M. Wirkung eines Ginkgo-Spezial-Extraktes auf psychometrische Parameter bei Patienten mit vaskulär bedingter Demenz. *MMW Munch Med Wochenschr* 1991; 133(Suppl 1): S23-S25.
94. 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.
95. Israel L, Dell'Accio E, Martin G, Hugonot R. Ginkgo biloba extract and memory training programs: comparative assessment on elderly out-patients living in the community [Französisch]. *Psychol Med (Paris)* 1987; 19(8): 1431-1439.
96. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. Clinical efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res* 1997; 31(6): 645-655.
97. Oswald WD, Hörr R, Oswald B, Steger W, Sappa J. Zur Verbesserung fluider, kognitiver Leistungen mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb761 bei Patienten mit leichten bis mittelschweren Hirnleistungsstörungen im Alter. *Z Gerontopsychol Psychiatr* 1997; 10(3): 133-146.
98. Pidoux B. Effects of ginkgo biloba extract on functional brain activity: an assessment of clinical and experimental studies [Französisch]. *Presse Med* 1986; 15(31): 1588-1591.
99. 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.
100. Schmidt U, Rabinovici K, Lande S. Einfluss eines Ginkgo-Spezialextraktes auf die Befindlichkeit bei zerebraler Insuffizienz. *MMW Munch Med Wochenschr* 1991; 133(Suppl 1): S15-S18.
101. Taillandier J, Ammar A, Rabourdin JP, Ribeyre JP, Pichon J, Niddam S et al. Treatment of cerebral aging disorders with Ginkgo biloba extract: a longitudinal multicenter double-blind drug vs. placebo study [Französisch]. *Presse Med* 1986; 15(31): 1583-1587.

102. Vesper J, Hänsgen KD. Efficacy of Ginkgo biloba in 90 outpatients with cerebral insufficiency caused by old age. *Phytomedicine* 1994; 1: 9-16.

103. Vorberg G, Schenk N, Schmidt U. Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-Extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz. *Herz und Gefäße* 1989; 9(7): 396-401.

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

105. Wesnes K, Simmons D, Rook M, Simpson P. A double-blind placebo-controlled trial of tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment in the elderly. *Hum Psychopharmacol* 1987; 2(3): 159-169.

106. 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.

**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

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

**Anhang B: Liste der gescreenten systematischen Übersichten**

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Pharmacological treatment of dementia. Rockville (MD): AHRQ; 2004.
2. 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.
3. Birks J, Grimley EJ. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia [Cochrane Review]. Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
4. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Drug treatments for Alzheimer's disease. I. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa: CCOHTA; 2000.
5. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Drug treatments for Alzheimer's disease: Efficacy, outcome measurements and cost-effectiveness. Ottawa: CCOHTA; 2001.
6. 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.
7. 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.
8. Gabryelewicz T, Barcikowska M, Jarczewska DL. [Alzheimer's disease therapy: Theory and practice]. *Wiad Lek* 2005; 58(9-10): 528-535.
9. 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.
10. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: Emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA* 2004; 292(23): 2901-2908.
11. 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.
12. Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55(11): 1409-1415.
13. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: Review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188(2): 109-121.

**Anhang C: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen**Ausschlusskriterium A1: Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen (n= 12)

1. Brüchert E, Heinrich SE, Ruf-Kohler P. Wirksamkeit von LI 1370 bei älteren Patienten mit Hirnleistungsschwäche: Multizentrische Doppelblindstudie des Fachverbandes Deutsche Allgemeinärzte. MMW Munch Med Wochenschr 1991; 133(Suppl 1): S9-S14.
2. Cohen A, Garber H. Doppelblind-Studie in neurologischer Fachpraxis. Fortschr Med Suppl 1991; 109: 11-13.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Kade F, Miller W. Standardised garlic-ginkgo combination product improves well-being: A placebo controlled double blind study. Eur J Clin Res 1993; 4: 49-55.
8. Maurer K, Ihl R, Dierks T, Frölich L. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGB 761 in dementia of the Alzheimer type. J Psychiatr Res 1997; 31(6): 645-655.
9. Weitbrecht WU, Jansen W. Primär degenerative Demenz: Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt. Plazebo-kontrollierte Doppelblind- und Vergleichsstudie. Fortschr Med 1986; 104(9): 199-202.
10. 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. London: Libbey; 1985. S. 91-99.
11. 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.
12. 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.

Ausschlusskriterium A2: Studien, die ausschliesslich andere Demenzformen als Alzheimer betrachten (n= 2)

1. 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.
2. Halama P, Bartsch G, Meng G. Hirnleistungsstörungen vaskulärer Genese. Fortschr Med 1988; 106(19): 54-60.

Ausschlusskriterium A4: Mehrfachpublikation ohne relevanten Zusatznutzen (n= 2)

1. Haan J, Hörr 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.
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(1): 3-13.

Ausschlusskriterium A5: Keine Vollpublikation verfügbar (n= 3)

1. Van Dongen MC, 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).
2. Van Dongen MC. Efficacy of Ginkgo biloba in dementia and cognitive decline [Dissertation]. Maastricht: Universität; 1999.
3. Warner J. DIGGER trial (Dementia in General practice: Ginkgo Extract Research trial) [Online]. In: National Research Register. 2003 [Zugriff am 11.07.2008]. URL: <http://www.nrr.nhs.uk/ViewDocument.asp?ID=N0018127873>.

Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt: Alzheimer Demenz nicht nach akzeptierten Kriterien diagnostiziert (n= 5)

1. 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.
2. Gräbel E. Einfluss von Ginkgo-biloba-Extrakt auf die geistige Leistungsfähigkeit: Doppelblindstudie unter computerisierten Messbedingungen bei Patienten mit Zerebralinsuffizienz. Fortschr Med 1992; 110(5): 73-76.
3. Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba for cerebral insufficiency. Br J Clin Pharmacol 1992; 34(4): 352-358.
4. 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.

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

Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt: Kein Ginkgo biloba Präparat verwendet (n= 1)

1. Maelicke A. Kritische Bewertung der Ergebnisse: Langzeitbehandlung bei Demenz vom Alzheimer-Typ (AD2000-Studie). Psychoneuro 2004; 30(9): 514-516.

Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt: Keine randomisiert kontrollierte Studie (n= 26)

1. Demenztherapie mit Ginkgo biloba. MMW Munch Med Wochenschr 1992; 134(50): 84.
2. Placebo-controlled double-blind study on ginkgo biloba extract in neurological practice. Fortschr Med Suppl 1991; 109(107): 11-13.
3. Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. Psychiatr Serv 2000; 51(9): 1130-1134.
4. 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 Intern Med 2003; 138(11): 927-937.
5. 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.
6. Dehen H, Dordain G, Allard M. [Methodology of a controlled trial in Alzheimer's disease]. Presse Med 1986; 15(31): 1577-1582.
7. Ernst E. Phytotherapie bei Alzheimer und vaskulären Hirnkrankheiten: Ginkgo-Extrakt stoppt Alzheimer-Symptomatik. Fortschr Med 1998; 116(11): 4-6.
8. Filip KB. Morbus Alzheimer erfordert frühe Intervention. Z Allgemeinmed 1995; 71(6): 475-476.
9. Gasser US, Gasser T. Alzheimer-Demenz: Vergleich der Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern und Ginkgo. MMW Fortschr Med 2001; 143(51-52): 40-41.
10. Holzman D. Ginkgo biloba for Alzheimer's disease. J Altern Complement Med 1998; 4(5): 361-363.
11. Hopfenmüller 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.
12. Knipschild P, Van Dongen M, Van Rossum E, Kleijnen J. Clinical experience with ginkgo in patients with cerebral insufficiency. Rev Bras Neurol 1994; 30(Suppl 1): 18S-25S.
13. Kurz A, Van Baelen B. 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.
14. Lazar PA. Ginkgo is not a smart pill. J Fam Pract 2002; 51(11): 912.

15. Le Bars PL. Response patterns of EGb 761 in Alzheimer's disease: Influence of neuropsychological profiles. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(Suppl 1): 50-55.
16. 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.
17. Linde K, Ter Riet G., Hondras M, Vickers A, Saller R, Melchart D. Systematic reviews of herbal medicines: An annotated bibliography. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2003; 10(Suppl 1): 17-27.
18. McCarney R, Richardson C. Is Ginkgo biloba effective? *J Dement Care* 2004; 12(4): 36.
19. Por CP, Evans MF. Does ginkgo help delay dementia? *Can Fam Physician* 1998; 44: 997-999.
20. Riepe MW, Frölich L, Gertz HJ, Haupt M, Kohler J, Mielke R et al. Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(13): 705-709.
21. Schreiter-Gasser U, Gasser T. Ein Vergleich von Cholinesterasehemmern und Ginkgo-Extrakt in der Behandlung der Alzheimer-Demenz. *Fortschr Med Orig* 2001; 119(3-4): 135-138.
22. Schulz V. Risiken und Kosten bei der Therapie mit Antidementiva. Ginkgo-biloba-Extrakt (GBE) im Vergleich mit Acetylcholinesterasehemmern (ACH). *Gynakol Prax* 2006;(4): 739-744.
23. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: An evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5 Pt 2): S44-S55.
24. Van Dongen MC, Van Rossum E, Kessels AGH, Sielhorst BJG, Knipschild PG. Efficacy of Ginkgo biloba in elderly people with dementia and cognitive decline. *Gerontologist* 2000; 40(Suppl 1): 218-219.
25. Wettstein A. Cholinesterasehemmer und Ginkgoextrakte in der Demenztherapie: Ein Vergleich der Wirksamkeit anhand kontrollierter Studien. *Fortschr Med* 1999; 117(5): 48-49.
26. Woelk H. Recent results with Ginkgo biloba. *Rev Bras Neurol* 1994; 30(Suppl 1): 26S-29S.

**Anhang D: Überblick über die in den Studien erhobenen Zielgrößen**

Tabelle 24 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 derjenigen, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt (vgl. Abschnitt 4.4.2). Die jeweils nicht ausgewerteten Zielgrößen aus den eingeschlossenen Studien 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 24: Gegenüberstellung von Zielkriterien des Berichtsplans und von in den Studien verwendeten Zielgrößen

	Patientenrelevante Therapieziele					Angehörigenrelevante Therapieziele		Ergänzende Information
	Aktivitäten des täglichen Lebens	Psycho-pathologische Symptome <sup>(a)</sup>	Kognitive Leistungsfähigkeit	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Notwendigkeit vollstationärer Pflege	Lebensqualität der Angehörigen	Betreuungs aufwand	Klinischer Gesamteindruck
DIGGER 2007	GERRI	NPI	ADAS-cog	QOL-AD		EQ-VAS NPI-D	ZBI	
Kanowski 1996	NAB	MADRS	SKT (ADAS-cog) <sup>(b)</sup>					CGIC
Le Bars 1997	GERRI		ADAS-cog					CGIC
Napryeyenko 2007	GBS-ADL	NPI HAMD	SKT (Verbal Fluency Test) (Clock drawing test)			NPI-D		GBS <sup>(c)</sup>
Schwabe 2008	ADL-IS	NPI	SKT (Verbal Fluency Test)	DEMQOL-PROXY				ADCS-CGIC
Schneider 2005	GERRI (PDS)	HAMD (ADAS-noncog) <sup>(d)</sup>	ADAS-cog					ADCS-CGIC [= CIBIC-plus]
Yancheva 2006	GBS-ADL	NPI HAMD	SKT (Clock drawing test) (Verbal Fluency Test)			NPI-D		GBS <sup>(c)</sup>
<p>( ) = im Rahmen des vorliegenden Berichtes nicht ausgewertet</p> <p>a: Es werden Zielgrößen zu allgemeinen psychopathologischen Symptomen und speziell zur Depressionssymptomatik ausgewertet.</p> <p>b: Die ADAS-cog wurde in einer späteren Publikation aus dem erhobenen SKT-Wert geschätzt.</p> <p>c: Gesamtscore, bestehend aus den folgenden Subskalen: I (intellektuell), E (emotional) und ADL (Aktivitäten des täglichen Leben), jedoch ohne Verwendung der Subskala V (Verhalten) da diese sich mit der NPI Skala überschneidet</p> <p>d: Ergebnisse wurden nicht in der Publikation dargestellt</p>								



**Anhang E: Kurzbeschreibung der Ergebnismaße**

Kurzdarstellung der Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz, die im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewertet wurden

Instrument	Kommentar / Bedeutung für den Bericht
<i>Globale Ergebnisparameter</i>	
<p>Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC)</p> <p>Auch als CIBIC mit Input des Betreuenden: CIBIC-M oder CIBIC-plus</p>	<p>CGIC 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.</p> <p>Klinische Globalurteilsskalen sollen klinisch relevante Veränderungen im Verlauf einer Demenz mithilfe von klinischen Markern im Rahmen eines Interviews dokumentieren. Die eine Gruppe von Skalen beurteilt den Demenzschweregrad, die andere bewertet die Zustandsänderung des Patienten während der Studie mit einer 7-stufigen Zustandsänderungsskala von „merklich verbessert“ (Score gleich 1) über „keine Veränderung“ (Score gleich 4) bis hin zu „merklich verschlechtert“ (Score gleich 7)[Reisberg 2007]. Die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Skalen gehören zur letzteren Gruppe und schließen eine Befragung des Betreuenden ein; man bezeichnet solche Skalen als „CIBIC-plus“. Ein klinisches Interview zu Beginn der Studie und beim Follow-up untersucht Kognition, Verhalten und funktionale Fähigkeiten mithilfe mehr oder minder strukturierter Vorgaben und Elemente aus bereits validierten Instrumenten, um die Zustandsänderung zu dokumentieren. Die beiden verwendeten Varianten unterscheiden sich in erster Linie in der Ausgestaltung des Assessments [Reisberg 1997]</p>
Gottfries-Bråne-Steen-Skala (GBS)	<p>Eher selten eingesetztes Verfahren mit befriedigenden bis sehr guten psychometrischen Eigenschaften, das zur Quantifizierung von Demenz in Arzneimittelstudien geeignet ist. Erfasst kognitive, funktionale und behaviorale Aspekte und kann damit als globales Instrument betrachtet werden. Die Fremdbeurteilungsskala umfasst 26 Merkmale, die nach einer 7-Punkte-Graduierung zu quantifizieren sind, wobei 0 die Abwesenheit jeglicher Symptome, und 6 die maximale Beeinträchtigung oder Symptome darstellt. Befragt werden der Patient und sein Betreuer. Erfasst werden Orientierung, Merkfähigkeit, Langzeitgedächtnis, Konzentration, formale Denkstörungen, Antriebs- und Affektmerkmale und 6 ADL-Symptome. [Bråne 2001] Neben dem Gesamtscore können auch die Scores der Domänen einzeln betrachtet werden.</p>

Instrument	Kommentar / Bedeutung für den Bericht
<b><i>Kognitive Ergebnisparameter</i></b>	
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. Die ADAS besteht aus 11 kognitiven Untertests (freie Reproduktion, Worte wiedererkennen, Orientierung, Vorstellungsvermögen, Abzeichnen, Anweisungen befolgen, Benennen von Gegenständen, Erinnern der Prüfungsanweisung, Sprachausdruck, Sprachverständnis und Wortfindungsstörungen). Bei maximaler Ausprägung der Demenz werden 70 Punkte erreicht.
Mini Mental State 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. Dieser kurze Test wurde vor allem für ältere Menschen mit Demenz entwickelt. Der MMSE konzentriert sich auf die kognitiven Beeinträchtigungen, wie Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Sprache, Anweisungen befolgen und Nachzeichnen. Er beinhaltet 30 Aufgaben, für deren richtige Erledigung jeweils 1 Punkt vergeben wird. Höhere Werte bedeuten weniger Beeinträchtigung. Es liegen keine festen Normen für Einteilung in Schweregrad vor, in klinischen Studien werden häufig Werte zwischen 21 und 26 als leichte AD, Werte zwischen 10-20 als moderate und Werte unter 10 als schwere AD definiert. [Folstein 1975]
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. Der SKT besteht aus 9 Untertests (Gegenstände benennen, Gegenstände unmittelbar reproduzieren, Zahlen lesen, Zahlen ordnen, Zahlen zurücklegen, Symbole zählen, Interferenz, Gegenstände reproduzieren, Gegenstände wiedererkennen), deren Durchführung auf jeweils 60 Sekunden beschränkt ist. Er misst Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung insbesondere in frühen und mittleren Stadien der Demenz und reagiert sensitiv auf Veränderungen des Verlaufs in diesen Stadien. Es können anhand des SKT 5 Schweregrade definiert werden: 0-4: keine kognitive Beeinträchtigung, 5-8: sehr milde, 9-13 milde Beeinträchtigung. 14-18: moderate Demenz, 19-23: moderate bis schwere Demenz, 24-27: schwere Demenz.

Instrument	Kommentar / Bedeutung für den Bericht
<b><i>Funktionale Ergebnisparameter und Lebensqualität des Patienten</i></b>	
ADL-IS	Eine Skala zur Erhebung der Aktivitäten des täglichen Lebens bei Patienten mit Demenz. Das Instrument erfasst 40 Items zu den Kategorien Konversation, Freizeitaktivitäten, Selbstfürsorge, Aktivitäten im Haushalt, allgemeine Aktivitäten, Medikation, soziales Funktionieren, Telefon, Lesen, Organisation, Kochen, Reisen und Fahren. Jedes Item wird auf einer 5-Punkte-Skala bewertet, ausgehend von 0 (gibt an, dass der Patient keine Probleme mit der Aktivität hat) bis zu 4 (gibt an, dass die Aktivität nicht mehr ausgeführt werden kann). Der Gesamtscore ergibt sich aus den Summenscores der einzelnen Items, dividiert durch die Anzahl gerateter Items. Höhere Werte stellen eine größere körperliche Beeinträchtigung dar. [Reisberg 2001]
DEMQOL-PROXY	Ein Instrument, das speziell für die Einschätzung der Lebensqualität von Patienten mit Demenz entwickelt wurde. Die PROXY-Version wird durch ein Interview mit dem betreuenden Angehörigen erhoben. Das Instrument besteht aus 31 Items, die 5 Domänen zugeordnet werden. Tägliche Aktivitäten, Gesundheit und Wohlbefinden, kognitive Fähigkeiten, soziale Beziehungen und das Selbstkonzept werden durch das Instrument dargestellt. Der Gesamtscore liegt zwischen 31 und 124, wobei für die Domäne „Selbstkonzept“, in der nur ein Item erhoben wird, kein Score vergeben wird. Höhere Werte weisen auf eine bessere Lebensqualität hin. Die Testgüte liegt in einem angemessenen Bereich für Patienten mit milder bis moderater Demenz, bei Patienten mit einer schweren Demenz ist die Testgüte vielversprechend, es fehlt allerdings noch die Bestätigung dieser anhand einer größeren Stichprobe. So finden sich für die Test-Retest-Reliabilität Werte bis zu 0,82. Bei der Validität werden eine moderate Korrelation mit anderen Proxy-Messgrößen sowie eine moderate Korrelation mit einer Depressionssymptomatik, die durch Angehörige beurteilt wird, beschrieben. [Smith 2005]
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. Umso höher die Punktzahl, umso schlechter sind die Funktionen des Patienten.
Gottfries-Bråne-Steen-Skala, Subskala für Aktivitäten des täglichen Lebens (GBS-ADL)	Eher selten eingesetztes Verfahren mit befriedigenden bis sehr guten psychometrischen Eigenschaften. Diese Subskala erfasst die funktionalen Fähigkeiten bzw. Aktivitäten des täglichen Lebens. Der maximale Gesamtwert ist 36, mit einer höheren Punktzahl wird eine Verschlechterung der Funktionalität beschrieben. [Bråne 2001]
Nürnberger Altersbeobachtungsskala (NAB)	15 Items die unterschiedliche Aspekte der Funktionsfähigkeit abdecken. Es ist eine Fremdbeurteilungsskala durch Angehörige/Pflegende. Gesamtscore liegt zwischen 15 und 45 Punkten, ein höherer Wert bedeutet eine Verschlechterung.
Quality of Life – Alzheimer's disease (QOL-AD)	Ein kurzes Instrument mit 13 Items, dass die Lebensqualität des Patienten erfasst mit Hilfe der Einschätzungen von sowohl dem Patienten als auch dem betreuenden Angehörigen. Der QOL-AD wurde speziell für Demenz-Patienten entwickelt und umfasst unter anderem die folgenden Domänen: physische Gesundheit, Stimmung, Gedächtnis und soziale Kontakte. Zufriedenstellende Reliabilität für beide Versionen (z.B. cronbach's alpha: 0,87-0,88), zur Validität liegen keine genauen Daten vor. [Logsdon 2002]

Instrument	Kommentar / Bedeutung für den Bericht
<b><i>Psychopathologische Symptome</i></b>	
Hamilton Depression Scale (HAMD)	Sehr häufig eingesetztes Fremdbeurteilungsverfahren zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Zufriedenstellende Reliabilität, allerdings nur mäßige Validität. Ein Resultat von 15 bis 18 wird als milde bis mittelschwere Depression gewertet. Schwer depressive Patienten erreichen üblicherweise einen Wert von 25 oder mehr.
Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS)  Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS) (Fortsetzung)	Häufig eingesetzte Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des Schweregrades einer Depression. Bei der Entwicklung der Skala stand der Aspekt der Veränderungssensitivität im Vordergrund. Angemessene Reliabilität und Validität. Für jedes der 10 Items, die jeweils einem Symptom entsprechen, erfolgt die Beurteilung auf der Grundlage eines Interviews und von Beobachtungen.  Die Items erfassen im Einzelnen die folgenden Bereiche: sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken, Selbstmordgedanken. Die Werte der 10 Items werden zu einem Gesamtwert, der maximal 60 betragen kann, addiert. Höhere Werte bedeuten einen höheren Schweregrad der Depression.
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Das NPI ist ein Instrument zur Bewertung des Verhaltens beziehungsweise akzessorischer neuropsychiatrischer Symptome. Die in den bewerteten Studien verwendete Version besteht aus einer Skala mit 12 Punkten, die für Demenzpatienten typische Verhaltensauffälligkeiten erfasst. Schwere und Häufigkeit der Symptomatik jedes Bereichs werden anhand eines Fragebogens ermittelt, den die Pflegeperson des Patienten beantwortet. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 144 und entspricht der Summe der Werte, die sich aus der Multiplikation der Werte für Schwere und Häufigkeit ergeben. Höhere Werte bedeuten schwerere Verhaltensauffälligkeiten [Cummings 1994, Cummings 1997]. Das NPI ist das derzeit meistverwendete Instrument zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei kognitiv eingeschränkten Patienten. Bei AD-Erkrankten bewegen sich die Scores im Bereich von 9,8 (SD=10) bei leichter AD bis zu 21,9 (SD=9,0) bei schwerer AD. Reliabilität und Validität werden als zufriedenstellend angesehen. [Rush 2008]
<b><i>Betreuungsaufwand</i></b>	
Zarit Burden interview (ZBI)	Das Zarit Burden Interview ist ein umfangreicher Fragebogen, der die physischen, emotionalen und finanziellen Belastungen von Personen misst, die ihre Angehörigen pflegen. Es besteht aus 22 Items, die mit einer 5-Punkt Likert-Skala erfasst werden. Ein hoher Gesamtwert bedeutet eine physische und/oder psychische Belastung, die aufgrund der Pflege entstanden ist. Schwere Belastungen werden durch einen Punktwert von 61 bis 88 bezeichnet, moderate bis schwere Belastungen bezeichnen den Bereich von 41 bis 60 Punkten, von milder bis moderater Belastung spricht man bei 21 bis 40 Punkten und unter 21 Punkten besteht nur eine geringe bzw. keine Belastung des Angehörigen.

Instrument	Kommentar / Bedeutung für den Bericht
<b><i>Lebensqualität bzw. Belastung der Angehörigen</i></b>	
EQ-VAS	Visuelle Analogskala des EQ-5D zur Messung der Lebensqualität. Auf der Skala wird in einem Bereich von 0-100 visuell angegeben, wie gut die eigene Lebensqualität ist, wobei ein Wert von 100 die beste Lebensqualität wiedergibt. Angemessene Reliabilität und Validität. [Rabin 2001]
Neuropsychiatric Inventory Caregiver distress Scale (NPI-D)	Das NPI-D verwendet die gleichen 12 neuropsychiatrischen Symptomdomänen wie das NPI und erfasst die jeweils damit verbundene Belastung der betreuenden Angehörigen. Dabei bewerten die betreuenden Personen die durch die Verhaltensauffälligkeit jeweils erfahrene emotionale oder psychische Belastung auf einer 6-stufigen Skala, von 0 = nicht belastend bis 5 = extrem belastend. Der Summenscore beträgt aufgrund der 12 Domänen entsprechend 0 bis 60. In Verbindung mit der ersten Version des NPI mit 10 Domänen [Cummings 1994] wurden die Reliabilität und Validität des Instruments geprüft. [Kaufer 1998]

**Die Angaben beziehen sich, soweit nicht anders gekennzeichnet, auf folgende Quellen:**

Weyer G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Belz Test; 2005.

Lovemann E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E and Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess 2006; Vol. 10: No.1

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(4): 181-196.

Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatment for Alzheimer's disease; II: a review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2000. (Technology Report; Band 9). URL: [http://cadth.ca/media/pdf/118\\_alzheimer2\\_tr\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/118_alzheimer2_tr_e.pdf).

Zusätzliche Publikationen wurden zu einzelnen Skalen herangezogen:

Bråne 2001: Bråne G, Gottfries CG, Winblad B. The Gottfries-Bråne-Steen Scale: validity, reliability and application in anti-dementia drug trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2001; 12: 1-14

Cummings 1994: 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(12): 2308-2314.

Cummings 1997: Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology 1997; 48(5 Suppl 6): S10-S16.

Folstein 1975: Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research 1975; 12:189-198

Kaufer 1998: Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. J Am Geriatr Soc 1998; 46(2): 210-215.

Logsdon 2002: Logsdon RG, Gibbons LA, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. Psychosomatic Medicine 2002; 64:510-519.

Rabin 2001: Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001; 33(5):337-343

- Reisberg 1997: Reisberg B, Schneider L, Doody R, Anand R, Feldman H, Haraguchi H et al. Clinical global measures of dementia. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 Suppl 3: 8-18.
- Reisberg 2001: Reisberg B, Finkel S, Overall J, Schmidt-Gollas N, Kanowski S, Lehfeld H, et al. The Alzheimer's disease activities of daily living international scale (ADL-IS). *Int Psychogeriatr* 2001; 13(2):163-181
- Reisberg 2007: Reisberg B. Global measures: Utility in defining and measuring treatment response in dementia. *Int Psychogeriatr* 2007; 19(3): 421-456.
- Rush 2008: Rush AJ, First MB, Blacker D (Ed). *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Publishing Inc.: Arlington; 2008.
- Smith 2005: Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood 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(10)

**Anhang F: Auflistung der in Deutschland zugelassenen ginkgohaltigen Präparate**

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	Alz <sup>®</sup>	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. Farmasan)	FT	
	Tebonin <sup>®</sup> forte	Tro	40mg
	Tebonin <sup>®</sup> forte	FT	40 mg
	Tebonin <sup>®</sup> spezial	FT	80 mg
	Tebonin <sup>®</sup> intens	FT	120 mg
	Tebonin p.i. 175		
	Tebonin p.i.		
	Tanamin 40 mg	FT	
W. Spitzner Arzneimittelfabrik GmbH	Rökan <sup>®</sup> Tropfen	Tro	40 mg
	Rökan <sup>®</sup>	FT	40 mg
	Rökan <sup>®</sup> Plus 80 mg	FT	80 mg
	Rökan <sup>®</sup> Novo 120 mg	FT	120 mg



Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
	Ginkopur <sup>®</sup>	Tro	40 mg
	Ginkopur <sup>®</sup>	FT	40 mg
	SEGinko	FT	40 mg
	Ginkgo Spitzner	FT	
A. Margraf Arzneimittel GmbH	Alz 40 mg <sup>®</sup>	Tro	40 mg
	Alz 40 mg <sup>®</sup>	FT	40 mg
	Craton <sup>®</sup>	FT	30 mg
	Craton <sup>®</sup>	Bta	80 mg
	Craton comfort <sup>®</sup>	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	+
Bioplanta Arzneimittel GmbH	Ginkgobil-N-Ratiopharm	FT	
	Ginkgobil-R-Ratiopharm 120 mg	FT	120 mg
	Ginkgobil-R-Ratiopharm 80 mg	FT	
	Ginkgobil 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 <sup>®</sup>	Loe	40 mg
	Gingiloba <sup>®</sup>	FT	40 mg

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
Hexal AG	Gingium A 40 mg <sup>®</sup>	FT	40 mg
	Gingium 20 mg Filmtabletten <sup>®</sup>	FT	20 mg
	Gingium <sup>®</sup> intens 120	FT	120 mg
	Gingium <sup>®</sup> Lösung	Tro	40 mg
	Gingium <sup>®</sup> 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 <sup>®</sup> 40	FT	40 mg
	Gingobeta <sup>®</sup> Tropfen	Loe	40 mg
Bionorica AG	Gingopret <sup>®</sup>	FT	40 mg
	Gingopret <sup>®</sup>	Loe	40 mg
CT Arzneimittel GmbH	Ginkgo 40	FT	40 mg
	Ginkgo 40	Tro	40 mg
Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG	Ginkgo Heumann <sup>®</sup>	Tab	40 mg
	Ginkgo Heumann <sup>®</sup>	Tro	40 mg
STADA Arzneimittel AG	Ginkgo Stada <sup>®</sup>	Tro	40 mg
	Ginkgo Stada <sup>®</sup>	FT	40 mg
ALPHARMA-ISIS GmbH & Co. KG	Ginkgo-Isis <sup>®</sup>	FT	30 mg
Krewel Meuselbach GmbH	Ginkgo-Maren <sup>®</sup>	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 <sup>®</sup>	FT	120 mg

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
	Ginkobil <sup>®</sup>	FT	80 mg
	Ginkobil <sup>®</sup> -N-ratiopharm <sup>®</sup>	FT	40 mg
	Ginkobil <sup>®</sup> -R-ratiopharm <sup>®</sup>	Tro	40 mg
Azupharma GmbH	Ginkodilat <sup>®</sup>	FT	40 mg
	Ginkodilat <sup>®</sup>	Tro	40 mg
Farmasan Arzneimittel GmbH & Co. KG	Ginkokan <sup>®</sup>	Tro	40 mg
	Ginkokan <sup>®</sup> (s. Schwabe)	FT	40 mg
MERCK dura GmbH	Isoginkgo <sup>®</sup>	FT	40 mg
MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH	Kaveri <sup>®</sup>	FT	120 mg
	Kaveri <sup>®</sup>	Tro	40 mg
	Kaveri <sup>®</sup>	FT	50 mg
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	Hexabiloba Loes	AZ ruht	
	Hexagingo FT 120 mg	“	

Hersteller	Name	Darreichungsform	Stoffmenge
Ems GmbH & Co. KG	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	
FT = Filmtablette Loe = Lösung Tro = Tropfen Kap = Kapseln AZ = Arzneimittelzulassung			

**Anhang G: Korrespondenz mit Autoren und Herstellern**

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

<b>Kontakt</b>	<b>Datum</b>	<b>Inhalt</b>
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	03.02.2006	<p>Fragen zu Studien von Kanowski 1996, Le Bars 1997 und van Dongen Le Bars et al. JAMA 1997 Nachfrage bezüglich der Intention-to-Treat-Analyse.</p> <p>Kanowski et al. Pharmacopsychiatry 1996 Nachfrage, inwieweit die Möglichkeit, die Verblindung aufzuheben, genutzt wurde.</p> <p>van Dongen, MC et al. Gerontologist 2000 van Dongen, MC et al. JAGS 2000 van Dongen, MC et al. Journal of Clinical Epidemiology 2003 Nachfrage ob eine getrennte Auswertung für die jeweiligen Demenz Formen vorgenommen wurde.</p>
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	09.02.2006	<p>Antwort Le Bars et al., JAMA 1997: Es wurden alle 309 Patienten, für die in mindestens einer Zielgröße (ADAS-cog, GERRI, CGIC) 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 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>Kanowski et al., Pharmacopsychiatry 1996</p>

(Fortsetzung)

Kontakt	Datum	Inhalt
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	09.02.2006 (Fortsetzung)	<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>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>
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	23.06.2006  29.06.2006	<p>Anfrage an Hersteller Le Bars et al. JAMA 1997 Bitte um Informationen bezüglich des Ausschlusses von Patienten aufgrund einer klinischen Verschlechterung.</p> <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>

Kontakt	Datum	Inhalt
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	07.08.2006	Antwort 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). Für das GERRI und die PDS ergaben sich in der Intention-to-Treat-Analyse folgende Veränderungen gegenüber den Baselinewerten (jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen): GERRI: EGb761 (240 mg): 0,0 (0,3)    EGb761 (120 mg): 0,1 (0,4)    Placebo: 0,1 (0,3) PDS:    EGb761 (240 mg): -3,5 (9,6)    EGb761 (120 mg): -4,9 (9,6)    Placebo: -4,8 (9,6) Die Unterschiede zu den Ergebnissen der Per-Protokoll-Analysen sind gering, die dazugehörigen Werte betragen 0,11 (GERRI) und 0,29 (PDS).
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)
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	20.03.2007	Anfrage an den Hersteller Napryeyenko et al., Drug Research 2007-11-28  Bitte um Subgruppenanalyse für Alzheimer Demenz-Patienten.
	11.04.2007	Zusendung eines, den CONSORT-Kriterien entsprechenden Manuskripts zu den Subgruppenanalysen nach Demenztyp für Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Kontakt	Datum	Inhalt
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	22.05.2007	Anfrage an den Hersteller Le Bars et al., 1997  Bitte um Subgruppenanalyse (Alzheimer Demenz-Patienten) der in der Erörterung nachgereichten Sensitivitätsanalyse.
	18.06.2007	Zusendung der Sensitivitätsanalyse zur Studie von Le Bars 1997 für die Subgruppe der Alzheimer Patienten nach 26 und 52 Wochen Behandlung.
Dr James Warner	19.06.2007	Kontaktaufnahme Hauptverantwortlichen DIGGER Studie Bitte um Informationen zum Studienfortschritt und Resultaten
	27.06.2007	Antwort: Zusendung des Studienprotokolls, Zusicherung, dass Resultat folgen
Dr James Warner	04.07.2007	Bitte um Zusendung der unveröffentlichten Daten der DIGGER Studie, Vorschlag eine Vertraulichkeitsvereinbarung abzuschließen.
	23.07.2007	Antwort: Einverständnis zur Vertraulichkeitsvereinbarung, Zusendung eines unveröffentlichten Manuskripts
Dr. James Warner	10.09.2007	Zusendung der Vertraulichkeitsvereinbarung
	19.10.2007	Eingang der unterschriebenen Vertraulichkeitsvereinbarung
Dr. James Warner	31.03.2008	Bitte um Informationen zu folgenden Punkten: 1) Erneute Fallzahlplanung aufgrund der Rekrutierungsschwierigkeiten 2) Anzahl der Praxen, die tatsächlich Patienten eingeschlossen hatten
	29.05.2008	Antwort: Zu 1) Aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten wurde im überarbeiteten Protokoll eine erneute Fallzahlberechnung durchgeführt mit dem Ergebnis, dass 200 Patienten benötigt würden (siehe hierzu auch ISRCTN-Eintrag). Da die Autoren von 20 % Studienabbrechern ausgingen, sollten 240 Patienten rekrutiert werden. Zu 2) 119 Praxen waren potenziell bereit, Patienten zu rekrutieren, allerdings wurden die 178 Patienten tatsächlich nur von 97 Ärzten tatsächlich rekrutiert (1,8 Patienten/Arzt)



<b>Kontakt</b>	<b>Datum</b>	<b>Inhalt</b>
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	18.04.2008	Anfrage des Studienberichts zur Studie von Napryeyenko 2007 sowie Bitte um Aktualisierung der Studienliste (erhalten am 20.01.2006)
	28.04.2008	Zusendung der aktualisierten Studienliste
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	24.04.2008	Anfrage des in der Erörterung vom 22.04.2008 genannten Studienberichts (neue unveröffentlichte Studie)
	06.05.2008	Zusendung der Studienberichte der Studie Napryeyenko 2007 und der unveröffentlichten Studie 523001.01.075 (im Bericht „Schwabe 2008“ genannt)
Dr. Willmar Schwabe Arzneimittel & Co. KG	15.05.2008	Anfrage des Prüfplans, der sich im Appendix des Studienberichts der Studie 523001.01.075 (im Bericht „Schwabe 2008“ genannt) befindet.
	28.05.2008	Zusendung des Prüfplans samt Amendment und Addendum zur Blocklänge

## **Anhang H: Synopsen unveröffentlichter Studien**

### Synopse der Studie Schwabe 2008

#### Hintergrund / Ziele:

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie war die Überprüfung der Effektivität einer 1-mal täglichen Einnahme von Ginkgo biloba (EGb 761 240 mg) bei Patienten mit Alzheimer oder vaskulärer Demenz mit neuropsychopathologischen Begleiterkrankungen im Vergleich zu Placebo. Die klinische Effektivität sollte sich anhand einer Verbesserung oder geringeren Verschlechterung der Ginkgo-biloba-Gruppe im Vergleich zu Placebo bei den kognitiven Fähigkeiten und den neuropsychopathologischen Begleiterkrankungen zeigen.

Als sekundäre Ziele wurden die Einflüsse der Testintervention auf die anderen Endpunkte beschrieben.

#### Methoden:

Die Studie Schwabe 2008 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Studie. Die Teilnehmer erhielten Ginkgo biloba (standardisierter Extrakt EGb 761, 240 mg täglich) oder Placebo über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten. Nach einer Run-in-Periode von 4 Wochen wurde eine Randomisierung in 2 Gruppen vorgenommen.

Die primären Zielkriterien „Kognition“ und „neuropsychopathologische Begleiterkrankungen“ wurden anhand des SKT und des NPI erhoben. Als sekundäre Zielgrößen wurden folgende genannt:

- klinischer Gesamteindruck (ADCS-CGIC),
- alltagspraktische Fähigkeiten (ADL-IS),
- unerwünschte Ereignisse,
- Lebensqualität (DEMQOL-PROXY),
- Lebensqualität der betreuenden Angehörigen (NPI-D)

Basierend auf einer Power von 90 % für die gleichzeitige Ablehnung beider Nullhypothesen und einem Signifikanzniveau von 5 % ergab sich eine notwendige Fallzahl von 410 Patienten, um einen Unterschied von 2 Punkten bzw. 2,5 Punkten mit einer Standardabweichung von 5 Punkten bzw. 7 Punkten im SKT bzw. NPI feststellen zu können.

Die primäre Analyse basierte auf dem Intention-to-Treat-Prinzip, die „last-observation-carried-forward“(LOCF)-Technik wurde als Ersetzungsstrategie für fehlende Werte

verwendet. Um für Unterschiede in den Baselinecharakteristika zwischen den Gruppen adjustieren zu können, wurden ANCOVA verwendet.

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß der ICH-„Good clinical practice guidelines“ dokumentiert.

Resultate:

410 Patienten wurden eingeschlossen, allerdings konnten 6 Patienten nicht in der ITT-Auswertung berücksichtigt werden, da die Postbaselinewerte fehlten. 333 (81,2 %) Patienten hatten eine Alzheimer Demenz (170 Patienten in der Placebo- und 163 Patienten in der Ginkgogruppe), die übrigen 77 eingeschlossenen Patienten hatten eine Demenz vaskulärer Pathogenese.

In der ANCOVA der primären Endpunkte mit den kovariaten Faktoren „Intervention“ und „Zentrum“ und dem entsprechenden Baselinewert des analysierten Endpunktes war ein Nutzen für die Ginkgogruppe im Vergleich zur Placebogruppe zu beobachten. Für die kognitiven Fähigkeiten (SKT) ergab sich für alle Patienten eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -1,78 Punkten (95 %-KI: [-2,28; -1,29],  $p < 0,0001$ ). Bei den neuropsychopathologischen Begleiterkrankungen (NPI) ergab sich eine adjustierte Mittelwertsdifferenz von -3,1 Punkten (95 %-KI: [-4,40; -2,22],  $p < 0,0001$ ). Die Ergebnisse der Subgruppe der Alzheimer-Patienten unterschieden sich nicht wesentlich von diesen Daten.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei den sekundären Zielgrößen; bis auf einige Einzelitems des SKT und NPI zeigten die sekundären Zielgrößen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Ginkgo biloba. Ein Unterschied zwischen den Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse der beiden Gruppen konnte nicht gefunden werden; von den insgesamt 280 aufgetretenen Ereignissen wurden 141 in der Placebo- und 139 in der Ginkgogruppe dokumentiert.

Schlussfolgerung:

Die Autoren schlussfolgerten, dass die klinische Wirksamkeit einer 6-monatigen Behandlung mit Ginkgo biloba bei Patienten mit einer Alzheimer oder vaskulären Demenz mit psychopathologischen Begleiterkrankungen nachgewiesen wurde.

### Synopse der Studie Yancheva-2006

#### Hintergrund / Ziele:

Ziel der Studie war es, die Effektivität und Verträglichkeit von Ginkgo biloba (EGb 761), Donepezil und einer Kombination aus beiden Präparaten bei Patienten mit Alzheimer Demenz mit neuropsychiatrischen Symptomen zu vergleichen.

#### Methoden:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, explorative Studie mit einer Dauer von 22 Wochen. Teilnehmer erhielten Ginkgo biloba (EGb 761; 240 mg täglich), Donepezil (während der ersten 4 Wochen nur 5 mg, danach 10 mg täglich) oder eine Kombination aus beiden Präparaten. Um die Verblindung sicherzustellen, wurde eine Doppel-Dummy-Technik verwendet. Die Einschlusskriterien beinhalteten eine Diagnosestellung nach NINCDS/ADRDA, den Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung (Clock-drawing Test < 6, SKT 9-23) und die Anwesenheit von neuropsychiatrischen Symptomen (NPI  $\geq$  5).

Eine Fallzahlplanung und die Festlegung von primären Zielkriterien erfolgten aufgrund des explorativen Designs nicht. Erhobene Zielgrößen waren für die kognitiven Fähigkeiten u. a. der SKT, für die neuropsychiatrischen Symptome das NPI und die HAMD sowie für die Aktivitäten des täglichen Lebens die GBS. Des Weiteren wurden Daten zu unerwünschten Ereignissen erfasst.

ANOVA- und ANCOVA- (Adjustierung für Zentrum und Baselinewerte) Methoden wurden für den statistischen Vergleich der 3 Behandlungsgruppen verwendet, der Chi-Quadrat-Test für paarweise Vergleiche der Response-Raten. Alle Tests wurden deskriptiv, 2-seitig, mit einem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde eingesetzt, die fehlenden Werte wurden mit LOCF ersetzt. Eine Fallzahlplanung war nicht erfolgt.

#### Resultate:

Es wurden insgesamt 96 Patienten eingeschlossen (Ginkgo: 31; Donepezil: 32; Kombination: 31). Die Patienten aller Behandlungsgruppen zeigten zum Zeitpunkt 22 Wochen mäßige Verbesserungen im Vergleich zur Baseline in allen erhobenen Endpunkten. Zwischen den einzelnen Behandlungsgruppen fanden sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede. So war z. B. die Veränderung zur Baseline bei dem Endpunkt „SKT“ für die Ginkgogruppe -1,8 Punkte (SD: 4,5), für die Donepezilgruppe -2,5 (SD: 3,4) und für die Kombinationsgruppe -3,5 (SD: 3,4); die Effekte waren zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich ( $p = 0,08$  für den 3-Gruppen-Vergleich). Es traten insgesamt bei 10 Patienten in der Ginkgogruppe, bei 24 Patienten in der Donepezilgruppe und bei 18 Patienten aus der Kombinationsgruppe unerwünschte Ereignisse auf.

Schlussfolgerung:

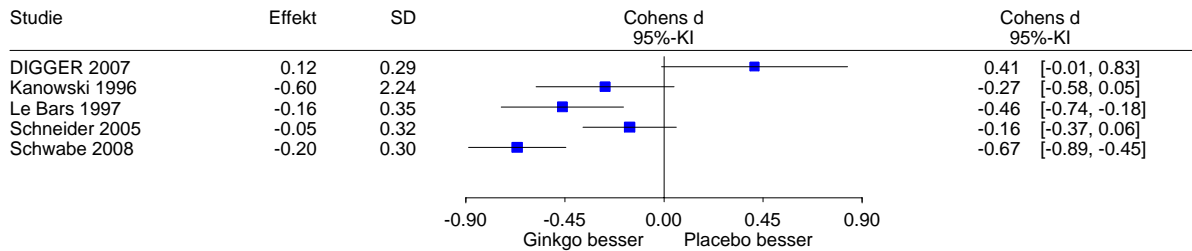
Die Autoren schlussfolgern, dass Ginkgo biloba und Donepezil ähnlich effektiv bei der Behandlung von Alzheimer Demenz sind.

## Anhang I: Meta-Analysen der Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen

### Sensitivitätsanalysen

#### Studiendauer mindestens 24 Wochen

Ginkgo, Aktivitäten des täglichen Lebens, Studiendauer > 24 Wochen  
Endpunkt: NAB, GERRI - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

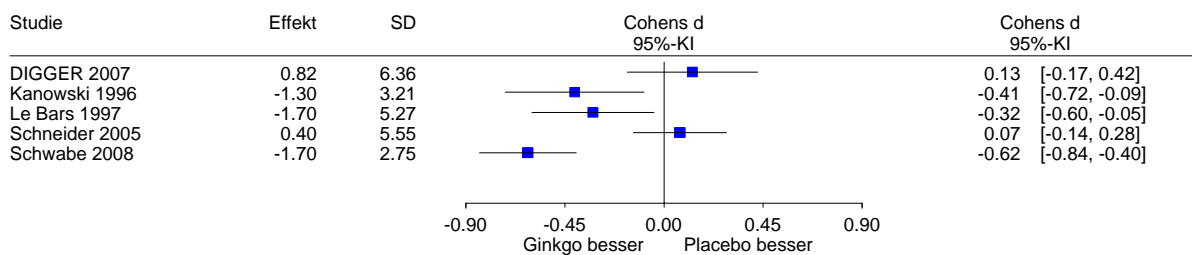


Heterogenität:  $Q=24.36$ ,  $df=4$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=83.6\%$ ,  $\tau^2=0.097$

Abbildung 18: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen

Bei DIGGER 2007, Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurden die Ergebnisse der vom Hersteller zur Verfügung gestellten ITT-Analyse verwendet, es wurde die höchste Dosierung (240 mg) gewählt. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, kognitive Fähigkeiten, Studiendauer > 24 Wochen  
Endpunkt: ADAS-cog, SKT - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

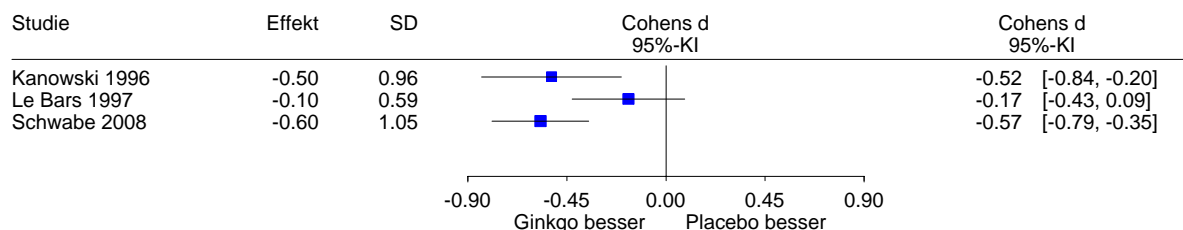


Heterogenität:  $Q=27.09$ ,  $df=4$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=85.2\%$ ,  $\tau^2=0.099$

Abbildung 19: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen

Bei DIGGER 2007, Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung (240 mg) gewählt. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Klinischer Gesamteindruck, Studiendauer > 24 Wochen  
Endpunkt: CGIC, GBS, CIBIC-Plus - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

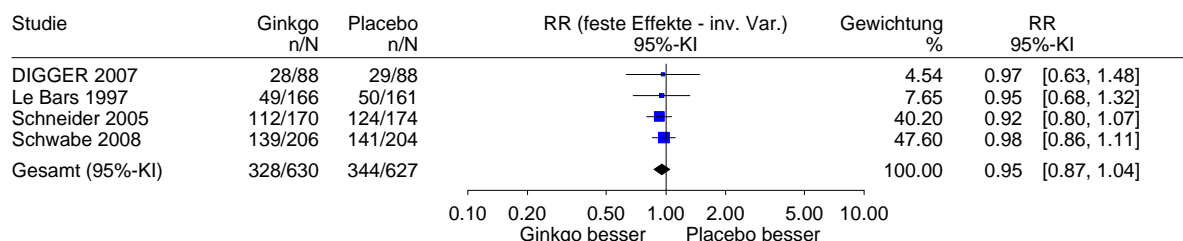


Heterogenität:  $Q=5.85$ ,  $df=2$  ( $p=0.054$ ),  $I^2=65.8\%$ ,  $\tau^2=0.034$

Abbildung 20: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen

Bei Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Bei Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo - Patienten mit mindestens einem UE, Studiendauer > 24 Wochen  
Ereignisraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

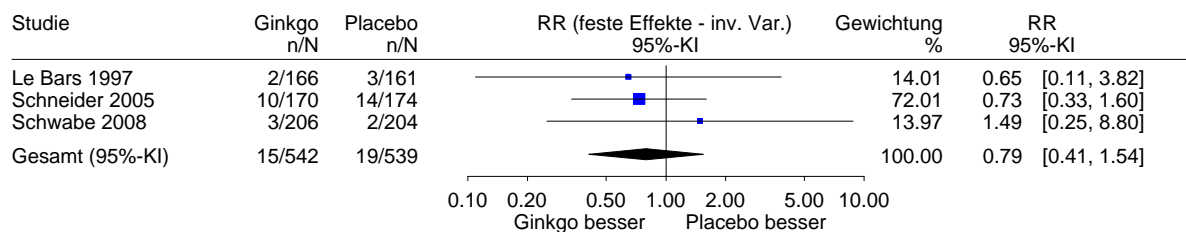


Heterogenität:  $Q=0.3$ ,  $df=3$  ( $p=0.959$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.04 ( $p=0.296$ )

Abbildung 21: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen

Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich). Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

Ginkgo - schwerwiegende UE, Studiendauer > 24 Wochen  
Ereignisraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

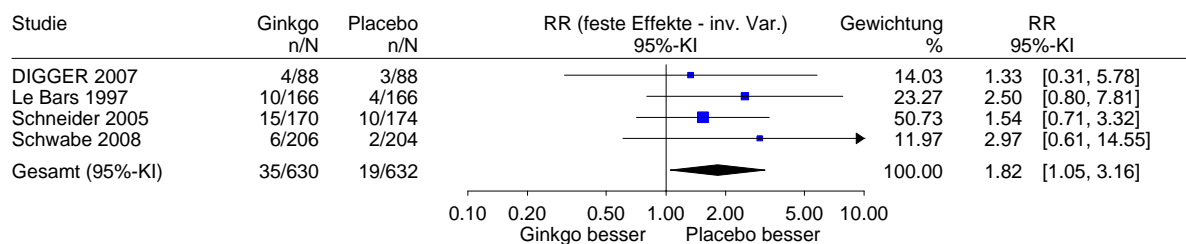


Heterogenität:  $Q=0.57$ ,  $df=2$  ( $p=0.752$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.68 ( $p=0.495$ )

Abbildung 22: Meta-Analyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Sensitivitätsanalyse: Dauer mindestens 24 Wochen

Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich). Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

Ginkgo - Abbruch wegen UE, Studiendauer > 24 Wochen  
Abbruchraten  
Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität:  $Q=1.02$ ,  $df=3$  ( $p=0.796$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.14 ( $p=0.032$ )

Abbildung 23: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Sensitivitätsanalyse: Studien mindestens 24 Wochen

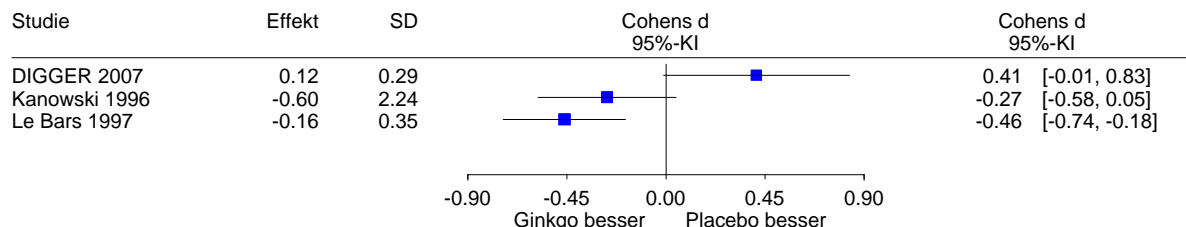
Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung gewählt (240 mg täglich). Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.



## Subgruppenanalysen

### Schweregrad der Demenz

Ginkgo, Aktivitäten des täglichen Lebens, niedriger Schweregrad der Demenz  
Endpunkt: NAB, GERRI - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

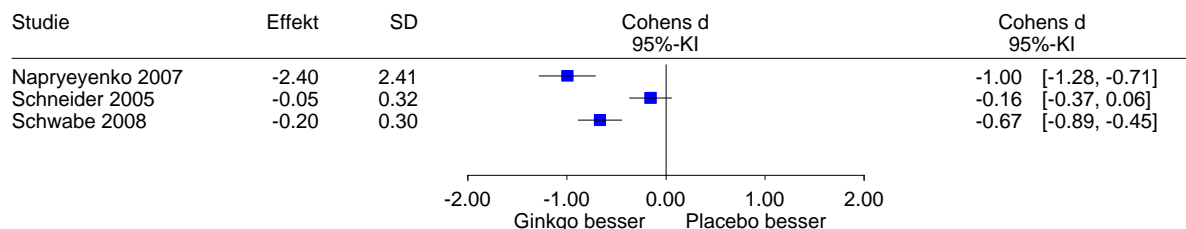


Heterogenität:  $Q=11.56$ ,  $df=2$  ( $p=0.003$ ),  $I^2=82.7\%$ ,  $\tau^2=0.137$

### Abbildung 24: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz

Bei DIGGER 2007, Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Aktivitäten des täglichen Lebens, hoher Schweregrad der Demenz  
Endpunkt: NAB, GERRI - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

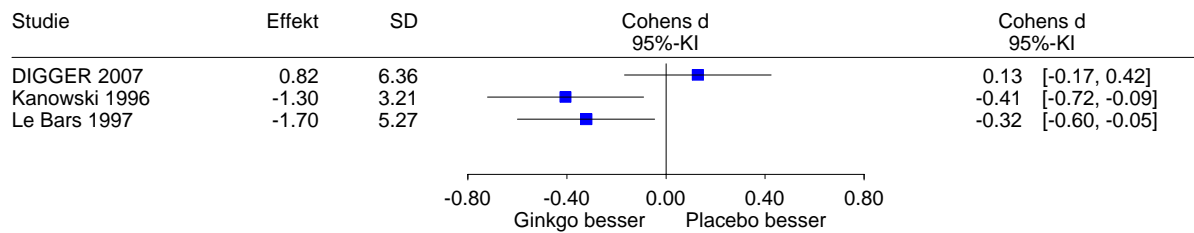


Heterogenität:  $Q=23.76$ ,  $df=2$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=91.6\%$ ,  $\tau^2=0.158$

### Abbildung 25: Meta-Analyse: Aktivitäten des täglichen Lebens, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz

Bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurden die Ergebnisse der vom Hersteller zur Verfügung gestellten ITT-Analyse verwendet, es wurde die höchste Dosierung (240 mg) gewählt. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, kognitive Fähigkeiten, niedriger Schweregrad der Demenz  
 Endpunkt: ADAS-cog, SKT - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

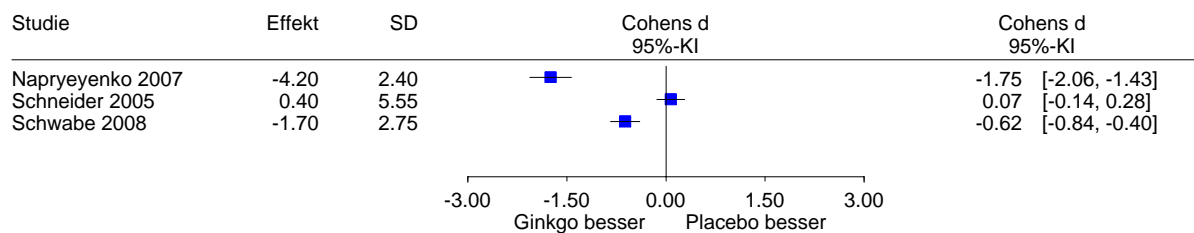


Heterogenität:  $Q=7.13$ ,  $df=2$  ( $p=0.028$ ),  $I^2=72\%$ ,  $\tau^2=0.058$

### Abbildung 26: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz

Bei DIGGER 2007, Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, kognitive Fähigkeiten, hoher Schweregrad der Demenz  
 Endpunkt: ADAS-cog, SKT - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

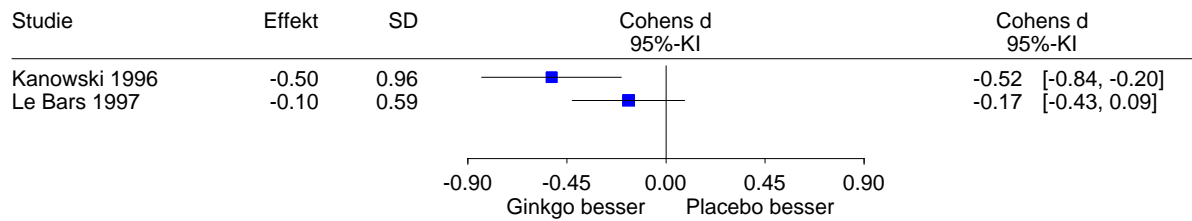


Heterogenität:  $Q=88.87$ ,  $df=2$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=97.7\%$ ,  $\tau^2=0.671$

### Abbildung 27: Meta-Analyse: kognitive Fähigkeiten, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz

Bei Napryeyenko 2007, Schneider 2005 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Bei Schneider 2005 wurde die höchste Dosierung (240 mg) gewählt. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Klinischer Gesamteindruck, niedriger Schweregrad der Demenz  
 Endpunkt: CGIC, GBS - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

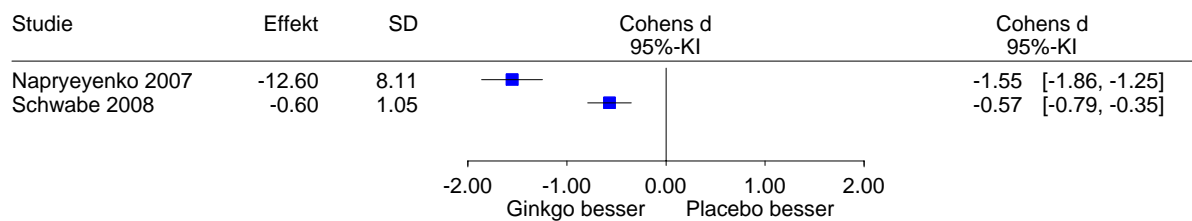


Heterogenität:  $Q=2.83$ ,  $df=1$  ( $p=0.093$ ),  $I^2=64.7\%$ ,  $\tau^2=0.040$

### Abbildung 28: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad

Bei Kanowski 1996 und Le Bars 1997 erfolgte die Schätzung der SD durch Rückrechnung des SE, der aus dem KI des Effektschätzers geschätzt wurde. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo, Klinischer Gesamteindruck, hoher Schweregrad der Demenz  
 Endpunkt: CGIC, GBS, CIBIC-Plus - Gruppenunterschied zu Placebo  
 Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz

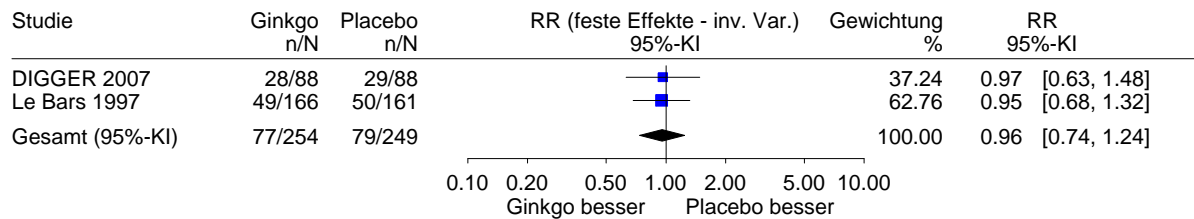


Heterogenität:  $Q=26.2$ ,  $df=1$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=96.2\%$ ,  $\tau^2=0.465$

### Abbildung 29: Meta-Analyse: klinischer Gesamteindruck, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad

Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

Ginkgo - Patienten mit mind. einem UE, niedriger Schweregrad der Demenz  
 Abbruchraten  
 Distanzmaß: relatives Risiko

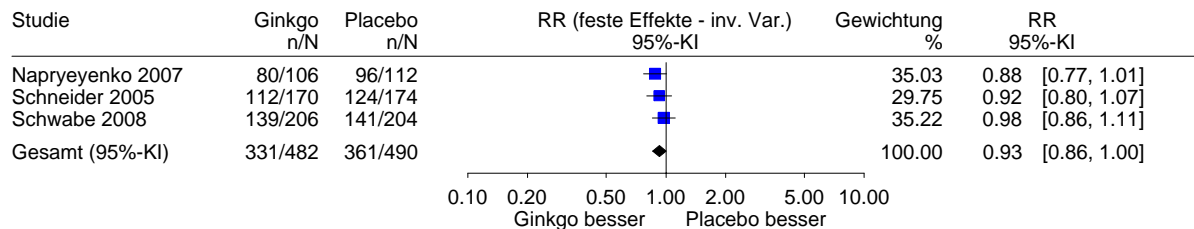


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.954$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.34 ( $p=0.735$ )

Abbildung 30: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz

Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

Ginkgo - Patienten mit mindestens einem UE, hoher Schweregrad der Demenz  
 Ereignisraten  
 Distanzmaß: relatives Risiko

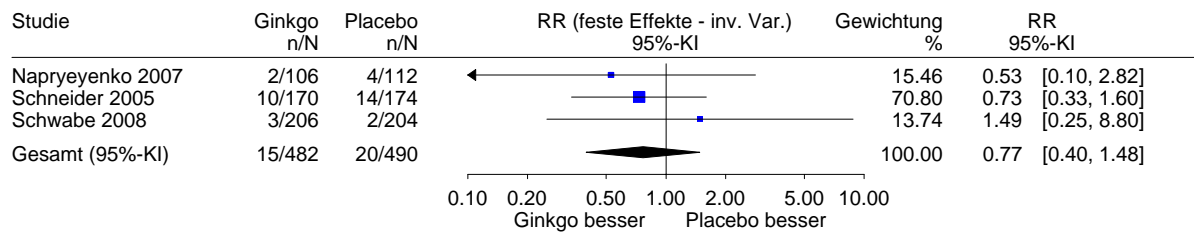


Heterogenität:  $Q=1.17$ ,  $df=2$  ( $p=0.556$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.91 ( $p=0.056$ )

Abbildung 31: Meta-Analyse: Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz

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

Ginkgo - schwerwiegende UE, hoher Schweregrad der Demenz  
Ereignisraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

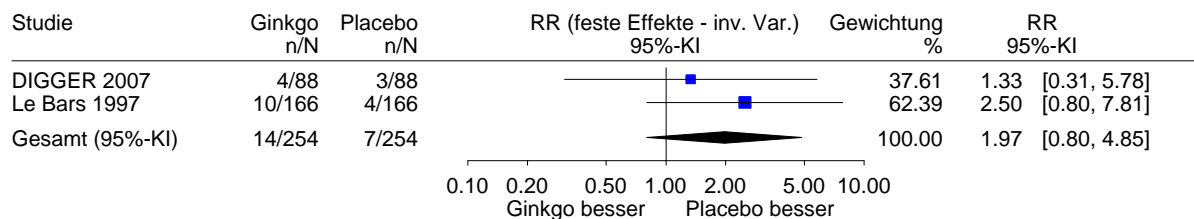


Heterogenität:  $Q=0.73$ ,  $df=2$  ( $p=0.693$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.79 ( $p=0.429$ )

Abbildung 32: Meta-Analyse: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz

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

Ginkgo - Abbruch wegen UE, niedriger Schweregrad der Demenz  
Abbruchraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

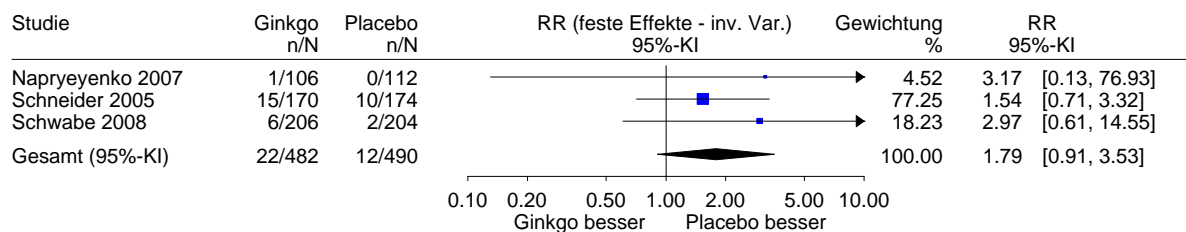


Heterogenität:  $Q=0.44$ ,  $df=1$  ( $p=0.507$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.48 ( $p=0.139$ )

Abbildung 33: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Subgruppenanalyse: niedriger Schweregrad der Demenz

Bei Le Bars 1997 wurden die Daten der 52-Wochen-Auswertung gewählt.

Ginkgo - Abbruch wegen UE, hoher Schweregrad der Demenz  
Abbruchraten  
Distanzmaß: relatives Risiko

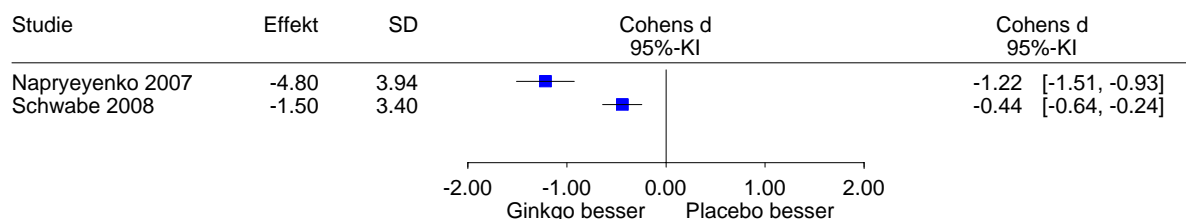


Heterogenität:  $Q=0.67$ ,  $df=2$  ( $p=0.717$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.68 ( $p=0.093$ )

Abbildung 34: Meta-Analyse: Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz

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

Ginkgo, Lebensqualität der betr. Angehörigen, hoher Schweregrad der Demenz  
Endpunkt: NPI-D - Gruppenunterschied zu Placebo  
Distanzmaß: standardisierte Mittelwertdifferenz



Heterogenität:  $Q=18.63$ ,  $df=1$  ( $p=0.000$ ),  $I^2=94.6\%$ ,  $\tau^2=0.285$

Abbildung 35: Meta-Analyse: Lebensqualität der betreuenden Angehörigen, Subgruppenanalyse: hoher Schweregrad der Demenz

Bei Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 erfolgte die Schätzung der SD als gepoolte SD der mittleren Differenzen zur Baseline. Auf die Darstellung des gemeinsamen Effektschätzers wurde aufgrund der Heterogenität verzichtet.

**Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen**

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

**Externe Sachverständige, Berichterstellung**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Prof. Dr. med. Reinhard Busse	Nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Marcial Velasco	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. med. Annette Zentner	Nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Christian Gericke	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

**Externe Sachverständige, externes Review**

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Prof. Dr. Hans Trampisch	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>18</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>19</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>20</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>21</sup>

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

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

---

<sup>18</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>19</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>20</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>21</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.



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

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

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