

## **Stellungnahme der Hirnliga zum IQWiG-Auftrag A05-19B Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz, Vorbericht Version 2.0**

Die Hirnliga begrüßt, dass

1. auch in diesem Vorbericht eine methodische Weiterentwicklung zu beobachten ist,
2. verfügbare Daten zu Nebenwirkungen nunmehr stärker Berücksichtigung finden,
3. der Versuch unternommen wurde, Kriterien für Beurteilungen weiter zu entwickeln.

Leider wurde ein gravierender Fehler bislang nicht beseitigt, obwohl die Hirnliga mit der Stellungnahme vom 30.01.2007 bereits darauf hingewiesen hat. Im Vorbericht fehlt weiterhin die eindeutige pharmazeutische Definition der Ginkgo Biloba Präparation. Bei Arzneimitteln pflanzlichen Ursprungs sind die Extraktions- und Herstellungsverfahren für die reproduzierbare Zusammensetzung und damit für den gleichbleibenden Gehalt an wirksamen Inhaltsstoffen von entscheidender Bedeutung.

So sind Tees, Nahrungsergänzungsmittel und andere Präparationen keine Arzneimittel und haben keinen Wirksamkeitsanspruch oder -nachweis.

Im Bericht wie in der Zusammenfassung sollte deshalb vermerkt werden, für welche Zubereitungen Daten vorliegen und für welche nicht. Darüber hinaus ist essentiell zu beschreiben, wie die Wirksamkeit der verschiedenen Zusammensetzungen im Einzelnen beurteilt wird.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf klinische Studien mit dem Extrakt EGb761.

Neben der Tatsache, dass Ginkgo Biloba (EGb761) ein pflanzliches Arzneimittel ist, handelt es sich dabei zudem um einen Wirkstoff, der im Unterschied zu den anderen im Auftrag A05-19 zu betrachtenden Wirkstoffen seit 1992 zur Demenzbehandlung zugelassen ist.

Die den Studien zu Ginkgo beigemessene Heterogenität ist unter anderem der empirisch nachvollziehbaren Anwendung verschiedener Messskalen und dem Einschluss variierender Patientenkollektive zuzurechnen, wie dies für Studien mit erweiterten Fragestellungen nach der Zulassung üblich ist: Gerade diesem Methodik-Aspekt der Varianzgenerierung ist bei dem Teilauftrag Ginkgo weiterhin nur unzureichend Rechnung getragen.

Vor diesem Hintergrund ist es bedauerlich, dass

1. nach wie vor eine differenzierte Betrachtung zur Validität der psychometrischen Messgrößen fehlt. Die etwas umfangreichere Deskription der Tests ohne psychometrische Kennwerte ist hierfür unzureichend,
2. eine reliable Messgrößenerhebung weder thematisiert noch geprüft wird (Ratertraining, Anzahl der Untersuchungszentren). Varianz erhöhenden und Aussage schmälernenden Aspekten wird damit zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

## Zur Einordnung der Studien:

1. Entgegen den eigenen Kriterien wird jetzt eine Studie eingeschlossen, die aufgrund methodischer Mängel keine Aussage zulässt (Digger-Studie, durch erhebliche Abweichung von der geplanten Fallzahl von 176 eingeschlossenen Patienten, statt 400 geplanten, multiple Erhebungsorte, erklärungsbedürftige Untersucherzahlen etc.).
2. Wenn schon die Digger-Studie einbezogen wird, ist es nicht adäquat ihre Ergebnisse mit der Studie von Napryeyenko in Beziehung zu setzen. Allein der Dosisunterschied (Digger 120 mg, Napryeyenko 240 mg) verbietet bereits eine Gleichsetzung, ebenso, dass eine spezifische Subgruppe von Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen bei Napryeyenko, nicht aber bei Digger untersucht wurde.
3. Die Subgruppenanalyse von Schneider et al. wird weiterhin unzureichend reflektiert, obwohl gerade mit dem Einschluss der Napryeyenko-Studie eine Subgruppe von Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen in zwei voneinander unabhängigen Untersuchungen geprüft wurde. Beide methodisch aussagekräftigen Studien kommen zu einem positiven Wirksamkeitsnachweis bei der untersuchten Gruppe von Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen. In Anbetracht der anderen zur Schneider-Studie gemachten Feststellungen, ließe sich auch die beobachtete Differenz im Wirkungsumfang erklären.  
Leider werden die während der Anhörung hierzu gemachten Ausführungen nicht einmal erwähnt. Es fällt vielmehr auf, dass behauptet wird, die Schneider-Studie habe lediglich Patienten ohne neuropsychiatrische Symptome untersucht, was den Aussagen der Publikation diametral entgegensteht.
4. Bei der Darstellung der Ergebnisse zu Ginkgo ist eine klare Trennung der Ergebnisse zu unterschiedlichen Dosierungen und den jeweils untersuchten Patientengruppen nicht erfolgt. Es entsteht dadurch der Eindruck, dass Äpfel mit Birnen verglichen werden, die Unterschiede in den Effektgrößen zwischen einzelnen Studien werden dadurch als Schwächung vorhandener Evidenzen fehlinterpretiert.
5. Eine Berücksichtigung der Geschlechterverteilung bei der Beurteilung der Praxisnähe der Studien fehlt. Die Geschlechterverteilung der Studien Kanowski und Napryeyenko entspricht der in der Allgemeinbevölkerung, die der restlichen Studien nicht.
6. Auf Seite 60, 2. Satz, wird berichtet, dass die Abbruchrate in allen 4 Studien Digger, Le Bars, Schneider und Napreyenko unter Ginkgo höher war als unter Placebo. Tabelle 13 zeigt, dass diese Aussage für die Studien von Le Bars (52-Wochen), Schneider und Napreyenko nicht zutrifft. Die Abbruchraten waren jeweils unter Placebo höher. Lediglich die Digger-Studie fällt hier aus dem Rahmen. Die Digger-Ergebnisse bedürfen bereits aufgrund der qualitätsminimierenden Verhältniszahl der pro Prüfzentrum

eingeschlossenen Patienten zumindest einer deutlich differenzierenden Einzelbetrachtung.

7. Die Nebenwirkungsaussagen zu Ginkgo sind daher sachlich nicht untermauert. Bei detaillierter Betrachtung zeigt sich eher insgesamt eine geringere Tendenz von Nebenwirkungen unter Ginkgo, in der in diesen Studien wissenschaftlich untersuchten Zusammensetzung (EGb 761).

Die Hirnliga hält eine hinreichende Klärung der in den Vorstellungnahmen und oben erwähnten methodisch kritischen Aspekte für dringend erforderlich. Eine wissenschaftlich exakte und transparente Vorgehensweise ist für ein sachgerechtes Ergebnis zwingend.

Für die Hirnliga e.V. zeichnet am 31. März 2008

Prof. Dr. med. Ralf Ihl  
Schriftführer der Hirnliga e.V.