

Behandlung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen

Ginkgo biloba Spezialextrakt EGb 761® bei PAVK

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine häufige Manifestation der Atherosklerose. Die Prävalenz hängt vom Alter und Geschlecht ab, wobei Männer öfters betroffen sind (1). Die Risikofaktoren sind die für atherosklerotische Krankheiten typischen Risikofaktoren, wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Hypertonie. Dieser Bericht basiert auf einer Übersicht über randomisierte, kontrollierte Studien.

Die Basistherapie bei der PAVK besteht aus dem Ausschalten bzw. der Reduktion der Risikofaktoren, d.h. Rauchverzicht, Einstellung des Bluthochdrucks, Normalisierung des Blutzuckers und Senkung von LDL-Cholesterin sowie einer Geh- und Bewegungstherapie vor allem bei Stadium II nach Fontaine der PAVK (Intermittierender Claudicatio, Schmerzen in der Wade oder im Oberschenkel). Dies führt zur Bildung von funktionellen Kollateralen, einer verbesserten Herzleistung und einer Erhöhung der Mitochondrienzahl.

In vielen Fällen ist eine zusätzliche medikamentöse Therapie zur Geh- und Bewegungstherapie notwendig um die klinische Symptomatologie zu verbessern. Dazu gehören die Verbesserung des Blutflusses und die Verhinderung der Thrombozytenaggregation zur positiven Beeinflussung der Mikrozirkulation. Bei höhergradiger Krankheit, Stadium III (Ruheschmerzen) oder IV (offene Beine), sind gewöhnlich endovaskuläre (Ballondilatation) oder angiochirurgische Verfahren (Bypass-Operation) notwendig.

Der Spezialextrakt EGb 761® aus Ginkgo biloba ist für die Therapie der PAVK im Stadium II im Zusammenhang mit physiotherapeutischen Massnahmen, speziell der Geh- und Bewegungstherapie zugelassen. Über eine Verbesserung der Blutperfusion wurde in zahlreichen pharmakologischen Studien berichtet. Diese ist auf die verbesserte Gefässperfusion und bessere Mikrozirkulation, hauptsächlich durch eine Verbesserung des Kapillarwiderstandes und Stabilisierung der vaskulären Permeabilität, zurückzuführen. Bezüglich der hämorrhheologischen Parameter wurde durch EGb 761® eine Senkung der Erythrozytenaggregabilität und eine Zunahme der Erythrozytenflexibilität festgestellt, sowie eine Hemmung der erhöhten Leukozytensteifigkeit, bedingt durch die maximale körperliche Belastung und eine signifikante Abnahme der Blutviskosität und Elastizität. EGb 761® weist anti-hypoxische und anti-ischämische Eigenschaften auf, und bewirkt eine Senkung der freien Radikale. Diese Eigenschaften bilden die Grundlage für die

Wirksamkeit von EGb 761 in der Behandlung der PAVK.

Eine Übersicht über die relevanten Studien mit dem Ginkgo biloba-Spezialextrakt EGb 761® wurde von S. Horsch und C. Walther zusammengestellt (1). Diese Autoren führten eine systematische Literatursuche über alle randomisierten klinischen Studien mit EGb 761® bei PAVK durch. Neben den publizierten Studien wurden, sofern keine publizierten Daten vorhanden waren, auch Daten von internen Berichten berücksichtigt. Nur kontrollierte Studien mit der oralen Applikationsform von EGb 761® wurden eingeschlossen. Die Wirksamkeit wurde durch Messen der schmerzlosen Gehstrecke erfasst. PAVK-Stadium II nach Fontaine war ein Einschlusskriterium für die klinischen Studien. Studien mit Patienten mit höheren PAVK Stadien oder anderen arteriellen Gefässkrankheiten wurden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Guidelines der Deutschen Gesellschaft für Angiologie ist eine klinisch relevante Überlegenheit von mindestens 5% von EGb 761® gegenüber Placebo bezüglich der schmerzfreien Gehstrecke gefordert. Entsprechend wurde für jede Studie das Verhältnis der schmerzfreien Gehstrecke unter EGb 761® gegenüber Placebo und die entsprechenden Konfidenzintervalle berechnet. Zudem wurde mit einem T-Test die relevante Überlegenheit des Verhältnisses Theta gegenüber $\Theta_0 = 1.05$ gemäss den Guidelines untersucht.

Es wurden 11 doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien identifiziert, von denen 2 ausgeschlossen werden mussten, weil sie die schmerzfreie Gehstrecke nicht messen (2) oder die für die Auswertung relevanten Daten nicht vollständig verfügbar waren (3). Neun Studien konnten in die Evaluation eingeschlossen werden (4–12).

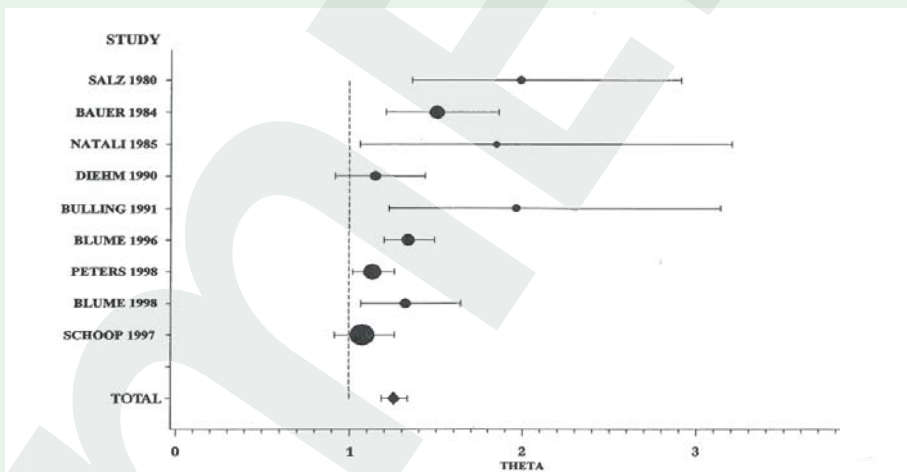


Abb. 1: Verhältnis der Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke unter EGb 761® gegenüber Placebo (Theta) in verschiedenen Studien

Signifikante Überlegenheit von EGb 761® gegenüber Placebo in 7 klinischen Studien

Die Resultate dieser neun Studien sind als Übersicht des Verhältnisses Theta der Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke gegenüber Placebo in der Abbildung 1 wiedergegeben. In 6 der 9 Studien wurde eine relevante Überlegenheit des Spezialextrakts EGb 761® gegenüber Placebo festgestellt. Zwei Studien ergaben einen Theta-Wert > 1 (7, 10), in einem Fall war die Zunahme nicht signifikant (7).

Die gepoolte Schätzung des Verhältnisses über alle 9 Studien ergibt einen Theta-Wert von 1.23, mit einem Konfidenzintervall von 1.16–1.31.

Die 9 in die Übersicht integrierten Studien zeigten Verschiedenheiten in der Dosierung, in der Dauer der Behandlung und in der Messmethode der schmerzfreien Gehstrecke. Zieht man nur die bezüglich Studiendesign, Dauer der Behandlung, Einschluss- und Ausschlusskriterien und Methoden für die Bemessung der schmerzlosen Gehstrecke (entsprechend den Guidelines) am meisten homogenen Studien in die Bewertung ein, ergibt die gepoolte Schätzung der vier verbleibenden Studien (9–12) einen Theta-Wert von 1.18 (Konfidenzintervall 1.11–1.26).

Der Spezialextrakt EGb 761® aus Ginkgo biloba ergibt somit sowohl in den 9 bezüglich Studiendesign und-methodik heterogenen

als auch in den 4 homogenen Studien eine signifikante Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke gegenüber Placebo bei Patienten mit PAVK im Stadium II nach Fontaine. Die Behandlung mit EGb 761® von Patienten mit PAVK erweist sich damit als klinisch relevant.

Eine weitere Übersicht über 7 systematische Reviews und Meta-Analysen und 3 zusätzliche randomisierte, kontrollierte Studien, die mehrere komplementäre Behandlungsoptionen einschlossen, darunter Ginkgo biloba Spezialextrakt EGb 761®, PADMA 28, Omega 3-Fettsäuren, Vitamin E und Knoblauch ergab eine wesentliche Überlegenheit der Wirksamkeit von EGb 761® und eine umfassendere Datenlage im Vergleich zu den übrigen Substanzen bei Patienten mit Claudicatio intermittens (13).

Höhere Dosierung bietet Vorteile

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen klinischen Studie wurde ein Vergleich zweier Dosierungen, 120 mg/d und 240 mg/d des Ginkgo biloba-Spezialextrakts EGb 761® an 74 Patienten mit PAVK Stadium II untersucht (14). In der Gruppe, die 120 mg EGb 761® täglich erhielten, verbesserte sich die schmerzfreie Gehstrecke im Mittel um 60.6 m. Unter der Therapie mit 240 mg täglich kam es zu einem signifikant höheren Anstieg der schmerzfreien Gehstrecke um 107.0 m ($p=0.0253$). Obwohl es

mit beiden Dosierungen zu einer klinisch relevanten Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke nach 24-wöchiger Therapie kam, zeigte die höhere Dosierung eine statistisch signifikante Überlegenheit.

Verträglichkeit von EGb 761®

Die Verträglichkeit von EGb 761® war in allen Studien gut bis sehr gut, was die Erfahrungen aus anderen Studien mit diesem Präparat bestätigt. Die Frequenz unerwünschter Ereignisse war nur gering höher als in der Placebo Gruppe. Sie betrafen jeweils nur einen Fall einer bestimmten Nebenwirkung pro Studie und waren nicht von schwerwiegender Art.

Fazit

Die in die Übersicht eingeschlossenen und überprüften Studien bestätigen die Wirksamkeit des Ginkgo biloba-Spezialextrakts EGb 761®. In 7 der 9 Studien konnte eine relevante Überlegenheit von EGb 761® bezüglich der schmerzlosen Gehstrecke im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Die gemeinsame Auswertung aller Studien zeigte ebenfalls eine klinische Relevanz der therapeutischen Wirkungen von EGb 761®. Mit einer guten bis sehr guten Verträglichkeit liegt das Nutzen/Risiko-Verhältnis folglich eindeutig zugunsten einer Therapie mit EGb 761® bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine.

Literatur:

- Horsch S und Walther C. Ginkgo Biloba special extract EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) – a review based on randomized, controlled studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42:63-72
- Mouren X et al Study of the anti-ischemic action of EGb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease by TcPo2 determination. *Angiology* 1994;45:413-417
- Thomsen GJL et al. A clinical trial of Ginkgo biloba extract in patients with intermittent claudication. *Int Angiol* 1990;9:75-78
- Salz H. Zur Wirksamkeit eines Ginkgo-biloba Präparats bei arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten. *Therapie der Gegenwart* 1980;119:1345-1356
- Bauer U. 6-month double-blind, randomized clinical trial of Ginkgo biloba extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittelforschung* 1984;34:716-720
- Natali J. Zusammenfassender Bericht zur Prüfung von Ginkgo-biloba-Extrakt (EGb) gegen Placebo bei arteriellen Verschlusskrankheiten in den unteren Gliedmassen. *Internal Report*. Dr. Wilmar Schwabe GmbH & Co, Karlsruhe 1985
- Diehm C et al. Placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Pilotstudie zur Prüfung der Wirksamkeit des Ginkgo-biloba-Extraktes EGb 761 bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine. *Internal Report*. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, Karlsruhe 1990
- Bulling B, von Bary S. Behandlung der chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mit physikalischem Training und Ginkgo-biloba-Extrakt 761. *Med Welt* 1991;42:702-708
- Blume J et al. Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei austrainierten Patienten mit Claudicatio intermittens. *VASA* 1996;25:265-274
- Peters H et al. Demonstration of the efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in intermittent claudication. A placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *VASA* 1998;27:106-110
- Blume J et al. Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761 bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie bei Patienten mit PAVK im Stadium IIb nach Fontaine. *Fortschr Med* 1998;116:137-143
- Schoop W et al. Klinische Prüfung mit Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium IIb nach Fontaine im Vergleich zu Placebo. *VASA* 1997; 26:137
- Pittler MH und Ernst E. Complementary therapies for peripheral arterial disease: Systematic review. *Atherosclerosis* 2005;181: 1-7
- Schweizer J und Hautmann C. Comparison of two dosages of ginkgo biloba extract 761 in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's stage IIb. *Drug Res.* 1999;49:900-904

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Schwabe Pharma AG, Küssnacht am Rigi

© Aerzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach