

# Ginkgo folium (++)

## Anwendung

a) Bei Hirnleistungsstörungen mit den Symptomen Schwindel, Ohrensausen, Cephalgie, Stimmungs labilität mit Ängstlichkeit und mnestischen Störungen, ebenfalls bei peripherer arterieller Durchblutungsstörung (Stadium II nach Fontaine) und als unterstützende Therapie bei Tinnitus vaskulärer Ursache bzw. Einschränkungen des Hörvermögens infolge eines Zervikalsyndroms.

Zubereitung A: bei vaskulär oder degenerativ bedingter Retinopathie und beim Verschluss der Vena centralis retinae (oder einer ihrer Äste) sowie Polyneuropathie sind positive Studienergebnisse vorhanden, jedoch liegen für diese Indikationen noch keine Zulassungen vor.

b) Bei Hirndurchblutungsstörungen mit den Symptomen Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Cephalgie, Ohrensausen und mnestischen Störungen.

Volksmedizin: darüber hinaus bei chronisch venöser Insuffizienz.

Homöopathie: bei Tonsillitis, Cephalgien und Schreibkrämpfen.

Chinesische Medizin: bei Asthma, Tinitus, Hypertonie und Angina pectoris.

Die Wirksamkeit für diese Indikationen ist zur Zeit nicht belegt.

Sonstige Verwendung

Kosmetik: als Zusatz in Hautpflege- und Haarwaschmitteln.

## Dosierung

a) TD (p. o.): 120 mg Extrakt (in klinischen Studien wurden Gaben bis zu 240 mg verabreicht).

b) TD (p. o.): 90-120 mg Extrakt (in klinischen Studien wurden Gaben bis zu 160 mg verabreicht).

Chinesischen Medizin: Tagesdosis 3-6 g Blätter als Infus.

Homöopathisch: 5 Tropfen oder 1 Tablette oder 10 Globuli oder 1 Messerspitze Verreibung alle 30-60 min (akut) oder 1-3-mal täglich (chronisch); parenteral: 1-2 ml s. c. akut: 3-mal täglich; chronisch einmal täglich (HAB1).

Die Präparate enthalten in der Regel Trockenextrakt (Droge-Extrakt-Verhältnis: 35-67:1), standardisiert auf Ginkgoflavonglykoside und Terpenlaktone. Auszugsmittel: Aceton 60 % V/V.

## Wirkmechanismen

Die Droge wirkt antioxidativ, membranstabilisierend und durchblutungsfördernd, steigert die zerebrale Hypoxietoleranz, hemmt die altersbedingte Reduktion muscariniger Cholinorezeptoren und Chr(97)2-Adrenozeptoren und fördert die Cholinaufnahme im Hippocampus.

Präklinik: Die Ginkgoflavonglykoside und Terpenlaktone (Ginkgolide und Bilobalid) zeigen im Tierversuch eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes (Noack et al. 1994, Stücker et al. 1997) durch Senkung der Viskosität, eine Inaktivierung toxischer Sauerstoffradikale (z. B. Shen und Zhou 1995), eine Förderung der zerebralen und peripheren arteriellen Durchblutung, Hemmung der Gehirnodementwicklung und Beschleunigung seiner Rückbildung (Sharma et al. 1994), eine Verbesserung der ATP und der Glucoseutilisation sowie eine Membranstabilisierung, ferner eine Verminderung von Retinaödem und Netzhautzell-Läsionen (Belougne et al. 1996) sowie Antagonismus gegen PAF (Ginkgolide; Van Beek et al. 1998, Akisü et al. 1998) und eine neuroprotektive Wirkung (Ginkgolide A und B, Bilobalid; z. B. Barkats et al. 1995).

Klinik: Eine Metaanalyse konnte in 39 von 40 eingeschlossenen Studien eine Überlegenheit der Ginkgo-Präparation gegenüber der Kontrollgruppe und damit klinische Relevanz bei folgenden Indikationen demonstrieren: Zerebrale Insuffizienz, leichte bis mäßige Demenz, Alzheimer Krankheit, Multi-Infarkt-Demenz, Ohrensausen und Schwindelgefühl. Die Tagesdosierungen betrugen 120 mg bis 160 mg bei einer

Behandlungsdauer von mindestens 4-6 Wochen (Kleijnen und Knipschild 1992 a, b).

Nach Veröffentlichung der Kommission E-Monographien von 1994 wurden 5 klinische Studien mit insgesamt 502 Patienten publiziert (Hofferbeth 1994, Vesper und Hänsen 1994, Kanowski et al. 1996, Le Bars et al. 1997, Naurer et al. 1997). Diese 5 Studien erstreckten sich über einen Behandlungszeitraum von 12 bis 52 Wochen. In drei von diesen Studien wurden auf allen der drei geforderten Beurteilungsebenen (Psychopathologie, Gedächtnisleistung und Alltagskompetenz) signifikante Ergebnisse erzielt (Hofferbert 1994, Kanowski et al. 1996, Le Bars 1997), in einer anderen Studie konnten auf der psychometrischen Ebene signifikante Ergebnisse erzielt werden (Maurer et al. 1997) sowie in einer Studie eine Verbesserung der zerebralen Insuffizienz (Vesper und Hänsen 1994).

Eine Studie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 wurde an ambulanten Patienten mit leicht bis mäßig ausgeprägter primär degenerativer Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) und Multi-Infarkt Demenz (MID) durchgeführt. An dieser prospektiven, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, multizentrischen Studie nahmen 216 Patienten teil. Sie erhielten zweimal täglich je eine Kapsel a 120 mg EGb 761 oder Plazebo über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. Es konnte eine klinisch relevante und der Kontrollgruppe überlegende Verbesserung der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes (CGIC), der SKT zur Beurteilung der kognitiven Funktionen Aufmerksamkeit und Erinnerungsvermögen sowie Nürnberger Alter-Beobachtungsskala (NAB) für die Verlaufsbeobachtung des Grades an Unabhängigkeit bei der Bewältigung der Angelegenheiten des täglichen Lebens ermittelt werden (Kanowski et al. 1997).

## **Anwendungsbeschränkung**

Risiken der bestimmungsgemäßen Anwendung therapeutischer Dosen der Droge sind nicht bekannt. Sensibilisierung ist denkbar.

Nebenwirkungen: Bei parenteraler Applikation wurden gelegentlich Kreislaufregulationsstörungen, allergische Hautreaktionen und Venenentzündungen beschrieben. Ginkgo könnte möglicherweise die Fertilität negativ beeinflussen (Ondrizek 1999). In der Literatur sind nach Langzeitanwendung von Ginkgo-Präparaten bislang 4 Fallbeispiele von spontanem subduralem Hämatom, Subarachnoidalblutung und verlängerter Blutungszeit beschrieben (Matthews 1998, Rowen 1996, Vale 1998). Deshalb wird derzeit noch diskutiert, ob G.-biloba Extrakt zusammen mit blutverdünnenden Arzneimitteln eingenommen werden sollte. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeitsreaktionen auf Ginkgopräparate.

Mögliches Auftreten von Zuckungen und Krämpfen, gefolgt von Atonie und Adynamie bei akuter Toxizität.

## **Charakteristik**

Die Droge besteht aus den getrockneten Blättern von Ginkgo biloba L. sowie deren Zubereitungen.

### **Herkunft**

China, Japan, Nord- und Südkorea, Europa und USA.

### **Gewinnung**

Die Ernte von Plantagenbäumen oder Wildbeständen erfolgt entweder maschinell oder per Hand. Anschließend werden die Blätter getrocknet und zu festen Ballen gepreßt.

### **Formen**

Ganz-, Schnitt- und Pulverdroge.

### **Zubereitung**

Zubereitung A: die Herstellung dieser Präparation ist nicht veröffentlicht, sie ist als EGb761 in der Literatur zu finden. Eingestellt ist das Extrakt (50:1) auf: 24% Ginkgoflavonglykosid (HPLC-Bestimmung); 6%

Terpenlacton (davon 3,1% Ginkgolide A,B,C und 2,9% Bilobalid) und einer Begrenzung der Ginkgolsäure auf <5ppm.

Zubereitung B: in der Literatur unter der Patentierung LI1370 eingetragen. Trockenextrakt (50:1) eingestellt auf: 25% Ginkgoflavonglykosid; 6% Terpenlacton. Das Herstellungsverfahren ist veröffentlicht und zugänglich.

#### Identität

Flavoniodglykoside und Terpenoide werden mit DC nachgewiesen.

#### Gehaltsbestimmung

Verbindliche Gehaltsvereinbarungen existieren nicht. Der Gehalt der Flavonoidglykoside und Terpenoide werden mit der HPLC-Methode bestimmt.

#### Lagerung

Die Droge ist vor Luft und Feuchtigkeit geschützt zu lagern.

#### Art der Fertigarzneimittel

Die zwei genannten Extrakte, Filmtabletten, Tropfen , Ampullen, Dragées und Kombinationspräparate.

## Substanzen

- Flavonoide (0,5 bis 1,8%): u.a. Monoside, Bioside und Trioside des Quercetins, Isorhamnetins, 3'-O-Methylmyristicins, Kämpferols, teilweise mit p-Cumarsäure verestert
- Biflavonoide (0,4 bis 1,9%): z.B. Amentoflavon, Bilobetin, 5-Methoxybilobetin, Ginkgetin, Isoginkgetin
- Proanthocyanidine (8 bis 12%)
- Diterpene: trilactonische Diterpene (0,06 bis 0,23%), u.a. Ginkgolide A, B, C
- Sesquiterpene: trilactonisches Sesquiterpen Bilabolid (0,04 bis 0,2%)

## Anwendung in Lebensmitteln

Aufgrund der vielfältigen phytopharmakologischen Aktivitäten repräsentieren Ginkgoblätter einen vielversprechenden Zusatzstoff in Functional Food Produkten (siehe Wirkweisen). Die vor allem bei altersbedingten Gefäßveränderungen nachgewiesenen positiven Effekte bezüglich der zerebralen Durchblutung mit ausgeprägter Verbesserung der damit verbundenen Symptome wie Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Schwindel, Tinnitus, Kopfschmerzen usw. wie auch die antioxidativen und membranstabilisierenden Eigenschaften machen G. biloba zu einem wertvollen Inhaltsstoff spezieller Diätprodukte.

## Synonyme

Ginkgo bilobae folium

Ginkgo folium

## Volkstümliche Namen

Ginkgoblätter (dt.)

Leaves of Gingko (eng.)

## Indikationen

Altersbeschwerden (Komm. E, +)  
Angina pectoris (Asiatisch, C)  
Asthma (Asiatisch, C)  
Durchblutungsstörungen (Komm. E, +)  
Hirnleistungsstörungen (Komm. E, +)  
Hypertonie (Asiatisch, C)  
Kopfschmerzen (Hom.)  
Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren (ICD-10, I 70 - 79)  
Leichte kognitive Störung (ICD-10, F 06.7)  
Senilität (ICD-10, R 54)  
Tinnitus (Asiatisch, C)  
Tonsillitis (Hom.)

## Sicherheit

Spezielle Anwendungsbeschränkungen.

## Komm. E Monographien

Trockenextrakt (35-67 : 1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser  
BAnz-Datum 19.07.94  
Kommission E  
BAnz-Nr. 133  
ATC-Code: N07XF

Monographie: Trockenextrakt (35-67: 1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser

Bezeichnung des Arzneimittels

Trockenextrakt (35-67: 1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser ASK-Nr. 05939

Bestandteile des Arzneimittels

Ein aus den getrockneten Blättern von Ginkgo biloba LINNÉ mit Aceton-Wasser und nachfolgenden Reinigungsschritten ohne Zumischung von Konzentraten oder isolierten Inhaltsstoffen hergestellter Trockenextrakt. Die Droge: Extrakt-Verhältnis beträgt 35 -67: 1, im Durchschnitt 50:1. Der Extrakt ist charakterisiert durch - 22 bis 27% Flavonglykoside, bestimmt als Quercetin, und Kämpferol incl. Isorhamnetin (mit HPLC) und berechnet als Acylflavone mit der Molmasse  $M_r = 756,7$  (Quercetinglykoside) und  $M_r = 740,7$  (Kämpferolglykoside); - 5 bis 7% Terpenlaktone, davon ca. 2,8-3,4% Ginkgolide A, B und C sowie ca. 2,6-3,2% Bilobalid; - unter 5 ppm Ginkgolsäuren. Die angegebenen Spannweiten beinhalten bereits Produktions- und Analysenschwankungen.

Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Toxikologie

Experimentell sind folgende pharmakologische Wirkungen nachgewiesen worden:

Steigerung der Hypoxietoleranz, insbesondere des Hirngewebes, Hemmung der Entwicklung eines traumatisch oder toxisch bedingten Hirnödems und Beschleunigung seiner Rückbildung, Verminderung des Retinaödems und von Netzhautzell-Läsionen, Hemmung der altersbedingten Reduktion von muskarinergen Cholinozeptoren und  $\text{O}_2$ -Adrenozeptoren sowie Förderung der Cholinaufnahme im Hippocampus, Steigerung der Gedächtnisleistung und des Lernvermögens, Förderung der Kompensation von Gleichgewichtsstörungen, Förderung der Durchblutung, vorzugsweise im Bereich der Mikrozirkulation,

Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes, Inaktivierung toxischer Sauerstoffradikale (Flavonoide), Antagonismus gegenüber PAF (Ginkgolide), Neuroprotektive Wirkung (Ginkgolide A und B, Bilobalid). Die Pharmakokinetik wurde sowohl tierexperimentell als auch am Menschen untersucht. Für einen radioaktiv markierten Extrakt (spezifiziert wie unter "Bestandteile des Arzneimittels") wurde bei Ratten eine Resorptionsrate von 60% festgestellt; beim Menschen betrug nach Applikation eines wie oben spezifizierten Extraktes die absolute Bioverfügbarkeit für Ginkgolid A 98-100%, für Ginkgolid B 79-93% und für Bilobalid mind. 70%. Sowohl die akute als auch die chronische Toxizität eines wie unter "Bestandteile des Arzneimittels" spezifizierten Extraktes ist sehr gering; danach beträgt die LD50 p.o. bei der Maus 7725 mg/kg KG und nach i. v.-Anwendung 1100 mg/kg KG. Untersuchungen mit diesem wie oben spezifizierten Extrakt ergaben keine mutagenen, kanzerogenen und reproduktionstoxischen Wirkungen. Die Übertragbarkeit der experimentellen Ergebnisse auf andere als die untersuchten Extrakte wurde nicht geprüft.

#### Klinische Angaben

##### 1. Anwendungsgebiete

a) Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen. Zur primären Zielgruppe gehören dementielle Syndrome bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden.

##### Hinweis:

Bevor die Behandlung mit Ginkgo-Extrakt begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitssymptome nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.

b) Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer, arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach FONTAINE (Claudicatio intermittens) im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere Gehtraining.

c) Schwindel, Tinnitus (Ohrgeräusche) vaskulärer und involutiver Genese.

##### 2. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ginkgo-biloba-Zubereitungen.

##### 3. Nebenwirkungen

Sehr selten leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen oder allergische Hautreaktionen.

##### 4. Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

Keine bekannt.

##### 5. Verwendung bei Schwangerschaft und Laktation

Keine Einschränkungen bekannt.

##### 6. Medikamentöse und sonstige

Wechselwirkungen

Keine bekannt.

##### 7. Dosierung

Soweit nicht anders verordnet:

Tagesdosis:

Indikation a: 120 bis 240 mg nativer Trockenextrakt in 2 oder 3 Einzeldosen.

Indikationen b und c: 120 bis 160 mg nativer Trockenextrakt in 2 oder 3 Einzeldosen.

Art der Anwendung:

In flüssigen oder festen Darreichungsformen zum Einnehmen.

Dauer der Anwendung:

Indikation a: Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes und soll bei chronischen Erkrankungen mindestens 8 Wochen betragen. Nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten ist zu überprüfen, ob die Weiterführung der Behandlung noch gerechtfertigt ist.

Indikation b: Die Besserung der Gehstreckenleistung setzt eine Behandlungsdauer von mindestens 6 Wochen voraus.

Indikation c:

Die Anwendung über einen längeren Zeitraum als 6 bis 8 Wochen bringt keine therapeutischen Vorteile.

## 8. Überdosierung

Keine bekannt.

## 9. Besondere Warnungen

Keine.

## 10. Auswirkungen auf Kraftfahrer und die Bedienung von Maschinen

Keine bekannt.

Ginkgo folium

BAnz-Datum 19.07.94

Kommission E

BAnz-Nr. 133

Beurteilung NEGATIV

ATC-Code: C04AG

Monographie: Ginkgo folium (Ginkgo-biloba-Blätter)

Bezeichnung des Arzneimittels

Ginkgo folium; Ginkgo-biloba-Blätter

Bestandteile des Arzneimittels

Ginkgoblätter, ASK-NR.: 05152 sowie deren Zubereitungen

Ginkgoblätter, Trockenextrakt o. weitere Angaben ASK-Nr.: 16640

Ginkgoblätter, Trockenextrakt m. Ethanol/Ethanol-Wasser ASK-Nr.: 19769

Ginkgoblätter, Trockenextrakt m. Methanol/Methanol-Wasser ASK-Nr.: 11837

Ginkgoblätter, Flüssigextrakt m. Ethanol/Ethanol-Wasser ASK-Nr.: 09119

Ginkgoblätter, Flüssigextrakt m. Ethanol-Wein ASK-Nr.: 12220

Pharmakologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Toxikologie

Zu Pharmakologie und Toxikologie der o. g. Zubereitungen liegt kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vor.

Klinische Angaben

### 1. Anwendungsgebiete

In Monopräparaten werden Ginkgoblätter und deren o.g. Zubereitungen angewendet bei arteriellen Durchblutungsstörungen, zerebralen Durchblutungsstörungen, zerebraler Mangeldurchblutung, Vertigo, zur Förderung der Durchblutung und Kräftigung des Adernsystems, insbesondere der Venen, als kreislaufstärkendes und entlastendes Mittel, als "Psychopharmakon" und "Neurotropikum". In Kombinationspräparaten werden zusätzlich folgende Indikationen beansprucht:

Stärkung der verminderten sexuellen Aktivität, verminderte Libido, Ejaculatio praecox, sexuelle Neurasthenie, zur Potenzsteigerung, gegen vorzeitiges Altern, gegen geistige und körperliche Ermüdungserscheinungen, Regelung des Magen-Darm-pH-Wertes, der Leber-Galle-Funktion, des Redox-Potentials, Zellentgiftung, Unterstützung des Fermenthaushalts, Regelung der Bakterienflora, Anregung des Lymph- und Kollateralkreislaufes, Blutdrucksteigerung bei Hypotonie, Herz- und Kreislaufstörungen bei niedrigem Blutdruck, Bluthochdruck, Herzbeschwerden, Kreislaufstörungen, Beschwerdekomples des Altershochdruckes, Arteriosklerose, Behandlung von Mangelzuständen und Unterstützung des Stoffwechsels im Alter, Steigerung der allgemeinen geistigen und körperlichen Leistungsfähigkeit, Steigerung der Leistungsfähigkeit bei Streßbelastungen und Abnutzungserscheinungen, Wiederherstellung der Leistungsfähigkeit nach Krankheiten, Vorbeugung gegen altersbedingte Leistungsminderungen und Konzentrationsmangel.

Die Wirksamkeit der genannten Zubereitungen bei den beanspruchten Anwendungsgebieten ist nicht belegt.

### 2. Risiken

Auf Grund des Gehalts an Ginkgolsäuren als potenten Kontaktallergenen ist ein allergenes Risiko nicht

auszuschließen.

#### Beurteilung

Da die Wirksamkeit bei den beanspruchten Anwendungsgebieten nicht belegt ist, kann eine therapeutische Anwendung nicht befürwortet werden.

### **Wirksamkeit**

Die Kommission E (1994) empfiehlt den Trockenextrakt aus Gingko-biloba-Blättern bei dementiellem Syndrom, primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden. Die therapeutische Wirkung von Zubereitungen aus Gingko-biloba-Blättern ist durch viele klinische Studien belegt. Die klinischen Prüfungen sind GCP-gerecht und entsprechen somit den gültigen Kriterien für klinische Prüfungen zur Wirksamkeit von Arzneimitteln. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind bei vorschriftsmäßiger Anwendung nicht zu erwarten, so dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als positiv bewertet werden kann.