

Ginkgo biloba – effekt, bivirkninger og interaksjoner

I Europa er Ginkgo biloba-blad sannsynligvis den mest brukte av alle medisinske urter fra tradisjonell kinesisk medisin. Cochrane Collaboration har tidligere vurdert dokumentasjonen for effekt ved demens, kognitiv svikt, akutt iskemisk slag, claudicatio intermittens, tinnitus og aldersrelatert makulær degenerasjon. I denne artikkelen ønsker vi å gi en oppdatering på dokumentasjonen for effekt ved disse tilstandene samt informasjon om bivirkninger og interaksjoner.

Quiz Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Pål-Didrik Hoff Roland

didrik@legemidler.no

RELIS Midt-Norge

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital

Cecilie Sogn Nergård

RELIS Sør-Øst

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Ginkgo biloba-blad (ginkgo) er nevnt i den eldste kinesiske skriften om medisinske urter, skrevet for ca. 5 000 år siden (1) (fig 1). Frø fra ginkgo er blitt brukt i tradisjonell kinesisk medisin mot en rekke tilstander, bl.a. astma, bronkitt og hjerteproblemer. Det er dokumentert at kinesere dyrket ginkgo allerede for 1 000 år siden (2). Dr. Schwabe introduserte ginkgo i Tyskland i 1960-årene, og et ekstrakt av ginkgoblader, EGb 761, ble patentert i 1964 (1, 3). Salg av ginkgoblader er en milliardindustri, og det finnes store kommersielle plantasjer i Frankrike, USA, Japan, Korea og Kina (4).

I Norge finnes det ett produkt med ekstrakt av ginkgoblader som er godkjent av Statens legemiddelverk som tradisjonelt plantebasert legemiddel. Godkjent indikasjon er «tradisjonelt brukt i folkemedisinen for å bedre blodsirkulasjonen ved for eksempel kalde hender og føtter». I Tyskland skrives standardiserte ginkgoekstrakter, og godkjente indikasjoner er symptomatisk cerebral insuffisiens, claudicatio intermittens, vertigo og tinnitus (1, 3).

Antatt virksomme stoffer i ginkgoekstraktene er flavonglykosider og terpenlakter (ginkgolider og bilobalid). Ginkgolider og bilobalid er unike innholdstoffer i ginkgo, mens de andre innholdstoffene finnes i stor utstrekning i planteriket (4). Det er vist at terpenlaktone i ginkgo har god biotilgjengelighet hos mennesker, når maksimal plasmakonsentrasjon i løpet av 1–2 timer etter inntak og har en halveringstid på 2–4 timer (3, 5).

En eventuell virkningsmekanisme er ikke

kjent, men det finnes en rekke teorier, blant annet at ginkgo beskytter mot oksidativ stress, hemmer plateaktiverende faktor (PAF), har antiinflammatorisk effekt, påvirker vaskulær glatt muskulatur, hemmer amyloid aggregering og modulerer genekspressjon (6).

Kunnskapsgrunnlag

Det er de siste årene publisert fem Cochrane-rapporter på ginkgo for ulike indikasjoner (4, 7–10) (tab 1). Vi har gjentatt alle søkene i Medline og Embase nøyaktig slik de er beskrevet i oversiktsartiklene. Deretter har vi avgrenset søkene til perioden fra siste søk er gjennomført i de respektive oversiktsartiklene og frem til 16.2. 2011. Vi gjennomgikk trefflister og eventuelt sammendrag hver for oss, og ekskluderte artikler etter de samme kriteriene som i de respektive Cochrane-rapportene. I tilfeller der det var tvil om studier skulle ekskluderes, ble dette vurdert i fellesskap av begge forfatterne. Fire artikler ble inkludert (6, 11–13) (tab 2). Basert på disse artiklene med randomiserte, placebo-kontrollerte studier presenterer vi her en oppdatering.

Kliniske studier

Tabell 1 gir en oversikt over Cochrane-rapportene og tidligere kjent dokumentasjon for ginkgo.

Kognitiv svikt og demens

Ginkgo Evaluation of Memory Study (GEM) er den største randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studien utført på ginkgo. Studien inkluderte 3 069 personer over 75 år som fikk 120 mg ginkgo (EGb 761) eller placebo to ganger daglig. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 6,1 år. Ginkgo reduserte ikke insidens av demens verken hos dem som i utgangspunktet hadde normal kognisjon (HR 1,12, 95 % KI 0,94–1,33; $p = 0,21$) eller hos dem med mild kognitiv svikt (HR 1,13, 95 % KI 0,85–1,50; $p = 0,39$) (6). Det var heller ingen statistisk signifikante forskjeller i sekundære utfallsmål, som var kognitiv end-

ring, hukommelse, oppmerksomhet, språk, handlekraft eller visuospasiale evner (11).

I en randomisert, dobbeltblindet studie fikk 118 eldre over 85 år enten 80 mg ginkgoekstrakt eller placebo tre ganger daglig over 3,5 år. Ved behandlingsintensjonsanalyse var det ingen forskjell mellom gruppene på progresjon fra normal kognisjon (mentalt intakt) til 0,5 på skalaen Clinical Dementia Rating (lett mentalt redusert), eller forskjell i effekt på hukommelsesskår (12).

En gruppe forskere har sammen med firmaet som produserer EGb 761, publisert resultater fra to studier som skiller seg vesentlig fra de øvrige ved at de gjennomgående taler sterkt i favør av ginkgo (14, 15). Kun pasienter med nevropsykiatriske symptomer på demens ble inkludert. Bakgrunnen var en teori om at disse pasientene har en raske forverring av demens enn gjennomsnittet og derfor kan ha større utbytte av ginkgo (4). Den eldste studien av Napryeyenko og medarbeidere (14) er vurdert av Cochrane og ble ekskludert fra metaanalysen fordi den ga stor heterogenitet i materialet (4). Den andre studien ($n = 410$) er nylig publisert og ikke

Hovedbudskap

- Det foreligger ingen overbevisende dokumentasjon for effekt av Ginkgo biloba på kognitiv svikt, demens, akutt iskemisk slag, claudicatio intermittens, tinnitus eller aldersrelatert makulær degenerasjon
- I placebokontrollerte, kliniske studier er bivirkninger ved Ginkgo biloba sammenliknbare med placebo
- Resultater fra GuidAge-studien vil trolig gi nyttig informasjon om eventuell effekt av Ginkgo biloba på aldersrelatert makulær degenerasjon og eventuelt interaksjonspotensial med warfarin (antikoagulantia)

vurdert av Cochrane (15), men store deler av metodebeskrivelsen er identisk (ordrett) med den eldste studien (14). Det er i ettertid også publisert tre artikler på sekundære endepunkter fra disse studiene (16–18). De tre studiene er beheftet med så store metodologiske svakheter ved statistiske analyser og fortolkning av data at vi ikke anser at de tilfører relevant dokumentasjon for effekt av ginkgo mot demens.

Akutt iskemisk slag

og claudicatio intermittens

Sekundære utfallsmål i GEM var blant annet insidens av kardiovaskulære hendelser og slag (13). Det ble totalt registrert 151 tilfeller av slag, og det var ikke statistisk signifikante forskjeller mellom ginkgo- og placebogruppen ($n = 3\,069$). På tilfeller av alvorlig perifer vaskulær sykdom var det signifikant forskjell mellom ginkgo- og placebogruppen ($n = 12$ versus $n = 23$, $p = 0,04$), men antallet er for lavt til å kunne konkludere i hvilken grad ginkgo har en klinisk signifikant effekt på perifer vaskulær sykdom og claudicatio intermittens.

Tinnitus og aldersrelatert makulær degenerasjon

Det er ikke publisert relevante kliniske studier på effekt av ginkgo på tinnitus eller aldersrelatert makulær degenerasjon etter Cochranes oppdatering (tab 1). Cochrane konkluderte med at den begrensede dokumentasjonen som foreligger ikke viste effekt av ginkgo på tinnitus, og at det foreløpig er uvisst om ginkgo kan ha effekt på aldersrelatert makulær degenerasjon. En stor ($n = 2\,854$), randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med aldersrelatert makulær degenerasjon som sekundært utfallsmål (GuidAge) ble avsluttet i 2010, men resultatene er ikke publisert per februar 2012 (19).

Bivirkninger og interaksjoner

Ginkgoblاد tolereres vanligvis godt, men lettere mage-/tarmbesvær, hodepine og aller-



Figur 1 *Ginkgo biloba*. Istockphoto/Thinkstock

giske hudreaksjoner er rapportert. Det har vært knyttet bekymring til spontane blødninger, fra neseblod til postoperative og intracerebrale blødninger. I de fleste tilfeller (kasuistikker) var andre risikofaktorer for blødning også til stede, og blødningene inn-

traff etter flere ukers/måneders bruk (4). I studier der ginkgoblاد har vært brukt i kun få dager, er det ikke vist effekt på koagulasjonen. I de fleste kliniske studier er det ikke vist økt blødningstendens av ginkgoblاد sammenliknet med placebo, og insidensen

Tabell 1 Cochrane-oversiktsartikler om *Ginkgo biloba* (4, 7–10)

Indikasjon (referanse)	Oppdatert per dato	Antall studier identifisert	Antall studier inkludert	Antall pasienter totalt i inkluderte studier	Erklærte problemer med studiene i oversiktsartikkelen	Konklusjon
Kognitiv svikt og demens (4)	25.3. 2008	36	9	2 016	Kort oppfølgingstid (under tre måneder) og inkonsistente resultater	Dokumentasjonen er inkonsistent og upålitelig
Akutt iskemisk slag (7)	10.1. 2005	14	10	792	Lav kvalitet på randomisering og blinding samt at kun tre studier oppga bivirkninger	Ingen overbevisende dokumentasjon av effekt
Claudicatio intermittens (8)	2.2. 2009	14	14	739	Sannsynlig seleksjonsskjevhet i inkludering av publikasjoner	Ingen dokumentasjon av klinisk signifikant nytte
Tinnitus (9)	21.9. 2009	13	3	1 143	Lav (hovedsakelig metodologisk) kvalitet	Den begrensede dokumentasjonen viser ikke effekt
Aldersrelatert makulær degenerasjon (10)	9.12. 2008	2	0	0	Små studier, ikke sammenliknbare	Det foreligger ingen dokumentasjon

Tabell 2 Nye studier på Ginkgo biloba fra Cochrane Collaboration publisert etter datoene for siste søk i oversiktsartiklene og frem til og med 16.2. 2012

Indikasjon	Kognitiv svikt og demens	Akutt iskemisk slag	Claudicatio intermittens	Tinnitus	Aldersrelatert makulær degenerasjon
Antall artikler identifisert (i hhv. Medline og Embase)	222 [88+134]	198 [34+164]	27 [1+26]	31 [3+28]	3 [1+2]
Ekskludert fra treffliste og sammendrag ¹	212	196	27	31	3
Ekskludert etter gjennomgang av artikkel ¹	7	1	0	0	0
Nye studier [6, 11–13]	2 ²	1	0	0	0
Nye pasienter behandlet i de nye studiene	3 187	3 069	0	0	0

¹ Dubletter, allerede omtalt i relevant Cochrane -oversiktsartikkel eller ikke-relevant innenfor inklusjonskriteriene i Cochrane-oversiktsartikkel (ikke-randomisert kontrollert studie, ikke-placebokontrollert eller ikke-relevant indikasjon eller pasientpopulasjon)

² Referanse 6 og 11 er forebygging av hhv. demens og kognitiv svikt i samme pasientpopulasjon (GEM-studien)

av bivirkninger har generelt vært tilsvarende som for placebo (4). Som en generell forsiktighetsregel anbefales seponering av ginkgo to uker før elektiv operasjon (20).

Dokumentasjon på interaksjoner med legemidler er begrenset, og det er motstridende data for påvirkning på CYP-systemet og klinisk relevans av mistenkte interaksjoner. I tilgjengelig litteratur advares det generelt mot å kombinere antikoagulantia og ginkgo grunnet bekymring for økt blødningsrisiko. Foreslått mekanisme er fortrengning av plateaktiverende faktor (PAF) (3). Pasienter på warfarin har blitt ekskludert fra de større studiene på ginkgo. GuidAge-studien har inkludert pasienter på antikoagulantia, og vil når resultatene foreligger, kanskje kunne gi svar på om ginkgo interagerer med antikoagulantia (20).

Konklusjon

I henhold til fem Cochrane-oversiktsartikler (ramme 1) foreligger det ingen overbevisen-

de dokumentasjon for at Ginkgo biloba har effekt på de vanligst angitte indikasjonene; kognitiv svikt, demens, akutt iskemisk slag, claudicatio intermittens, tinnitus eller aldersrelatert makulær degenerasjon. Godt gjennomførte kliniske studier publisert etter avsluttede søk i de respektive oversiktsartiklene er bare blitt gjort for kognitiv svikt, demens og akutt iskemisk slag, men disse gir ingen grunn til å endre på konklusjonene. Det er ventet resultater fra enda en stor studie (GuidAge) som vil kunne gi informasjon om Ginkgo bilobas eventuelle effekter på aldersrelatert makulær degenerasjon og eventuelt interaksjonspotensial med warfarin. I placebokontrollerte kliniske studier har rapporterte bivirkninger av Ginkgo biloba ikke vært forskjellig fra placebogruppene. Den teoretiske virkningsmekanismen antyder en mulig økt blødningsrisiko, spesielt i kombinasjon med antikoagulantia, men dette er ikke sikkert dokumentert.

Pål-Didrik Hoff Roland (f. 1973)

er cand.pharm ved RELIS Midt-Norge, St. Olavs hospital.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Cecilie Sogn Nergård (f. 1973)

er cand. pharm. og dr. scient ved RELIS

Sør-Øst, Oslo universitetssykehus, Ullevål.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiweil N et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. Arch Phys Med Rehabil 2000; 81: 668–78.
2. Del Tredichi P. Ginkgos and people – a thousand years of interaction. Arnoldia 1991; 51: 2–15. www.arnoldia.arboretum.harvard.edu [27.10.2011].
3. Blumenthal M, red. The complete German commission E monographs – Therapeutic guide to herbal medicines. Austin, TX: American Botanical Council, 1998: 136–8.
4. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; nr. 1: CD003120. doi:10.1002/14651858.CD003120.pub3
5. Woelkart K, Feizlmayr E, Dittich P et al. Pharmacokinetics of bilobalide, ginkgolide A and B after administration of three different Ginkgo biloba L. preparations in humans. Phytother Res 2010; 24: 445–50.
6. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 300: 2253–62.
7. Zeng X, Liu M, Yang Y et al. Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev 2005; nr. 4: CD003691. doi:10.1002/14651858.CD003691.pub2
8. Nicolai SPA, Kruidenier LM, Bendermacher BLW et al. Ginkgo biloba for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2009; nr. 2: CD006888. doi:10.1002/14651858.CD006888.pub2
9. Hilton MP, Stuart EL. Ginkgo biloba for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 2004; nr. 2: CD003852. doi:10.1002/14651858.CD003852.pub2
10. Evans JR. Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev 2000; nr. 3: CD001775. doi:10.1002/14651858.CD001775
11. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. JAMA 2009; 302: 2663–70.
12. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. Neurology 2008; 70: 1809–17.

>>>

Ramme 1

Konklusjoner fra Cochrane-oversiktsartikler om ginkgo

- Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (april 2009):
Ginkgo biloba appears to be safe in use with no excess side effects compared with placebo. Many of the early trials used unsatisfactory methods, were small, and publication bias cannot be excluded. The evidence that Ginkgo biloba has predictable and clinically significant benefit for people with dementia or cognitive impairment is inconsistent and unreliable.
- Ginkgo biloba for acute ischaemic stroke (januar 2009):
There was no convincing evidence from trials of sufficient methodological quality to support the routine use of Ginkgo biloba extract to promote recovery after stroke. High-quality and large-scale randomised controlled trials are needed to test its efficacy.
- Ginkgo biloba for intermittent claudication (april 2009):
Overall, there is no evidence that Ginkgo biloba has a clinically significant benefit for patients with peripheral arterial disease.
- Ginkgo biloba for tinnitus (mars 2010):
The limited evidence did not demonstrate that Ginkgo biloba was effective for tinnitus which is a primary complaint. There was no reliable evidence to address the question of whether Ginkgo biloba is effective for tinnitus associated with cerebral insufficiency.
- Ginkgo biloba extract for age-related macular degeneration (april 2009):
The question as to whether people with AMD should take Ginkgo biloba extract to prevent progression of the disease has not been answered by research to date.

13. Kuller LH, Ives DG, Fitzpatrick AL et al. Does Ginkgo biloba reduce the risk of cardiovascular events? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 41–7.
14. Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung* 2007; 57: 4–11.
15. Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD et al. Efficacy and safety of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 1186–94. doi: 10.1002/gps.2662
16. Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 209–15.
17. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Baseline neuropsychiatric symptoms are effect modifiers in Ginkgo biloba extract (EGb 761®) treatment of dementia with neuropsychiatric features. Retrospective data analyses of a randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2010; 299: 184–7.
18. Napryeyenko O, Sonnik G, Tartakovsky I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761 by type of dementia: analyses of a randomised controlled trial. *J Neurol Sci* 2009; 283: 224–9.
19. Andrieu S, Ousset PJ, Coley N et al. GuidAge study: a 5-year double blind, randomised trial of EGb 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. i. rationale, design and baseline data. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 406–15.
20. Lægemedelstyrelsen. Produktresuméer. Ginkgo biloba. www.produktresume.dk [27.10.2011].

Mottatt 1.7. 2011, første revisjon innsendt 21.12. 2011, godkjent 8.3. 2012. Medisinsk redaktør Mette Sagsveen.