

RIVM Rapport 320106001/2007

Gezondheidsclaims voor kruidenpreparaten op basis van *Ginkgo biloba*

S.M.G.J. Pelgrom, H.P. Fransen, C.J.M. Rompelberg, E.K. de Rooij, M.E.J. Pronk,
A.J. Baars, D. de Kaste, H. Verhagen

Contact:
S.M.G.J. Pelgrom
Centrum voor Stoffen en Integrale Risicoschatting
silvia.pelgrom@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Voedsel en Waren Autoriteit, in het kader van het project V/320106/06/AC: Kruiden: waren of geneesmiddelen?

RIVM, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, telefoon: 030-274 91 11; fax 030-274 29 71

© RIVM 2007

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Gezondheidsclaims voor kruidenpreparaten op basis van *Ginkgo biloba*

Er is onvoldoende bewijs voor drie geclaimde gezondheidseffecten bij het gebruik van kruidenpreparaten op basis van de Japanse notenboom *Ginkgo biloba*. Ook toont een analyse van 29 *Ginkgo*-preparaten aan dat het merendeel niet bevat wat op het etiket vermeld staat. Daarnaast kan bij de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid de veiligheid niet worden gegarandeerd.

Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM. Fabrikanten claimen dat *Ginkgo biloba*-preparaten bloedcirculatie en geheugenfunctie verbeteren en ouderdomsverschijnselen verminderen. Het RIVM heeft de wetenschappelijke onderbouwing van deze gezondheidsclaims getoetst aan nieuwe Europese criteria. Hieruit volgt dat de beschikbare studies onvoldoende bewijs leveren voor deze gezondheidseffecten. Dit komt vooral door een gebrek aan gegevens uit studies met gezonde proefpersonen.

De geëvalueerde studies beschrijven alleen resultaten met het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract. De meeste van de geanalyseerde preparaten bevatten echter niet het gestandaardiseerde extract. Ook kwamen in veel van de gevallen de gemeten gehalten aan actieve bestanddelen niet overeen met de hoeveelheden die op het etiket staan.

Daarnaast zijn er heel weinig gegevens beschikbaar over de giftigheid. Hierdoor is het niet mogelijk om een veilige grens af te leiden. Voor niet nader beschreven *Ginkgo*-preparaten wordt bij inname van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid in sommige gevallen melding gemaakt van bloedingen. Het gebruik van niet-gestandaardiseerd *Ginkgo*-extract kan dus risicovol zijn: het is niet uit te sluiten dat zulke preparaten stoffen bevatten die onder andere kanker kunnen veroorzaken.

De gekozen multidisciplinaire aanpak beschreven in dit rapport geeft inzicht in diverse aspecten die van belang zijn bij de beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims voor voedingsmiddelen, waaronder kruidenpreparaten.

Trefwoorden:

Ginkgo biloba, gezondheidsclaims, gehalten, kruidenpreparaten, multidisciplinaire aanpak

Abstract

Health claims for herbal preparations with *Ginkgo biloba*

Evidence is lacking for three health claims of herbal products with *Ginkgo biloba*. Besides, analysis of 29 *Ginkgo* products showed that most of these products did not comply with the declaration on the label. Furthermore, safety can not be guaranteed at the recommended daily dose.

This was observed in a study performed by the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Manufacturers claim that *Ginkgo biloba* products can improve bloodcirculation and memory, and can diminish symptoms of old age. The RIVM tested the scientific-based substantiation of these health claims against new European criteria. From this it can be concluded that insufficient evidence for these health claims was provided in the available studies. This was mainly because lack of data from studies with healthy volunteers and unclarity about content levels.

In the evaluated studies only results with the standardized *Ginkgo biloba* extract was described. Most analyzed products, however, did not contain the standardized extract. Moreover, in most preparations the content of active substances was not in conformity with the label declaration.

Since toxicity data of *Ginkgo biloba* are very limited, a safety limit could not be established. In case studies, bleedings are reported at the recommended daily dose for not-specified *Ginkgo biloba* preparations.

The use of not-standardized *Ginkgo biloba* extract can pose a risk, since it cannot be excluded that such preparations contain substances with e.g. genotoxic and carcinogenic properties.

The administered multidisciplinary approach as described in the present report gains a good insight into the several aspects that are significant for the evaluation of substantiated health claims for herbal substances.

Key words:

Ginkgo biloba, health claims, content, herbal substances, multidisciplinary approach

Summary

According to the Dutch Food and Drug Act, claims concerning action or properties of herbal substances have to be substantiated since January 2003.

In order to evaluate the scientific-based evidence for claims on herbal substances available in the open literature, *Ginkgo biloba* was taken as a model. The present study consists of three parts:

- evaluation of the substantiation for 3 claimed health effects of *Ginkgo biloba* (including effective dose and active compounds)
- evaluation of data on toxicity of *Ginkgo biloba* and, when possible, derivation of a safety limit
- evaluation of the quality by analyzing the main components of 29 *Ginkgo biloba* food supplements

For the present evaluation of substantiation of health claims on herbal substances by scientific based evidence, recent international developments in the field of food- and health claims on foodstuff were followed. For three health claims for *Ginkgo biloba* the scientific-based evidence was examined by using the PASSCLAIM criteria, which are likely to be used by EFSA (European Food and Safety Authority) after implementation of the new European Claim Regulation (EC 1924/2006). For these investigated health claims (concerning blood circulation, symptoms of old age and cognition/memory) evidence in the open English and Dutch literature was insufficient to substantiate these health claims, mainly due to lack of data from studies performed with healthy volunteers.

The results described in the evaluated studies are restricted to standardized *Ginkgo biloba* extract. However, analysis of *Ginkgo biloba* preparations indicate that most of these preparations did not contain the standardized extract. Moreover, in most preparations the content of active substances was not in conformity with the label declaration.

As a result of the limited toxicity data, a safety limit could not be established. In case studies, bleedings are reported at the recommended daily dose for not-specified *Ginkgo biloba* preparations.

The use of not-standardized *Ginkgo biloba* extract can pose a risk, since it cannot be excluded that such preparations contain substances with e.g. genotoxic and carcinogenic properties.

The administered multidisciplinary approach as described in the present report gains a good insight into the several aspects that are significant for the evaluation of substantiated health claims for herbal substances.

Inhoud

Samenvatting	7
1. Inleiding	9
2. Onderbouwing van gezondheidsclaims	11
2.1 Aanpak	11
2.2 Wetgeving met betrekking tot. gezondheidsclaims voor kruidenpreparaten	11
2.2.1 De Warenwet en het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten	11
2.2.2 EU-Verordening (EG) Nr. 1924/2006	12
2.2.3 EFSA scientific and technical guidance	14
2.3 Inventarisatie actieve bestanddelen en gezondheidsclaims	15
2.3.1 Algemene informatie <i>Ginkgo biloba</i>	15
2.3.2 gehanteerde gezondheidsclaims voor <i>Ginkgo biloba</i>	16
2.4 Onderbouwing gezondheidseffecten en bijbehorende gezondheidsclaims	16
2.4.1 Geselecteerde claims	16
2.4.2 Literatuur studie	16
2.4.3 Beoordeling gegevens	17
2.5 Vergelijking met medische claim	23
2.6 Conclusie over onderbouwing	24
3 Toxiciteit van <i>Ginkgo biloba</i>	27
3.1 Hoe/waar gezocht naar toxiciteitsgegevens voor <i>Ginkgo biloba</i>	27
3.2 Overzicht van wat de search heeft opgeleverd	27
3.3 Conclusie over toxiciteit	31
4 Praktisch onderzoek aan door de VWA ingezonden kruidenpreparaten	33
4.1 Overzicht indicaties en declaraties	33
4.2 Onderzoek op het gehalte aan actieve bestanddelen	33
4.3 Gebruik van gestandaardiseerd extract?	34
4.4 Conclusie analyses	36
5 Eindconclusies en aanbevelingen	37
5.1 Eindconclusies	37
5.2 Aanbevelingen	38
Referenties	39
Bijlage 1. Europese verordening (Nr. 1924/2006) inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen	45
Bijlage 2. Basiseisen aan een dossier ter onderbouwing van gezondheidsclaims bij kruidenpreparaten zoals voorgesteld door de VWA in het rapport ‘Dossiercontrole kruidenpreparaten’ (Martena, 2004)	47
Bijlage 3. Sheets voor onderbouwing gezondheidsclaims <i>Ginkgo</i>	49
Bijlage 4: Tabel met literatuur betreffende claimonderbouwing <i>Ginkgo biloba</i>	52
Bijlage 5: Overzicht indicaties van 29 ingezonden <i>Ginkgo biloba</i> kruidenpreparaten, zoals vermeld op het etiket	84
Bijlage 6: Overzicht declaraties van 29 ingezonden <i>Ginkgo biloba</i> kruidenpreparaten, zoals vermeld op het etiket	87
Bijlage 7a: Gevonden gehalten in 29 ingezonden <i>Ginkgo biloba</i> kruidenpreparaten	89
Bijlage 7b	91

Samenvatting

Volgens het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten dient sinds 1 januari 2003 een bewering over de werking of eigenschappen van een kruidenpreparaat onderbouwd te zijn met objectieve gegevens waaruit die werking of eigenschappen blijken.

Voor kruidenpreparaten met *Ginkgo biloba* is onderzoek gedaan naar de wetenschappelijke onderbouwing van die gezondheidsclaims, waarbij gebruik is gemaakt van openbare literatuurgegevens. Het onderzoek bestond uit drie onderdelen, te weten:

- de beoordeling van wetenschappelijke onderbouwing van een drietal geclaimde gezondheidseffecten voor *Ginkgo biloba* (inclusief bijbehorende werkzame dosering);
- de beoordeling van toxiciteitgegevens van *Ginkgo biloba* en zo mogelijk afleiding van een veiligheidsgrens voor het gebruik;
- de gehaldebepaling van de 'actieve' bestanddelen in een 29-tal kruidenpreparaten met *Ginkgo biloba* ter controle van het gehalte zoals vermeld op de verpakking.

Voor de beoordeling van wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims is gebruik gemaakt van internationale ontwikkelingen op het gebied van voedings- en gezondheidsclaims op voedingsmiddelen. De wetenschappelijke onderbouwing van een drietal gezondheidsclaims voor *Ginkgo biloba* zijn getoetst aan de hand van de PASSCLAIM criteria, welke waarschijnlijk door de EFSA (Europese voedsel- en waren autoriteit) gebruikt gaan worden bij de beoordeling van gezondheidsclaims na inwerkingtreding van de nieuwe Europese claimsverordening (EC 1924/2006). Voor de drie onderzochte claims (betreffende verbeterde bloedcirculatie, ouderdomsverschijnselen en cognitie/geheugen) werd in de openbare Engels- en Nederlandstalige literatuur onvoldoende bewijs gevonden om deze claims wetenschappelijk te onderbouwen, met name door gebrek aan gegevens verkregen in studies met gezonde proefpersonen.

De beschreven resultaten in de geëvalueerde studies hebben alleen betrekking op het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract. De resultaten van de analyse van *Ginkgo biloba* bevattende preparaten toonde aan dat het merendeel van de deze preparaten juist niet het gestandaardiseerde extract bevatten. Tevens kwamen de gehalten actieve bestanddelen in veel van de preparaten niet overeen met de op het etiket gedeclareerde hoeveelheden.

Als gevolg van de zeer beperkt beschikbare toxiciteitgegevens was het niet mogelijk een veiligheidsgrens voor gebruik af te leiden. Voor niet-gespecificeerde *Ginkgo biloba*-preparaten worden in casestudies bij inname van de aanbevolen dagdosering melding gemaakt van het optreden van bloedingen. Het gebruik van niet-gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract kan risicovol zijn, daar niet is uit te sluiten dat dergelijke preparaten stoffen bevatten met onder andere genotoxische en carcinogene eigenschappen.

De gekozen multidisciplinaire aanpak beschreven in dit rapport geeft een goed inzicht in de verschillende aspecten die van belang zijn bij de beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims voor kruidenpreparaten.

1. Inleiding

De kennisvraag ‘Onderzoek naar wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims voor kruidenpreparaten met *Ginkgo biloba*’ is tot stand gekomen als vervolgactie op inspecties die de Voedsel en Waren Autoriteit/Keuringsdienst van Waren (VWA/KvW) in 2003 heeft uitgevoerd op de aanwezigheid en kwaliteit van dossiers ter onderbouwing van de gezondheidsclaims van kruidenpreparaten zoals vastgelegd in artikel 5 van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten. Ter beoordeling van de kwaliteit van de onderbouwing van de claims werden de dossiers getoetst aan eigen richtlijnen van de VWA/KvW voor de onderbouwing van claims. Deze richtlijnen waren voor dit onderzoek opgesteld op basis van criteria uit een Europese ontwerpverordening voor claims bij levensmiddelen. In alle onderzochte dossiers werd de geclaimde werking van het preparaat onvoldoende aannemelijk gemaakt. Geen van de dossiers voldeed aan de eisen die aan een dossier gesteld zijn in de Europese ontwerpverordening voor claims. Deze bevindingen zijn voor de VWA aanleiding geweest om blijvend aandacht te besteden aan de kwaliteit van de onderbouwing van gezondheidsclaims.

Eén van de aandachtspunten is de toetsing van de geclaimde werking van het kruid aan uit de wetenschappelijke literatuur bekende effecten. Ter voorbereiding op een dergelijke inspectie-actie is het RIVM gevraagd om, middels deze kennisvraag, na te gaan in hoeverre gezondheidseffecten, die door fabrikanten geclaimd worden voor kruidenpreparaten met *Ginkgo biloba*, onderbouwd kunnen worden op basis van objectieve gegevens (wetenschappelijke literatuur).

Hiertoe is de kennisvraag, in overleg met de opdrachtgever, opgedeeld in drie onderdelen, te weten:

- 1) onderzoek naar de wetenschappelijke onderbouwing van een drietal geclaimde gezondheidseffecten voor *Ginkgo biloba* (inclusief bijbehorende werkzame dosering en actieve component(en));
- 2) de toxiciteit van *Ginkgo biloba* en, indien mogelijk, de afleiding van een veiligheidsgrens voor gebruik;
- 3) gehaldebepaling van de werkzame bestanddelen in een aantal kruidenpreparaten met *Ginkgo biloba*, ter controle van het gehalte zoals vermeld op de verpakking.

Specifieke wensen van de opdrachtgever ten aanzien van het eerstgenoemde onderdeel zijn:

- Voor een drietal, in overleg met opdrachtgever te selecteren geclaimde gezondheidseffecten voor kruidenpreparaten met *Ginkgo biloba* dient een overzicht gemaakt te worden van openbare, objectieve gegevens met betrekking tot dit effect (binnen bepaalde grenzen).
- Voor de beoordeling van de studies en de validiteit van claims dient -waar mogelijk- aansluiting te worden gezocht bij internationale initiatieven op het gebied van de onderbouwing van claims bij voedingsmiddelen en met name de wijze waarop de EFSA (European Food Safety Authority) na inwerkingtreding van de nieuwe claimsverordening de claims zal gaan beoordelen.
- Per valide effect/claim dient te worden beschreven welke stoffen verantwoordelijk zijn voor deze effecten en in welke dosering.
- Het onderzoek zou moeten resulteren in een lijst van effecten die bij een *Ginkgo biloba*-preparaat zouden kunnen worden geclaimd mits deze preparaten voldoen aan bepaalde samenstellingseisen. Deze lijst kan worden toegepast in een handhavingsactie van de VWA naar validiteit van claims bij preparaten met *Ginkgo biloba*.
- Daarnaast zou zo mogelijk de beoordelingswijze van de effecten van *Ginkgo biloba* als voedingsmiddel/voedingssupplement vergeleken kunnen worden met de wijze waarop de werkzaamheid van het geneesmiddel Tavonin[®] is beoordeeld. Dit fytotherapeutisch geneesmiddel dat uit een extract van *Ginkgo biloba* bestaat

is geregistreerd voor verbetering van pijnvrije loopafstand bij
perifere occlusieve vaatziekte (etalagebenen).

De onderdelen 1 tot en met 3 zullen respectievelijk in de hoofdstukken 2 tot en met 4 van dit
advies verder uitgewerkt worden. Eindconclusies en aanbevelingen zijn opgenomen in
hoofdstuk 5.

2. Onderbouwing van gezondheidsclaims

2.1 Aanpak

Om tot een onderbouwing van een drietal gezondheidsclaims te komen, daarbij rekening houdend met de specifieke wensen van de opdrachtgever, is de volgende aanpak gevolgd. Allereerst wordt een overzicht gegeven van de huidige wetgeving (tot en met juli 2007) op het gebied van gezondheidsclaims en internationale initiatieven ter onderbouwing van gezondheidsclaims (zie paragraaf 2.2). Vervolgens is in paragraaf 2.3 een inventarisatie gemaakt van actieve bestanddelen en gezondheidsclaims die gehanteerd worden voor kruidenpreparaten die *Ginkgo biloba* bevatten. Hierbij is tevens nagegaan welke doelgroep(en) en doseringsvoorschriften vermeld worden op deze preparaten.

In overleg met de opdrachtgever is een drietal gezondheidsbevorderende effecten met bijbehorende claims geselecteerd. Voor deze drie claims/effecten is de onderbouwing onderzocht (zie paragraaf 2.4), waarbij per effect een overzicht gemaakt is van de beschikbare literatuur. Vervolgens is nagegaan of deze studies voldoen ter onderbouwing van de gezondheidsclaim aan de hand van de PASSCLAIM ('Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods') criteria. Deze criteria zullen, naar alle waarschijnlijkheid, door de EFSA gebruikt gaan worden bij de beoordeling van de onderbouwing van gezondheidsclaims, na inwerkingtreding van de nieuwe Europese claimsverordening. Afhankelijk van de kwaliteit van de gegevens zal per gezondheidseffect een eindconclusie gegeven worden met betrekking tot mate van onderbouwing/validiteit van het gezondheidseffect en de bijbehorende actieve dosering en doelgroep. Tevens zullen eventuele hiaten worden vermeld.

In paragraaf 2.5 zal ten slotte de vergelijking worden gemaakt van een gezondheidsclaim op *Ginkgo biloba* als voedingsmiddel versus een medische claim bij het geneesmiddel Tavonin[®]. Dit fytotherapeutisch geneesmiddel dat uit een extract van *Ginkgo biloba* bestaat is geregistreerd voor verbetering van pijnvrije loopafstand bij perifere occlusieve vaatziekte.

2.2 Wetgeving met betrekking tot gezondheidsclaims voor kruidenpreparaten

2.2.1 De Warenwet en het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten

De Warenwet verbiedt in artikelen 19 en 20, respectievelijk de verhandeling en aanprijzing van levensmiddelen met gebruikmaking van vermeldingen of voorstellingen waaruit zou blijken dat het product ziektes kan genezen, behandelen of voorkomen. Dergelijke suggesties van medische werkzaamheid zijn namelijk 'medische claims'. Niet verboden zijn claims die gericht zijn op het bevorderen of in stand houden van een goede gezondheid. Voorbeelden van deze zogenaamde 'gezondheidsclaims' zijn onder meer 'werkt rustgevend', 'geeft meer energie' en 'zuivert de huid'. Zeer veel fabrikanten van met name voedingssupplementen maken van deze mogelijkheid gebruik om bepaalde gezondheidseffecten van producten te claimen. In tegenstelling tot geneesmiddelen vindt er tot nu toe echter voor de marktintroductie van voedingsmiddelen, waaronder ook voedingssupplementen, geen toetsing van de kwaliteit en geclaimde werkzaamheid plaats. Misleiding van de consument door ongefundeerde claims kan daardoor pas achteraf worden aangepakt. Bij bepaalde producten, zoals kruidenpreparaten, mogen alleen gezondheidsclaims gevoerd worden wanneer de ondernemer over onderbouwende gegevens beschikt; artikel 5 van het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten ofwel 'het Kruidenbesluit' verplicht ondernemers die

kruidenpreparaten met gezondheidsclaims verhandelen om bij deze claims een adequate onderbouwing voorhanden te hebben.

Warenwetbesluit Kruidenpreparaten, Artikel 5:

1. De verhandelaar die een kruidenpreparaat met een bewering over de werking of eigenschappen daarvan voor de eerste keer in de handel brengt, beschikt over objectieve gegevens waaruit die werking of eigenschappen blijken.
2. De verhandelaar die een kruidenpreparaat met een bewering over de werking of eigenschappen daarvan op de datum van inwerkingtreding van dit besluit in de handel heeft, beschikt over objectieve gegevens waaruit die werking of eigenschappen blijken.
3. De in het eerste en tweede lid bedoelde gegevens worden desgevraagd door de daar bedoelde verhandelaar ter beschikking gesteld van de ambtenaar die belast is met het toezicht op de naleving van dit besluit.

Het Kruidenbesluit is van kracht sinds 1 februari 2001. In afwijking van het eerste en derde lid die reeds bij de introductie van het besluit van kracht waren, trad het tweede lid van artikel 5 pas in werking op 1 januari 2003. Dit betekent dat vanaf die datum ook de claims bij kruidenpreparaten die al vóór 1 februari 2001 op de markt waren adequaat onderbouwd moeten zijn. Onder de definitie van een kruidenpreparaat vallen onder andere voedingssupplementen met kruidenbestanddelen, kruidentheeën en frisdranken met kruidenextracten. Kruiden in geneesmiddelen en cosmetische producten, keukenkruiden en specerijen en aroma's vallen buiten de reikwijdte van het Kruidenbesluit.

Zoals vermeld stelt artikel 5 van het Kruidenbesluit dat de geclaimde werking uit objectieve gegevens moet blijken. In de nota van toelichting wordt deze eis verder beknopt ingevuld. Het blijkt dat gegevens als *objectief* beschouwd kunnen worden wanneer deze onder andere betrokken zijn uit algemeen geaccepteerde bronnen. Als voorbeelden van dergelijke bronnen noemt de toelichting internationale handboeken op het terrein van kruiden zoals de kruidenmonografieën van ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) en de WHO (World Health Organization) of gerenommeerde wetenschappelijke tijdschriften. Pamfletten, folders en verklaringen van individuele wetenschappers voldoen volgens de toelichting niet. Meer criteria voor de opbouw van een dossier met onderbouwende gegevens geeft het Kruidenbesluit echter niet. Van overheidswege zijn vervolgens tot op heden geen aanvullende richtlijnen meer op dit gebied verschenen (Martena, 2004).

2.2.2 EU-Verordening (EG) Nr. 1924/2006

Ook binnen de EU is er volop aandacht voor de onderbouwing van gezondheidsclaims voor voedingsmiddelen en voedingssupplementen (waaronder kruidenpreparaten). De Europese Commissie heeft op 30 december 2006 in het Publicatieblad van de Europese Unie de Verordening inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen gepubliceerd, Verordening (EG) Nr. 1924/2006. De correcte versie van de Verordening is gepubliceerd in het Publicatieblad van de Europese Unie van 18 januari 2007 (http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2007/l_012/l_01220070118en00030018.pdf). Voor gezondheidsclaims geldt dat met het van kracht worden van deze Verordening zij wetenschappelijk onderbouwd moeten zijn; de EFSA zal deze onderbouwingen beoordelen. De eisen waaraan een aanvraag moet voldoen zijn met name vastgelegd in artikelen 5, 6 en 15 (zie Bijlage 1). De precieze wijze waarop de beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing van de claims door de EFSA zal plaatsvinden is echter niet vastgelegd in deze verordening. De EFSA zal bij haar werkwijze de resultaten in aanmerking nemen van door de EU gesubsidieerde projecten die gericht waren op het vaststellen van beginselen voor de beoordeling van de wetenschappelijke onderbouwing van claims, zoals het PASSCLAIM-project (<http://europe.ilsa.org/activities/ecprojects/PASSCLAIM>). Generieke claims, gebaseerd op algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs, zullen van deze vergunningsplicht uitgezonderd zijn

en onder bepaalde voorwaarden worden toegestaan, zoals vermeld in artikel 13, lid 3 van de verordening. Het betreft hier claims met betrekking tot de rol van een nutriënt of andere stof bij de groei en ontwikkeling en de functies van het lichaam; psychologische of gedragsfuncties; of claims met betrekking tot een afslankend of gewichtsbeheersend effect. Er zal een Europese lijst worden vastgesteld met bestaande gezondheidsclaims voor voedingsmiddelen (inclusief ingrediënten, kruidenpreparaten en voedingssupplementen die Warenwettelijk onder de voedingsmiddelen vallen), op basis van nationaal opgestelde lijsten. Deze Europese lijst zal uiterlijk op 31 januari 2010 vastgesteld worden. In Nederland is het ministerie van VWS verantwoordelijk voor de nationale lijst; alle EU-leden hebben tot 31 januari 2008 de tijd om hun lijst in te dienen.

De Europese Verordening stelt meerdere basiseisen aan de onderbouwing van een claim. Zo wordt vereist dat wanneer een bepaalde werking van een ingrediënt wordt geclaimd het product de substantie in voldoende mate bevat om de geclaimde activiteit te bewerkstelligen. Tevens wordt gesteld dat de stof in een vorm aanwezig moet zijn die gebruikt kan worden door het lichaam. Daarnaast moet worden aangetoond dat de consument voldoende van het product zal gebruiken om van deze positieve effecten te kunnen profiteren. Dat de geclaimde werkzaamheid moet worden onderbouwd met algemeen aanvaarde wetenschappelijke gegevens blijkt uit artikel 5 lid 1 onder a) en uit artikel 6. In artikel 3 wordt vermeld dat de gezondheidsclaim niet onjuist, dubbelzinnig of misleidend mag zijn.

Met de EU-Verordening wordt in feite hetzelfde doel nagestreefd als met artikel 5 van het Kruidenbesluit. De Europese claimsverordening zal echter in de handhavingspraktijk meer houvast bieden. Uit de verordening kunnen daarom richtlijnen gedestilleerd worden die de eisen uit het Kruidenbesluit voor de onderbouwing van claims een nadere invulling geven. Een aanzet voor deze richtlijnen is – op basis van ontwerpverordening COM(2003) 424- door de VWA gepresenteerd in het rapport ‘Dossiercontrole kruidenpreparaten’ (Martena, 2004) (zie Bijlage 2). Onder de nieuwe Europese verordening zal voor een groot deel van de kruidenpreparaten die nu op de markt zijn een dossier ingediend moeten worden om claims te mogen blijven voeren. Bij een ander deel van de kruidenpreparaten zal in de toekomst gebruik gemaakt kunnen worden van de lijst met algemeen aanvaarde claims. Gerichtte handhaving met een nadere invulling van artikel 5 van het Kruidenbesluit kan de markt reeds voorbereiden op deze nieuwe Europese wetgeving.

In sommige landen, waaronder de Verenigde Staten, worden zogenaamde gekwalificeerde gezondheidsclaims (‘qualified health claims’) gebruikt op de labels om de consument op de hoogte te stellen van de mate van bewijs van de claim. Autorisatie van een gezondheidsclaim vindt plaats aan de hand van een aantal richtsnoeren. In het kort komt het erop neer dat de kwalitatief goede, relevante studies worden geïdentificeerd, en de sterkte/zwakte van de individuele studies wordt nagegaan en daarna gekeken wordt naar het geheel aan gegevens (Pronk, 2005). Uiteindelijk wordt gekeken of het geheel aan gegevens voldoet aan de zogenaamde SSAS: ‘Significant Scientific Agreement Standard’; om daar aan te voldoen moet er een sterk, relevant en consistent bewijs zijn. Indien het bewijs niet voldoet aan SSAS, maar er wel aanwijzingen zijn voor een relatie, kan de FDA de claim goedkeuren met bepaalde voorwaarden en vermelding op het label (Pronk, 2005). Het is echter bekend dat de consument geen onderscheid maakt tussen de verschillende opties (FDA working paper, 2005; Rowlands en Hoadley, 2006; Williams, 2005). In het PASSCLAIM-project worden deze zogenaamde gekwalificeerde gezondheidsclaims (‘qualified health claims’) niet gebruikt. Na het beschrijven van het systeem van ‘qualified health claims’ in het PASSCLAIM-project (Richardson et al., 2003) en de discussie tijdens de tweede plenaire bijeenkomst waarin de aanwezige wetenschappers aangaven tegen een systeem van ‘qualified health claims’ te zijn (Howlett en Shortt, 2004), heeft PASSCLAIM geconcludeerd dat ‘qualified health claims’ een beleids- en geen wetenschappelijk issue is (Aggett et al., 2005).

2.2.3 EFSA scientific and technical guidance

In juli 2007 is door de EFSA een document gepubliceerd dat een richtsnoer is bij de voorbereiding en indiening van de onderbouwing van artikel 14-claims: 'Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of the application for authorisation of a health claim' (EFSA, 2007; http://www.efsa.europa.eu/en/science/nda/nda_opinions/claims/ej530_guidance_health_claims.html). Het doel van dit richtsnoer is het assisteren van aanvragers in de voorbereiding en presentatie van de aanvragen voor autorisatie van gezondheidsclaims die vallen onder artikel 14 van de Verordening. Voor de lijst van claims in artikel 13 zal het document op een later tijdstip aangepast worden. Een allesomvattend review van humane studies met betrekking tot de relatie van het voedingsmiddel/nutriënt/stof en het geclaimde effect is noodzakelijk; dit review dient systematisch en op een transparante manier te worden uitgevoerd. Data van dier- of *in vitro*-studies dienen alleen gebruikt te worden als aanvullend bewijs. De manier van samenvatten en het presenteren van de data wordt uitgebreid beschreven in het document. Het geheel aan beschikbare wetenschappelijke data dient meegenomen te worden en gewogen te worden. Een methode voor de weging wordt niet aangegeven.

Het bewijs dient de mate te tonen waarin:

- het geclaimde effect van het voedingsmiddel /nutriënt/stof relevant is voor de menselijke gezondheid;
- een oorzaak/effect relatie is vastgesteld tussen de consumptie van het product/nutriënt/stof en het geclaimde effect in mensen;
- de hoeveelheid (en het consumptiepatroon) die nodig is om het geclaimde effect te bereiken, en daadwerkelijk bereikt kan worden als onderdeel van een gebalanceerd dieet;
- de specifieke studiegroep(en) waarin het bewijs verzameld is representatief zijn voor de doelgroep waarvoor de claim bedoeld is.

2.3 Inventarisatie actieve bestanddelen en gezondheidsclaims

2.3.1 Algemene informatie *Ginkgo biloba*

Voor inventarisatie van de actieve bestanddelen van *Ginkgo biloba* is gebruik gemaakt van relevante handboeken, monografieën en artikelen uit de openbare literatuur. De volgende informatie is hieruit verkregen:

Gestandaardiseerde extracten

Ginkgo biloba in preparaten bestaat meestal uit *Ginkgo biloba*-bladextract. Dit extract dient gestandaardiseerd te worden om de veronderstelde of bedoelde positieve effecten te verkrijgen. In de wetenschappelijke literatuur worden klinische effecten bij andere vormen/doseringen niet ondersteund (Blumenthal et al., 1998).

Gestandaardiseerd extract (droog extract van gedroogde *Ginkgo biloba*-bladeren, geëxtraheerd met aceton en water, ratio 35-67:1) bevat 22-27% flavonoïden (flavone glycosides) en 5-7% terpenen (terpeenlactonen) (waarvan 2,8-3,4% ginkgoliden A, B en C, 2,6-3,2% bilobalide). De concentratie van ginkgolzuren moet beneden de 5 mg/kg (5 ppm) zijn (WHO monograph, 1999). De twee meest gebruikte gestandaardiseerde extracten in studies zijn EGb 761 (bijvoorbeeld Tebonin[®], Tanakan[®]) en LI 1370 (bijvoorbeeld Kaveri[®]).

Werkingsmechanisme en beschreven effecten

Hoewel het werkingsmechanisme in PASSCLAIM slechts beschouwd wordt als additioneel bewijs voor een claim (zie subparagraaf 2.4.3) zal het hier ter verduidelijking toch kort beschreven worden.

Het exacte werkingsmechanisme van *Ginkgo biloba*-extract is niet bekend en het is niet duidelijk of de respons veroorzaakt wordt door één specifiek bestanddeel van *Ginkgo* of door een combinatie van bestanddelen (Ponto en Schultz, 2003).

Ginkgo-extracten worden geassocieerd met cardiovasculaire en neurosensorische effecten en effecten op het centraal zenuwstelsel. De verschillende componenten van *Ginkgo* (flavonoïden, ginkgoliden en bilobalide) zijn actief op verschillende plaatsen in het lichaam. Met name zenuwweefsel vertoont een hoge affiniteit voor *Ginkgo biloba* (Evans, 2000). Verondersteld wordt dat inname van *Ginkgo*, als gevolg van beïnvloeding van het prostaglandine metabolisme (Benjamin et al., 2001; Fong en Kinnear, 2003), antagonisme van PAF (WHO monograph, 1999; Evans, 2000; Heck et al., 2000; Abebe, 2002; De Smet, 2002; Sierpina et al., 2003) en het wegvangen van vrije radicalen (Evans, 2000; Benjamin et al., 2001; De Smet, 2002; Sierpina et al., 2003), resulteert in vasodilatatie, verminderde bloedviscositeit, onderdrukking van ontstekingen, verhoogde weefseltolerantie voor ischemie (verminderde bloedtoevoer) en remming van peroxidatie van lipidemembranen (Benjamin et al., 2001; Fong en Kinnear, 2003). Naast het effect van ginkgolide B op bloedingstijd, wordt tevens melding gemaakt van MAO (monoamine-oxidase)-remmende activiteit van *Ginkgo*-extract door de aanwezigheid van kaempferol (Diamond et al., 2000; Sloley et al., 2000)

In de samenvatting van het humane geneesmiddel Tavonin[®] wordt melding gemaakt van effecten op de vervormbaarheid van erythrocyten, de stroomeigenschappen van bloed, de microcirculatie in de huid en plaatjesaggregatie onder invloed van PAF (CBG, 2000).

Indicaties voor gebruik

De WHO stelt dat het gebruik van *Ginkgo* aangeraden kan worden bij:

1. symptomatische behandeling van milde tot gemiddelde cerebrovasculaire insufficiëntie (dementiesyndroom in primaire degeneratieve dementie, vasculaire dementie en een mix van beide vormen) met als symptomen geheugengebrek, concentratiestoornissen, depressiviteit, duizeligheid, oorsuizen en hoofdpijn.

2. verbetering van pijnvrije loopafstand in personen met ‘peripheral arterial occlusive disease’ (PAOD), zoals etalagebenen.
3. behandeling van binnenoorproblemen, zoals oorsuizen.

In Duitsland heeft ‘Commission E’ dezelfde drie indicaties goedgekeurd voor het gebruik van *Ginkgo biloba* extract (Ponto en Schultz, 2003).

De aanbevolen dagelijkse dosering is 120-240 mg/dag gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract (ESCOP, 2003).

2.3.2 Gehanteerde gezondheidsclaims voor *Ginkgo biloba*

Als onderdeel van dit rapport is van een 29-tal *Ginkgo biloba* bevattende kruidenpreparaten (geleverd door VWA) geïnventariseerd welke gezondheidsclaims/indicaties op de verpakkingen worden aangetroffen: zie hoofdstuk 4 voor een nadere uitwerking. Van deze 29 preparaten zijn de gehalten terpenen en flavonoïden bepaald, en vergeleken met de gedeclareerde gehalten op het etiket (zie hoofdstuk 4). Voor uitwerking van wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims worden een drietal veel voorkomende claims verder uitgewerkt in paragraaf 2.4.

2.4 Onderbouwing gezondheidseffecten en bijbehorende gezondheidsclaims

2.4.1 Geselecteerde claims

Er is gekozen, in overleg met de opdrachtgever, voor een uitwerking van drie veel voorkomende claims op *Ginkgo biloba*. Dit zijn claims met betrekking tot

1) bloedcirculatie, 2) ouderdomsverschijnselen en 3) geheugen en cognitie.

Enkele voorbeelden van gebruikte claims zijn:

1 verbeterde bloedcirculatie: ‘bevordert de doorbloeding’, ‘helpt bij de bloedcirculatie in handen en voeten’, ‘verwijdt de bloedvaten’, ‘positieve invloed op de bloedsomloop’, ‘helpt bij koude handen en voeten’;

2 ouderdomsverschijnselen: ‘verbetert het geheugen’, ‘ter bescherming tegen ouderdomsverschijnselen’, ‘bij uitstek geschikt voor ouderen’, ‘helpt om bij de tijd te blijven’;

3 geheugen en cognitie: ‘goed voor het geheugen’, ‘verbetert het geheugen’, ‘gunstige invloed op het geheugen en de concentratie’, ‘een betere geheugenfunctie’, ‘natuurlijke geheugensteun’.

De gevonden literatuur met betrekking tot deze drie claims zal in onderstaande paragrafen besproken worden.

Andere gebieden waar onderzoek naar *Ginkgo biloba* zich op richt betreffen onder andere:

- vestibulaire en auditieve effecten
- duizeligheid en oorsuizen (tinnitus)
- hoogteziekte
- glaucoom

Deze effecten zijn in dit rapport buiten beschouwing gelaten.

2.4.2 Literatuur studie

Dit advies is niet opgesteld op basis van een ingediend dossier, maar op basis van een literatuurstudie in de openbare literatuur. Voor de literatuurstudie naar onderbouwende gegevens van de drie geselecteerde gezondheidseffecten is gebruik gemaakt van:

- belangrijke handboeken en monografieën: onder andere ESCOP monografie, WHO monografie
- wetenschappelijke artikelen (openbaar toegankelijke publicaties), gezocht via PubMed, Toxline, Cochrane Library en referenties in andere artikelen, Engels- of Nederlandstalig.
- wetenschappelijke artikelen (openbaar toegankelijke publicaties) in het Duits waaraan gerefereerd wordt in de ESCOP monografie.

De literatuurstudie naar relevante studies is beperkt tot humane studies: meta-analyses, reviews en gerandomiseerde klinische trials (RCT) in peer-reviewed tijdschriften.

Gebruikte zoektermen zijn: ginkgo, Ginkgo biloba, LI 1370, EGb 761, ginkgo meta-analysis, ginkgo review, ginkgo randomized controlled trial, viscosity, peripheral blood flow, cerebral blood flow, microcirculation, blood rheology, tissue metabolism, elderly, symptoms of old age, cognition, memory.

Een overzicht van de gevonden studies per gezondheidseffect is opgenomen in Bijlage 4. Hierbij is een onderscheid gemaakt tussen studies in (gezonde) vrijwilligers en patiëntenstudies.

2.4.3 Beoordeling gegevens

Gehanteerde criteria ter beoordeling van studies: PASSCLAIM-criteria

De kwaliteit van de studies is beoordeeld aan de hand van onderstaande consensuscriteria voor wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims voedingsmiddelen en –ingrediënten, zoals voorgesteld in het PASSCLAIM-project (Aggett et al., 2005; Verhagen et al., 2005).

Deze criteria zijn als volgt geformuleerd:

1. Het voedingsmiddel of –ingrediënt waaraan een claim wordt toegeschreven, moet worden gekarakteriseerd.
2. De onderbouwing van een claim moet zijn gebaseerd op gegevens verkregen in de mens, hoofdzakelijk uit interventieonderzoek, waarbij de volgende overwegingen in acht zijn genomen:
 - A onderzoeksgroepen die representatief zijn voor de doelgroep;
 - B geschikte controles;
 - C een geschikte duur van blootstelling en monitoring om het bedoelde effect aan te tonen;
 - D vaststelling van de gebruikelijke voeding van onderzoeksgroep en andere relevante aspecten van levenswijze;
 - E een hoeveelheid van het te testen voedingsmiddel of – ingrediënt die in overeenstemming is met het beoogde consumptiepatroon;
 - F het effect van de voedingsmatrix en de voeding op het functionele effect van het ingrediënt;
 - G het vaststellen van de daadwerkelijk gerealiseerde inname van het voedingsmiddel of –ingrediënt;
 - H een statistische power die groot genoeg is om de hypothese te testen.
3. Als het geclaimde effect niet direct kan worden gemeten, moeten de onderzoeken markers gebruiken.
4. Markers moeten:
 - biologisch valide zijn, hetgeen wil zeggen dat ze in een bekende relatie staan tot het eindeffect en dat hun variabiliteit in de doelgroep bekend is;
 - methodologisch valide zijn wat betreft hun analytische kenmerken.
5. Binnen een onderzoek moet de marker veranderen op een manier die statistisch significant is en de verandering moet biologisch relevant zijn voor de doelgroep en in overeenstemming met de claim die men beoogt te onderbouwen.
6. Een claim moet wetenschappelijk worden onderbouwd door rekening te houden met alle beschikbare gegevens en die gegevens moeten naar bewijskracht worden gewogen.

De verschillende criteria zullen stap voor stap doorlopen worden per effect. De laatste stap, het wegen van de bewijskracht, is niet verder uitgewerkt door zowel de PASSCLAIM-groep als door de EFSA. In de EFSA-richtsnoer wordt aangegeven dat het relevante wetenschappelijk bewijs gewogen dient te worden, maar de manier van wegen wordt buiten beschouwing gelaten. Om een verdere uitwerking van PASSCLAIM-criterium 6 mogelijk te maken is voor het huidige rapport een inventarisatie uitgevoerd naar verschillende mogelijkheden om deze bewijskracht uit te voeren. Op basis hiervan is gekozen voor de WHO-criteria, aangezien dit op dit moment de best mogelijke manier lijkt te zijn om de bewijskracht te wegen.

Bij beoordeling van de gevonden literatuur volgens de WHO-criteria voor 'strength of evidence' (WHO, 2003) wordt aan de hand van verschillende criteria zoals aantal studies, soort studies en consistentie van de resultaten een indeling gemaakt naar:

- 'convincing evidence': bewijs gebaseerd op epidemiologische studies die consistente associaties laten zien tussen blootstelling en eindpunt, met weinig of geen bewijs voor het tegenovergestelde. Het bewijs is gebaseerd op een wezenlijk aantal studies, inclusief prospectieve observationele studies. De associatie dient biologisch plausibel te zijn.
- 'probable evidence': bewijs gebaseerd op epidemiologische studies die redelijk consistente associaties laten zien tussen blootstelling en eindpunt, maar waarbij enkele tekortkomingen zijn in het bewijs (zoals onvoldoende tijdsduur in trials, onvoldoende studies, onvoldoende proefpersonen in studies) of tegenstrijdige resultaten. De associatie dient biologisch plausibel te zijn.
- 'possible evidence': bewijs voornamelijk gebaseerd op resultaten uit case-controle of cross-sectionele studies. Onvoldoende gerandomiseerde, gecontroleerde trials, observationele studies of niet-gerandomiseerde gecontroleerde trials beschikbaar. Er zijn meer trials nodig om de hypothetische associaties te steunen.
- 'insufficient evidence': bewijs gebaseerd op bevindingen in enkele studies, die suggestief zijn, maar onvoldoende om een associatie vast te stellen tussen blootstelling en eindpunt. Meer goed ontworpen onderzoek is nodig om de associatie te bewijzen.

Hierbij dient opgemerkt te worden dat het een managementkeuze is welke bewijskracht uiteindelijk voldoende is om een claim te mogen voeren (Aggett et al., 2005). In onder andere de Verenigde Staten worden de eerder genoemde gekwalificeerde gezondheidsclaims gebruikt. Het is echter bekend dat de consument geen onderscheid maakt tussen de verschillende opties (FDA working paper, 2005). Evenzo maakt een consument nauwelijks tot geen onderscheid tussen voedingsclaims en gezondheidsclaims (Van Kleef et al., 2005; Williams, 2005). Binnen het PASSCLAIM-project werd een onderwerp van gekwalificeerde gezondheidsclaims ook besproken (Richardson et al., 2003). In het PASSCLAIM-consensusdocument (Aggett et al., 2005) wordt dit echter niet behandeld omdat men inziet dat dit een managementkeuze is. Tijdens de tweede plenaire bijeenkomst werd wel door de betrokken wetenschappers uitgesproken om alleen voldoende onderbouwde claims (convincing evidence: 'a claim is either substantial or not) toe te staan en dus geen gekwalificeerde gezondheidsclaims te gebruiken, om misleiding van de consument te voorkomen (Howlett en Shortt, 2004).

In Bijlage 3 worden in sheet 1-3 de PASSCLAIM-criteria doorlopen voor elk gezondheidseffect. Per criterium wordt een score toegekend: '+' er wordt voldaan aan het criterium, '±' er wordt ten dele voldaan aan het criterium, '-' er wordt niet voldaan aan het criterium. Criterium 2F zal voor de beoordeling van een kruidensupplement moeten worden aangepast; er zal dan gekeken worden naar het effect van de formulering in plaats van de voedingsmatrix. In het geval van *Ginkgo biloba* is dit niet van toepassing, omdat alleen gekeken wordt naar gestandaardiseerd extract en is 2F buiten beschouwing gelaten. Voor een nieuwe dossierbeoordeling zal de fabrikant moeten aantonen dat zijn supplement qua extract en formulering overeenkomt of vergelijkbaar is met het supplement dat in de studies gebruikt wordt.

Beoordeling claim/gezondheidseffect 1

Gezondheidseffect 1: verbeterde bloedcirculatie

Voorbeelden van gebruikte claims: ‘bevordert de doorbloeding’, ‘helpt bij de bloedcirculatie in handen en voeten’, ‘verwijdert de bloedvaten’, ‘positieve invloed op de bloedsomloop’, ‘helpt bij koude handen en voeten’.

Voor dit gezondheidseffect is viermaal een ‘+’ gescoord, tweemaal een ‘±’ en viermaal een ‘-’. De belangrijkste bevindingen uit de studies worden hieronder kort weergegeven. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen studies in gezonde proefpersonen en studies in patiënten. Alleen studies in gezonde proefpersonen dienen ter onderbouwing daar het een gezondheidsclaim betreft en géén medische claim. Patiëntenstudies kunnen alléén dienen als ondersteuning.

Studies met gezonde proefpersonen

Er zijn weinig humane studies bekend waarin specifiek gekeken wordt naar de microcirculatie en verbeterde doorbloeding. Santos en medewerkers vinden een daling in bloedviscositeit in oudere mannen die *Ginkgo biloba*-extract gebruiken gedurende een periode van 8 maanden (Santos et al., 2003), Galduroz en medewerkers beschrijven een verminderde bloedviscositeit in volwassen mannen bij gebruik van 80 mg Ginkgo-extract/dag (Galduroz et al., 2007). In een gerandomiseerde dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde studie met 240 mg/dag EGb 761 gedurende 3 weken in 27 oudere proefpersonen wordt een vasoregulerende rol van *Ginkgo* gezien (Boelsma et al., 2004). In een ander gerandomiseerde dubbel-blinde studie met 16 gezonde proefpersonen werd ook een vasodilaterend effect gevonden in de onderarm bij gebruik van *Ginkgo biloba*-extract (Mehlsen et al., 2002). Daar deze studies verschillende doorbloedingsparameters bekijken zijn ze echter moeilijk met elkaar te vergelijken. De laatste jaren worden de meeste studies uitgevoerd naar klinische effecten in plaats van doorbloedingsparameters, omdat een verbetering in laatstgenoemde parameters niet altijd wil zeggen dat dit leidt tot een klinisch voordeel (Horsch en Walther, 2004).

De besproken studies staan uitgebreid beschreven in Bijlage 4.

Additioneel bewijs: patiëntenstudies

Studies met patiënten kunnen volgens de PASSCLAIM-criteria meegenomen worden als additioneel bewijs voor een claim.

De behandeling van etalagebenen (*claudicatio intermittens*) is een van de meest bekende toepassingen van *Ginkgo biloba*. Er is ook een geregistreerd geneesmiddel voor etalagebenen op de markt dat gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract (EGb 761) bevat, te weten Tavinon[®] (CBG, 2000). Dit geneesmiddel wordt aangeraden bij patiënten die niet of onvoldoende hebben gereageerd op looptraining of die geen looptraining kunnen ondergaan. De aanbevolen dosering is 3 maal daags 1 tablet (40 mg Ginkgo-extract per tablet). Indien binnen drie maanden na start van de behandeling geen/onvoldoende resultaat merkbaar is wordt voortzetting van de behandeling niet zinvol geacht.

In de twee meta-analyses uit 2000 en 2004 genoemd in Bijlage 4 worden in totaal 17 gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbel-blinde trials naar etalagebenen (PAOD) bekeken. Een significante verbetering in pijnvrije loopafstand (33-34 meter) werd gevonden in patiënten bij een dosering van 120-160 mg *Ginkgo biloba*-extract per dag. Dit resultaat ligt in dezelfde orde van grootte als resultaten die geboekt worden met looptraining. De klinische significantie van deze verbetering staat echter ter discussie (Moher et al., 2000; Peters et al., 1998). In de ESCOP-monografie worden ook nog 5 andere dubbel-blinde placebo-gecontroleerde studies genoemd met betrekking tot etalagebenen; een verbetering in pijnvrije loopafstand vond plaats bij een dagelijkse dosering van 120-200 mg/dag (ESCAP, 2003).

Additioneel bewijs: mogelijk werkingsmechanisme

Ginkgo biloba, met name ginkgolide B, is werkzaam als PAF-antagonist, zoals in paragraaf 2.3.1 genoemd is. Dit leidt tot vermindering van de viscositeit van het bloed, waardoor de doorstroming (cerebrale en perifere doorbloeding) mogelijk zal verbeteren (Pittler en Ernst, 2000).

Oordeel over mate van bewijs: insufficiënt evidence

Er is onvoldoende bewijs voorhanden dat *Ginkgo biloba* extract kan leiden tot een verbeterde bloedcirculatie in gezonde proefpersonen. In goed uitgevoerde, gecontroleerde klinische studies worden wel kleine positieve effecten gevonden van *Ginkgo biloba* (als EGb 761 extract) bij de behandeling van etalagebenen bij een dosering van 120-160 mg/dag.

Hiaten/problemen:

De overgrote meerderheid van studies met betrekking tot doorbloeding is toegespitst op de behandeling van etalagebenen. Een claim voor behandeling van etalagebenen is echter een medische claim, die niet gevoerd mag worden. Het primaire effect (een verbeterde doorbloeding) wordt vaak niet specifiek bekeken in deze onderzoeken. Dit effect wordt met name bekeken in *in vitro* studies en dierstudies (ESCOP, 2003; Pittler en Ernst, 2005). In de bekeken studies met gezonde proefpersonen wordt weinig tot geen informatie gegeven over het achtergronddieet en lifestylefactoren, het gebruik van andere medicatie en het monitoren van de compliance wordt ook niet altijd meegenomen, terwijl dit wel noodzakelijk is.

Beoordeling claim/gezondheidseffect 2**Gezondheidseffect 2: ouderdomsverschijnselen**

Voorbeelden van gebruikte claims: ‘verbetert het geheugen’, ‘ter bescherming tegen ouderdomsverschijnselen’, ‘bij uitstek geschikt voor ouderen’, ‘helpt om bij de tijd te blijven’.

In Bijlage 3 worden in sheet 2 de PASSCLAIM-criteria doorlopen voor dit gezondheidseffect. Voor dit gezondheidseffect is zesmaal een ‘+’ gescoord, tweemaal een ‘±’ en tweemaal een ‘-’. De belangrijkste bevindingen uit de studies worden hieronder kort weergegeven. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen studies in gezonde proefpersonen en studies in patiënten. Alléén studies in gezonde proefpersonen dienen ter onderbouwing daar het een gezondheidsclaim betreft. Patiëntenstudies kunnen slechts dienen als additioneel bewijs.

Studies met gezonde proefpersonen

Er zijn tegenstrijdige resultaten met betrekking tot de werking van *Ginkgo biloba*-extract in gezonde ouderen gevonden. De gevoerde claims zijn bedoeld voor gezonde personen, echter, een verbetering is het waarschijnlijkst in personen met milde ‘impairment’ (Ponto en Schultz, 2003). Een grote trial met 262 personen vond een positief effect in een gevalideerde geheugentest bij het gebruik van 180 mg/dag *Ginkgo biloba*-extract gedurende 6 weken in personen ouder dan 60 jaar (Mix en Crews, 2002), terwijl een andere trial, uitgevoerd in hetzelfde jaar, geen enkel effect vindt van *Ginkgo biloba*-extract in ouderen van 60-82 jaar (Solomon et al., 2002). Een recentere studie vindt een klein positief effect bij enkele cognitieve tests in personen van 55-79 jaar (Burns et al., 2006). Een 5-jarige gerandomiseerde placebo-gecontroleerde dubbel-blinde trial met ouderen met mild geheugenverlies is op dit moment gaande (DeKosky et al., 2006). Carlson en medewerkers vinden geen verbeterde cognitieve functie bij gezonde ouderen, na een behandeling van 4 maanden (Carlson et al., 2007).

Additioneel bewijs: patiëntenstudies**Cerebrale insufficiëntie**

In de literatuur wordt vaak de term ‘cerebrale insufficiëntie’ gebruikt. Dit is een onnauwkeurige term die een verzameling van symptomen beschrijft die geassocieerd zijn met dementie (primaire degeneratieve dementie, vasculaire dementie of een combinatie van beide) (WHO monograph, 1999). De term wordt ook vaak gebruikt om de effecten van verminderde cerebrale doorbloeding,

welke samengaan met het ouder worden, te beschrijven (Kleijnen en Knipschild, 1992). De term cerebrale insufficiëntie is vaag, met criteria als depressiviteit, vermoeidheid, motivatieproblemen, duizeligheid en tinnitus. Helaas is de diagnose niet altijd duidelijk gedefinieerd (Oken et al., 1998). In dit rapport nemen we cerebrale insufficiëntie mee als ziekte, personen met cerebrale insufficiëntie worden dus niet gezien als gezonde proefpersonen..

De resultaten voor behandeling van vroege Alzheimer en vasculaire dementie zijn niet consistent: sommige trials vinden een positief effect, andere recente trials vinden geen effect. Voor cerebrale insufficiëntie lijkt een behandeling van minimaal 4-6 weken met een dosering van 112-160 mg/dag een positief effect te hebben. Symptomen van milde tot gemiddelde cerebrale insufficiëntie verbeterden (Kleijnen en Knipschild, 1992). Het mechanisme voor een mogelijk neurobeschermende werking bij de ziekte van Alzheimer is vooralsnog niet duidelijk (Luo, 2006). De ziekte van Alzheimer is een leeftijdsgerelateerde dysfunctie van de hersenen. Verslechtering van het geheugen gevolgd door dementie is het belangrijkste symptoom dat waarschijnlijk ontstaat als gevolg van selectieve degeneratie van zenuwcellen in de specifieke hersengebieden voor onder andere geheugen en cognitief vermogen (Luo, 2006). Uit dierstudies is gebleken dat EGb 761 een positief effect heeft op cholinerge transmissie (ESCOP, 2003). In placebo-gecontroleerde trials worden significante geheugen- en gedragsverbeteringen gevonden in patiënten met lichte tot gemiddelde symptomen van Alzheimer (Le Bars et al., 1997). Hoewel er veelbelovende resultaten worden gevonden met gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extracten voor personen met vroege Alzheimer en vasculaire dementie - in deze groep wordt een klein, maar significant effect na 3-6 maanden behandeling met 120-240 mg per dag *Ginkgo biloba*-extract gevonden in een meta-analyse - zijn de momenteel beschikbare resultaten klinisch en methodologisch onvoldoende overtuigend (Birks et al., 2002). Een herhaling van deze meta-analyse in 2007 leidt tot dezelfde conclusies; het bewijs dat *Ginkgo biloba* een positief effect heeft voor personen met dementie of cognitieve verslechtering is inconsistent en niet overtuigend (Birks en Grimley Evans, 2007).

Er zijn ook enkele studies uitgevoerd naar verbetering van de ‘dagelijkse activiteiten’, uitgevoerd in ouderen (gemiddelde leeftijd 68,9 jaar). Deze twee trials zijn in de tabel in Bijlage 4 beschreven, maar de kwaliteit van de studies is niet voldoende om deze studies nader te evalueren: er wordt onder andere geen gebruik gemaakt van een randomisatieprocedure en er wordt geen placebo gebruikt.

De Duitse ‘Commission E’ heeft het gebruik van *Ginkgo biloba* goedgekeurd voor de behandeling van dementiesyndromen, waaronder primaire degeneratieve dementie, vasculaire dementie en een mix van beide (Blumenthal et al., 1998). Bij aanvang van de behandeling moet echter duidelijk zijn dat de symptomen niet veroorzaakt worden door een andere onderliggende ziekte, die specifieke behandeling nodig heeft.

Additioneel bewijs: mogelijk werkingsmechanisme

Het mogelijke effect van *Ginkgo biloba*-extract op neurologische en cognitieve functies wordt veroorzaakt door een verbeterde doorbloeding via vasoregulatie (Santos et al., 2003), als gevolg van de werking als PAF-antagonist (Kleijnen en Knipschild, 1992). Mogelijk wordt neurale celschade ook tegengegaan door de antioxiderende werking van flavonoïden (oxidatieve stress speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de hersenveroudering) (Kleijnen en Knipschild, 1992). Samenvattend zouden bovenstaande farmacologische effecten veroorzaakt kunnen worden door een combinatie van PAF-antagonisme, vrije radicaalvanging en modulatie van het cholinerge systeem (Nathan, 2000). Een verbetering van de cerebrale circulatie zou geassocieerd kunnen zijn met een verhoogde zuurstof- en nutriëntenaanvoer aan het centrale zenuwstelsel (Rigney et al., 1999).

Oordeel over mate van bewijs: insufficiënt evidence

Er is onvoldoende bewijs om te stellen dat *Ginkgo biloba*-extract gebruikt kan worden bij de bestrijding van ‘ouderdomsverschijnselen’.

Hiaten/problemen:

- De meeste uitgevoerde studies betreffen ouderen met cerebrale insufficiëntie, dementie of Alzheimer. De grens tussen geheugenverbetering van ouderen en de behandeling van ziekte (dementie, Alzheimer) is klein.
- De term cerebrale insufficiëntie kan (en wordt) op meerdere manieren geïnterpreteerd. In dit rapport hebben we de term meegenomen als zijnde een ziekte.
- In de studies wordt met name gekeken naar vooruitgang in de proefpersonen (curatief), maar het doel van gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract gebruik kan ook zijn het tegengaan van een achteruitgang (preventief).

Beoordeling claim/gezondheidseffect 3

Gezondheidseffect 3: geheugen en cognitie

Voorbeelden van gebruikte claims: ‘goed voor het geheugen’, ‘verbetert het geheugen’, ‘gunstige invloed op het geheugen en de concentratie’, ‘een betere geheugenfunctie’, ‘natuurlijke geheugensteun’.

Naast een claim voor de verbetering van het geheugen van de specifieke doelgroep ouderen worden ook vaak claims gezien voor verbetering van het geheugen van jonge, gezonde personen. Dit effect zal in deze paragraaf worden besproken.

In Bijlage 3 worden in sheet 3 de PASSCLAIM-criteria doorlopen voor dit gezondheidseffect. Voor dit gezondheidseffect is viermaal een ‘+’ gescoord, tweemaal een ‘±’ en viermaal een ‘-’. De belangrijkste bevindingen uit de studies, alle met gezonde proefpersonen, worden hieronder kort weergegeven.

Studies met gezonde proefpersonen

Er zijn verscheidene studies verschenen met betrekking tot de effecten van *Ginkgo biloba* op het geheugen. Op basis van de eerder genoemde zoekcriteria (zie paragraaf 2.4.2) is echter maar één systematische review van negen studies gevonden uit 2002 (Canter en Ernst, 2002). Hierin zijn negen trials meegenomen met een studiepopulatie zonder geheugenstoornissen of cerebrale insufficiëntie. Er worden verschillende uitkomstmaten, zowel objectief als subjectief, bekeken in deze studies. Geconcludeerd werd dat er onvoldoende bewijs is voor cognitieve verbetering door *Ginkgo biloba* in gezonde personen. Een herhaling van dit systematische review in 2007 (vijftien trials) leidt tot dezelfde conclusie: er wordt geen overtuigend bewijs gevonden in gerandomiseerde klinische trials voor een positief effect van het gebruik van *Ginkgo biloba* in gezonde personen jonger dan 60 jaar, na acuut of langdurig gebruik (Canter en Ernst, 2007).

Vanwege het gebrek aan een meta-analyse of meerdere reviews is ter beoordeling van deze claim ook naar recente trials gekeken (zie Bijlage 4 voor meer informatie over deze studies). De resultaten van de trials zijn tegenstrijdig. In veel studies worden subjectieve maten gebruikt in plaats van objectieve meetmethoden (Burns et al., 2006). Een kleine placebo-gecontroleerde studie naar acute doseringen van gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract vindt een positief effect bij 240 en 360 mg/dag (Kennedy et al., 2000). Echter, in een recent dubbelblind gecontroleerde studie werd geen effect waargenomen op het geheugen van gezonde jonge mannen bij de meest gebruikelijke dosering van 120 mg/dag *Ginkgo biloba*-extract (Burns et al., 2006). Persson en medewerkers vinden in een cohort studie geen effect van langetermijngebruik van *Ginkgo*, maar de gebruikte doseringen en de tijdsperiode zijn onbekend (Persson et al., 2004). In deze studie wordt ook genoemd dat de meeste andere studies kijken naar korte- of middellangetermijneffecten op geheugen. Bij korte- of middellangetermijneffecten zijn veel confounders mogelijk, waar rekening mee gehouden moet worden. Een voorbeeld is het vrijkomen van epinefrine door prikkeling, hetgeen leidt tot het vrijkomen van glucose, waardoor de cognitieve prestaties verbeteren (Persson et al., 2004).

Over het algemeen worden gemengde resultaten gevonden bij studies naar verbetering van cognitieve functie in gezonde personen, verbetering wordt eerder gevonden op 'werkgeheugen' en 'speed of processing' en in oudere personen (Ponto en Schultz, 2003).

Additioneel bewijs: mogelijk werkingsmechanisme

Zoals reeds in paragraaf 2.3.1 genoemd is de werking van *Ginkgo biloba* complex, omdat *Ginkgo biloba*-extract meerdere actieve componenten bevat (Nathan, 2000).

De mogelijke neurobeschermende werking en cognitieve verbetering door *Ginkgo biloba* wordt gedacht afhankelijk te zijn van het PAF antagonistisch effect en het wegvangen van vrije radicalen.

Oordeel over mate van bewijs: insufficiënt evidence

Op dit moment zijn er geen goed gecontroleerde studies die bewijs leveren van een langetermijneffect van *Ginkgo biloba*-extract op het geheugen in gezonde jonge proefpersonen (Canter en Ernst, 2007; Persson et al., 2004; Ponto en Schultz, 2003).

Hiaten/problemen:

Voor beoordeling van het geheugen worden verschillende uitkomstmaten gebruikt, waaronder weinig gevalideerde gestandaardiseerde geheugentests, zoals beschreven in PASSCLAIM (Westenhofer et al., 2004). De resultaten van andere geheugentesten zijn erg moeilijk, of niet, te interpreteren. Niet alle testmethoden zijn geschikt om te gebruiken. Zo gaf Nathan in een reactie op de studie van Solomon en medewerkers aan (Nathan et al., 2003) dat de gebruikte 'gevalideerde' testmethoden mogelijk niet gebruikt kunnen worden bij aanvullende therapieën zoals *Ginkgo biloba*-gebruik, omdat hierbij over het algemeen kleine effecten worden gevonden. Zij raden aan om geheugentesten te gebruiken die gevoelig zijn voor het werkingsmechanisme van *Ginkgo biloba* in de hersenen.

Het vinden van een positief effect in asymptomatische vrijwilligers is erg lastig, omdat normale, gezonde proefpersonen onder normale condities tegen hun optimale werking aan zitten en er hierdoor weinig mogelijkheden zijn voor verbetering (Rigney et al., 1999).

2.5 Vergelijking met medische claim

EGb 761 is in Nederland geregistreerd als geneesmiddel voor patiënten met etalagebenen, onder de merknaam Tavonin®. Voor registratie van een geneesmiddel wordt door de aanvrager/fabrikant een dossier met daarin de benodigde/vereiste studies aangeleverd. Dit dossier wordt beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze studies zijn echter niet openbaar, waardoor de gegevens beschikbaar voor het geneesmiddel Tavonin® niet kunnen worden meegenomen voor de huidige beoordeling van *Ginkgo biloba*.

In de bijsluiters van het geneesmiddel staat het volgende vermeld:

- Indicatie: ter verbetering van de pijnvrije loopafstand bij perifere occlusieve vaatziekte bij patiënten die niet of onvoldoende hebben gereageerd op looptraining of die geen looptraining kunnen ondergaan.

-Contra-indicaties: nier- en leverstoornissen.

-Geen gegevens over kinderen, zwangeren, vrouwen die borstvoeding geven.

-Weinig bekend over interacties met andere geneesmiddelen.

Deze elementen zijn ook aan te raden om te onderzoeken bij kruidenpreparaten en, indien aanwezig, deze te vermelden op het label.

Een belangrijk verschil tussen de dossierbeoordeling van een geneesmiddel en een voedingssupplement: het dossier voor een medische claim betreft de behandeling van een ziekte en zal patiëntenstudies bevatten. Het dossier voor een gezondheidsclaim betreft het bevorderen/ in stand houden van de gezondheid en dient gebaseerd te zijn op studies in gezonde proefpersonen (mensen die niet ziek zijn).

In België is *Ginkgo biloba* ook als geneesmiddel beschikbaar onder de namen Memfit[®] (voor de ‘symptomatische behandeling van stoornissen van de hersenfuncties’) en Tavonin[®] (voor gebruik bij patiënten met Alzheimer of dementie). In Frankrijk en Duitsland wordt *Ginkgo biloba*-extract als geneesmiddel voorgeschreven voor de behandeling van cerebrale insufficiëntie, etalagebenen en dementie (Lee en Birks, 2005).

2.6 Conclusie over onderbouwing

- **Verbeterde bloedcirculatie**
Er zijn onvoldoende trialgegevens bij gezonde proefpersonen bekend om het effect van gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract op de doorbloeding te beoordelen. Hoewel ginkgolide B een PAF-antagonistische werking heeft, hetgeen een verandering in de doorbloeding plausibel maakt, zijn er geen gegevens bekend over tijdsduur en doseringen die nodig zijn om een verbeterde doorbloeding te bereiken. Notabene: een dosering van 120-160 mg/dag gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract voor een periode van zes maanden heeft wel een positief effect op pijnvrije loopafstand in patiënten met etalagebenen. Dit sluit aan bij de aanbevelingen voor gebruik door de WHO, maar dit zou een medische claim betreffen. (Voor het in Nederland geregistreerde middel Tavonin[®] staat vermeld dat, indien er een positief effect waarneembaar zal zijn, dit binnen een periode van drie maanden zal moeten optreden).
- **Ouderdomsverschijnselen**
In gezonde proefpersonen wordt geen sluitend bewijs gevonden dat *Ginkgo biloba*-extract leidt tot verbetering van ouderdomsverschijnselen.
Een behandeling met 120-240 mg *Ginkgo biloba*-extract voor 3-6 maanden kan mogelijk tot kleine verbeteringen leiden in patiënten met dementie/Alzheimer, maar dit zou een medische claim betreffen.
- **Cognitie en geheugen**
De studieresultaten zijn tegenstrijdig. Op het moment is er onvoldoende bewijs om vast te stellen dat gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract een positief effect heeft op het geheugen van gezonde proefpersonen. Uitgebreidere trials en meta-analyses zijn nodig om dit vast te kunnen stellen.

Beperkingen bij de onderbouwing:

- Dit rapport is gebaseerd op een uitgevoerde literatuurschouw van openbare studies in het Nederlands en Engels, aangevuld met een beperkt aantal studies in het Duits (zie paragraaf 2.4.2.). Niet-openbare studies en overige openbare (Duitse) studies kunnen aanvullende informatie bevatten waardoor de beoordeling anders zou kunnen worden.
- Zoals reeds in paragraaf 2.3.1 genoemd is worden de meeste studies uitgevoerd met gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extracten, met name EGb 761 en LI 1370. De genoemde resultaten gelden daarom alléén voor het gebruik van gestandaardiseerde extracten in de genoemde doseringen.
- De grens tussen gezonde proefpersoon en patiënt is soms moeilijk vast te stellen. Wanneer ben je nog gezond? Wat is het verschil tussen ziekte en klein lichamenlijk ongemak? De beoordeling van een gezondheidsclaim maakt het nodig onderscheid te maken tussen ziekte en niet-ziekte. De zorgvuldige definitie van de gebruikte proefpersonen is erg belangrijk, omdat bijvoorbeeld effecten op het geheugen eerder gevonden zullen worden in personen met een slecht geheugen bij start van de studie in vergelijking met gezonde personen zonder geheugenproblemen (Westenhofer et al., 2004).
- De meeste studies worden uitgevoerd met patiëntengroepen (bijvoorbeeld patiënten met Alzheimer, dementie, *claudicatio intermittens*), maar de claims worden gevoerd op preparaten die bestemd zijn voor gezonde personen (anders zou het een medische claim betreffen). Het verschil tussen een medische claim (‘to diagnose, treat, cure or prevent a disease’) en een gezondheidsclaim is soms vaag.

- In dit rapport is ervoor gekozen om patiëntenstudies niet mee te nemen voor de onderbouwing van een claim, omdat we van mening zijn dat deze resultaten niet generaliseerbaar zijn naar de algemene bevolking. Dit onderzoeksgebied ligt echter tussen ziekte en gezondheid in en dat blijft een grijs gebied. In de recente EFSA-richtsnoer staat genoemd dat vermeld dient te worden in welke mate het bewijs verkregen uit een afwijkende studiegroep ook geldt voor de doelgroep van de claim. Voor de claims in dit rapport vonden we het niet geoorloofd om de resultaten uit patiëntenstudies mee te nemen. In de uiteindelijke Europese claimsbeoordelingen is het advies van de EFSA leidend, deze beoordelingen zullen case-by-case plaatsvinden.
- De gebruikte claims zijn op zichzelf vaak erg breed en vaag geformuleerd, bijvoorbeeld de term ‘ouderdomsverschijnselen’ is erg breed; hier kan veel onder vallen.
- Bependingen van de PASSCLAIM-criteria: hoe om te gaan met meta-analyses en reviews?
- Toetsing van studies aan PASSCLAIM-criterium 4 (beoordeling van de validiteit van gebruikte markers) en 5 (de biologische betekenis van veranderingen in gemeten markers) vereisen specifieke expertise op het gebied van deze markers.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van *Ginkgo biloba*-extract in kinderen, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven (CBG, 2000). Bij geneesmiddelen dient in een disclaimer op de verpakking vermeld te worden voor welke personen het geneesmiddel niet geschikt is. Bij de meeste supplementen worden op dit moment geen doelgroepen of niet-doelgroepen (risicogroepen) vermeld op het label.

Samenvattend zijn de belangrijkste conclusies die getrokken kunnen worden uit het onderdeel claimonderbouwing:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Voor de drie onderzochte claims betreffende verbeterde bloedcirculatie, ouderdomsverschijnselen en cognitie/geheugen wordt in de openbare wetenschappelijke literatuur onvoldoende bewijs gevonden om de claims te onderbouwen. Met name omdat er weinig studies beschikbaar zijn met gezonde proefpersonen, welke nodig zijn voor de claimonderbouwing (er werden voornamelijk patiëntenstudies uitgevoerd). ▪ De studies zijn uitgevoerd met gestandaardiseerd <i>Ginkgo biloba</i>-extract. De waargenomen resultaten kunnen alléén worden gerelateerd aan het gebruikte gestandaardiseerde extract, en niet aan <i>Ginkgo biloba</i> bevattende preparaten in het algemeen. |
|--|

3 Toxiciteit van *Ginkgo biloba*

3.1 Hoe/waar gezocht naar toxiciteitsgegevens voor *Ginkgo biloba*

Voor toxiciteitsgegevens over *Ginkgo biloba* zijn internationale documenten (Commissie E-monografie, ESCOP-monografie, Hager's Handbuch, EMEA-informatie over diergeneesmiddelen, CBG-informatie over geneesmiddelen, WHO, Herbalgram informatie over *Ginkgo biloba*, NTP (National Toxicology Program), literatuuurbestanden (MedLine, PubMed, Toxline), en informatie op het internet geraadpleegd.

Er is naar informatie gezocht over toxiciteit, kinetiek en metabolisme van *Ginkgo biloba* en/of bestanddelen van *Ginkgo biloba*, alsmede naar casestudies betreffende meldingen van toxiciteit van *Ginkgo biloba* en naar informatie over mogelijke interacties van *Ginkgo biloba* met andere (genees)middelen.

3.2 Overzicht van wat de search heeft opgeleverd

In de ESCOP-monografie, Commissie E-monografie en in Hager's Handbuch wordt een overzicht gegeven van de toxiciteit van het gestandaardiseerde extract EGb 761 van *Ginkgo biloba*. De huidige beoordeling van *Ginkgo biloba* is gebaseerd op deze gegevens voor het gestandaardiseerde extract EGb 761, aangevuld met gegevens uit recente NTP-studies en recente openbare literatuur, voornamelijk bestaand uit casestudies.

Ook zal worden ingegaan op ginkgolzuren, welke vanwege hun toxiciteit slechts gelimiteerd aanwezig mogen zijn in gestandaardiseerde extracten, maar in grotere hoeveelheden kunnen voorkomen in kruidenpreparaten die niet gebaseerd zijn op een gestandaardiseerd extract. Ten slotte zal een overzicht gegeven worden van de in de openbare literatuur verschenen casestudies naar aanleiding van inname van *Ginkgo biloba*.

Voor de huidige evaluatie worden alle relevante gegevens met betrekking tot *Ginkgo biloba* beschouwd.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme is in het deel over de claimonderbouwing reeds aan bod gekomen.

Kinetiek en metabolisme

Hoewel Drieu en DeFeudis (2000) aangeven, dat het moeilijk is de farmacokinetische eigenschappen van EGb 761 te evalueren vanwege de grote hoeveelheid actieve componenten in het extract en hun mogelijke interacties, zijn er toch enkele farmacokinetische gegevens in rat en mens van bepaalde terpenen in EGb 761. Deze gegevens zijn ook vermeld in de ESCOP-monografie over *Ginkgo biloba*.

Rat

In ratten werd een absorptie van minstens 60% waargenomen met een radioactief *Ginkgo biloba*-extract in een dosering van 380 mg/kg lg (Moreau et al., 1986; The Commission E Monographs, 1994; ESCOP, 2003). De farmacokinetiek was karakteristiek voor een 2-compartimenten model met een biologische halfwaardetijd van ~ 4,5 uur (Moreau et al., 1986). In weefsels werd de meeste radioactiviteit waargenomen in klier-, zenuw- en oogweefsel. Na 72 uur werd nog 2,5% van de toegediende dosis in weefsels teruggevonden.

Na orale toediening van EGb 761 in enkelvoudige dosering van 30, 55 en 100 mg/kg lg aan ratten werd binnen één uur een dosisgerelateerde maximale plasma concentratie van ginkgolide A

(60-175 ng/ml) ginkgolide B (40-103 ng/ml) en bilobalide (159-363 ng/ml) waargenomen (Drieu en DeFeudis, 2000). Na orale toediening van ~ 4 g/kg lg EGb 761 aan vrouwelijke ratten werd een viertal metaboliëten van flavonoïden in het plasma waargenomen, te weten: 3,4-dihydroxy-fenylazijnzuur, homovanille zuur, 3-(4-hydroxyfenyl)propionzuur en 3-(3-hydroxyfenyl)propionzuur (Drieu en DeFeudis, 2000).

Mens

In een studie waarin twee gezonde vrijwilligers 50, 100 en 300 mg LI 1370 toegediend kregen werd waargenomen dat flavonoïden werden geabsorbeerd in de dunne darm met piekwaarden in het plasma binnen 2-3 uur, en een halfwaardetijd van 2-4 uur. Binnen 24 uur waren plasma-concentraties weer op controle niveau (Diamond et al., 2000; ESCOP, 2003).

Na enkelvoudige orale toediening van 80 mg EGb 761 werd een biobeschikbaarheid vastgesteld van 79-100% voor ginkgoliden A en B en 72% voor bilobalide. De waargenomen halfwaardetijden bedroegen 3-4 uren voor ginkgolide A en bilobalide en 7 uren voor ginkgolide B (Commission E Monograph, 1994; CBG, 2000). Maximale plasmawaarden na enkelvoudige orale toediening van 80 of 120 mg EGb 761 bedroegen 15-33 ng/ml voor ginkgolide A, 4-16 ng/ml voor ginkgolide B en 12-19 ng/ml voor bilobalide (Commission E Monograph, 1994; CBG 2000; Drieu en DeFeudis, 2000).

Toxiciteitsgegevens

In de openbare literatuur zijn van *Ginkgo biloba* geen (dier)studies beschikbaar betreffende acute toxiciteit, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit, teratogeniteit, neurotoxiciteit en immunotoxiciteit. Informatie over deze eindpunten wordt wel gegeven in de ESCOP- en Commissie E-monografieën en het EMEA-rapport betreffende *Ginkgo biloba*. Die informatie zal hieronder kort worden weergegeven, aangevuld met recente gegevens uit NTP-studies met EGb 761.

Voor EGb 761 worden LD50-waarden vermeld voor muizen van 7725 mg/kg lg (oraal), 1100 mg/kg lg (intraveneus) en 1900 mg/kg (intraperitoneaal) (Commissie E, 1994; EMEA, 1999; ESCOP, 2003). Voor ratten worden LD50-waarden gemeld van 2100 mg/kg lg (intraperitoneaal) en 1100 mg/kg lg (intraveneus) (EMEA, 1999; ESCOP, 2003).

In 13-weken gavage studies met muizen (EGb 761 dosisgroepen 0, 125, 250, 500, 1000 en 2000 mg/kg lg/dag) en ratten (EGb 761 dosisgroepen 0, 62,5, 125, 250, 500 en 1000 mg/kg lg/dag) werd zowel bij muizen als bij ratten een toename in levergewicht waargenomen in beide seksen bij alle doseringen. Tevens werd zowel bij muis als bij rat hypertrofie van hepatocyten waargenomen: bij muizen van beide seksen bij doseringen vanaf 250 mg/kg lg; bij mannetjesratten bij alle doseringen, gepaard gaand met een toename van de ernst bij hogere doseringen (NTP, 2006).

In orale studies waarbij gedurende zes maanden dagelijks gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract werd gegeven aan ratten (doseringen tot 500 mg/kg lg) en honden (doseringen tot 400 mg/kg lg) werd bij honden milde, tijdelijk optredende vasodilatatie waargenomen in de craniale vaten. Deze effecten traden op in de 100 mg/kg lg/dag groep vanaf dag 60 van behandeling, terwijl in de hoogste dosisgroep deze effecten zowel eerder (dag 35) als in ernstiger mate werden waargenomen (ESCOP, 2003).

Ginkgo biloba-extract wordt in de monografieën van zowel de Commissie E (1994) als van de ESCOP (2003) beschouwd als niet mutageen (onder andere negatieve Ames-test).

De recent uitgevoerde genotoxiciteitsstudies met EGb 761 door de NTP (2006) resulteerden echter in een positieve Ames-test. Een *in vivo* micronucleus-test was negatief voor mannetjes en niet eenduidig voor vrouwtjes muizen.

Carcinogene effecten werden niet waargenomen na orale toediening aan ratten gedurende 104 weken in doseringen van 4, 20 en 100 mg/kg lg/dag (ESCOP, 2003). NTP heeft ook carcinogeniteitsstudies met rat en muis uitgevoerd, maar resultaten van deze studies zijn nog niet beschikbaar (NTP, 2006).

Na orale toediening van een *Ginkgo biloba*-extract in doseringen tot 1,6 g/kg lg/dag aan ratten en tot 0,9 g/kg lg/dag aan konijnen werden geen embryotoxische of teratogene effecten of effecten op voortplanting waargenomen (ESCOP, 2003).

In een studie van Chung en medewerkers (1987) werden met een mengsel van ginkgoliden A, B en C zowel *in vitro* als *in vivo* remming van PAF-geïnduceerde responses waargenomen.

Ginkgolzuur (ginkgolic acid)

Voor het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 geldt een maximale hoeveelheid ginkgolzuren van 5 ppm (WHO monograph, 1999). Deze limietwaarde voor ginkgolzuren is van belang, daar aan ginkgolzuren immunotoxische, cytotoxische, carcinogene en genotoxische eigenschappen worden toegeschreven (Ahlemeyer et al., 2001; Hecker et al., 2002).

Echter niet alle *Ginkgo biloba* bevattende kruidenpreparaten zijn gebaseerd op het gestandaardiseerde extract (EGb 761). Men moet er dus op bedacht zijn dat bepaalde bestanddelen van *Ginkgo biloba* bladeren, bijvoorbeeld ginkgolzuren, in hogere concentraties aanwezig kunnen zijn in niet-gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-producten, en toxiciteit kunnen veroorzaken (Diamond et al., 2000).

Chiu en medewerkers (2002) melden dat de Hong Kong Consumer Council heeft waargenomen dat 13 van de 14 *Ginkgo biloba*-producten méér (16 tot 733 maal) ginkgolzuren bevatten dan het maximale gehalte van 5 ppm aanbevolen door de WHO. Chiu en medewerkers (2002) beschrijven een patiënt met progressieve erythemateuze eruptie na inname van twee maal daags 60 mg *Ginkgo biloba*-supplement gedurende 1 week. De vraag is, of orale inname van een potent allergeen een systemische reactie teweeg kan brengen, hoewel Koch en medewerkers (2000) lieten zien dat injectie met ruw water-ethanol extract van *Ginkgo biloba*-bladeren een lymfoproliferatieve reactie veroorzaakte in muizen (PLNA test (popliteal lymph node assay)), welke toegeschreven werd aan ginkgolzuren.

In een studie met culturen van neuronen van kippenembryo's werd een concentratie-afhankelijke toename in sterfte waargenomen bij ginkgolzuurconcentraties vanaf 500 µM. Daar de hoeveelheid ginkgolzuren in EGb 761 maximaal 5 ppm is, worden toxische effecten bij de mens niet verwacht bij gebruik van het gestandaardiseerde extract, hoewel niet kan worden uitgesloten dat deze lipofiele componenten kunnen accumuleren (Ahlemeyer et al., 2001).

Alkylfenolen (waaronder ginkgolzuren) vertoonden embryotoxische effecten in de hen's egg test (HET), hoewel in deze studie niet kon worden uitgesloten dat andere stoffen in de fracties ook enige bijdrage leverden aan het effect (Baron-Ruppert en Luepke, 2001).

In een studie met humane en dierlijke cellijnen met zowel een gedefinieerd mengsel van ginkgolzuren (0,01–30 mg/l) als EGb 761 (300-1800 mg/l) werd waargenomen dat ginkgolzuren een toxische werking hebben, afhankelijk van het celtype en de gebruikte concentratie. EGb 761 vertoonde bij de hoogst geteste concentratie verminderde celviabiliteit. Bij concentraties beneden de toxische drempelwaarde (0,1-3 mg/l) veroorzaakten ginkgolzuren breuken in DNA-strengen en induceerden dosis-gerelateerde celproliferatie hetgeen suggereert dat ginkgolzuren genotoxische en tumor promoverende agentia zijn (Gutendorf et al., 2001; Hecker et al., 2002).

Humane gegevens

In de Commissie E- en ESCOP-monografiën en openbare literatuur wordt gemeld dat *Ginkgo biloba* in het algemeen goed wordt verdragen, met weinig, en mild verlopende bijwerkingen, te weten gastro-intestinale klachten, hoofdpijn en allergische huidreacties (CBG, 2000; Commission

E Monographs, 1994), misselijkheid (Pittler en Ernst, 2000), duizeligheid, rusteloosheid, hartkloppingen en zwakte (Sierpina et al., 2003). De Duitse overheid heeft de fabrikanten van *Ginkgo biloba*-producten gevraagd deze bijwerkingen op het label van hun product te vermelden (NTP, 2005b).

De meldingen van bijwerkingen tussen 1996 en 1998 in Oostenrijk betroffen voornamelijk intraveneuze toediening tezamen met andere geneesmiddelen, hoewel die vorm van toediening is gecontraïndiceerd. Databases van de WHO (1968-1997), Health Canada en Uppsala Monitoring Centre van de WHO (1980-2000) bevatten weinig meldingen over bijwerkingen van *Ginkgo biloba*. Naast bovengenoemde milde bijwerkingen betreft het veelal aandoeningen gerelateerd aan bloedplaatjes, bloeding en stolling, hetgeen in overeenstemming is met de PAF-inhiberende eigenschap van *Ginkgo biloba*. Dit wordt bevestigd in diverse casestudies beschreven in de recente openbare literatuur (zie hierna). In de ESCOP-monografie staat echter vermeld dat in diverse studies geen duidelijke aanwijzingen zijn gevonden dat *Ginkgo biloba*-extract (alleen of in combinatie met bepaalde geneesmiddelen) invloed heeft op de bloedstolling.

Casestudies

In de openbare literatuur worden diverse cases besproken, waarbij de waargenomen effecten in verband worden gebracht met *Ginkgo biloba*. In de beschrijvingen is er veelal sprake van ‘een ginkgo extract’ of ‘een ginkgo bevattend preparaat’, waarbij verder geen specificatie is gegeven. Het is dus niet te achterhalen of de waargenomen effecten toe te schrijven zijn aan een gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract danwel aan een niet-gestandaardiseerd extract. De beschreven effecten in case studies betreffen oogbloedingen, ventriculaire aritmie, bloeding na operatieve ingreep en beroerte. De aangegeven inname duur van *Ginkgo biloba*-extract vóór het optreden van de klachten varieerde van 2 weken tot 2 jaar bij dagelijkse doseringen van 80 mg tot 160 mg (Gilbert, 1996 in: Dasgupta, 2003; Cupp, 1999; Benjamin et al., 2001; Fong en Kinnear, 2003; Schneider et al., 2002; Cianfrocca et al., 2002; Yagmur et al., 2005; Vale, 1998; Bent et al., 2005). Hoewel de waargenomen effecten veelal bloedingen betreffen, werd een verandering in bloedingstijd meestal niet waargenomen met standaard klinische testen. In enkele gevallen werd vermeld dat de klachten verdwenen na stoppen met inname van *Ginkgo biloba*-preparaat (Cianfrocca et al., 2002; Schneider et al., 2002; Bent et al., 2005; Yagmur et al., 2005). Hoewel in de casestudies niet is bewezen dat de klachten werden veroorzaakt door de inname van *Ginkgo biloba*, zijn de afwezigheid van andere risicofactoren voor de ontstane klachten, de werking van *Ginkgo biloba* op PAF en het verdwijnen van de ontstane klachten na stoppen van inname, suggestief voor een causaal verband (Vale, 1998; Schneider et al., 2002; Yagmur et al., 2005).

Interacties met geneesmiddelen

Patiënten die kruidenpreparaten gebruiken doen dat veelal in combinatie met conventionele geneesmiddelen (Izzo en Ernst, 2001; Abebe, 2002). Daarom is het van belang de mogelijk interacties van kruidenpreparaten met traditionele geneesmiddelen te evalueren. Interacties tussen kruidenpreparaten en conventionele geneesmiddelen zijn in het algemeen tot op heden slecht onderzocht en zijn moeilijk te bewijzen (Farah et al., 2000; Bent et al., 2005). De beschikbare gegevens over mogelijke interacties tussen *Ginkgo biloba* en geneesmiddelen hebben met name betrekking op geneesmiddelen die hun werking op de bloedstolling hebben, zoals onder andere *Ginkgo biloba* gecombineerd met acetylsalicylzuur, warfarine (Evans, 2000; De Smet, 2002; Dasgupta, 2003), rofecoxib (De Smet, 2002), ontstekingsremmers (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) (Abebe, 2002), thiazide en paracetamol. In studies van Kim en medewerkers (1998) werden bij ratten *Ginkgo biloba* geïnduceerde effecten op bloedplaatjes en bloedstolling waargenomen, al dan niet in de aanwezigheid van ticlopedine (‘anti-platelet drug’, geneesmiddel bij stollingsstoornis).

Het optreden van interacties tussen kruidenpreparaten en geneesmiddelen kan met name van belang zijn bij geneesmiddelen met een klein therapeutische marge, zoals warfarine (Heck et al., 2000). Gelijktijdige inname van *Ginkgo biloba* met dergelijke geneesmiddelen kan dan niet alleen resulteren in meer/heviger ongewenste effecten maar kan tevens zijn effect hebben op de plasmawaarden en biobeschikbaarheid van het betreffende geneesmiddel. Deze effecten werden

bijvoorbeeld waargenomen met nifedipine tezamen met gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract in studies met rat en mens (Yoshioka et al., 2004a,b).

Evenals de casestudies met betrekking tot *Ginkgo biloba* alléén hebben de meeste casestudies over gelijktijdige inname van *Ginkgo biloba* en geneesmiddelen ook betrekking op het optreden van bloedingen. Het betreft meldingen van het optreden van intracerebrale bloeding, subduraal hematoom, post-operatieve bloeding, bloeding in het oog en coma bij een dagelijkse inname van een *Ginkgo biloba*-preparaat gedurende 1 week tot 2,5 jaar in een dosering variërend van 80 mg tot 160 mg per dag, tezamen met ibuprofen, aspirine, paracetamol, ergotamine-cafféine, multivitaminen, trazodone of warfarine (Meisel et al., 2003; Rowin en Lewis, 1996; Cupp, 1999; Fessenden et al., 2001; Galluzzo et al., 2000 in Izzo en Ernst 2001; Hauser et al., 2002; CBG, 2000, Rosenblatt en Mindel, 1997; Dasgupta, 2003). In enkele gevallen werd een toename in bloedingstijd/prothrombinetijd waargenomen. Na stoppen met inname van *Ginkgo biloba* gingen die parameters weer naar normaalwaarden, en traden er geen bloedingen meer op. Eén studie meldt bloeding met fatale afloop van een *Ginkgo biloba*-preparaat tezamen met ibuprofen (Meisel et al., 2003).

Hoewel in bovengenoemde studies niet onomstotelijk vastgesteld kon worden dat *Ginkgo biloba* betrokken was bij het optreden van de bloedingen, wordt aannemelijk geacht dat *Ginkgo biloba*, gezien het werkingsmechanisme en het wegblijven van bloedingen na stopzetting van de inname van *Ginkgo biloba*, heeft bijgedragen aan het optreden van de bloedingen in deze patiënten. De WHO geeft aan dat voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van *Ginkgo biloba* tezamen met anti-stollingsmiddelen of geneesmiddelen die invloed hebben op bloedplaatjesaggregatie (Diamond et al., 2000; WHO, 2004). Eveneens wordt aangeraden een week vóór een diagnostische handeling en enige weken vóór (en ook ná) een operatieve ingreep de inname van *Ginkgo biloba* te stoppen in verband met mogelijke verstoring van klinische parameters en het mogelijk optreden van bloedingen (Skinner en Rangasami, 2002; WHO, 2004; Ciocon et al., 2004).

Aan *Ginkgo biloba* worden ook monoamine oxidase (MAO) remmende eigenschappen toebedacht door de aanwezigheid van kaempferol, en *Ginkgo biloba* kan derhalve synergistisch werken in combinatie met andere MAO-remmende geneesmiddelen (Diamond et al., 2000; Sloley et al., 2000). In de openbare literatuur zijn hier echter geen gegevens over gevonden.

3.3 Conclusie over toxiciteit

- In veel van de literatuur over *Ginkgo biloba*-preparaten ontbreekt een goede beschrijving van het gebruikte kruid. Experimenten zijn veelal uitgevoerd met gestandaardiseerd extract (EGb 761) terwijl bij patiënten beschrijvingen veelal sprake is van een *Ginkgo biloba* bevattend preparaat zonder nadere specificatie.
- *Ginkgo biloba* wordt na orale inname snel en goed geabsorbeerd.
- Subchronische toxiciteitsstudies met honden resulteerden in tijdelijke vaatverwijdende effecten in de hersenvaten. In studies met ratten en muizen werden toename in levergewichten en hypertrofie van hepatocyten waargenomen.
- Toxiciteitsstudies na langdurige inname ontbreken, terwijl verondersteld mag worden dat bij gebruik van *Ginkgo biloba*-preparaten de inname gedurende langere tijd zal plaatsvinden.
- Aan ginkgolzuren worden immunotoxische, cytotoxische, carcinogene en genotoxische eigenschappen toebedacht. Het gestandaardiseerde extract van *Ginkgo biloba* mag derhalve niet meer dan 5 ppm ginkgolzuren bevatten. De verkrijgbare *Ginkgo biloba* bevattende preparaten zijn echter niet allemaal gebaseerd op het gestandaardiseerde extract, waardoor in een dergelijk preparaat zowel méér ginkgolzuren aanwezig kunnen zijn, alsook minder actieve stof(fen).
- In het algemeen worden aan *Ginkgo biloba*-extract weinig bijwerkingen toegeschreven, en wordt gesteld dat deze een mild verloop hebben. Echter, in diverse casestudies wordt

inname van *Ginkgo biloba* in verband gebracht met het optreden van bloedingen, waarbij effecten worden waargenomen na een inname duur variërend van 2 weken tot 2 jaar in doseringen van 80 tot 160 mg/dag. De bloedingen traden dus op bij doseringen binnen de range van aanbevolen dagelijkse inname tot 240 mg/dag.

- Gelijktijdige inname van *Ginkgo biloba* met bepaalde geneesmiddelen kan resulteren in heviger/meer bijwerkingen en/of verandering in plasmawaarde en biobeschikbaarheid van het betreffende geneesmiddel.
- De beschikbare gegevens over mogelijke interacties tussen *Ginkgo biloba* en geneesmiddelen hebben met name betrekking op geneesmiddelen die hun werking op de bloedstolling hebben. Evenals de casestudies met betrekking tot *Ginkgo biloba* alléén hebben de meeste casestudies over gelijktijdige inname van *Ginkgo biloba* en geneesmiddelen ook betrekking op het optreden van bloedingen, welke zijn waargenomen na inname van 80 tot 160 mg/dag *Ginkgo biloba* gedurende 1 week tot 2,5 jaar in combinatie met onder andere ibuprofen, aspirine, paracetamol en warfarine.
- Ouderen zijn een belangrijke doelgroep voor het gebruik van *Ginkgo biloba*-preparaten. Gezien de mogelijke interactie tussen *Ginkgo biloba* en aspirine, is het vermeldenswaardig dat tegenwoordig ongeveer 80% van de 65-plussers in Nederland dagelijks aspirine slikt (RIVM adviesrapport, 2005).
- Het gebruik van *Ginkgo biloba* gaat veelal tezamen met traditionele medicatie, waarbij artsen meestal niet op de hoogte zijn van het gebruik van kruidenpreparaten door hun patiënten.
- Hoewel er geen studies zijn die een duidelijk bewijs leveren voor het gebruik van *Ginkgo biloba* en het optreden van bloedingen, wordt door de WHO gewaarschuwd voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van *Ginkgo biloba* en geneesmiddelen die hun werking hebben op de bloedstolling. Eveneens wordt aangeraden een week vóór een diagnostische handeling en enige weken vóór (en ook ná) een operatieve ingreep de inname van *Ginkgo biloba* te stoppen in verband met het mogelijk optreden van bloedingen.
- De beschikbare gegevens laten het vaststellen van een veilige grens voor *Ginkgo biloba* niet toe.

Samenvattend zijn de belangrijkste conclusies met betrekking tot de toxiciteit van Ginkgo biloba:

- In de openbare literatuur betreffende toxiciteit van *Ginkgo biloba* ontbreekt vaak een specificatie van het gebruikte *Ginkgo biloba*-preparaat; het is veelal onduidelijk of het gebruikte preparaat gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract betreft of niet. Het gehalte aan terpenen, flavonoïden en ginkgolzuren in deze studies is derhalve veelal onbekend.
- In verband met immunotoxische, cytotoxische, carcinogene en genotoxische eigenschappen van ginkgolzuren is het gehalte ginkgolzuren in gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract gelimiteerd tot 5 ppm. Indien in een preparaat *Ginkgo biloba* niet aanwezig is als gestandaardiseerd extract, is een hoger gehalte ginkgolzuren niet uit te sluiten.
- Op basis van de beschikbare gegevens is het vaststellen van een veilige grens voor *Ginkgo biloba* niet mogelijk.
- *Ginkgo biloba* heeft een antagonistische werking op PAF, hetgeen effect kan hebben op bloedplaatjesaggregatie en bloedstolling. In diverse casestudies wordt melding gemaakt van het optreden van bloedingen gedurende inname van *Ginkgo biloba* bevattende preparaten bij de aanbevolen dagdosering, zowel na inname van *Ginkgo biloba* alléén, alsmede in combinatie met geneesmiddelen die hun werking hebben op bloedstolling/plaatjesaggregatie (onder andere aspirine, ibuprofen, warfarine). Gelijktijdige inname van *Ginkgo biloba* bevattende preparaten met dergelijke geneesmiddelen is derhalve niet gewenst.

4 Praktisch onderzoek aan door de VWA ingezonden kruidenpreparaten

4.1 Overzicht indicaties en declaraties

Van 29 *Ginkgo biloba* bevattende kruidenpreparaten, waarvan de monsters zijn aangeleverd door de VWA, zijn de gehalten flavonoïden en terpenen bepaald ter controle van de gehalten zoals die op de verpakking zijn gedeclareerd. De VWA heeft de producten in augustus en september 2005 bemonsterd. Het grootste gedeelte is nog tot medio 2008 of langer houdbaar.

In Bijlage 5 zijn de indicaties weergegeven, zoals die op het etiket staan vermeld. De meeste producten claimen dat het preparaat een gunstige invloed heeft op het geheugen en de concentratie en dat het de bloedsomloop bevordert. Daarnaast claimen drie producten ook een gunstige invloed op de luchtwegen en claimt één product alleen de positieve werking op de gewrichten. Bij vier producten is geen indicatie vermeld.

In Bijlage 6 zijn de declaraties weergegeven, zoals die op het etiket staan vermeld. Bij zestien producten is deze declaratie volledig: zowel de concentratie van het *Ginkgo biloba*-extract als ook de hoeveelheid per doseereenheid is vermeld. Bij dertien producten is de declaratie onduidelijk: ofwel is alleen de sterkte van het extract of alleen de hoeveelheid per doseereenheid vermeld.

4.2 Onderzoek op het gehalte aan actieve bestanddelen

Methoden

Het gehalte terpenen is bepaald middels een HPLC (High Pressure Liquid Chromatography)-methode die gebaseerd is op de methode van Mesbah en medewerkers (2005), waarbij de UV-detectie is vervangen door een RI (Refractive Index)-detector, omdat met de UV-detectie te veel storende pieken werden waargenomen.

Het gehalte flavonoïden is bepaald middels HPLC conform de methode van Mesbah en medewerkers (2005). Aan de monstervoorbewerking is echter een hydrolysestap toegevoegd omdat de flavonoïden zonder deze hydrolysestap niet werden teruggevonden. Dit bleek een omissie in de methodebeschrijving van het artikel.

Ter controle zijn zowel een referentie van het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extract als het geregistreerde product Tavonin[®] (RVG 18753, order 8410) meegenomen bij het onderzoek. De gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extractreferentie bevat volgens het analysecertificaat 6,23% terpenen en 24,94% flavonoïden. Onderzoek toonde een gehalte van 6,54% terpenen aan (105% van de gedeclareerde hoeveelheid).

Het gehalte flavonoïden is door een misverstand helaas niet bepaald.

Voor de gehalte-eisen van de terpenen en flavonoïden in de *Ginkgo biloba*-preparaten is de REFPA-richtlijn (Regeling Eisen Farmaceutische Preparaten) aangehouden. Hierbij dient het gehalte van de actieve bestanddelen in de producten te voldoen aan 90-110% van de gedeclareerde hoeveelheid.

De producten zijn niet onderzocht op het gehalte van de toxische ginkgolzuren, omdat is aangenomen dat deze zuren in de extracten die in deze producten zijn verwerkt gelimiteerd zijn tot

maximaal 5 ppm en derhalve de te verwachten concentratie in de producten verwaarloosbaar klein zal zijn.

Resultaten

Voor slechts 2 van de 29 onderzochte producten bleek het gehalte aan terpenen binnen de eis 90-110% van de declaratie te liggen. Voor het gehalte aan flavonoïden bleken 7 van de 29 producten te voldoen. Slechts voor 1 kruidenpreparaat en het als geneesmiddel geregistreerde product bleken zowel het gehalte aan terpenen als het gehalte aan flavonoïden aan die eis te voldoen. Zie het overzicht in Bijlage 7a.

Voor 13 producten (order 7967, 7969, 7970, 7973, 7974, 7976, 7979, 7980, 7982, 7984, 7985, 7986, 7993) is de declaratie onduidelijk omdat de hoeveelheid actieve bestanddelen per doseereenheid niet is vermeld (ofwel doordat de hoeveelheid of de sterkte van het verwerkte extract ontbrak), zodat de declaratie terpenen en flavonoïden niet kon worden berekend.

In één product (order 7993) werden geen terpenen aangetroffen, wel flavonoïden.

4.3 Gebruik van gestandaardiseerd extract?

Om na te gaan of er ook daadwerkelijk een 24%-gestandaardiseerd extract in de producten is verwerkt, is de verhouding van het gehalte aan bilobalide ten opzichte van het totaalgehalte aan terpenen bepaald. Volgens de literatuur (ESCOP-monografie) ligt de hoeveelheid bilobalide in een gestandaardiseerd *Ginkgo biloba* 24%-extract tussen de 39-59% van het totaalgehalte aan terpenen. In de referentie van het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extract is de hoeveelheid bilobalide ten opzichte van het totaal gehalte terpenen volgens het analysecertificaat 50% en na analytisch onderzoek bepaald op 47%, waarmee het voldoet aan de ESCOP-norm. Het geregistreerde product Tavonin[®] (order 8410) gaf een gehalte van 43% bilobalide ten opzichte van het totaal gehalte terpenen en voldoet hiermee ook aan de ESCOP-norm.

In Tabel 1 is de verhouding bilobalide ten opzichte van het totaalgehalte terpenen weergegeven voor de 29 onderzochte *Ginkgo biloba*-producten.

Tabel 1: Verhouding bilobalide ten opzichte van het totaalgehalte aan terpenen.

Order	gehalte bilobalide (mg/doseereenheid)	gehalte terpenen (mg/doseereenheid)	% bilobalide Eis: 39-59%
7966	2,32	10,14	23
7967	0,63	2,76	23
7968	0,19	4,53	4
7969	0,18	0,86	21
7970	0,18	1,31	14
7971	0,43	1,39	31
7972	1,93	5,9	33
7973	0,19	0,33	58
7974	0,17	0,3	57
7975	0,8	3,48	23
7976	0,1	0,46	22
7977	0,52	3,25	16
7978	1,16	6,23	19
7979	0,75	3	25
7980	0,06	0,09	67
7981	0,21	1,75	12
7982	0,11	0,28	39
7983	1,04	4,38	24
7984	0,38	1,95	19
7985	0,02	0,07	29
7986	0,29	0,77	38
7987	1,31	5,28	25
7988	0,47	1,12	42
7989	0,54	4,81	11
7990	0,32	3,96	8
7991	1,41	4,95	28
7992	0,34	2,67	13
7993	n,a,	n,a,	?
7994	0,9	3,31	27
8410	0,94	2,17	43

n.a.: niet aangetroffen.

?: kan door het ontbreken van gegevens niet worden berekend.

Hoewel het gehalte terpenen van twee producten (order 7966 en 7975) aan de gestelde eis (90-110%) voldoet wordt op basis van de te lage waarde van verhouding bilobalide/terpenen getwijfeld aan het feit of in deze producten wel een gestandaardiseerd *Ginkgo biloba* 24%-extract is verwerkt.

Voor vier producten (order 7973, 7974, 7982, 7988) voldoet de verhouding bilobalide/terpenen aan de gegevens van de literatuur. Echter in geen van deze producten voldeed het gehalte terpenen en aan de gedeclareerde hoeveelheid, of is dit door het ontbreken van nadere gegevens niet na te gaan.

Uit het bovenstaande kan geconcludeerd worden dat geen van de onderzochte producten het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extract in de gedeclareerde hoeveelheid bevat. Aangezien de onderbouwing van de claims gebaseerd is op de aanwezigheid van het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extract kan op basis van de bovenstaande resultaten getwijfeld worden of de onderzochte producten wel voldoende werkzaam zullen zijn.

Alleen voor het geregistreerde product Tavonin[®] kan met zekerheid worden gesteld dat hierin het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extract (EGb 761) is verwerkt. Naast het feit dat de resultaten uit Bijlage 7 en Tabel 1 de aanwezigheid van een *Ginkgo biloba* 24%-extract bevestigen is ook in het registratiedossier van Tavonin[®] bij de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling vastgelegd dat het product het gestandaardiseerde extract EGb 761 bevat.

Op basis van de op het etiket aanbevolen dagdosering en de gevonden gehalten aan terpenen en flavonoïden is berekend of daarmee voor beide componenten een dosering kan worden bereikt die voldoet aan de doseringsranges voor terpenen en flavonoïden voor gestandaardiseerd extract, zie Bijlage 7b. Voor 7 van de 29 producten lijkt dat inderdaad het geval te zijn (JA). Daar kunnen nog 4 producten aan worden toegevoegd omdat dit voor die producten ook bij de maximaal voorgeschreven dosering wordt bereikt (JA (max)). Voor 2 producten kan door het ontbreken van gegevens geen duidelijke uitspraak worden gedaan (JA/NEE). Voor 16 producten wordt echter geen dosering bereikt die voldoet aan de doseringsranges voor terpenen en flavonoïden voor gestandaardiseerd extract (NEE).

Voor het als geneesmiddel geregistreerde product Tavonin[®] wordt eveneens voor zowel de terpenen als flavonoïden een dosering bereikt die voldoen aan de doseringsranges voor gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract.

4.4 Conclusie analyses

Samenvattend zijn de belangrijkste conclusies met betrekking tot de analyse van een 29-tal Ginkgo biloba bevattende kruidenpreparaten:

- Indien wordt gesteld dat kruidenpreparaten (evenals farmaceutische preparaten) dienen te voldoen aan de eis dat zij een hoeveelheid actieve bestanddelen dienen te bevatten die overeenkomt met 90-110% van de vermelde declaratie, dan kan uit dit onderzoek worden geconcludeerd dat slechts 1 van de 29 onderzochte *Ginkgo biloba*-kruidenpreparaten aan deze eis voldoet wanneer er van uitgegaan is dat beide actieve bestanddelen voor de beoogde werking noodzakelijk zijn. Vijftien producten voldoen niet aan deze declaratie-eis en van de overige 13 producten is de declaratie onduidelijk en kan daarover geen uitspraak worden gedaan.
- In slechts 4 preparaten werd een verhouding terpenen/bilobalide waargenomen die overeenkomt met het gestandaardiseerde product. Hoewel deze preparaten niet aan de declaratie voldoen kan niet met zekerheid gesteld worden dat deze 4 producten het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract niet zouden bevatten. Voor de overige 25 producten is echter duidelijk dat deze producten het gestandaardiseerde extract niet bevatten.
- Alleen voor het geregistreerde geneesmiddel Tavonin[®] kan met zekerheid worden gesteld dat een gestandaardiseerd *Ginkgo biloba* 24%-extract in het product is verwerkt.
- De bepaalde gehalten liepen voor terpenen uiteen van 27 tot 358% en voor flavonoiden van 86 tot 418% ten opzichte van de gedeclareerde hoeveelheid.

5 Eindconclusies en aanbevelingen

5.1 Eindconclusies

- In de openbare wetenschappelijke literatuur over *Ginkgo biloba* is er onvoldoende bewijs voor het voeren van de drie besproken gezondheidsclaims (verbeterde bloedsomloop, ouderdomsverschijnselen en cognitie/geheugen). Met name omdat er weinig studies beschikbaar zijn met gezonde proefpersonen, welke nodig zijn voor de claimonderbouwing (er werden voornamelijk patiëntenstudies uitgevoerd).
- Er is derhalve geen werkzame dosering aan te geven.
- Als er al bewijs voor werkzaamheid zou zijn, dan zou dat alleen gestandaardiseerd extract betreffen en kan géén uitspraak worden gedaan over preparaten die dit gestandaardiseerd extract niet bevatten. Ook in de bestaande monografiën over *Ginkgo biloba* wordt uitdrukkelijk vermeld dat de beschrijvingen daarin alléén van toepassing zijn op gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract (EGb 761, LI 1370).
- Analyse van de gehalten terpenen en flavonoïden in een 29-tal *Ginkgo biloba* bevattende preparaten toonde aan dat 25 van deze preparaten niet het gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract bevatten.
- Van de onderzochte preparaten kwam het gehalte aan terpenen en flavonoïden niet overeen met de gedeclareerde hoeveelheden, respectievelijk bij 27 en 22 van de 29 onderzochte producten.
- Dus, indien er al een werkzame dosering zou zijn aan te geven, dan wordt die bij 18 van de 29 onderzochte producten niet gehaald of juist overschreden.
- Aangezien de onderbouwing van de claims gebaseerd is op de aanwezigheid van het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba* 24%-extract kan op basis van de bovenstaande resultaten getwijfeld worden aan de werkzaamheid van de onderzochte producten. Alleen bij registratie van onderhavige producten, waarbij de samenstelling eenduidig vastgelegd is in een productdossier en de kwaliteit van de bestanddelen, met name het werkzame bestanddeel (gestandaardiseerde extract) volledig gekarakteriseerd is, kan de eventuele werkzaamheid worden gegarandeerd.
- Op basis van de beschikbare gegevens valt geen veilige grens voor gestandaardiseerd *Ginkgo biloba*-extract af te leiden.
- *Ginkgo biloba* heeft een antagonistische werking op PAF waardoor effecten kunnen optreden op bloedplaatjesaggregatie en bloedstolling. In diverse casestudies wordt melding gemaakt van het optreden van bloedingen gedurende inname van *Ginkgo biloba* bevattende preparaten (veelal zonder nadere specificatie) bij de aanbevolen dagdosering, zowel na inname van *Ginkgo biloba* alléén, alsmede in combinatie met geneesmiddelen die hun werking hebben op bloedstolling/plaatjesaggregatie (onder andere aspirine, ibuprofen, warfarine).
- Indien *Ginkgo biloba*-preparaten niet het gestandaardiseerde extract bevatten, is niet uit te sluiten dat deze preparaten een hoger gehalte aan ginkgolzuren bevatten dan de maximaal toegestane 5 ppm in gestandaardiseerde extract, hetgeen risicovol is gezien immunotoxische, cytotoxische, carcinogene en genotoxische eigenschappen van ginkgolzuren.

Kortom: in de literatuur is onvoldoende bewijs gevonden die de drie claims, bij de aanbevolen doseringen en gedeclareerde hoeveelheden, onderbouwen.

5.2 Aanbevelingen

- De resultaten beschreven in dit adviesrapport tonen aan dat voor beoordeling van een gezondheidsclaim op kruidenpreparaten naast de wetenschappelijke onderbouwing van gevoerde claims voor kruidenpreparaten een multidisciplinaire aanpak noodzakelijk is: analyse van actieve componenten van in de handel zijnde preparaten (bevatten mogelijk geen gestandaardiseerd extract) en toxicologische risicobeoordeling (toxiciteit bij aanbevolen dagdosering) zijn noodzakelijk voor een volledige beoordeling van de claimonderbouwing.
- Voor het beoordelen van een gezondheidsclaim, met name met betrekking tot de eindpunten en de markers, is in sommige gevallen zeer specifieke expertise vereist. Voor het beoordelen van dergelijke specifieke onderdelen is het aan te bevelen om experts met kennis van deze specifieke eindpunten en markers te benaderen.
- Er is behoefte aan duidelijkheid over hoe de juiste proefpersonen te selecteren voor studies ter onderbouwing van gezondheidsclaims. Hierbij is met name meer informatie nodig over de mate waarin een vrijwilliger gezond moet zijn (Sta je een lichte mate van een lichamelijk ongemak/klacht toe?)
- Het is aan te raden om zowel de doelgroep als de eventuele risicogroepen voor het gebruik van een kruidenpreparaat te vermelden op het etiket.

Referenties

- Abebe W (2002) Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. *J Clin Pharm Ther* 27, 391-401.
- Aggett PJ et al. (2005) PASSCLAIM: consensus on criteria. *Eur J Nutr* 44 Suppl 1, i5-30.
- Ahlemeyer B, Selke D, Schaper C, Klumpp S, Krieglstein J (2001) Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type-2C. *Eur J Pharmacol* 430, 1-7.
- Aschanden C (2001) Herbs for health, but how safe are they? *Bull WHO* 79, 691-692 ([http://www.who.int/bulletin/archives/79\(7\)691.pdf](http://www.who.int/bulletin/archives/79(7)691.pdf), juni 2006).
- Baron-Ruppert G, Luepke NP (2001) Evidence for toxic effects of alkylphenols from Ginkgo biloba in the hen's egg test (HET). *Phytomedicine* 8, 133-138.
- Benjamin J, Muir T, Briggs K, Pentland B (2001) A case of cerebral haemorrhage – can Ginkgo biloba be implicated? *Postgrad Med J* 77, 112-113.
- Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL (2005) Spontaneous bleeding associated with ginkgo biloba: a case report and systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 20, 657-661.
- Birks J, Grimley EV, Van Dongen M (2002) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD003120.
- Birks J, Grimley Evans J (2007) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*;CD003120.
- Blumenthal M *et al.* (1998) *The Complete German Commission E Monographs - Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. American Botanical Council, Austin.
- Boelsma E, Lamers RJ, Hendriks HF, van Nesselrooij JH, Roza L (2004) Evidence of the regulatory effect of Ginkgo biloba extract on skin blood flow and study of its effects on urinary metabolites in healthy humans. *Planta Med* 70, 1052-7.
- Burns NR, Bryan J, Nettelbeck T (2006) Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults. *Hum Psychopharmacol* 21, 27-37.
- Canter P, Ernst E (2007) Ginkgo biloba is not a smart drug: an updated systematic review of randomised clinical trials testing the nootropic effects of G. biloba extracts in healthy people. *Hum Psychopharmacol* 22, 265-78.
- Canter PH, Ernst E (2002) Ginkgo biloba: a smart drug? A systematic review of controlled trials of the cognitive effects of ginkgo biloba extracts in healthy people. *Psychopharmacol Bull* 36, 108-23.
- Carlson JJ et al. (2007) Safety and efficacy of a ginkgo biloba-containing dietary supplement on cognitive function, quality of life, and platelet function in healthy, cognitively intact older adults. *J Am Diet Assoc* 107, 422-32.
- CBG (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen) (2000) Tavonin[®]. IB: Samenvatting van de kenmerken van het product.
- Chiu EA, Lane AT, Kimball AB (2002) Diffuse morbilliform eruption after consumption of ginkgo biloba supplement. *J Am Acad Dermatol* 46, 145-146.
- Chung KF, McCusker M, Page CP, Dent G, Guinot Ph, Barnes PJ (1987) Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *The Lancet* 1, 248-251.
- Cianfrocca C, Pelliccia F, Auriti A, Santini M (2002) Ginkgo biloba-induced frequent ventricular arrhythmia. *Ital Heart J* 3(11), 689-691.
- Ciocon JO, Ciocon DG, Galindo DJ (2004) Botanicals can affect surgical outcomes and follow-up. *Geriatrics* 59, 20-24.
- Cupp MJ (1999) Herbal remedies: Adverse effects and drug interaction. *Am Fam Physician* 59, 1239-1245 (<http://www.aafp.org/afp/990301ap/1239.html>, juni 2006).
- Dasgupta A (2003) Review of abnormal laboratory test results and toxic effects due to use of herbal medicines. *Am J Clin Pathol* 120, 127-137.
- De Smet PAGM (2002) Herbal remedies. *N Engl J Med* 347, 2046-2056.

- DeFeudis FV, Drieu K (2000) Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets* 1, 25-58.
- DeKosky ST et al. (2006) The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials* 27, 238-53.
- Diamond BJ, Shiflett SC, Feiwei N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, Schoenberger NE (2000) Ginkgo biloba extract: Mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil* 81, 668-678.
- Drieu K, DeFeudis FV (2000) In vivo studies of the pharmacological and biochemical activities of Ginkgo biloba extract (EGb 761) and its constituents. In: Van Beek TA, (ed) *Ginkgo biloba. Medicinal and aromatic plants vol 12*. Amsterdam: Harwood Academic, p303-329.
- EFSA (2007). Scientific and technical guidance for the preparation and presentation of the application for authorisation of a health claim – Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *The EFSA Journal* 530, 1-44.
- EMA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Veterinary Medicines Evaluation Unit) (1999) Ginkgo biloba summary report. EMA/MRL/668/99-FINAL. (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/066899en.pdf>), juni 2006.
- ESCOP monographs (2003) *The scientific foundation for Herbal Medicinal Products*, second edition .
- Evans V (2000) Herbs and the brain Friend or Foe? The effects of ginkgo and garlic on warfarin use. *J Neurosci Nurs* 32, 229-232.
- Farah MH, Edwards R, Lindquist M, Leon C, Shaw D (2000) International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 9, 105-112.
- FDA Center for Food Safety and Applied Nutrition (2005) Effects of strength of science disclaimers on the communication impacts of health claims. Working paper no.1, september 2005.
- Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L (2001) Ginkgo biloba: A case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg* 67, 33-35.
- Firezuoli F, Gori L, Crupi A, Neri D (2004) Flavonoids: risks or therapeutic opportunities? (article in Italian). *Recenti Prog Med* 95, 345-351.
- Fong KCS, Kinnear PE (2003) Retrobulbar haemorrhage associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Postgrad Med J* 79, 531-532.
- Galduroz JC, Antunes HK, Santos RF (2007) Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: A study of the effects of extract of *Allium sativum* and Ginkgo biloba. *Phytomedicine* 14, 447-51.
- Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, et al. (2000) Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 679-683.
- Gutendorf B, Regan J, Westendorf J (2001) Induction of DNA strand breaks and tumor promotion in primary rat hepatocytes by ginkgolonic acids. *Soc Toxicol (SOT)* 60 (annual meeting), 288.
- Hauser D, Gayowski T, Singh N (2002) Bleeding complications precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation. *Transpl Int* 15, 377-379.
- Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL (2000) Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health-Sys Pharm* 57, 1221-1230.
- Hecker H, Johannisson R, Koch E, Siegers C-P (2002) In vitro evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from Ginkgo biloba L. *Toxicology* 177, 167-177
- Herbalgram The Journal of the American Botanical Council (2000) Ginkgo biloba leaf extract. <http://www.herbalgram.org/iherb/expandedcommissione/he040.asp>, juni 2006
- Horsch S, Walther C (2004) 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* 42, 63-72.

- Howlett J, Shortt C (2004) PASSCLAIM--report of the second plenary meeting: review of a wider set of interim criteria for the scientific substantiation of health claims. *Eur J Nutr* 43 Suppl 2, II174-II183.
- Izzo AA, Ernst E (2001) Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 61, 2163-2175.
- Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA (2000) The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 151, 416-23.
- Kim YS, Pyo MK, Park KM, Park PH, Hahn BS, Wu SJ, Yun-Choi HS (1998) Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and Ginkgo biloba Ext (EGb 761). *Thromb Res* 91, 33-38.
- Kleijnen J, Knipschild P (1992) Ginkgo biloba. *The Lancet* 340, 1136-1139.
- Koch E, Jaggy H, Chatterjee SS (2000) Evidence for immunotoxic effects of crude Ginkgo biloba L. leaf extracts using the popliteal lymph node assay in the mouse. *Int J Immunopharmacol* 22, 229-236.
- Le Bars PL et al. (1997) A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 278, 1327-32.
- Lee H, Birks J (2005) Ginkgo biloba for cognitive improvement in healthy individuals (Protocol). *The Cochrane Library* 4, 1-4.
- Luo Y (2006) Alzheimer's disease, the nematode *Caenorhabditis elegans*, and ginkgo biloba leaf extract. *Life Sci* 78, 2066-72.
- Martena MJ (2004) Dossiercontrole kruidenpreparaten. Inspecties door de vakgroep Bijzondere eet- en drinkwaren naar de aanwezigheid en kwaliteit van dossiers ter onderbouwing van gezondheidsclaims bij kruidenpreparaten. VWA/KvW, regio Zuid.
- Mattes RD, Pawlik MK (2004) Effects of Ginkgo biloba on alertness and chemosensory function in healthy adults. *Hum Psychopharmacol* 19, 81-90.
- Mehlsen J, Drabaek H, Wiinberg N, Winther K (2002) Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Funct Imaging* 22, 375-8.
- Meisel C, Johne A, Roots I (2003) Fatal intracerebral mass bleeding associated with ginkgo biloba and ibuprofen (Letter to the editor). *Atherosclerosis* 167, 367.
- Mesbah MK, et al. (2005) HPLC-determination of certain flavonoids and terpene lactones in selected Ginkgo biloba L. phytopharmaceuticals, *Elsevier, Il Farmaco* 60, 583 -590.
- Mix JA, Crews WD Jr (2002) A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 17, 267-77.
- Moher D, Pham B, Aulsebrook M, Saenz A, Hood S, Barber GG (2000) Pharmacological management of intermittent claudication: a meta-analysis of randomised trials. *Drugs* 59, 1057-70.
- Moreau JP, Eck CR, McCabe J, Skinner S (1986) Absorption, distribution et élimination de l'extrait marqué de feuilles de Ginkgo biloba chez le rat (Absorption, distribution and elimination of radiolabelled Ginkgo biloba leaves extract in the rat). *Presse Méd* 15, 1458-1461.
- Mossabeh R, Kraft D, Valenta R (2001) Evaluation of the allergenic potential of Ginkgo biloba extracts. *Wien Klin Wochenschr* 113/15-16, 580-587.
- Nathan P (2000) Can the cognitive enhancing effects of ginkgo biloba be explained by its pharmacology? *Med Hypotheses* 55, 491-3.
- Nathan PJ, Harrison BJ, Bartholomew C (2003) Ginkgo and memory. *JAMA* 289(5): 546.
- NTP (2005a) Executive summary Ginkgo. <http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=03DB2137-0101-B86C-31907EDD3363AA02>, juni 2006
- NTP (2005b) Ginkgo (Toxicological effects). (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=03DEC8F2-9993-F0BE-329B1F7DE3968390>, juni 2006).
- NTP (2006) Ginkgo biloba Extract. (<http://ntp.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=07147A76-BDDF-1362-3F2A444D51DE02C2>, juni 2006).

- Official Journal of the European Union (2006) Conceptverordening inzake voedings- en gezondheidsclaims. Common Position (EC) No 3/2006.
(website: <http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/site/en/oj/2006/ce080/ce08020060404en00430066.pdf>, juni 2006).
- Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA (1998) The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 55, 1409-15.
- Persson J, Bringlov E, Nilsson LG, Nyberg L (2004) The memory-enhancing effects of Ginseng and Ginkgo biloba in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 172, 430-4.
- Peters H, Kieser M, Holscher U (1998) Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication--a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *Vasa* 27, 106-10.
- Pittler MH, Ernst E (2000) Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: A meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 108, 276-281.
- Pittler MH, Ernst E (2005) Complementary therapies for peripheral arterial disease: systematic review. *Atherosclerosis* 181, 1-7.
- Ponto LL, Schultz SK (2003) Ginkgo biloba extract: review of CNS effects. *Ann Clin Psychiatry* 15, 109-19.
- Pronk MEJ (2005) Functionele voedingsmiddelen en voedingssupplementen: inventarisatie van wetgeving en richtlijnen ten aanzien van claims en veiligheid. Bilthoven, RIVM Report 350610001.
- Rai J (2004) Adverse interactions between low-dose aspirin / warfarin and garlic / ginseng / ginkgo biloba. *Indian Heart J* 56, 176 (<http://www.indianheartjournal.com>, 10-01-2006, juni 2006).
- Richardson DP et al. (2003) PASSCLAIM - Synthesis and review of existing processes. *Eur J Nutr* 42 Suppl 1, I96-111.
- Rigney U, Kimber S, Hindmarch I (1999) The effects of acute doses of standardized Ginkgo biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 13, 408-15.
- RIVM (2005) Pelgrom SMGJ. Advies inzake kruidenpreparaten die synephrine bevatten, danwel synephrine gecombineerd met cafeïne en/of wilgenbast. Adviesrapport 09684A00.
- Rosenblatt M, Mindel J (1997) Spontaneous hyphema associated with ingestion of Ginkgo biloba extract. *N Engl J Med* 336(15), 1108
- Rowin J, Lewis SL (1996) Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurology* 46, 1775-1776.
- Rowlands JC, Hoadley JE (2006) FDA perspectives on health claims for food labels. *Toxicology* 221, 35-43.
- Ryu SD, Chung WG (2003) Induction of the procarcinogen-activating CYP1A2 by a herbal dietary supplement in rats and humans. *Food Chem Toxicol* 41, 861-866.
- Santos RF, Galduroz JC, Barbieri A, Castiglioni ML, Ytaya LY, Bueno OF (2003) Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. *Pharmacopsychiatry* 36, 127-33.
- Schneider C, Bord C, Misse P, Arnaud B, Schmitt-Bernard CF (2002) Spontaneous hypheme caused by Ginkgo biloba extract (article in French). *J Fr Ophtalmol* 25, 731-732.
- Sierpina VS, Wollschlaeger B, Blumenthal M (2003) Ginkgo biloba. *Am Fam Physician* 68, 923-926.
- Skinner CM, Rangasami J (2002) Preoperative use of herbal medicines: a patient survey. *Br J Anaesth* 89, 792-795.
- Sloley BD, Urlichuk LJ, Morley P, Durkin J, Shan JJ, Pang PK, Coutts RT (2000) Identification of kaempferol as a monoamine oxidase inhibitor and potential Neuroprotectant in extracts of Ginkgo biloba leaves. *J Pharm Pharmacol* 52, 451-459.
- Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R (2002) Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 288, 835-40.
- The Commission E Monographs (1994) Ginkgo biloba leaf extract. Published July 19, 1994 (http://www.herbalgram.org/youngliving/commissione/Monographs/Monograph_0183.h)

- [tml](#), juni 2006).
- Vale S (1998) Subarachnoid haemorrhage associated with ginkgo biloba. *The Lancet* 352, 36.
- Van Kleef E, van Trijp HC, Luning P (2005) Functional foods: health claim-food product compatibility and the impact of health claim framing on consumer evaluation. *Appetite* 44, 299-308.
- Verhagen H, Buijsse B, Jansen E, Bueno de Mesquita B (2006) The State of Antioxidant Affairs. *Nutrition Today* 41 (6), 244-250.
- Verhagen H, Tuijelaars S, Pijls L (2005) Wetenschappelijke onderbouwing van gezondheidsclaims op voedingsmiddelen. *Voeding Nu* nummer 7/8, 15-17.
- Westenhoefer J et al. (2004) PASSCLAIM--mental state and performance. *Eur J Nutr* 43 Suppl 2, II85-II117.
- WHO (1999) Folium Ginkgo. WHO monographs on selected medicinal plants – Vol 1. pp154-167 (<http://whqlibdoc.who.int/publications/1999/9241545178.pdf>, juni 2006).
- WHO (2002) Herbal medicinal products in the European Union. *WHO Drug Information* 16, 115-118 (<http://www.who.int/druginformation>, juni 2006).
- WHO (2003) WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, WHO.
- WHO (2004) Natural health products and drug interactions. *WHO Drug Information* 18, 120-121 (<http://www.who.int/druginformation>, juni 2006).
- Williams P (2005) Consumer understanding and use of health claims for foods. *Nutr Rev* 63, 256-64.
- Yagmur E, Piatkowski A, Groger A, Pallua N, Gressner AM, Kiefer P (2005) Bleeding complication under Ginkgo biloba medication (Letters and Correspondence). *Am J Hematol* 79, 343-344.
- Yoshioka M, Ohnishi N, koishi T, Obata Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Tagagi K, Takara K, Ohkuni T, Yokoyama T, Kuroda K (2004b) Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. IV. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nifedipine in healthy volunteers. *Biol Pharm Bull* 27, 2006-2009.
- Yoshioka M, Ohnishi N, Sone N, Egami S, Takara K, Yokoyama T, Kuroda K (2004a) Studies on interactions between functional foods or dietary supplements and medicines. III. Effects of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. *Biol Pharm Bull* 27, 2042-2045.

Bijlage 1. Europese verordening (Nr. 1924/2006) inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen

Voor de onderbouwing van claims zijn de onderstaande artikelen uit de Europese verordening (2006) relevant. De EFSA zal bij de beoordeling van dossiers deze criteria verder moeten uitwerken.

Voorstel voor een verordening (2006) inzake voedings- en gezondheidsclaims.

Artikel 5, lid 1:

1. Voedings- en gezondheidsclaims mogen alleen worden gebruikt als aan de volgende voorwaarden is voldaan:

- a) de aanwezigheid, de afwezigheid of de verlaagde hoeveelheid in een levensmiddel of levensmiddelen categorie van een nutriënt of andere stof waarvoor de claim wordt gedaan, heeft een bewezen heilzaam nutritioneel of fysiologisch effect, dat is vastgesteld aan de hand van algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs;
- b) de nutriënt of de andere stof waarvoor de claim wordt gedaan:
 - i) is in het eindproduct aanwezig in een significante hoeveelheid zoals omschreven in de communautaire wetgeving of, indien er ter zake geen voorschriften bestaan, in een hoeveelheid die volgens algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs het geclaimde nutritionele of fysiologische effect bewerkstelligt, dan wel
 - ii) is afwezig, of is aanwezig in een verlaagde hoeveelheid die volgens algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs het geclaimde nutritionele of fysiologische effect bewerkstelligt;
- c) indien van toepassing, de nutriënt of andere stof waarvoor de claim wordt gedaan, is aanwezig in een vorm die door het lichaam kan worden gebruikt;
- d) de hoeveelheid van het product die de consument, naar redelijkerwijs kan worden aangenomen, tot zich zal nemen, levert een significante hoeveelheid nutriënt of andere stof waarvoor de claim wordt gedaan, zoals omschreven in de communautaire wetgeving of, indien er terzake geen voorschriften bestaan, een significante hoeveelheid die volgens algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs het geclaimde nutritionele of fysiologische effect bewerkstelligt;
- e) de specifieke voorwaarden van hoofdstuk III, respectievelijk hoofdstuk IV, worden nageleefd.

Artikel 6:

1. Voedings- en gezondheidsclaims zijn gebaseerd op en onderbouwd door algemeen aanvaard wetenschappelijk bewijs.
2. Een exploitant van een levensmiddelenbedrijf die gebruik maakt van een voedings- of gezondheidsclaim, dient dit te rechtvaardigen.
3. De bevoegde autoriteiten van de lidstaten kunnen een exploitant van een levensmiddelenbedrijf of een persoon die een product in de handel brengt, verzoeken alle relevante elementen en gegevens te verstrekken waaruit blijkt dat aan deze verordening wordt voldaan.

Artikel 15, lid 3:

De aanvraag bevat het volgende:

- a) naam en adres van de aanvrager;
- b) de nutriënt of andere stof, of het levensmiddel of de categorie levensmiddelen waarvoor de gezondheidsclaim wordt gedaan en de bijzondere eigenschappen ervan;
- c) een afschrift van de verrichte onderzoeken, met inbegrip van, voor zover beschikbaar,

onafhankelijke, collegiaal getoetste studies die met betrekking tot de gezondheidsclaim zijn verricht en alle andere gegevens aan de hand waarvan kan worden aangetoond dat de gezondheidsclaim aan de criteria van deze verordening voldoet;

d) voor zover nodig, een aanwijzing betreffende de informatie die door eigendomsrechten is beschermd, vergezeld van een verifieerbare staving;

e) een afschrift van andere wetenschappelijke studies die voor de gezondheidsclaim van belang zijn;

f) een voorstel voor de tekst van de gezondheidsclaim waarvoor een vergunning wordt aangevraagd, in voorkomend geval met inbegrip van specifieke voorwaarden voor het gebruik ervan;

g) een samenvatting van de aanvraag.

Artikel 15, lid 5

De Commissie stelt, in nauwe samenwerking met de Autoriteit, passende technische ondersteuning en instrumenten ter beschikking om de exploitanten van levensmiddelenbedrijven, met name MKB's, te assisteren bij de voorbereiding en indiening van de aanvraag voor een wetenschappelijke beoordeling.

Bijlage 2. Basiseisen aan een dossier ter onderbouwing van gezondheidsclaims bij kruidenpreparaten zoals voorgesteld door de VWA in het rapport ‘Dossiercontrole kruidenpreparaten’ (Martena, 2004)

Aangezien artikel 5 van het Kruidenbesluit en de toelichting hierop niet tot in de details aangeeft hoe voor gezondheidsclaims bij kruidenpreparaten een objectief onderbouwend dossier moet worden opgebouwd is het aan de VWA/Keuringsdienst van Waren om hieraan nadere invulling te geven. De ontwerpverordening COM(2003)424 stelt echter in meer detail eisen aan de onderbouwing van gezondheidsclaims bij voedingsmiddelen die hetzelfde doel nastreven en in dezelfde geest zijn opgesteld als artikel 5 van het Kruidenbesluit. Ervan uitgaande dat eisen over de opbouw van dossiers uit deze ontwerpverordening niet substantieel veranderen kunnen eisen geformuleerd worden waaraan een dossier minimaal moet voldoen om tot een gelijkwaardige interpretatie van artikel 5 te komen. Door de invulling van artikel 5 in de praktijk al ten dele te harmoniseren met de ontwerpverordening kan de markt worden voorbereid op de nieuwe wetgeving zodat een overgang soepeler kan verlopen.

1. De naam en adres van de persoon die het kruidenpreparaat in de handel brengt.

2. Productomschrijving

Bij de omschrijving van het kruidenpreparaat moet de productnaam, de ingrediëntendeclaratie, de doseereenheid en het doseeradvies en, wanneer van toepassing, de gebruiksduur vermeld zijn. Tevens dient een afbeelding van het etiket zijn bijgesloten.

3. De gevoerde gezondheidsclaim

De geclaimde werking of eigenschap van het preparaat dient te worden vermeld. Tevens dient te worden aangegeven welk ingrediënt of ingrediënten verantwoordelijk zijn voor de geclaimde werking of eigenschappen.

4. Een verslag van algemeen aanvaarde wetenschappelijke gegevens met betrekking tot de claim

Hieronder vallen voor zover beschikbaar onafhankelijke collegiaal getoetste studies naar de werking van het kruid in relatie tot de hoeveelheid van het werkzame kruid of kruiden. Gegevens over de werkzaamheid verkregen door klinische studies geven een betere onderbouwing dan alleen onderzoek in proefdieren of zelfs in-vitro-onderzoek. Referenties moeten herleid kunnen worden naar betreffende passages in het verslag.

5. De hoeveelheid van het werkzame kruid of kruiden in het product en het te verwachten gebruik.

Of de geclaimde werking van het product kan worden bewerkstelligd hangt voor een groot deel af van de kwaliteit van de grondstoffen en het te verwachten gebruik. Uit analysegegevens moet blijken dat het werkzame kruid daadwerkelijk in de gedeclareerde hoeveelheid aanwezig is. Tevens moet zo mogelijk uit deze gegevens het gehalte van de actieve bestanddelen van het kruid blijken. Zo mogelijk dient het materiaal te voldoen aan de kwaliteitseisen voor dit kruid in de Europese Farmacopee.

6. Een conclusie over de geclaimde werkzaamheid op basis van punt 3,4 en 5

Uit het verslag moet blijken dat het kruid waarop de claim betrekking heeft in voldoende mate aanwezig is in het kruidenpreparaat en in voldoende zal worden ingenomen om de geclaimde werkzaamheid te kunnen bewerkstelligen.

7. Een samenvatting van het dossier

Bijlage 3. Sheets voor onderbouwing gezondheidsclaims Ginkgo

Effect 1: verbeterde bloedcirculatie

Gevonden studies: 4 studies betreffende de effecten in gezonde proefpersonen en 2 meta-analyses (van in totaal 17 studies) met betrekking tot een patiëntenpopulatie (patiënten met etalagebenen). Zie Bijlage 4 voor een nadere uitwerking van de studies.

PASSCLAIM criterium	gevonden informatie	conclusie
1 karakterisatie	1 studie met EGb 761, 2 studies met een extract gestandaardiseerd als EGb 761, 1 studie met onbekend extract	± ¹
2A representatieve studiegroep	3 studies met gezonde proefpersonen (met uitgebreid beschreven exclusiecriteria), 1 studie met niet nader gespecificeerde gezonde proefpersonen	+
2B geschikte controlegroep	het betreft gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies, studiegroep en controlegroep zijn vergelijkbaar	+
2C adequate tijdsduur	Tijdsduur van 3 weken, 6 weken, 180 dagen en 8 maanden bekeken, deze periode lijkt voldoende om een effect te vinden	+
2D achtergronddieet en lifestyle aspecten	geen informatie over achtergronddieet, twee studies geven een restrictie op mogelijk versturende geneesmiddelen, 1 studie heeft een alcohol en koffie restrictie, 1 studie geeft informatie over roken	-
2E hoeveelheid consistent met normaal gebruik	Dosering van 80 mg/dag (2*), 240 mg/dag en een onbekende hoeveelheid (uitgedrukt in mg werkzame stof) gebruikt. (normaal gebruik is 120-240 mg/dag) (ESCOP, 2002)	-
2F effect formulering	geen informatie	nvt
2G monitoring compliance	in 2 studies werd de compliance gecontroleerd, bij 2 studies wordt geen informatie gegeven	±
2H statistische power	geen informatie over power berekening	-
3 gebruik van markers	er worden markers gebruikt (zie 4+5)	
4 markers valide	verschillende aspecten worden bekeken: doorbloeding in de huid, viscositeit van het bloed, doorstroming in de onderarm. Deze lijken te gebruiken als marker voor doorbloeding.	+
5 biologische betekenis verandering variabele	niet beoordeeld; toelichting: specifieke expertise op dit gebied is noodzakelijk	?
6 afwegen van de data	erg weinig studies uitgevoerd in gezonde proefpersonen, studies zijn niet goed vergelijkbaar, want ze bekijken verschillende aspecten van doorbloeding.	-
additioneel bewijs		
mechanisme	met name ginkgolide B is werkzaam als PAF antagonist, dit leidt tot vermindering van de viscositeit van het bloed waardoor de doorstroming (perifere doorbloeding) mogelijk verbeterd	
patiëntenstudies	in patiënten met etalagebenen leidt het gebruik van <i>Ginkgo biloba</i> -extract (6-24 weken, 120-160 mg/dag) tot een statistisch significante verbetering in pijnvrije loopafstand van gemiddeld 34 meter. De klinische relevantie van dit effect staat soms ter discussie	
EINDOORDEEL	onvoldoende bewijs	

¹ + 'er wordt voldaan aan het criterium'; ± 'er wordt ten dele voldaan aan het criterium'; - 'er wordt niet voldaan aan het criterium'

Effect 2: ouderdomsverschijnselen

Gevonden studies: 7 gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde trials met gezonde oudere proefpersonen waarvan 1 on-going, 1 meta-analyse en 1 systematisch review met patiënten met cerebrale insufficiëntie, 2 meta-analyses met demeterende patiënten, 3 gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde trials met demeterende patiënten; zie Bijlage 4 voor een nadere uitwerking van de studies.

PASSCLAIM criterium	gevonden informatie	conclusie
1 karakterisatie	in alle studies wordt een gestandaardiseerd <i>Ginkgo biloba</i> -extract gebruikt, EGb 761	+ ¹
2A representatieve studiegroep	gezonde oudere proefpersonen zonder geheugenproblemen	+
2B geschikte controlegroep	het betreft gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies, studiegroep en controlegroep zijn vergelijkbaar	+
2C adequate tijdsduur	een behandeling van 4-6 weken lijkt noodzakelijk om een effect vast te stellen (Kleijnen en Knipschild, 1992), in de meeste studies wordt een langere periode bekeken; 1 studie bekijkt een acuut effect	+
2D achtergronddieet en lifestyle aspecten	enkele studies excluseren proefpersonen die bloedverdunners gebruiken of andere medicatie die mogelijk tot interactie leidt, 1 studie geeft instructie met betrekking tot cafeïne gebruik; geen informatie over overige lifestyle aspecten	-
2E hoeveelheid consistent met normaal gebruik	verschillende doseringen worden bekeken, maar de meest gebruikte dosering is 120-240 mg, wat consistent is met normaal gebruik	+
2F effect formulering	geen informatie	nvt
2G monitoring compliance	compliance wordt gemonitord in de studies	+
2H statistische power	in 3 studies wordt informatie gegeven over de powerberekening, in de andere niet	±
3 gebruik van markers	er worden markers gebruikt (zie 4+5)	
4 markers valide	geheugenverbetering in ouderen bekeken met behulp van geheugentesten, gevalideerde geheugentesten zoals beschreven in PASSCLAIM (Westenhofer et al., 2004) zijn gearceerd aangegeven in Bijlage 4	±
5 biologische betekenis verandering variabele	niet beoordeeld; toelichting: specifieke expertise op dit gebied is noodzakelijk	?
6 afwegen van de data	tegenstrijdige resultaten voor de effecten op het geheugen bij ouderen	-
additioneel bewijs		
mechanisme	een combinatie van PAF-antagonisme, vrije radicaalvang en modulatie van het cholinerge systeem	
patiëntenstudies	<i>Ginkgo biloba</i> -extract lijkt effectief voor de behandeling van cerebrale insufficiëntie, dosering 112-160 mg/dag, minimaal 4-6 weken. De gevonden resultaten in patiënten zijn klinisch relevant. Voor patiënten met dementie of Alzheimer worden gemengde resultaten gevonden, zowel positief als negatief.	
EINDOORDEEL	onvoldoende bewijs	

¹ + 'er wordt voldaan aan het criterium'; ± 'er wordt ten dele voldaan aan het criterium'; - 'er wordt niet voldaan aan het criterium'

Effect 3: geheugen en cognitie

Gevonden studies: 1 review, 8 dubbel-blinde gerandomiseerde gecontroleerde studies, 1 cohort studie, zie Bijlage 4 voor een nadere uitwerking van de studies.

PASSCLAIM criterium	gevonden informatie	conclusie
1 karakterisatie	in alle studies worden bekende gestandaardiseerde extracten gebruikt, behalve in de cohortstudie	+ ¹
2A representatieve studiegroep	gezonde proefpersonen in verschillende leeftijdscategorieën, exclusiecriteria worden in de studies beschreven	+
2B geschikte controlegroep	het betreft gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies, studiegroep en controlegroep zijn vergelijkbaar	+
2C adequate tijdsduur	grote verschillen in de bekeken tijdsduur, variërend van 1 dag tot 12 weken in de trials tot meer dan 5 maanden in de cohortstudie, maar de bekeken tijdsduur is afhankelijk van het effect wat men wil bekijken (acuut of langdurig)	±
2D achtergronddieet en lifestyle aspecten	geen informatie over achtergronddieet, medicatiegebruik en roken is soms, maar niet altijd, exclusiecriteria, enkele studies noteren overig supplementgebruik	-
2E hoeveelheid consistent met normaal gebruik	meest gebruikte dosering is 120 mg/dag, in sommige studies worden ook hogere doseringen bekeken. Doseringen komen overeen met normaal gebruik	+
2F effect formulering	geen informatie	nvt
2G monitoring compliance	niet in alle studies wordt de compliance bijgehouden	-
2H statistische power	geen informatie over power berekening	-
3 gebruik van markers	er worden markers gebruikt (zie 4+5)	
4 markers valide	voor het bekijken van geheugenverbetering worden verschillende geheugentesten gebruikt, gevalideerde geheugentesten zoals beschreven in PASSCLAIM (Westenhofer et al., 2004) zijn gearceerd aangegeven in Bijlage 4	±
5 biologische betekenis verandering variabele	niet beoordeeld; toelichting: specifieke expertise op dit gebied is noodzakelijk	?
6 afwegen van de data	tegenstrijdige resultaten, verschillende testen gebruikt, onbekende biologische betekenis	-
additioneel bewijs		
mechanisme	complexe werking, het geheel is nog onduidelijk, mogelijk dat de werking als PAF antagonist en de werkzaamheid als antioxidant van invloed is	
patiëntenstudies	geen	
EINDOORDEEL	onvoldoende bewijs	

¹ + 'er wordt voldaan aan het criterium'; ± 'er wordt ten dele voldaan aan het criterium'; - 'er wordt niet voldaan aan het criterium'

Bijlage 4: Tabel met literatuur betreffende claimonderbouwing *Ginkgo biloba*

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
<i>1 blood circulation: studies in healthy volunteers</i>					
Blood viscosity	{Galduroz et al., 2007}	dried extract of <i>Ginkgo biloba</i> (EGb761), 80 mg/day	randomised, placebo-controlled study, 180 days	80 male volunteers (half aged 18-60, half aged 61-75), 60 men randomised: 19 placebo-group, 25 ginkgo group, 16 <i>A. savitum</i> group. No exclusion criteria mentioned.	no information on background diet, no information on compliance, no information on randomization
skin blood flow	{Boelsma Lamers, et al., 2004}	3*80 mg/d EGb761 (Tavonin®), 3 weeks	randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study, 3 weeks with a 2 week wash out period	27 Caucasian non-smoking subjects (10 male, 17 female), aged 55-74 y. excl criteria: metabolic or endocrine disease, history of medical or surgical events (eg CVD, skin diseases, hypertension), anticoagulant therapy and/or chronic use of vasoactive agents	use of dietary supplements not allowed, no alcohol on evening before test day and on test day, no coffee on test day; compliance was checked (98%)

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
cognitive performance and blood viscosity	{Santos et al., 2003}	dried <i>Ginkgo biloba</i> extract, 80 mg/day: 24% flavonoïde, 6.1% terpenoïde, 2.7% bilobalide, 1.7% ginkgolide A, 0.9% ginkgolide B, and 0.8% ginkgolide C	double-blind, random (except for matching on education years), placebo-controlled, independent group design, 8 months	48 male volunteers, non-demented, aged 60-70y, with cognitive abilities within normal range, with complaints of mild loss of memory. Excl: psychiatric or neurological disorders, history of drug addiction or heavy alcohol drinking, on medication or drugs that might interfere with neurological testing.	patient compliance was controlled by a number of control procedures, restriction of drugs and medication that might interfere with testing.
forearm haemodynamics	{Mehlsen et al., 2002}	<i>Ginkgo biloba</i> extract (Gibidyl Forte), containing 9.6 mg ginkgoflavonglycoside, 2.4 mg terpenlactones per tablet, 3 times a day for 6 weeks	randomized, double-blinded placebo-controlled, cross-over design	16 healthy subjects, median age 32y (21-47). excl criteria: history of neurological, cardiovascular, pulmonary, gastrointestinal, hepatic, renal disease, hypertensive	no information
<i>patient studies</i>					
peripheral arterial occlusive disease (PAOD)	{Horsch and Walther, 2004}	EGb761; daily dose: 120 mg (5 studies) or 160 mg (4 studies); study period: 1*6wks, 1*3 months, 6*6months	meta-analysis; 9 clinical trials, randomized, double-blind, placebo-controlled. total 619 patients	patients with the indication peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in stage II according to Fontaine	no information

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
			criteria: randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies, oral application form of EGb761, assessment of pain-free walking distance.		
intermittent claudication	{Pittler and Ernst, 2000}	<i>Ginkgo biloba</i> extract, 3*EGb761, other studies GB extract not further specified daily dose: 5*120 mg; 3*160 mg study period: 1*6 wks, 1*12 weeks, 6*24 weeks	meta-analysis, 8 studies. Inclusion criteria: randomized, double-blind, placebo controlled, no combination with other medications or remedies, assess walking distance, no language restrictions. Methodologic quality assessed by scoring system.	patients with intermittent claudication (n=415), categorized according to the Fontaine criteria	no information
<i>2 symptoms of old age: studies in healthy volunteers</i>					
Cognitive function in healthy older adults	{Carlson et al., 2007}	160 mg <i>Ginkgo biloba</i> , a composition within standard ranges used in EGb761; placebo looked identical	randomized, double-blind, placebo-controlled trial, 4 months	N=90 (46 placebo, 44 ginkgo), men and women aged 65-85. Inclusion criteria: absence of dementia and depression;	participants advised to maintain habitual diet and exercise behaviors; compliance monitored

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
				Exclusion criteria: history of bleeding disorders, tobacco use, unstable disease states, use of aspirin, NSAID, warfarin, psychoactive medications, alcohol consumption >2/day, fish consumption > 3/week; use of contraindicated supplements had to be stopped for 3 or more weeks	
mild cognitive impairment; ongoing trial, baseline data	{DeKosky et al., 2006}	EGb761, 120 mg twice daily	5-year randomized double-blind placebo-controlled trial	normal elderly or those with mild cognitive impairment; n=3072 exclusion: dementia at baseline; neurological or neurodegenerative disease, higher risk of dementia (eg Parkinson), treatment with cognitive enhancers, AD medication, anticoagulants; bleeding disorders, thrombocytopenia	restriction on vitamin E intake
cognitive	{Burns et al.,	Ginkgoforte 120 mg/day (3*40 mg):	12-week double-blind, fixed-	study 1: healthy older adults	background diet: no blood-

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
abilities in healthy adults	2006}	containing per tablet 40 mg <i>Ginkgo biloba</i> extract, standardised to contain 10.7 mg flavonglycosides (24%) and 2.7 mg ginkgolides (6%), 12 weeks	dose, placebo-controlled, parallel groups design.	(55-79 y, males and females) n=93; study 2: healthy young adults (18-43 y) n=104 (all males) excl criteria: cardiovascular medication, known cardiovascular condition, anti-coagulantia, dietary supplements with blood-thinning effect (e.g. fish oil), medication that affect mental performance or mood, injury that might impair performance on test, e.g. stroke	thinning supplements. regarding compliance: contacted at a weekly basis to monitor for side effects and to encourage compliance, unused capsules returned to laboratory, compliance (>75% of capsules used) was 100% in study 1, 4 non-compliant in study 2
mental functioning, healthy volunteers	{Cieza et al., 2003}	EGb761 240 mg, 2*120	4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, monocentric study	66 healthy volunteers, 50-65y, without age-associated cognitive impairment excl: concomitant medication, with exception of menopausal hormone-replacement therapy	intake of concomitant medications known to affect cognitive function not permitted; compliance monitored
cognitive effects in healthy older adults	{Mix and Crews, 2002}	<i>Ginkgo biloba</i> extract EGb761, 180 mg/day or placebo	placebo-controlled, double-blind, randomized trial, 6 weeks	n=262, men and women, no memory impairment, >60y, MMSE ≥ 26 excl: history of dementia or significant neurocognitive	treatment with anticoagulant or psychotropic medications exclusion criteria; compliance assessed via pill counts

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
				impairment, active or clinically sign cardiovascular, neurological, pulmonary, endocrine, renal, hepatic, gastrointestinal, hematological or oncological diseases, uncontrolled hypertension, learning disabilities, psychiatric or substance abuse disorder, history of bleeding disorder, hemorrhagic stroke, treatment with anticoagulant or psychotropic medications. Ginkgo use before study terminated 28 days for start.	
acute nootropic effects	{Nathan et al., 2002}	<i>Ginkgo biloba</i> 120 mg, 3*40mg (Ginkgoforte, 10.7 mg ginkgo flavonglycosides, 2.7 mg ginkgolides and bilobalide)	repeated measures, double-blind, placebo-controlled design, 7 day washout period	healthy older subjects, n=11 50-70y exclusion: history of dementia, psychiatric disorders or neurological diseases; history of bleeding disorders, gastrointestinal disorders; use of anticoagulants, anti-depressants, anti-psychotics, anxiolytics, ACE inhibitors,	instructed not to consume caffeine containing food or drinks on testing days, eat 2 pieces of toast before testing

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
				anti-Parkinsons medication or cognitive enhancing drugs or hebs; smoking.	
learning and memory in healthy elderly	{Solomon et al., 2002}	<i>Ginkgo biloba</i> extract 40 mg, 3 times a day. (Ginkgoba, EGb761)	6-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial, parallel-group study	healthy elderly volunteers, 60-82 years old, n=219 (111 ginkgo, 108 placebo), mini-mental state examination scale (MMSE) > 26. excl criteria: history of psychiatric or neurologic disorder, life-threatening illness in last 5 years, psychoactive medication use last 60 days.	no information on background diet; compliance evaluated by telephone twice, exclusion of 6 doses were missed in a 2-week period or did not take 3 consecutive doses; envelopes returned
<i>patient studies</i>					
dementia and age-associated memory impairment	{Van Dongen et al., 2003}	<i>Ginkgo biloba</i> special extract EGb761: 160 mg/day ('usual dose') or 240 mg/day ('high dose')	24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial; after 12-weeks second randomization.	elderly patients (>50 yr) with dementia (Alzheimer disease or vascular dementia) or age-associated memory impairment (AAMI), impaired cognitive functioning, objectively or subjectively, in absence of dementia – criteria available- n=214 ; mean age: 82.5 yr excl: severe depression, IQ<80, serious comorbidity,	use of antipsychotic drugs, antiparkinson medication, neuroleptics, antidepressants, cholinergic therapy and vasoactive drugs in exclusion criteria; compliance monitored by pill counting

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
				sources of interference, impermissible cointerventions (e.g. antipsychotic drugs, cholinergic therapy)	
cognitive decline / dementia	{Birks et al., 2002}	All but 1 study * used a <i>Ginkgo biloba</i> preparation based on the standard extract (=24 mg flavone glycosides, 6 mg ginkgolides/100 mg); daily dose: 80-600 mg/day (usually < 200).	meta-analysis 33 included studies: unconfounded, randomized, double-blind controlled; duration 3-52 weeks (majority 12 weeks)	people with acquired cognitive impairment, including dementia, of any degree of severity. excl: other serious illnesses, other mental illnesses, illness that can cause the memory problems; many excluded people with a history of abuse of alcohol, drugs or medication. Most, but not all studies excluded patients on vasoactive drugs, antipsychotics, neuroleptics, cholinergics, antidepressants	no information
Dementia (Alzheimer's, vascular or mixed) or age-associated memory impairment	{Van Dongen et al., 2000}	160 or 240 mg <i>Ginkgo biloba</i> extract per day (EGb761)	24-week randomized double-blind placebo-controlled study n=214. Efficacy, dose-dependence and durability evaluated at 12 and 24 weeks. After 12 weeks, <i>Ginkgo biloba</i> users randomized to either continue	older persons, >50 yrs, with dementia (either Alzheimer's dementia or vascular dementia, mild to moderate degree) or age-related memory impairment (AAMI), n=214, mean age 83.9y excl criteria:	drugs with claimed nootropic action (eg antipsychotic drugs, antiparkinson medication, neuroleptics, cholinergic therapy, antidepressants, vasoactive drugs) not permitted; compliance measured

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
			<i>Ginkgo biloba</i> or go to placebo.	severe depression, inadequate level of premorbid intelligence (IQ>80), serious comorbidity (in particular pathological conditions considered either nontreatable underlying causes of dementia and cognitive disorders or sources of interference with trial, like tumors), co-interventions, drugs with debilitating influence on psychological or cognitive functioning and drugs with a claimed nootropic action	
Alzheimer disease	{Oken et al., 1998}	EGb761 and Tanakan [®] daily dose: 120-240 mg study duration: 12-24-26 weeks	meta-analysis of 4 studies inclusion criteria: sufficiently characterized patients with diagnosis of Alzheimer Disease; clearly stated study exclusion criteria for depression, other neurologic disease, central nervous system-active medications; use of standardized <i>Ginkgo</i>	patients with a diagnosis of Alzheimer disease, by criteria; N= 424 (212 <i>Ginkgo biloba</i> group, 212 placebo group)	use of central nervous system-active medications excluded

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
			<i>biloba</i> extract; randomized placebo-controlled, double-blind study design; at least 1 objective assessment of cognitive function as outcome measure; sufficient statistical information		
Alzheimer and multi-infarct dementia	{Le Bars et al., 1997} (= included in meta-analysis Birks)	EGb761 120 mg/d (3*40 mg): with a 14-day single-blind placebo run-in period. study duration: 52 weeks	52-week randomized double-blind placebo-controlled parallel-group multicenter trial	mildly to severely demented outpatients with Alzheimer disease or multi-infarct dementia, diagnosed according criteria, without other significant medical conditions, aged 45+ (mean age 69), n=202	no information; compliance monitored by pill counts
cerebral insufficiency	{Hopfenmuller, 1994}	mostly used of 150 mg/day <i>Ginkgo biloba</i> extract (LI1370)	meta-analysis 8 placebo-controlled, randomized double-blind studies (out of 11). Studies were comparable with regard to diagnoses, inclusion and exclusion criteria and methodology	elderly patients (21-63 yr to 55-80yr); with cerebral insufficiency; in- and exclusion criteria comparable	no information

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
cerebral insufficiency	{Kleijnen and Knipschild, 1992}	EGb 761 (24% ginkgo-flavone glycosides, 6% terpenoids); LI 1370 (25% ginkgo-flavone glycosides, 6% terpenoids). <i>There may be differences in composition of preparations depending on manufacturing process used.</i> In most trials, 120-160 mg/day, divided in 3 doses, was used; 6 weeks to 12 months.	systematic review 8 randomized double-blind, placebo-controlled human studies (out of 40), investigating the utility of <i>Ginkgo biloba</i> for 'cerebral insufficiency'	people aged 50+, indication and duration of symptoms specified if known	no information
Activities of Daily living and mood	{Cockle et al., 2000}	standardized special extract, LI1370, 120 mg/day, 4 months	4-month trial, no randomization, not blind, no placebo	free living older volunteers, n=5028, mean age 68.9 years (on GB extract n=1000) excl: anti-coagulants, anti-depressants	no information, compliance not monitored
Activities of Daily living and mood	{Trick et al., 2004}	LI1370: continuation of study Cockle et al 2000: 120 mg/day, 6 month follow-up	6 month trial (follow-up postal survey), no randomization, not blind, no placebo: subjects selected their own treatment option !!: 4 groups: <i>Ginkgo biloba</i> 10 months, <i>Ginkgo biloba</i> 4 months, <i>Ginkgo biloba</i> 6	free living, older volunteers, n=1570 (of 5028 in Cockle et al 2000)	no information; compliance not monitored

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
			months, no <i>Ginkgo biloba</i>		
3 memory improvement in healthy, younger subjects					
cognitive abilities in healthy adults	{Burns et al., 2006}	Ginkgoforte 120 mg/day (3*40 mg): containing per tablet 40 mg <i>Ginkgo biloba</i> extract, standardised to contain 10.7 mg flavonglycosides (24%) and 2.7 mg ginkgolides (6%), 12 weeks	12-week double-blind, fixed-dose, placebo-controlled, parallel groups design	study 1: healthy older adults (55-79 y, males and females) n=93, study 2: healthy young adults (18-43 y) n=104 (all males) excl criteria: cardiovascular medication, known cardiovascular condition, anti-coagulantia, dietary supplements with blood-thinning effect (e.g. fish oil), medication that affect mental performance or mood, injury that might impair performance on test, e.g. stroke.	background diet: no blood-thinning supplements. regarding compliance: contacted at a weekly basis to monitor for side effects and to encourage compliance, unused capsules returned to laboratory, compliance (>75% of capsules used) was 100% in study 1, 4 non-compliant in study 2
Cognitive effects/ memory in healthy people	{Elsabagh et al., 2005}	120 mg <i>Ginkgo biloba</i> (<i>Ginkgo biloba</i> one-a-day tablets), extract LI 1370: 25% flavonoids, 6% total terpene lactones	placebo-controlled double-blind design; exp 1: 1 day (acute treatment), n=52 exp 2: 6 weeks (chronic treatment), n=40	university students, 18-26 y, n=92 excl criteria: use of psychoactive or anticoagulant medication, alcohol or drug dependence, pregnancy or lactation, use of <i>Ginkgo biloba</i> , ginseng or soya	psychoactive or anticoagulant medication, supplements excluded

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
				isoflavone supplements within a month	
long term memory	{Persson et al., 2004}	not specified, selection from a database, based on self-reported regular use of <i>Ginkgo biloba</i> over a period of up to 2 years	prospective cohort study, community-dwelling volunteers; control group 1 (not using suppl), control group 2 (suppl users)	healthy adult volunteers n=40 out of a database of 3500 adults (35-85y); reported currently using, and had been using <i>Ginkgo biloba</i> regularly during a longer period of time. n= 19 used GB > 2 years, mean intake of remaining was 5.3 months. excl: sensory handicaps, organic disease (fe dementia), mental retardation	no information
bioelectrical effects of <i>Ginkgo biloba</i>	{Kennedy et al., 2003}	single dose of GK501, 360 mg/day	double-blind placebo-controlled, balanced crossover exp, 7 day wash-out	healthy young volunteers (< 40y), mean age 26.6 y, 10 female, 5 male volunteers; in good health; excl criteria: illicit drug use, use of herbal or prescribed medication, smoking > 5 cigarettes a day	abstained from caffeine-containing products throughout each study day, abstained from alcohol from 12h prior to testing day; compliance monitored (intern study)
cognition and mood	{Hartley et al., 2003}	<i>Ginkgo biloba</i> 120 mg/day, Ginkgo One-A-Day tablets (LI1370)	double-blind placebo-controlled study, 7 days.	healthy, postmenopausal women, 53-65yr n=31 excl criteria: use or HRT in previous 12 months, smoking >20 cigarettes/ady, current	vitamin and mineral use: 10 in <i>Ginkgo biloba</i> group, 9 in placebo group; fish oil supplements 8 in each group

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
				illness, use of psychoactive medication	
cognitive function in healthy subjects	{Canter and Ernst, 2002}	standardized <i>Ginkgo biloba</i> extracts: EGb761 (24% flavonoid glyco, 6% terpene lactones) GK501 (24% flavo, 6% terpene) LI1370 (27% flavo, 7% terpene) <i>Ginkgo biloba</i> forte (24% flavo, 6% terpene) At different dose	review: of placebo-controlled double-blind trials: 9 trials, mainly short term (1-30 days). (lit search to nov 2001)	healthy subjects with no diagnosed relevant medical condition, mean age < 60 y, EXCLUDING subjects with age-related memory impairment or 'cerebral insufficiency'	no information
chronic administration	{Stough et al., 2001}	<i>Ginkgo biloba</i> (Blackmore's <i>Ginkgo biloba</i> Forte, EGb761, 2000 mg containing 120 mg of active ingredient); 24% flavone glycosides, 6% bilobalide	randomized double-blind placebo-controlled trial, 30 days	61 young healthy volunteers. Exclusion criteria: past history of head injury requiring hospitalization, intellectual developmental disability, past or current neurological or psychiatric illness, inability to speak or understand English, past or current history of substance abuse, current pregnancy, currently taking other putative cognitive enhancers, current use of any other medication.	currently taking other putative cognitive enhancers = exclusion; compliance monitored
memory	{Moulton et	LI1370, 120 mg/day	double-blind, placebo-	healthy male college students:	no information

Intermediary of health effect	reference: author/year of publication	specification <i>Ginkgo biloba</i> + dose (PASSCLAIM criteria 1+2E)	study design + duration (PASSCLAIM criterion 2)	study population (N, age group) (PASSCLAIM criteria 2A+2B)	information on background diet, matrix and compliance? (PASSCLAIM criteria 2D+2F+2G)
	al., 2001}		controlled design; 5 days	mean age 20.5 years n=30	
quality of memory	{Kennedy et al., 2000}	acute dose <i>Ginkgo biloba</i> 120, 240, 360 mg/d GK501: 24% flavone glycosides, 6% terpene lactones	placebo-controlled multi-dose, double-blind balanced crossover design, 1 day	undergraduate volunteers (n=20), 18 female, 2 male, in good health excl criteria: medication use, heavy smoking (>10/day)	abstained from caffeine-containing products and alcohol throughout each study day; compliance monitored (intern study)
short-term cognitive effects	{Rigney, et al., 1999}	four acute doses of <i>Ginkgo biloba</i> : 120- 150 – 240 - 300 mg <i>Ginkgo biloba</i> (LI1370), each treatment was taken for a period of 2 days, separated by a 5 day washout period	randomized, double-blind, placebo-controlled 5-way cross-over design; at study centre	asymptomatic volunteers, n=31, 30-59 years, good physical and mental health, no concomitant medication	advised to abstain from alcohol (compliance checked) and caffeinated products; subjects stayed at study centre during the day

Table (continued: part 2)

reference: author/year	Test methods (PASSCLAIM criteria 3+4)	Effect size (per dosing or time) (PASSCLAIM criteria 2H+5)	Remarks															
<i>1. blood circulation studies in healthy volunteers (insufficient evidence)</i>																		
{Galduroz et al., 2007}	blood viscosity measured using 'Wells-Brookfield Cone/Plate Viscometer' DV-I, with a shear rate of 250 s ⁻¹ , in EDTA blood	Blood viscosity in mPas: <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>Placebo</td> <td>EGB761</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>4.1±0.8</td> <td>4.3±0.5</td> </tr> <tr> <td>30 days</td> <td></td> <td>3.68±0.4</td> </tr> <tr> <td>180 days</td> <td>4.4±0.7</td> <td>3.5±0.4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>p=0.23</td> <td>p<0.0001</td> </tr> </table> EGB761 group: sign change baseline-30 days + 30 days-90 days; no sign change 90 days-180 days		Placebo	EGB761	Baseline	4.1±0.8	4.3±0.5	30 days		3.68±0.4	180 days	4.4±0.7	3.5±0.4		p=0.23	p<0.0001	<u>Conclusion authors:</u> EGB761 can lead to a higher reduction in blood viscosity compared to placebo, which could help their effects on cognition and circulation diseases. Further studies should investigate whether the reduction in fact has a beneficial effect. <u>Comment by assessor RIVM:</u> No detailed information on study group available.
	Placebo	EGB761																
Baseline	4.1±0.8	4.3±0.5																
30 days		3.68±0.4																
180 days	4.4±0.7	3.5±0.4																
	p=0.23	p<0.0001																
{Boelsma et al., 2004}	Skin blood flow: assessed on forefoot with laser Doppler flowmeter after 3 weeks. Metabolic fingerprinting: changes in urinary metabolites measured.	blood flow after 3 weeks: <table style="margin-left: 40px;"> <tr> <td></td> <td>placebo</td> <td>EGB761</td> </tr> <tr> <td>baseline</td> <td>10.4±6.7</td> <td>7.1±4.4</td> </tr> <tr> <td>p<0.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>peak</td> <td>29.1±18.9</td> <td>20.9±16.8</td> </tr> <tr> <td>p<0.01</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> subjects with highest resting blood flow demonstrated a decrease after treatment, subjects with average blood flow no change, subjects with lowest resting blood flow slight increase after treatment.		placebo	EGB761	baseline	10.4±6.7	7.1±4.4	p<0.01			peak	29.1±18.9	20.9±16.8	p<0.01			<u>Conclusion authors:</u> mean decrease of skin blood flow with <i>Ginkgo biloba</i> use. The data suggest that EGB761 exerts dilatory or constrictive effects on blood vessels probably according to the physiological / pathological condition. Effects of GB on skin blood flow in healthy humans may be either inhibitory or enhancing which may be related to individual metabolism; healthy subjects under normal conditions are functioning close to optimum conditions, so less or not influenced by improvement.
	placebo	EGB761																
baseline	10.4±6.7	7.1±4.4																
p<0.01																		
peak	29.1±18.9	20.9±16.8																
p<0.01																		

<p>{Santos et al., 2003}</p>	<p>SPECT blood viscosity determined with a rotational viscosimeter neuropsychological assessment (before and at 8 months)</p>	<p>SPECT: significant differences between the groups in medial-temporal area, area 1 basal ganglia, area 2 basal ganglia; sign increase of cerebral perfusion in left hemisphere areas. blood viscosity</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>baseline</td> <td>8 months</td> <td></td> </tr> <tr> <td>placebo</td> <td>4.1±0.8</td> <td>4.8±0.7</td> <td>p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>ginkgo</td> <td>4.6±0.6</td> <td>3.6±0.6</td> <td>p<0.0001</td> </tr> </table> <p>sign difference between the groups, p<0.0001</p>		baseline	8 months		placebo	4.1±0.8	4.8±0.7	p<0.0001	ginkgo	4.6±0.6	3.6±0.6	p<0.0001	<p><u>Conclusion authors:</u> significant reduction in blood viscosity and increased cerebral perfusion in several areas. Appears to be effective in the treatment of cognitive deficits in older people.</p>
	baseline	8 months													
placebo	4.1±0.8	4.8±0.7	p<0.0001												
ginkgo	4.6±0.6	3.6±0.6	p<0.0001												
<p>{Mehlsen et al., 2002}</p>	<p>measurements of systemic blood pressure and forearm haemodynamics: at time of inclusion, 3, 6, 9, 12 weeks. forearm blood flow measured by venous occlusion technique; forearm venous capacity: single measurement after venous occlusion</p>	<p>forearm blood flow: GB treatment vs placebo 3 weeks: 3.2 ml vs 2.2 ml p<0.05 6 weeks: 3.3 ml vs 2.8 ml p<0.05 forearm venous capacity: GB treatment vs placebo 3 weeks: 1.2 ml vs 0.8 ml p<0.05 6 weeks: 1 ml vs 0.8 ml n.s.</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> GB extract is able to dilate forearm blood vessels causing increments in regional blood flow without changing blood pressure levels in healthy subjects. Our study has confirmed the claimed vasodilating effect of GB extract on peripheral vessels preferentially on the arterial/arteriolar level. <u>Comment by assessor RIVM:</u> No difference made between subjects with high, average, low resting blood flow, Boelsma et al. (2004) have shown that this could influence the effect.</p>												
<p><i>patient studies</i></p>															
<p>{Horsch and Walther, 2004}</p>	<p>ratio of the walking distance between EGb761 and placebo</p>	<p>duration studies: 6 months, as required by guidelines (8); 3 months and 6 weeks (1): Pooled estimator of the ratio= 1.23 (1.16-1.31) improvement in pain-free walking distance 34 and 33 m; this equals an increase of at least 30% compared to man values at baseline,</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> this review confirms the efficacy of EGb761. It demonstrates statistical significance of the difference with respect to placebo and clinical relevance for the treatment of PAOD patients. <u>comment by assessor RIVM:</u> high variability</p>												

		results are clinically relevant according to study guidelines	between study designs, study conditions and centers within each study.
{Pittler and Ernst 2000}	pain-free walking distance: defined using devices that forced the patients to walk at a set speed.	Duration of studies: 6-24 weeks 7/8 trials: weighted mean differences that favored GB compared to placebo, 4/8 trials significant differences. Statistical pooling: significant difference in the increase in pain-free walking distance GB compared to placebo: weighted mean difference 34 meters (95% CI 26-43)	<u>Conclusion authors:</u> results suggest that <i>Ginkgo biloba</i> extract is superior to placebo in the symptomatic treatment of intermittent claudication. Overall effects seem modest, of uncertain clinical relevance, no final judgment on the efficacy of this treatment. <u>comment by assessor RIVM:</u> only one trial reported the randomization procedure that was used.
2. symptoms of old age: studies in healthy volunteers (insufficient evidence)			
{Carlson et al., 2007}	At monthly clinic visits: 6 standardized cognitive function tests (Benton Visual Retention, Controlled Oral Word Association, Judgment of Line Orientation, Modified Mini-Mental Status Examination, List Learning, Symbol Digit Modalities), SF-36 Quality of Life questionnaire, Platelet Function Analyzer-100, monitoring of side effects. FFQ: no significant differences.	87% completed the trial; n=36 placebo group, n=42 GB group. Cognitive function at baseline above average, 1 of 6 cognitive tests significant differences in favour of placebo. No significant differences in QoL, platelet function.	<u>Conclusion authors:</u> The findings do not support the use of GB for improving cognitive function or quality of life in cognitively intact, older, healthy adults. However, high baseline scores may have contributed to these null findings.
{DeKosky et al., 2006}	assessments repeated every 6 months primary outcome: incidence of all-cause dementia, secondary outcomes: rate of cognitive and functional decline, incidence of cardiovascular and cerebrovascular events, mortality	ongoing trial	
{Burns et al., 2006}	study 1: tests performed pre- and post-intervention (12 weeks)	study 1: withdrawal of 13 participants	<u>Conclusion authors:</u> our result suggests that intermediate-term storage and retrieval

	<p>cognitive abilities testing Woodcock-Johnson Psych-Educational Battery-Revised Spot-the-Word Self-Ordered Pointing</p> <p>chronometric testing 'odd-man-out' reaction time task (OMO) inspection time</p> <p>subjective well-being Profile of Mood States (POMS)</p>	<p>longer-term memory, assessed by associational learning tasks showed improvement with <i>Ginkgo biloba</i>: Long-term storage and retrieval (Glr), part of Woodcock, $d=0.52$, $p=0.04$ No stat sign difference on any other measure.</p>	<p>among elderly persons can be differentially improved by taking <i>Ginkgo biloba</i>. Positive results limited to a single cognitive measure, for the older participants only.</p> <p>Sample sizes were adequate for detecting medium-sized differential improvement of about half a standard deviation.</p>
{Cieza et al., 2003}	<p>primary and secondary outcome measures at baseline and day 28. primary outcomes: subjects' judgment of own mental health, general health, QoL on VAS scales</p> <p>secondary outcomes: stimulus representation (perception) Increment Treshold for Visual Stimuli (ITVS)</p> <p>information processing Digit connection test-G (DCT-G) Worl list test (WL)</p> <p>emotional evaluation profile of mood states (POMS) subjective intensity scale-mood (SIS-M) self-rating depression scale (SDS)</p> <p>action, reaction, volition and decision Finger tapping test-personal tempo (PT) Finger tapping test-speed (MT) Auditory choice reaction time (ART)</p> <p>activation/attention color word test (CWT) incidental learning test (ILT)</p>	<p>primary outcomes: self-estimated mental health and quality of life significant better in <i>Ginkgo biloba</i> group</p> <p>secondary outcomes: stimulus representation: no differences information processing: no differences emotional evaluation: no differences action/reaction: in favor of <i>Ginkgo biloba</i> in some aspects of ART, MT activation/attention: no differences temporal mechanism: in favor of <i>Ginkgo biloba</i> in some TR test</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> no effect on memory, perception, activation/attention and temporal organization, possibly due to short time period, low reliability of performed tests and the study group (enhancement in some mental functions can be clearly shown in cognitively impaired patients, but less in healthy volunteers). Positive effect on general mental health and quality of life of elderly people after a treatment of 4 weeks.</p>

	<p>subjective intensity scale-tiredness (SIS-T)</p> <p>temporal mechanism</p> <p>auditory order threshold test (AOT)</p> <p>temporal reproduction test (TR)</p> <p>sensorimotor synchronization test (SMS)</p>		
{Mix and Crews, 2002}	<p>objective, standardized neurophychological measures at start and end:</p> <p>Selective Reminding Test (SRT)</p> <p>Wechsler Adult Intelligence Scale-III Block Design and Digit Symbol Coding</p> <p>Wechsler Memory Scales (WMS)</p> <p>subjective Follow-up Self-Report Questionnaire</p>	<p>more improvement on SRT tasks (2 out of 9) compared to placebo</p> <p>sign. greater improvement on WMS compared to placebo (but also sign. difference on baseline !!)</p> <p>sign. more subjects rated themselves as improved</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> objective and subjective results provide evidence of the potential efficacy of EGb761 in enhancing certain neuropsychological/memory processes of cognitively intact older adults, 180 mg daily for 6 weeks.</p> <p>Large-scaled clinical trials are needed to examine the efficacy of EGb761 on the neuropsychological processes of younger, cognitively intact groups.</p> <p><u>comment by assessor RIVM:</u> No predefined primary and secondary endpoints, because of relative absence of previous clinical trials.</p>
{Nathan et al., 2002}	<p>testing pre- and 90 min post-drug administration (peak plasma levels):</p> <p>CDR computer test</p> <p>numeric working memory</p> <p>spatial working memory</p> <p>picture recognition</p> <p>simple reaction time</p> <p>choice reaction time</p> <p>AVLT (Rey auditory verbal learning task)</p>	<p>no acute effects of <i>Ginkgo biloba</i> on cognitive functioning</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> no acute nootropic effects of <i>Ginkgo biloba</i> in healthy older humans.</p> <p><u>comment by authors:</u></p> <p>No significant effects of 120 mg GB in healthy older subjects, but other studies find memory enhancing effects at higher doses (600 mg) or with more chronic administration.</p>
{Solomon et al., 2002}	<p>test of learning and memory:</p> <p>California Verbal Learning Test (CVLT),</p> <p>Logical Memory subscale of the Wechsler Memory</p>	<p>analysis of the modified intent-to treat population:</p> <p>88% completed study.</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> <i>Ginkgo biloba</i> did not enhance performance on standard neuropsychological tests of learning,</p>

	<p>Scale-Revised (WMS-R); Visual Reproduction subscale. Test of attention and concentration: Digit Symbol subscale of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), the Stroop test, the Digit Span (WMS-R); Mental Control (WMS-R). Test of expressive language: Controlled Category Fluency test; Boston Naming Test + Memory Questionnaire for participant + global evaluation for spouse (Caregiver Global Impression of Change rating scale).</p> <p>All tests (with exception of global evaluation) administered at beginning and end.</p>	<p>no significant differences between treatment groups on any outcome measure. Also no difference in the evaluation.</p> <p>In total, 14 different measures of cognition were evaluated in the study. Seven of the measures were better in the placebo group, 7 in the <i>Ginkgo biloba</i> group. None of the differences were statistically significant.</p>	<p>memory, naming and verbal fluency, or attention and concentration. No measurable benefit in cognitive function in elderly adults with intact cognitive function, when taken following the manufacturer's instructions.</p> <p><u>comments by letters</u> (JAMA, 2003): product is not tested, exact quantity of the active ingredients remains unknown; randomisation performed by lead investigator, tests conducted by pill providers, baseline differences for several of the tests are not discussed.</p> <p><u>comment in ESCOP</u>: use of non-matching placebos (different dosage forms) criticized.</p>
<i>patient studies</i>			
<p>{van Dongen et al., 2003}</p>	<p>outcomes measured after 4, 8, 12, 18, 24 weeks</p> <p>Memory and attention Syndrome Kurz Test (SKT, psychometric functioning);</p> <p>Clinical Global Impression of change (CGI-2, by nurse),</p> <p>activities of daily life Nuremberg Gerontopsychological Rating Scale for Activities of Daily Living (NAI-NAA, behavioral functioning)</p>	<p>intervention period: 24 weeks, n=123; 79 <i>Ginkgo biloba</i>, 44 placebo</p> <p><i>Ginkgo biloba</i> (both doses) vs placebo, mean change of scores: SKT: + 0.4 (-0.9-1.7) CGI-2: +0.1 (-0.3-0.4) NAI-NAA: -0.4 (-1.9-1.2)</p> <p>positive small difference in favor of <i>Ginkgo biloba</i>, but not statistically significant nor clinically meaningful for dementia subgroup nor AAMI subgroup</p>	<p><u>Conclusion authors</u>: the trial results do not support the view that <i>Ginkgo biloba</i> is beneficial for patients with dementia or age-associated memory impairment. comment by authors: AAMI and beginning dementia patients used, because it is assumed that relative mild stages of cognitive decline provide for the clearest manifestations of any effect. The negative results of this trial cannot fully neutralize the positive results of previous studies.</p>
<p>{Birks et al.,</p>	<p>- GCI scale by physician</p>	<p>CGI scale (dichotomized)</p>	<p><u>Conclusion authors</u>: overall there is</p>

2002}	<p>- cognition, change from baseline - ADL - mood and emotional function</p> <p>Doses below and above 200 mg/day and the different treatment times of < 12 weeks, 12 weeks, 24 weeks, 52 weeks, are analysed seperately</p>	<p>Benefits associated with <i>Ginkgo biloba</i> at Dose < 200 mg/d, duration < 12 weeks: OR 15.32 (5.90-39.80) p=<0.0001; and dose >200 mg/d, duration 24 weeks: OR 2.16 (1.11-4.20) p=0.02</p> <p>Cognition Benefit for <i>Ginkgo biloba</i> compared with placebo at 12 weeks (<200 mg and > 200 mg), 24 weeks (all doses), 52 weeks (<200 mg/day)</p> <p>ADL Benefit for <i>Ginkgo biloba</i> compared with placebo at <12 weeks (dose <200), 24 weeks (dose <200), 52 weeks (dose <200)</p> <p>mood and emotional function Benefit for <i>Ginkgo biloba</i> at <12 weeks, dose < 200 mg/d 12 weeks, dose < 200 mg/d 24 weeks, dose < 200 mg/d</p>	<p>promising evidence of improvement in cognition and function with <i>Ginkgo biloba</i>. However, 3 more modern trials show inconsistent results. There is need for more trials to confirm the efficacy</p> <p>* new preparation, Geriaforce, was used, ethanolic extract of <i>Ginkgo biloba</i> leaves (1:4), contains 0.20 mg/ml flavone glycosides, 0.34 mg/ml ginkgolides.</p>
{van Dongen et al., 2000}	<p>assessment of objective measures of cognitive performance, after 12 and 24 weeks: neuropsychological testing trail-making speed digit memory span verbal learning clinical assessment presence and severity of geriatric symptoms (SCAG),</p>	<p>intention-to-treat analysis: No beneficial effects on neuropsychological, psychopathological or behavioural outcomes for <i>Ginkgo biloba</i> group compared to placebo at t=24 weeks</p> <p>at t=12 weeks: 2 <i>Ginkgo biloba</i> groups (high and low dose) combined performed better at self-reported</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> <i>Ginkgo biloba</i> is not effective as a treatment for older people with mild to moderate dementia or age-associated memory impairment.</p> <p><u>comments by:</u> External validity of the study questioned, all kinds of memory loss were included, heterogeneous population.</p>

	depressive mood (GDS), self-perceived health and memory status behavioral assessment self-reported level of instrumental daily life activities	activities of daily life, but worse at self-perceived health status, compared to placebo	
{Oken et al., 1998}	Objective measures of cognitive function in Alzheimer Disease. SKT (syndrom-Kurztest), choice reaction time, ADAS-cog, 10 item battery (incl Benton Visual Retention Test, <u>digit symbol</u> , word list recall and reaction time), MMSE (mini-mental state examination), kendrick digit copying and object learning tasks, digit recall, classification task.	Overall significant effect size of 0.40, $p < 0.0001$. This modest effect size translated into a 3% difference in the ADAS-cog.	<u>Conclusion authors</u> : small but significant effect of 3 to 6-month treatment with 120-240 mg of <i>Ginkgo biloba</i> extract. The clinical significance of this effect size is less clear. Further research in the area will need to determine if there are functional improvements and to determine the best dosage. <u>comment by assessor RIVM</u> : Only 4 studies met inclusion criteria, out of 57. Almost all studies reported positive effects, majority for ‘cerebral insufficiency’, if this diagnosis was not further specified, article was not included.
{Le Bars, et al., 1997} (= included in meta-analysis Birks)	Primary outcome measures at baseline, 12, 26 and 52 weeks. cognitive impairment by Alzheimer’s Disease Assessment Scale- Cognitive subscale (ADAS-Cog) daily living and social behavior by Geriatric Evaluation by Relative’s Rating Instrument (GERRI) general psychopathology by Clinical Global Impression of Change (CGIC)	intent to treat analysis, EGb761 compared to placebo: ADAS-Cog 1.4 points better, $p=0.04$ improvement of at least 4-point: 27% EGb group compared to 14% placebo-group, $p=0.005$ GERRI score 0.14 points better, $p=0.004$	<u>Conclusion authors</u> : EGb761 is capable of stabilizing and improving the cognitive performance and the social functioning of demented patients for 6 months to 1 year. <u>comment by assessor RIVM</u> : only 137 patients completed the trial: 78 EGb group, 59 placebo-group. <u>comment by Van Dongen (2003)</u> : Modest improvement of the cognitive

		improvement 37% EGb group compared to 23% placebo-group, p=0.003 CGIC no significant difference	performance and the social functioning of the demented patients involved. No objective measures of cognitive performance, cognitive impairment measured.
{Hopfenmuller, 1994}	symptom improvement <i>Ginkgo biloba</i> compared to placebo. Symptoms among others: headache, tinnitus, concentration, dizziness, fear, bad memory, forgetfulness	For all analyzed single symptoms: sign differences, superior of <i>Ginkgo biloba</i> . Total of clinical symptoms: 7 studies confirmed effectiveness of <i>Ginkgo biloba</i> , 1 study inconclusive.	<u>Conclusion authors</u> : Therapeutical effectiveness of <i>Ginkgo biloba</i> regarding the clinical symptoms complex confirmed.
{Kleijnen and Knipschild, 1992}	different per study, a.o. symptoms, overall assessment doctor/patient, cognitive test battery, behavioural rating scale.	All but one trial (of 8 investigated) showed positive effects of <i>Ginkgo biloba</i> compared with placebo on the symptoms; significant improvements after 12 weeks / 3 months. Dose: 112-160 mg/day.	<u>Conclusion authors</u> : therapy is warranted for patients with mild to moderate cerebral insufficiency, but further studies are needed, with larger numbers of patients; treatment must be for 4-6 weeks before positive effects can be expected. Differences are large enough to be clinically relevant. Treatment must be for 4-6 weeks before positive effects can be expected. <u>comment by assessor RIVM</u> : only 8 out of 40 studies were well performed.
{Cockle et al., 2000}	B-ADL Scale (at baseline + 4 months); self-rating ADL scale; Line Analogue Ratings Scales of mood and sleep (months 1,2,3,4)	sign differences between <i>Ginkgo biloba</i> and control group on all scales at each time point (1,2,3,4 months)	<u>Conclusion authors</u> : GBE has beneficial effects on areas of functioning that have implications for quality of life in an older population. <u>comment by assessor RIVM</u> : subjects not randomized, no placebo, subjective questionnaires, compliance not measured.
{Trick et al.,	at the end of the 6 months follow-up period:	sign differences in mean overall LARS and SR-	<u>Conclusion authors</u> : sign differences

2004}	Line Analogue rating scale (LARS), self rating ADL scale	ADL score between the 3 treatment groups. Magnitude of improvement on all scales was related to overall duration of GBE supplementation	between the groups suggests that the extract had a demonstrable effect in improving mood and the self-assessed performance of the tasks of everyday living. <u>comment by assessor RIVM:</u> no placebo used; no baseline measurements; sequel to study mentioned above; subjects selected their own treatment option.
3. memory improvement in healthy, younger subjects (insufficient evidence)			
{Burns et al., 2006}	study 2: test performed pre- and post-intervention (12 weeks) cognitive abilities testing Concept-Formation Raven's Progressive Matrices Information Digit Span Picture Recognition Visual matching Digit Symbol Memory for Names Visual-Auditory learning PASAT Stroop Colour Word test chronometric testing 'odd-man-out' reaction time task (OMO) inspection time subjective well-being Profile of Mood States (POMS)	study 2: withdrawal of 21 participants. Digit symbol, small effect size $d=0.17$, $p<0.10$, enhanced performance in <i>Ginkgo biloba</i> group. No stat sign effects of <i>Ginkgo biloba</i> enhancement.	<u>Conclusion authors:</u> Positive results limited to a single cognitive measure, for the older participants only. Study 2 only males, because ethics committee didn't approve inclusion of females at child-bearing age in absence of any evidence of effects during pregnancy. No studies that are directly comparable in healthy young adults, others focused on acute effects of higher doses, or short term interventions. Sample sizes were adequate for detecting medium-sized differential improvement of about half a standard deviation.

<p>{Elsabagh et al., 2005}</p>	<p>exp 1: subjects tested after 4 h exp 2: subjects tested at baseline and 6 weeks</p> <p>National Adult Reading Test-Revised (NART-R), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Intra Dimensional/Extra Dimensional set shifting task (IDED), Stockings of Cambridge (SoC), Spatial working memory (SWM), pattern recognition memory (PRM), spatial recognition memory (SRM), word recall, picture recall, paced auditory serial addition task (PASAT)</p>	<p>exp 1: significantly improved performance on tests of sustained attention (PASAT) and PRM, no effects on SRM, SWM, IDED, SoC. exp 2: no sign effects on mood or any of the cognitive test</p> <p>comment: PASAT difference at baseline between groups in exp 2 is similar to the effect found in exp 1 !!</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> in line with literature, acute administration improved performance in tests of attention and memory; however, after 6 weeks no effects in young, healthy participants, suggesting that tolerance develops.</p>
<p>{Persson et al., 2004}</p>	<p>8 memory tasks: SPTB free recall of sentences encoded by enactment; VTB free recall of sentences encoded by verbal rehearsal; FLUA verbal fluency, FLUPB verbal fluency; SRB word comprehension; FACRN recognition of faces, CRSPT cued recall of sentences encoded by enactment; CRVT cued recall of words encoded by verbal rehearsal</p>	<p>No significant differences between <i>Ginkgo biloba</i> group and control group 1 or control group 2.</p> <p>Significant effect in the cued recall test of sentences for control group 2 compared to <i>Ginkgo biloba</i> group, in favor of control group ! No explanation for this result.</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> regular use of <i>Ginkgo biloba</i> during a long period of time does not enhance memory performance in healthy participants with intact cognitive functions. No well-controlled studies found supporting the claims for long-term effects on memory.</p> <p><u>comment by assessor RIVM:</u> unknown dose and frequency of use <i>Ginkgo biloba</i>. Authors assume that recommendations are followed.</p>
<p>{Kennedy et al., 2003}</p>	<p>participants assessed 4 h after consuming treatment: EEG recording</p>	<p>significant decreases in theta and beta wavebands, predominantly in frontal scalp areas; <i>Ginkgo biloba</i> not associated with modulation of evoked potentials.</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> study confirms that single dose of <i>Ginkgo biloba</i> exert effects on cerebral bioelectrical activity in healthy, young volunteers.</p>
<p>{Hartley et al., 2003}</p>	<p>cognitive testing at baseline and day 7 Episodic memory</p>	<p>Episodic memory: <i>Ginkgo biloba</i> group sign better in some, but not all parameters</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> One week of <i>Ginkgo biloba</i> treatment improved performance in</p>

	<p>Weschler Memory Scale-Revised: immediate and delayed paragraph recall Delayed Matching-to-Sample test Long-term episodic memory Frontal lobe function 2 tests selected from CANTAB Sustained attention PASAT Mood ratings VAS scales</p>	<p>Frontal lobe function: <i>Ginkgo biloba</i> group sign better, but not in test of planning. PASAT: <i>Ginkgo biloba</i> group sign better No differences in mood ratings.</p>	<p>three of the cognitive tasks. The benefits of <i>Ginkgo biloba</i> on memory and frontal lobe function are modest. Few <i>Ginkgo biloba</i> effect, at marginal levels of significance.</p>
{Canter and Ernst, 2002}	<p>objective and/or subjective outcome measures of cognitive function (excl studies which measure only neurophysiological parameters such as EEG). Different outcome measures, f.e. Sternberg, Critical Flicker Fusion, Choice Reaction Time, LARS, Image recognition, Image free-recall, CDR test battery, speed of attention, immediate word recall, Stroop test.</p>	<p>In the single-dose and medium-term studies stat sign positive effects are largely confined to one, or at most two tests from a larger battery of tests. All of these trials failed to report subjective effects of the extract. A positive subjective effect was reported only in the longest trial.</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> there is no sufficient evidence to advocate <i>Ginkgo biloba</i> for cognitive enhancement in healthy populations, the effects reported in these trials are few and inconsistent. Need for long-term trials with healthy subjects. The use of <i>Ginkgo biloba</i> as a ‘smart’ drug cannot be recommended on the basis of the evidence available to date.</p>
{Stough et al., 2001}	<p>well-validated neuropsychological tests at baseline and 30 days: Digit Symbol Substitution Test Speed of Comprehension Test Symbol Digit Modalities Test Digit Span Trail Making Test Rey Auditory Verbal Learning Test Inspection Time Cognometer Battery of Tests (simple RT and working memory)</p>	<p>significant changes of EGb761 compared to placebo for: Digit Span Backwards (p<0.05) Working Memory Speed (p<0.05) Rey Auditory Verbal Learning Test, delay list (p<0.01) These sign changes indicate significant EGb761 related improvements specifically in memory processes.</p>	<p><u>Conclusion authors:</u> EGb761 treatment improves memory processes, particularly working memory and memory consolidation. This improvement was clearly evident to participants throughout the trial, they subjectively noticed it. Further research is urgently required to substantiate these finding in healthy participants.</p>
{Moulton et	Sternberg memory scanning test	no significant differences on any tests between	<u>Conclusion authors:</u> largely ineffective in

al., 2001 }	vocabulary and digit span subtests WAIS-R Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised reading span test prose recall test	<i>Ginkgo biloba</i> en placebo, except for Sternberg Memory Scanning Test.	enhancing memory <u>comment by assessor RIVM</u> : no baseline measurements, in order to avoid practice effects; comparability of the two groups assumed
{Kennedy et al., 2000 }	CDR computerised assessment battery prior to dosing and at 1, 2.5, 4 and 6 hours after: word presentation, immediate word recall, picture presentation, simple reaction time, digit vigilance task, choice reaction time, spatial working memory, numeric working memory, word recall, delayed word recognition, delayed picture recognition, speed of attention, accuracy of attention, quality of memory, speed of memory.	Dose-dependent improvement of the speed of attention-factor at 2.5 and 6 hours: sign improvement for 240 and 360 mg. Quality of memory: convincing pattern, performance sign enhanced for dose 120 mg at 1 and 4 h; 240 mg: same trend toward sign. Also, a number of time- and dose-specific changes (both positive and negative) in performance of the other factors.	<u>Conclusion authors</u> : acute administration of <i>Ginkgo biloba</i> (240 and 360 mg) is capable of producing a sustained improvement in attention in healthy young volunteers. <u>comment by assessor RIVM</u> : improvement was not replicated in similar study in the same population (Kennedy, 2002)
{Rigney et al., 1999 }	Test battery conducted pre-dose and hourly. range of cognitive outcome measures: immediate word recall (central loop component of working memory); Sternberg's Short Term Memory Scanning Task (articulatory loop component of working memory); Stroop colour task; word recall test (immediate and delayed); critical flicker fusion (CFF); choice reaction time (CRT); digit symbol substitution tasks (DSST); line analogue rating scales for subjective sedation (LARS); Leeds sleep evaluation questionnaire (LSEQ); wrist actigraphy	Sternberg: reaction times GBE 120 mg and 300 mg sign. faster than placebo on both days; most evident for 120 mg: mean decrease in reaction time of 69 ms on day 1, 73.8 ms on day 2; more pronounced in older age group 50-59 y: day 1 decrease of 165.6 ms, day 2 decrease of 172.2 ms. 120 mg produces most evident effects;	<u>Conclusion authors</u> : effects on aspects of cognition in normal healthy volunteers are more pronounced for memory, particularly working memory, than for arousal or selective attention; 120 mg produces the most evidence effect. <u>comment by Solomon (2002)</u> : only improvement found with 1 dose of <i>Ginkgo biloba</i> (120) in oldest group 50-59, and only in 1 of the multiple tests of memory administered <u>comment by assessor RIVM</u> : subjects were trained on the experimental measures to a performance plateau to mitigate against

	<p>subjective measures of sedation and sleep</p>		<p>learning effects before proceeding to the study. Total of 31 volunteers, unknown number in agegroup 50-59 y.</p> <p><u>comment by ESCOP</u>: the results suggested that cognition-enhanced effects of the extract are more likely to be apparent in individuals aged 50-59 years, compared to 30-50y</p>
--	--	--	--

■ = Validated tests for mental state and performance (Westenhofer et al., 2004)

Referentielijst Bijlage 4

- Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4):CD003120.
- Boelsma E, Lamers RJ, Hendriks HF, van Nesselrooij JH, Roza L. Evidence of the regulatory effect of Ginkgo biloba extract on skin blood flow and study of its effects on urinary metabolites in healthy humans. *Planta Med* 2004; 70(11):1052-7.
- Burns NR, Bryan J, Nettelbeck T. Ginkgo biloba: no robust effect on cognitive abilities or mood in healthy young or older adults. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21(1):27-37.
- Canter PH, Ernst E. Ginkgo biloba: a smart drug? A systematic review of controlled trials of the cognitive effects of ginkgo biloba extracts in healthy people. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36(3):108-23.
- Carlson JJ, Farquhar JW, DiNucci E et al. Safety and efficacy of a ginkgo biloba-containing dietary supplement on cognitive function, quality of life, and platelet function in healthy, cognitively intact older adults. *J Am Diet Assoc* 2007;107:422-32.
- Cieza A, Maier P, Poppel E. Effects of Ginkgo biloba on mental functioning in healthy volunteers. *Arch Med Res* 2003; 34(5):373-81.
- Cockle SM, Kimber S, Hindmarch I. The effects of Ginkgo biloba extract (LI 1370) supplementation on activities of daily living in free living older volunteers: a questionnaire survey. *Hum Psychopharmacol* 2000; 15(4):227-35.
- DeKosky ST, Fitzpatrick A, Ives DG et al. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials* 2006; 27(3):238-53.
- Elsabagh S, Hartley DE, Ali O, Williamson EM, File SE. Differential cognitive effects of Ginkgo biloba after acute and chronic treatment in healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179(2):437-46.
- Galduroz JC, Antunes HK, Santos RF. Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: A study of the effects of extract of *Allium sativum* and Ginkgo biloba. *Phytomedicine* 2007;14:447-51.
- Hartley, DE, Heinze, L, Elsabagh, S, File, SE (2003) Effects on cognition and mood in postmenopausal women of 1-week treatment with Ginkgo biloba. *Pharmacol Biochem Behav* 75, 711-20.
- Hopfenmuller W. Evidence for a therapeutic effect of Ginkgo biloba special extract. Meta-analysis of 11 clinical studies in patients with cerebrovascular insufficiency in old age. *Arzneimittelforschung* 1994; 44(9):1005-13.
- Horsch S, 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(2):63-72.
- Kennedy DO, Scholey AB, Drewery L, Marsh VR, Moore B, Ashton H. Electroencephalograph effects of single doses of Ginkgo biloba and Panax ginseng in healthy young volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75(3):701-9.

- Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 151(4):416-23.
- Kleijnen J, Knipschild P. Ginkgo biloba. *Lancet* 1992; 340(8828):1136-9.
- 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. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278(16):1327-32.
- Mehlsen J, Drabaek H, Wiinberg N, Winther K. Effects of a Ginkgo biloba extract on forearm haemodynamics in healthy volunteers. *Clin Physiol Funct Imag* 2002; 22(6):375-8.
- Mix JA, Crews WD Jr. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17(6):267-77.
- Moulton PL, Boyko LN, Fitzpatrick JL, Petros TV. The effect of Ginkgo biloba on memory in healthy male volunteers. *Physiol Behav* 2001; 73(4):659-65.
- Nathan PJ, Ricketts E, Wesnes K, Mrazek L, Greville W, Stough C. The acute nootropic effects of Ginkgo biloba in healthy older human subjects: a preliminary investigation. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17(1):45-9.
- Oken BS, Storzbach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55(11):1409-15.
- Persson J, Bringlov E, Nilsson LG, Nyberg L. The memory-enhancing effects of Ginseng and Ginkgo biloba in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172(4):430-4.
- Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000; 108(4):276-81.
- Rigney U, Kimber S, Hindmarch I. The effects of acute doses of standardized Ginkgo biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 1999; 13(5):408-15.
- Santos RF, Galduroz JC, Barbieri A, Castiglioni ML, Ytaya LY, Bueno OF. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(4):127-33.
- Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(7):835-40.
- Stough, C, Clarke, J, Lloyd, J, Nathan, PJ (2001) Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants. *Int J Neuropsychopharmacol* 4, 131-4.
- Trick L, Boyle J, Hindmarch I. The effects of Ginkgo biloba extract (LI 1370) supplementation and discontinuation on activities of daily living and mood in free living older volunteers. *Phytother Res* 2004; 18(7):531-7.
- Van Dongen M, 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):367-76.

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):1183-94.

Westenhofer, J, Bellisle, F, Blundell, JE, de Vries, J, Edwards, D, Kallus, W, Milon, H, Pannemans, D, Tuijelaars, S, Tuorila, H (2004) PASSCLAIM--mental state and performance. *Eur J Nutr* 43 Suppl 2, II85-II117.

Bijlage 5: Overzicht indicaties van 29 ingezonden *Ginkgo biloba* kruidenpreparaten, zoals vermeld op het etiket

<i>Order</i>	<i>Indicatie</i>
7966	Heeft een gunstige invloed op het geheugen en de concentratie. Heeft een positieve invloed op de bloedsomloop. Helpt bij koude handen en voeten. Houdt de bloedvaten schoon.
7967	Het bevordert de doorbloeding, met name in het hersenweefsel. <i>Ginkgo biloba</i> is goed voor het geheugen en het bevordert het concentratievermogen zodat de leerprestaties kunnen toenemen.
7968	Extracten van de bladeren worden al eeuwenlang gebruikt voor de verbetering van de vitaliteit, het geheugen en de concentratie.
7969	Verbetert het geheugen, bevordert het concentratievermogen en de doorbloeding.
7970	Verbetert het geheugen, bevordert het concentratie- en reactievermogen. Goed voor bloedsomloop.
7971	Ter ondersteuning van het concentratievermogen en een goed geestelijk evenwicht. Ginkocel voor een betere geheugenfunctie, meer weerstand tegen werkdruk een goede gemoedstoestand, een heldere geest, betere concentratie, bescherming tegen ouderdomsverschijnselen.
7972	Géén indicatie vermeld.
7973	Verbetert de concentratie en het geheugen. Heeft een gunstige invloed op de bloedsomloop en zorgt voor gezonde luchtwegen.
7974	<i>Ginkgo biloba</i> verbetert de concentratie en het geheugen. Het heeft een gunstige invloed op de bloedsomloop, bevordert de doorbloeding en zorgt voor gezonde luchtwegen.
7975	Géén indicatie vermeld.
7976	Heeft een goede invloed op de bloedcirculatie, bevordert het concentratievermogen en verbetert het geheugen.

Order	Indicatie
7977	Verhoogt de vitaliteit en heeft een gunstige invloed heeft op ouderdomsverschijnselen en de algehele gezondheid. Bevordert de doorbloeding, verbetert het geheugen. Bevordert het concentratievermogen en de reactiesnelheid. Zorgt voor het behoud van een sterke vaatwand en helpt hierdoor ook bij koude handen en voeten.
7978	Ter ondersteuning concentratievermogen en een goed geestelijk evenwicht. Positieve invloed op de bloedcirculatie en de luchtwegen.
7979	Goed voor de bloedsomloop en het geheugen. Verwijdt de bloedvaten en reguleert de doorbloeding van de haarvaten. Een betere doorbloeding bevordert de concentratie en het geheugen. Aan te bevelen wanneer u vaak last heeft van koude voeten of handen.
7980	Goed voor de bloedsomloop. Ter bescherming tegen ouderdomsverschijnselen. Het verbetert het geheugen en helpt om bij de tijd te blijven.
7981	Het kruid <i>Ginkgo biloba</i> is bekend om zijn positieve invloed op het geheugen en concentratievermogen. Ook heeft het een positief effect bij koude handen en voeten.
7982	Géén indicatie vermeld.
7983	Géén indicatie vermeld.
7984	Voor een heldere geest en een goed reactie vermogen. Bevordert doorbloeding en stofwisseling. Tegen koude handen en voeten.
7985	Gunstige invloed op het geheugen en het concentratievermogen. Tevens voor een goede invloed op de bloedcirculatie (cerbraal en perifeer).
7986	Verbetert het geheugen en bevordert de doorbloeding. Heeft een anti-oxydanten invloed en helpt ook bij de bloedcirculatie in hoofd, handen en voeten.
7987	Verbetert het geheugen en bevordert de doorbloeding. Heeft een anti-oxydanten invloed en helpt ook bij de bloedcirculatie in hoofd, handen en voeten.

Order	Indicatie
7988	Bevordert de doorbloeding.
7989	Ginkgo can help improve circulation, which aids mental functions and concentration ability. Also, Ginkgo has been shown to successfully aid in the treatment of hemorrhoids. Studies are now being conducted on Ginkgo in the treatment of Alzheimer's disease. These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease.
7990	The ultimate Brain Formula. Mind Matrix is an unsurpassed formulation developed by a physician and designed to enhance memory, concentration and circulation in the brain. These statements have not been evaluated by the Food and Drug Administration. This product is not intended to diagnose, treat, cure or prevent any disease.
7991	Natuurlijke geheugensteun. Verbeter het geheugen en de concentratie.
7992	Ondersteunt het geheugen, concentratievermogen en de bloedcirculatie.
7993	Gewrichten.
7994	Verbeter het geheugen en de concentratie. Gunstige invloed op de bloedsomloop.

Bijlage 6: Overzicht declaraties van 29 ingezonden Ginkgo biloba kruidenpreparaten, zoals vermeld op het etiket

Order	Declaratie
7966	Ginkgo biloba extract-24% 180 mg / capsule
7967	Ginkgo biloba extract (24%)
7968	Ginkgo biloba extract (24% Ginkgo flavoglycosides + 6% terpeenlactonen) 60 mg / capsule
7969	Ginkgo biloba
7970	Ginkgo biloba folia (Japanse tempelboom) 80 mg / tablet
7971	Extract uit de verse bladeren van de ginkgo biloba (bevat 7,5% flavoglycosiden) 40,5 mg / dragee
7972	Ginkgo biloba extract. Gestandaardiseerd extract met tenminste 24% ginkgosiden + 6% terpeenlactonen 120 mg / 2 capsules
7973	Ginkgo biloba (Japanse notenboom) 96 mg / capsule
7974	Ginkgo biloba, 50% (Japanse tempelboom) 100 mg / tablet
7975	Gestandaardiseerd ginkgo biloba extract (50:1), 24% ginkgoflavoglycosides overeenkomend met 3000 mg verse plant (Japanse tempelboom) 60 mg / capsules.
7976	Ginkgo biloba
7977	Ginkgo biloba extract. Gestandaardiseerd op 24% flavoglycosiden en 6% terpeenlactonen overeenkomend met 10.000 mg gedroogd blad 200 mg / capsules
7978	ginkgo biloba bladextract (50:1 extract met 24% ginkgoflavonglycosides) 60 mg / capsules ginkgo biloba bladpoeder 300 mg / capsules
7979	ginkgo biloba; 26 mg/tablet
7980	Ginkgo biloba (tempelboon)
7981	Ginkgo biloba standaard extract. (24% ginkgo flavoglycosiden, 6% terpeenlactonen); 80 mg / tablet

Order Declaratie

7982	100% Ginkgo biloba concentraat
7983	Ginkgo biloba folia. (min. 24% ginkgoflavonglycosiden en 6% ginkgoterpeenlactonen) 120 mg / 3 capsules
7984	ginkgo biloba extract (van het blad) 250 mg / capsules
7985	100 ml bevat o.a. het vloeibare extract van ginkgo biloba (folia) / Japanse tempelboom(blad) 40 %
7986	ginkgo biloba (gedroogd blad) 250 mg / tablet
7987	Ginkgo biloba (gedroogd blad, gestandaardiseerd op 24% ginkgoflavonglycosiden 14,4 mg en 6% terpenen 3,6 mg) 60 mg/tablet
7988	Ginkgo biloba (blad) gestandaardiseerd op 0,5% flavonoïden 250 mg/capsule
7989	Ginkgo biloba (24% extract: 24% flavoglycosides en 6% terpenen) 60 mg / capsule
7990	Ginkgo biloba (als 24% extract) 50 mg / capsule
7991	Ginkgo biloba extract (24% flavonoïden, 6% terpeenlactonen) 300 mg / 2 capsule
7992	ginkgo biloba (folia) droogextract (gestandaardiseerd op 24% flavonglycosiden / 6% terpeenlactonen), bevat max. 5 ppm ginkgolzuren / Japanse tempelboom(blad) 30 mg / tablet
7993	ginkgo biloba extract 10 mg / tablet
7994	Ginkgo biloba extract (24% flavonoïden, 6% terpeenlactonen) 300 mg / 2 capsule
Geregistreerd geneesmiddel Tavonin®	
8410	24% extract (9,6 mg flavonoïden, 2,4 mg terpeenlactonen) 40 mg / tablet

Bijlage 7a: Gevonden gehalten in 29 ingezonden Ginkgo biloba kruidenpreparaten

Order	Declaratie	declaratie terpenen (mg/doseereenheid)	gehalte terpenen bepaald (mg/doseereenheid)	% declaratie	declaratie flavonoïden (mg/doseereenheid)	gehalte flavonoïden bepaald (mg/doseereenheid)	% declaratie
7966	extract 24% (180 mg/caps)	10,8	10,14	94	43,2	38,38	89
7967	extract 24%	-	2,76	?	-	12,89	?
7968	extract 24% (60 mg/caps)	3,6	4,53	126	14,4	16,13	112
7969	Ginkgo biloba	-	0,86	?	-	0,27	?
7970	tempelboom 80 mg/tablet	-	1,31	?	-	3,49	?
7971	extract 7.5% (40.5 mg/dragee)	0,76	1,39	183	3	3,98	133
7972	extract 24% (120 mg/2 caps)	3,6	5,9	164	14,4	12,41	86
7973	notenboom 96 mg/capsule	-	0,33	?	-	2,30	?
7974	50% tempelboom 100 mg/tablet	-	0,3	?	-	0,91	?
7975	extract 24% (60 mg/capsule)	3,6	3,48	97	14,4	13,07	91
7976	Ginkgo biloba	-	0,46	?	-	n.o	?
7977	extract 24% (200 mg/caps)	12	3,25	27	48	45,36	94
7978	extract 24% (60 mg/caps)	3,6	6,23	173	14,4	20,12	140
7979	Ginkgo biloba 26 mg/tablet	-	3	?	-	7,04	?
7980	Ginkgo biloba	-	0,09	?	-	n.o	?
7981	extract 24% (80 mg/tablet)	4,8	1,75	36	19,2	20,69	108
7982	100% Ginkgo biloba-concentraat	-	0,28	?	-	n.o	?
7983	extract 24% (120 mg/3 caps)	2,4	4,38	182	9,6	10,22	106
7984	extract (250 mg/caps)	-	1,95	?	-	7,98	?
7985	100 ml vloeibaar extract 40%	-	0,07	?	-	n.o	?
7986	Ginkgo biloba 250 mg/tablet	-	0,77	?	-	1,89	?
7987	extract 24% (60 mg/tablet)	3,6	5,28	147	14,4	15,98	111
7988	extract 0,5% (250 mg/caps)	0,31	1,12	358	1,25	2,05	164
7989	extract 24% (60 mg/caps)	3,6	4,81	134	14,4	15,09	105
7990	extract 24% (50 mg/caps)	3	3,96	132	12	50,14	418

7991	extract 24% (300 mg/2 caps)	9	4,95	55	36	42,90	119
7992	extract 24% (30 mg/tablet)	1,8	2,67	148	7,2	7,60	105
7993	extract (10 mg/tablet)	-	n.a.	?	-	3,97	?
7994	extract 24% (300 mg/ 2 caps)	9	3,31	37	36	35,32	98

Geregistreerd geneesmiddel

8410	extract 24% (40 mg/ tablet)	2,4	2,17	90	9,6	8,98	94
------	-----------------------------	-----	------	----	-----	------	----

-: niet bekend omdat de hoeveelheid of de sterkte van het verwerkte extract niet bekend is.

?: kan door het ontbreken van gegevens niet worden berekend.

n.o.: niet onderzocht (methode niet geschikt).

n.a.: niet aangetroffen.

Bijlage 7b

Order	Declaratie	voorgeschreven dagelijkse dosering	gehalte terpenen (mg/doseereenheid)	Voldoet aan doseringrange terpenen voor gestandaardiseerd extract (6-17 mg)	gehalte flavonoiden (mg/doseereenheid)	Voldoet aan doseringrange flavonoiden voor gestandaardiseerd extract (24-65 mg)	Voldoet aan doseringrange terpenen en flavonoiden voor gestandaardiseerd extract (op basis dagdosering)
7966	extract 24% (180 mg/caps)	1 x 1 capsule	10,14	ja	38,38	ja	JA
7967	extract 24%	1 x 1-2 capsules	2,76	nee	12,89	ja, alleen bij max. dosering	NEE
7968	extract 24% (60 mg/caps)	1 x 2 capsules	4,53	ja	16,13	ja	JA
7969	Ginkgo biloba	3 x 2 capsules	0,86	nee	0,27	nee	NEE
7970	tempelboom 80 mg/tablet	1 x 1 capsule	1,31	nee	3,49	nee	NEE
7971	extract 7,5% (40.5 mg/dragee)	3 x 1-2 tabletten	1,39	ja, alleen bij max. dosering	3,98	nee	NEE
7972	extract 24% (120 mg/2 caps)	2 x 1 capsule	5,9	ja	12,41	ja	JA
7973	notenboom 96 mg/capsule	3 x 1 capsule	0,33	nee	2,30	nee	NEE
7974	50% tempelboom 100 mg/tablet	3 x 1 tablet	0,3	nee	0,91	nee	NEE
7975	extract 24% (60 mg/capsule)	1 x 1-3 capsules	3,48	ja, alleen bij max. dosering	13,07	ja, alleen bij max. dosering	JA (max)
7976	ginkgo biloba	3 x 10-20 druppels	0,46	ja	n.o.	?	JA/NEE
7977	extract 24% (200 mg/caps)	1 x 1 capsule	3,25	nee	45,36	ja	NEE
7978	extract 24% (60 mg/caps)	1-3 x 1 capsule	6,23	ja	20,12	ja, alleen bij max. dosering	JA (max)
7979	Ginkgo biloba 26 mg/tablet	3 x 1 tablet	3	ja	7,04	nee	NEE
7980	Ginkgo biloba	2-4 x 25 druppels	0,09	nee	n.o.	?	NEE
7981	extract 24% (80 mg/tablet)	1 x 1 tablet	1,75	nee	20,69	nee	NEE
7982	100% Ginkgo biloba- concentraat	3-4 x 20-30 druppels	0,28	ja, alleen bij max. dosering	n.o.	?	JA/NEE
7983	extract 24% (120 mg/3 caps)	3 x 1 capsule	4,38	ja	10,22	ja	JA
7984	extract (250 mg/caps)	3 x 1-2 capsules	1,95	ja, alleen bij max. dosering	7,98	ja, alleen bij max. dosering	JA (max)
7985	100 ml vloeibaar extract 40%	30-40 druppels	0,07	nee	n.o.	?	NEE
7986	Ginkgo biloba 250 mg/tablet	3 x 1 tablet	0,77	nee	1,89	nee	NEE
7987	extract 24% (60 mg/tablet)	1-2 x 1 tablet	5,28	ja, alleen bij max. dosering	15,98	ja, alleen bij max. dosering	JA (max)
7988	extract 0,5% (250 mg/caps)	3 x 1 capsule	1,12	nee	2,05	nee	NEE

7989	extract 24% (60 mg/caps)	3 x 1 capsule	4,81	ja	15,09	ja	JA
7990	extract 24% (50 mg/caps)	1 x 1 capsule	3,96	nee	50,14	ja	NEE
7991	extract 24% (300 mg/2 caps)	1 x 2 capsule	4,95	ja	42,90	ja	JA
7992	extract 24% (30 mg/tablet)	1 x 1-2 capsules	2,67	nee	7,60	nee	NEE
7993	extract (10 mg/tablet)	1 x 1-2 tabletten	n.a.	nee	3,97	nee	NEE
7994	extract 24% (300 mg/ 2 caps)	1 x 2 capsules	3,31	ja	35,32	ja	JA
8410	extract 24% (40 mg/ tablet)	3 x 1 tablet	2,17	ja	8,98	ja	JA

n.o.= niet onderzocht (methode niet geschikt)

n.a.= niet aangetroffen

