

Die Sicherheit von Ginkgoblätter-haltigen Tees kann wegen mangelnder Daten nicht beurteilt werden

Gesundheitliche Bewertung Nr. 021/2010 des BfR vom 9. Dezember 2009

Ginkgoblätter sind in unterschiedlichen Mengen in verschiedenen Kräutertees gängiger Hersteller enthalten. Bei der Bewerbung dieser Tees wird suggeriert, dass sie, ähnlich wie ginkgoextrakthaltige Arzneimittel, die mentale Leistungsfähigkeit steigern könnten. Bei den Teemischungen, die in Supermärkten, Drogeriemärkten oder Reformhäusern angeboten werden, handelt es sich nach Ansicht der Hersteller um Lebensmittel. Das Zentrallaboratorium der Deutschen Apotheker hat eine Reihe dieser Teemischungen analysiert und kommt zu dem Ergebnis, dass diese gesundheitlich bedenkliche Mengen an Ginkgolsäuren enthalten. In allen untersuchten Produkten werde die für Arzneimittel tolerierte Aufnahmemenge an Ginkgolsäuren überschritten.

Aus Sicht des BfR ist eine abschließende gesundheitliche Bewertung von ginkgoblatt-haltigen Tees mangels Analysendaten zu der Gesamtheit der biologisch aktiven Inhaltsstoffe derzeit nicht möglich. Aufgrund von Erkenntnissen im Arzneimittelbereich besteht der Verdacht, dass hohe Gehalte an Ginkgolsäuren gesundheitsschädlich wirken können. Zu der Frage, inwieweit die Aufnahme von Ginkgolsäuren und verwandten Verbindungen (anderen Alk(en)ylphenolen) mit Risiken der Genotoxizität und Auslösung von Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden sein können, werden seitens des BfR nähere Untersuchungen für notwendig gehalten. Weitere im Arzneimittelbereich beobachtete unerwünschte Wirkungen, wie ein erhöhtes Blutungsrisiko, das nach Einnahme von Ginkgoblattextrakten beschrieben wurde, sind bezüglich ursächlicher Zusammenhänge ebenfalls klärungsbedürftig.

Das BfR stützt sich bei seiner Beurteilung der Tees auf Bewertungsrichtlinien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für pflanzliche Lebensmittelzubereitungen. Nach diesen sind Zweifel an der Sicherheit von pflanzlichen Lebensmitteln berechtigt, wenn aufgrund bisheriger Anwendungen Hinweise auf mögliche Gesundheitsrisiken bestehen und die üblichen toxikologischen Untersuchungsdaten fehlen, die diese Zweifel aus dem Weg räumen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker (ZL) weist aufgrund neuerer analytischer Untersuchungsbefunde auf mögliche gesundheitliche Risiken in Bezug auf eine Verwendung von Ginkgoblättern in Tees hin, die vom Hersteller als Lebensmittel angesehen werden. (Krzywon et al., 2008).

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde daher vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) um eine Stellungnahme aus Sicht der Risikobewertung gebeten, ob durch einen Verzehr dieser Erzeugnisse Gefahren für die menschliche Gesundheit zu erwarten sind.

1.1 Veröffentlichung des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker

Das ZL führt aus, dass neuerdings in zunehmendem Maße Teemischungen angeboten würden, denen in unterschiedlichen Mengen Ginkgoblätter zugesetzt seien. Dem Verbraucher werde suggeriert, dass das Trinken dieser Tees ähnlich wie bei Einnahme Ginkgoextrakthaltiger Arzneimittel positive Wirkungen auf die mentale Leistungsfähigkeit habe (Krzywon et al., 2008). Der im Arzneimittelbereich eingesetzte Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern

enthalte als wirksamkeitsrelevante Inhaltsstoffe im Vergleich zum Gehalt der Ginkgoblätter auf circa das 50-Fache angereicherte Ginkgoflavonglykoside und Terpenlactone (Ginkgolide, Bilobalid). Wie nach Angaben des ZL in zahlreichen Studien nachgewiesen worden sein soll, seien diese pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe unter anderem wirksam bei nachlassender Konzentrations- und Gedächtnisleistung sowie intellektueller Leistungsfähigkeit. Im Deutschen und Europäischen Arzneibuch werde aus Gründen der Arzneimittelsicherheit vorgeschrieben, dass die in Ginkgoblättern bis zu 2 % vorkommenden potenziell gesundheitsschädlichen Ginkgolsäuren bei der Herstellung von arzneilich verwendeten Ginkgoextrakten auf das technisch Machbare abzureichern sind. Für die zu den Alkyl- und Alkenylphenolcarbonsäuren zählenden Ginkgolsäuren seien allergene, cytotoxische, neurotoxische und mutagene Wirkungen nachgewiesen worden. Vor diesem Hintergrund sei in dem Europäischen und Deutschen Arzneibuch der zulässige Gehalt an Ginkgolsäuren in arzneilich verwendeten Ginkgo-Trockenextrakten auf 5 ppm (parts per million) limitiert worden. Da vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Ginkgo-Arzneimittel ab einer unteren therapeutisch wirksamen Tagesdosis von 120 mg bis zu einer oberen Tagesdosis von 240 mg Ginkgo-Trockenextrakt zugelassen werden, entspricht der Grenzwert für Ginkgolsäuren von 5 ppm im Rahmen einer Arzneimittel-Einnahme von 120 bis 240 mg Extrakt einer maximalen Menge von 0,6 bis 1,2 µg Ginkgolsäuren pro Tag.

Die Untersuchung des ZL erstreckte sich über neun verschiedene Ginkgoblätter-haltige Tee-Produkte, die in Drogerien, Reformhäusern und Supermärkten gekauft wurden. Die Ginkgolsäuregehalte der Produkte und der aus ihnen bereiteten Aufgüsse sind in der Tabelle aufgelistet. Alle Teebeutel (Einwaage ca. 2 g) mit Ausnahme des Erzeugnisses »Klarer Geist Tee« wurden gemäß der Packungsvorschrift mit 200 ml Wasser aufgebrüht. Nur dieser wurde nach den Vorgaben des Herstellers mit 300 ml Wasser aufgebrüht.

Tabelle 1: Ermittelter Ginkgolsäuregehalt in den untersuchten Teemischungen und Teeaufgüssen. Die Tabelle ist der Publikation von Krzywon et al., 2008, entnommen

Produktname	Hersteller	Charge	Gehalt Ginkgolsäuren Extrakt [µg/g Teemischung]	Ziehzeit [min]	Gehalt Aufguss [µg/ml Tee]	Gehalt Aufguss [µg/Tasse Tee]
Grüner Tee Apfel + Ginkgo (Gehalt Ginkgoblätter nicht deklariert)	Meßmer Tee-Gesellschaft mbH, Seevetal	L119281881	483,00	4	0,3301	66,01
Manana-Tee (5 % Ginkgoblätter)	Meßmer Tee-Gesellschaft mbH, Seevetal	L117781762	537,89	6	0,2603	52,06
Manana-Tee (15 % Ginkgoblätter)	Meßmer Tee-Gesellschaft mbH, Seevetal	L117772621	467,69	6	0,2621	52,43
Quelle der Energie (Gehalt Ginkgoblätter nicht deklariert)	Meßmer Tee-Gesellschaft mbH, Seevetal	L117881332	380,95	6	0,2531	50,62
Hibiskus-Ginkgo Tee (10 % Ginkgoblätter)	Bad Heilbrunner Naturheilmittel GmbH & Co., Bad Heilbrunn	2600178	798,82	10	0,2449	48,98
Ginkgo-	Sonnentor	BR12152303	1370,73	10	0,2567	51,34

Konzentrationstee (15 % Ginkgoblätter)	GmbH, Sprögnitz (Ös- terreich)					
Klarer Geist Tee (Gehalt Ginkgoblätter nicht deklariert)	Golden Temple Natural Prod- ucts GmbH, Hamburg	R T1	948,35	6	0,3298	98,95
Japanischer Tem- pelbaum (55 % Gink- goblätter)	Salus Haus GmbH & Co. KG, Bruckmühl	A 01482-1	7577,82	4	0,4561	91,23
Bleib Jung (Gehalt Ginkgoblätter nicht deklariert)	Teekanne GmbH & Co. KG, Düsseldorf	822350	107,63	5	0,2404	48,08

In den Teemischungen konnten höhere Konzentrationen an Ginkgolsäuren nachgewiesen werden als in den entsprechenden Teeaufgüssen. Dies ist auf die schlechte Wasserlöslichkeit der unpolaren Ginkgolsäuren zurückzuführen. So wurden Konzentrationen an Ginkgolsäuren zwischen 107,6 und 7577 µg/g Tee bestimmt, während in den wässrigen Teeaufgüssen Konzentrationen zwischen 48,08 und 98,95 µg/Tasse Tee quantifiziert wurden. Auffallend sei der stark variierende Gehalt an Ginkgolsäuren in den untersuchten Teemischungen. Der Gehalt an Ginkgolsäuren im Teeaufguss korrelierte weder mit der Konzentration an Ginkgolsäuren in der Teemischung noch mit der Ziehzeit der jeweiligen Teezubereitung. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass alle untersuchten Teeaufgüsse unter Berücksichtigung einer für Ginkgoextrakt-haltige Arzneimittel zulässigen maximalen Tagesdosis von 1,2 µg (entsprechend dem Grenzwert der Arzneibücher von 5 ppm) unzulässig hohe und gesundheitsbedenkliche Gehaltswerte an Ginkgolsäuren enthielten, und dies in nur einer einzigen Tasse des Aufgusses. Der Gehalt an Ginkgolsäuren in den Teemischungen sehr stark variiert, sei vermutlich auf unterschiedliche Mengen an zugesetzten Ginkgoblättern, deren unterschiedliche geographische Herkunft und Unterschiede in der Drogenaufbereitung zurückzuführen.

Offensichtlich seien im Gegensatz zu standardisierten Ginkgo-Trockenextrakten für Arzneimittel bei den oben genannten Teemischungen die potenziell gesundheitsschädlichen Ginkgolsäuren nicht in einem ausreichenden Maße entfernt worden oder es sei eine zu große Menge Ginkgolsäuren-reicher Ginkgoblätter verwendet worden. Dies wäre nur dann unproblematisch, wenn die Ginkgolsäuren aufgrund ihrer Lipophilie nicht in den wässrigen Teeaufguss übergehen würden. Da die Ginkgolsäuren trotz der relativ schlechten Wasserlöslichkeit ohne klaren Zusammenhang mit ihren Ausgangskonzentrationen in der Teemischung und mit der Ziehzeit in hohen Mengen an den Aufgüssen nachgewiesen wurden, nehmen die Autoren an, dass die Konzentration der Ginkgolsäuren in den Teeaufgüssen unter anderem von dem Vorhandensein von anderen Löslichkeitsvermittelnden Bestandteilen in der Teemischung beeinflusst werde. Da bei allen untersuchten Kräuterteeprodukten im wässrigen Aufguss die für Arzneimittel zulässige höchste Tagesdosis an Ginkgolsäuren von 1,2 µg überschritten wurde und im Extremfall bei dem Genuss von nur einer Tasse des Aufgusses die für Arzneimittel zulässige Tageshöchstdosis um mehr als das 80-Fache überschritten werde, stellen die Autoren die gesundheitliche Unbedenklichkeit derartiger Tees in Frage.

Es liegen keine Daten vor, welche anderen pharmakologisch und/oder toxikologisch relevanten Inhaltsstoffe möglicherweise in den Aufgüssen Ginkgoblätter-haltiger Tees auftreten.

2 Ergebnis

Nach Auffassung des BfR ist die analytische und toxikologische Datenlage unzureichend, um eine sichere Aussage treffen zu können, ob durch den Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Ginkgoblättern eine Gefahr für die menschliche Gesundheit zu erwarten ist. Insbesondere zur Frage, inwieweit das Vorkommen von Ginkgolsäuren und möglicherweise anderen phenolischen Alk(en)ylverbindungen in den Aufgüssen mit Risiken z. B. der Gentoxizität oder der Auslösung von Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden ist, sind weiterführende Untersuchungen erforderlich. Des Weiteren liegen aus dem Arzneimittelbereich z. B. Hinweise vor, dass die Aufnahme von allerdings hoch dosierten Ginkgoblatt-Erzeugnissen mit schwerwiegenden Risiken, wie der Auslösung von Blutungen verbunden sein könnte, wobei Schwangere und Patienten mit hämorrhagischer Diathese als besonders empfindliche Risikogruppe zu sehen sind. Ob derartige unerwünschte Wirkungen auch bei den hier zu bewertenden Teeaufgüssen auftreten könnten, lässt sich aufgrund der ungenügenden Datenlage nicht beurteilen.

Das BfR legt für die Beurteilung der Sicherheit derartiger Produkte das EFSA-Dokument „Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements“ (EFSA, 2009) zugrunde. Danach bestehen bei fehlenden analytischen Daten, den möglicherweise mit Ginkgolsäuren und anderen Alk(en)ylphenolen assoziierten und den im Arzneimittelbereich beschriebenen Gesundheitsrisiken Zweifel an der Sicherheit der oben genannten Tees. Aus Sicht des BfR sind für eine Beurteilung der Sicherheit der Teeaufgüsse auf Basis von Ginkgoblättern weitere Daten erforderlich.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

Die vorliegenden Bewertungen orientieren sich an dem EFSA-Dokument „Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredient in food supplements“ (EFSA, 2009).

3.1.1 Agens

Zur Bewertung stehen Ginkgoblätter (*Ginkgo folium*) bzw. aus ihnen zubereitete wässrige Aufgüsse. Ginkgoblätter werden im Europäischen Arzneibuch, 6. Ausgabe, als ganze oder geschnittene getrocknete Blätter von *Ginkgo biloba* L., dem Ginkgobaum (Familie: Ginkgoaceae) beschrieben, der auch in Deutschland kultiviert wird (EUAB 6, 2008). Ginkgoblätter (EUAB 6, 2008) enthalten gemäß der aktuellen Monographie im Kommentar zum Europäischen Arzneibuch (EUAB-Kommentar, 2009) 0,5 bis 2 % Flavonoide, vor allem Glykoside und Acylglykoside des Kämpferols, Quercetins und Isorhamnetins. Auch wurden Biflavone, wie z. B. Amentoflavon, Bilobetin, Ginkgetin sowie Proanthocyanidine nachgewiesen. Die Droge enthält außerdem Terpene. Zu nennen sind insbesondere die Diterpenlactone (0,02 bis 0,2 %) vom Typ der Ginkgolide, namentlich die Ginkgolide A, B, C, ferner J, M sowie 0,02 bis 0,06 % Sesquiterpenlactone, hauptsächlich Bilobalid. Die in Mengen von ca. 1,5 % vorkommenden Ginkgolsäuren werden laut EUAB-Kommentar (2009) (EUAB=Europäisches Arzneibuch) wegen der ihnen zugeschriebenen toxischen und allergenen Eigenschaften bei der Herstellung des im Arzneimittelbereich eingesetzten „quantifizierten, raffinierten Ginkgotrocknenextraktes“ (EUAB 6, 1. Nachtrag, 2008), entfernt (Restgehalt: ≤ 5 ppm). Die Begrenzung auf 5 ppm wurde jedoch nicht toxikologisch hergeleitet. Sie ist technologisch bedingt. Da ausschließlich Extrakte therapeutisch genutzt werden, stellt die EUAB-

Monographie „Ginkgoblätter“ lediglich eine Basismonographie für die EUAB-Monographie „quantifizierter, raffinierter Ginkgotrockenextrakt“ dar (EUAB-Kommentar, 2009).

Ginkgolsäuren und andere Alkenylphenole und Alkylphenole

Ginkgolsäure selbst ist (Z)-2-Hydroxy-6-(8-pentadecenyl)-benzoesäure (Synonym: 6-(8-Pentadecenyl)-salicylsäure. (Chem ID plus Advanced, 2008; Merck Index, 2001). Unter Ginkgolsäuren versteht man Salicylsäurederivate, die in Position 6 der Salicylsäure einen Kohlenwasserstoffrest mit 13 bis 19 Kohlenstoffatomen tragen, der gesättigt oder einfach- bis dreifach ungesättigt ist (Monoene, Diene, Triene) (Jaggy und Koch, 1997). Ginkgolsäuren mit der Ginkgolsäure (C₁₅) als Hauptkomponente kommen in der fleischigen Außenhaut von Ginkgosamen (Ginkgonüsse, Ginkgofrüchte), die Kontaktallergien verursacht, in höheren Konzentrationen als in Ginkgoblättern vor. (Hausen, 1998; Jellin, 2007; Hager, 2006). Das Vorkommen dieser 6-Alkylsalicylsäuren und 6-Alkenylsalicylsäuren ist nicht auf *Ginkgo biloba* L. beschränkt. Diese Verbindungen, im Oberbegriff als Anacardsäuren bezeichnet, treten z. B. auch in der Fruchtschale von Cashewnüssen (Stammpflanze: *Anacardium occidentale* L. Familie: Anacardiaceae) auf. Der Begriff „Anacardsäuren“ wird allgemein, der Begriff „Ginkgolsäuren“ nur für Verbindungen aus *Ginkgo biloba* L. benutzt (Jaggy und Koch, 1997; Merck Index, 2001). Hager (2006) gibt mit 2 % ein etwas höherer Gehalt für Ginkgolsäuren in Ginkgoblättern (bezogen auf die getrocknete Droge) als im EUAB-Kommentar (2009) (ca. 1,5 %) an (vgl. auch Schötz, 2002).

In Ginkgoblättern werden weitere Alkyl- und Alkenylphenole ohne Carbonylsäuregruppen gefunden (Gewichtsprozentangaben beziehen sich auf die getrocknete Droge): Cardanole (3-Alk(en)ylphenole, ca. 0,1 %); Urushiole ((3-Alk(en)ylbrenzcatechine, ca. 20 ppm) und Isourushiole (4-Alk(en)ylbrenzcatechine). Die Anwesenheit von Cardolen (5-Alk(en)ylresorcine) ist umstritten (Hager, 2006; Schötz, 2002; Jaggy und Koch, 1997; Siegers, 1999). Schötz (2002) wies in getrockneten Ginkgoblättern 100 ppm Urushiole nach. Urushiole gelten als die wichtigsten Kontaktallergien erzeugenden Pflanzeninhaltsstoffen, die z. B. verantwortlich für die Auslösung von Kontaktallergien durch Vertreter der Anacardiaceae sind (z. B. *Anacardium occidentale* L., *Mangifera indica* L. (Mangobaum), *Rhus toxicodendron* L. (Schötz, 2002).

4'-O-Methylpyridoxin

Außerdem weisen Ginkgoblätter sehr geringe Gehalte des Neurotoxins 4'-O-Methylpyridoxin (Ginkgotoxin) auf, das in höheren Konzentrationen in Ginkgosamen vorkommt (Hager, 2006; Jellin, 2007).

Arenz et al. (1996) isolierten aus je 2 kg frischen Ginkgoblättern eines männlichen und weiblichen Baums 6 bzw. 4 mg 4'-O-Methylpyridoxin. Sie berichten, dass der Gehalt an 4'-O-Methylpyridoxin in den Blättern vom Erntemonat abhängt und Ende Juli/Anfang August am höchsten ist.

3.1.2 Gefährdungspotenzial und Exposition

3.1.2.1 Erkenntnisse zu Ginkgoblättern und ihren Zubereitungen aus dem Arzneimittelbereich

3.1.2.1.1 Bestehende Bewertungen und Monographien

Von der Kommission E beim ehemaligen Bundesgesundheitsamt werden *Ginkgo folium* (*Ginkgo-biloba*-Blätter) sowie deren Zubereitungen und folgende aus ihnen hergestellten Extrakte wegen fehlender Wirksamkeitsnachweise negativ bewertet (Kommission E, 1994):

- Ginkgoblätter, Trockenextrakt o. weitere Angaben
- Ginkgoblätter, Trockenextrakt m. Ethanol/Ethanol-Wasser
- Ginkgoblätter, Trockenextrakt m. Methanol/Methanol-Wasser
- Ginkgoblätter, Flüssigextrakt m. Ethanol/Ethanol-Wasser
- Ginkgoblätter, Flüssigextrakt m. Ethanol-Wein

Daher finden Ginkgoblätter und die aus ihnen hergestellten wässrigen Infuse in Deutschland keine arzneiliche Anwendung.

Lediglich für einen Trockenextrakt (Drogen-Extrakt-Verhältnis: 35-67:1) aus *Ginkgo-biloba*-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser, liegt eine positive Monographie der Kommission E (1994) vor. Dieser Extrakt ist charakterisiert durch einen Gehalt von 22 bis 27 % Flavonglykoside und 5 bis 7 % Terpenlaktone, davon ca. 2,8-3,4 % Ginkgolide A, B und C sowie ca. 2,6-3,2 % Bilobalid, und einen Ginkgolsäuregehalt unter 5 ppm. Als Anwendungsgebiete werden genannt für Tagesdosierungen bei oraler Gabe

a) von 120 bis 240 mg des Trockenextraktes:

- symptomatische Behandlung von hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen bei demenziellen Syndromen

b) von 120-160 mg des Trockenextraktes:

- Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer, arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach Fontaine (*Claudicatio intermittens*)
- Schwindel, Tinnitus vaskuläre und involutiver Genese

Dieser durch die Kommission E definierte Ginkgoblattextrakt entspricht der aktuellen Monographie des EUAB 6, 1. Nachtrag (2008) „Quantifizierter, raffinierter Ginkgotrockenextrakt“ (vgl. 3.1.1). Auf ihn wird in der unter 1.1 erwähnten Veröffentlichung des ZL Bezug genommen (Krzywon et al., 2008). Der EUAB-Kommentar (2009) definiert den „Quantifizierten, raffinierten Ginkgotrockenextrakt“ (EUAB 6, 1. Nachtrag, 2008) als einen Spezialextrakt, bei dem nach der Extraktion der getrockneten Blätter von *Ginkgo biloba* L. (EUAB 6, 2008) mit einem geeigneten Lösungsmittel (meist Aceton 60 %) Flavonoide und Terpenlaktone durch ein spezielles Verfahren angereichert werden bei gleichzeitiger Entfernung unerwünschter Begleitstoffe (Ginkgolsäuren). Die Einstellung auf definierte Konzentrationen an Flavonoiden, Terpenlaktonen und Ginkgolsäuren, wie sie in dieser Monographie verlangt werden, setzt die vermutlich patentrechtlich geschützte Kenntnis entsprechender Produktionsverfahren voraus.

Hager (2006) führt aus, dass bei einem der Herstellungsverfahren für EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte neben Ginkgolsäuren auch Urushiole und Cardanole entfernt werden.

Derartige der aktuellen EUAB-Monographie entsprechenden meist acetonischen Ginkgo-Blattextrakte (im folgenden Text als „EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte“ bezeichnet), deren pharmakokinetische und pharmakologische Daten in Fachinformationen (z. B. Fachinformation 2007 und 2008) und Monographien (z. B. WHO, 1999; ESCOP, 2003; Hager, 2006) beschrieben werden (vgl. 3.1.2.1.2), sind Bestandteil zahlreicher deutscher Fertigarzneimittel (Rote Liste; 2009).

Aus der Prioritätenliste des Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der European Medicines Agency (Evaluation of Medicines for Human Use, EMA) ist ersichtlich, dass für Ginkgoblätter eine Bewertung vorgesehen aber noch nicht fortgeschritten ist (EMA, 2008).

3.1.2.1.2 Daten aus der arzneilichen Anwendung von EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten

3.1.2.1.2.1 Pharmakodynamik

In der Monographie der Kommission E zu standardisiertem Trockenextrakt aus Ginkgo-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser, wurden die experimentell nachgewiesenen pharmakologischen Wirkungen wie folgt zusammengefasst (Kommission E, 1994; EUAB-Kommentar, 2009; Fachinformationen, 2007 und 2008; Dingermann und Loew, 2003):

- Steigerung der Hypoxietoleranz, insbesondere des Hirngewebes; Hemmung der Entwicklung eines traumatisch oder toxisch bedingten Hirnödems und Beschleunigung seiner Rückbildung; Verminderung des Retinaödems und von Netzhautzell-Läsionen; Hemmung der altersbedingten Reduktion von muscarinergen Cholinozeptoren und α_2 -Adrenozeptoren sowie Förderung der Cholinaufnahme im Hippocampus
- Steigerung der Gedächtnisleistung und des Lernvermögens
- Förderung der Kompensation von Gleichgewichtsstörungen
- Förderung der Durchblutung, vorzugsweise im Bereich der Mikrozirkulation
- Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
- Inaktivierung toxischer Sauerstoffradikale (Flavonoide)
- Antagonismus gegenüber PAF (platelet activating factor) (Ginkgolide)
- Neuroprotektion (Ginkgolide A und B, Bilobalid)

Im Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG (IQWiG, 2008) zur Anwendung von EUAB-Ginkgoblattextrakt-haltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz wird das Fazit gezogen, dass für das Therapieziel „Aktivitäten des täglichen Lebens“ ein Beleg für einen Nutzen des Extraktes bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich gesehen wurde.

3.1.2.1.2.2 Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe eines EUAB-konformen-Ginkgoblattextraktes werden die Terpenlaktone Ginkgolid A und B sowie Bilobalid beim Menschen rasch und gut resorbiert. Die gute zerebrale Bioverfügbarkeit beim Menschen wurde über die dosisabhängige Beeinflussung der hirnelektrischen Aktivität nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeiten liegen bei 4 und 7 Stunden für Ginkgolid A bzw. B sowie bei 3 Stunden für Bilobalid. Die entsprechenden Plasmaproteinbindungen betragen 43, 47 und 67 % (EUAB-Kommentar, 2009; Fachinformationen 2007 und 2008; Dingermann und Loew, 2003).

3.1.2.1.2.3 Präklinische Testungen/Toxikologische Untersuchungen

Die nachfolgend angeführten Untersuchungsbefunde wurden mit in deutschen Arzneimitteln eingesetzten EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten (Ginkgolsäuregehalt: höchstens 5 ppm) erhalten, auf die sich die nachstehenden Dosisangaben beziehen (Fachinformationen 2007 und 2008) Hager, 2006; ESCOP, 2003)

Akute Toxizität

Orale Applikation (LD50): Maus: 7725 mg/kg KG; Ratte: <10 000 mg/kg KG

Subchronische und chronische Toxizität

Subchronische Toxizitätsstudien umfassten Untersuchungen bei der Ratte (15-100 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag, intraperitoneale Verabreichung) für die Dauer von 12 Wochen und beim Hund (7,5-30 mg/kg KG und Tag i.v. bzw. 5 mg/kg KG und Tag i.m.) für die Dauer von 8 Wochen. Die chronische Toxizität wurde 6 Monate lang bei Ratten und Hunden mit täglichen oralen Gaben von 20 und 100 mg/kg KG sowie ansteigend 300, 400 und 500 mg/kg KG (Ratte) bzw. 300 und 400 mg/kg KG (Hund) geprüft. Die Daten ergaben keinerlei Anhaltspunkte für biochemische, hämatologische oder histologische Schäden. Leber- und Nierenfunktion waren nicht beeinträchtigt.

Reproduktionstoxizität

Die Untersuchungen wurden mit einem EUAB-konformen Extrakt bei oraler Verabreichung von 100, 400 und 1600 mg/kg KG und Tag bei der Ratte und von 100, 300 sowie 900 mg/kg KG und Tag beim Kaninchen durchgeführt. Bei diesen Tierarten zeigten sich keine teratogenen, embryotoxischen oder die Reproduktion beeinträchtigenden Wirkungen des getesteten Extraktes.

Am Hühnerembryo bewirkte ein nicht näher spezifizierter Ginkgo-Extrakt dosisabhängig subkutane Blutungen, Hypopigmentierung, Wachstumshemmung und Anophthalmie.

Mutagenität

In 4 Mutagenitäts-Tests, dem Ames-Test (S.-typhimurium-Stämme TA 1535, 1537, 1538, 98 und 100, Extrakt-Dosis bis 10 mg/Platte, mit und ohne metabolische Aktivierung mit Rattenleber S9-Mix), dem Host-Mediated-Assay (Maus, S.-typhimurium-Stämme TA 1537, Extrakt-Dosis bis zu 20 g/kg KG peroral und dem Chromosomenaberrationstest (Humanlymphocyten, Extrakt-Dosis bis zu 100 µg/mL) wurde kein mutagenes Potenzial der getesteten Extrakte nachgewiesen.

Kanzerogenität

Der Testextrakt erwies sich in Kanzerogenitätsstudien bei der Ratte (Dauer 104 Wochen, Tagesdosis 4 mg/kg KG, 20 mg/kg KG und 100 mg/kg KG peroral und bei der Maus (Dauer 85 Wochen, Tagesdosis 12,5 mg/kg KG, 50 mg/kg KG und 200 mg/kg KG peroral) als nicht kanzerogen.

3.1.2.1.2.4 Unerwünschte Wirkungen

In den Fachinformationen (2007, 2008) wird in Übereinstimmung mit dem unter 3.1.2.1.1. zitierten IQWiG-Abschlussbericht (IQWiG, 2008) festgestellt, dass zur Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen unter Einnahme von Arzneimitteln, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, keine gesicherten Aussagen getroffen werden können. Folgende Nebenwirkungen können aber, wie durch Fallmeldungen bekannt wurde, bei diesen Medikamenten auftreten:

- Es können Blutungen an einzelnen Organen auftreten, vor allem, wenn gleichzeitig gerinnungshemmende Arzneimittel, wie Phenprocoumon, Acetylsalicylsäure oder andere nichtsteroidale Antirheumatika eingenommen werden (siehe auch unter 3.1.2.1.6 Interaktionen).
- Bei überempfindlichen Personen kann es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (allergischer Schock) kommen; darüber hinaus können allergische Hautreaktionen (Hautrötung, Hautschwellung, Juckreiz) auftreten.

In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen:

„Wenn Sie von einer der oben genannten Nebenwirkungen betroffen sind, nehmen Sie das Arzneimittel nicht nochmals ein und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und gegebenenfalls erforderliche Maßnahmen entscheiden kann.“

- Weiterhin kann es zu leichten Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel oder zur Verstärkung bereits bestehender Schwindelbeschwerden kommen (Fachinformationen 2007 und 2008).

Die Frage, in wieweit die Einnahme von Ginkgoblatt-Zubereitungen mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, wird von verschiedener Seite diskutiert, wobei die Zusammensetzung des Ginkgoblatt-haltigen Präparats meist nicht angegeben wird (Jellin, 2007). Neben der Entstehung einer retrobulbären Haemorrhagie (Fong und Kinnear, 2003) und einem Hyphaema (Blutansammlung in der vorderen Augenkammer) (Rosenblatt und Mindel, 1997) werden Fälle von intracranialen Blutungen (Gilbert 1997, Vale, 1998; Rowin und Lewis, 1996; Lewis und Rowin, 1997; 2002; Meisel et al., 2003; Bent et al., 2005), z. T. unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren, mit der Einnahme von Ginkgoblatt-Zubereitungen assoziiert (vgl. z. B. Odawara et al, 1997). Kausale Zusammenhänge bleiben jedoch unklar. Bent et al. (2005) stellten beispielsweise in einem Review 15 derartige meist schwerwiegende Fälle zusammen, von denen 8 intracraniale Blutungen betrafen und 13 andere Risikofaktoren für die Blutungen aufwiesen. Aus 3 dieser 15 Fallberichte ging hervor, dass die Blutungszeit unter Einnahme von Ginkgoblatt-Präparaten erhöht war. Die Autoren ziehen in Betracht, dass Ginkgoblatt-Inhaltsstoffe durch verschiedene Mechanismen, wie z. B. dem PAF-Antagonismus der Ginkgolide, zu einem erhöhten Blutungsrisiko beitragen könnten. Dies zieht Koch (2005) aufgrund von Untersuchungen zur Hemmung der PAF-vermittelten Thrombozytenaggregation mit Ginkgoliden für EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte in Zweifel.

Meisel et al. (2003) beschreiben den Fall einer tödlichen intrazerebralen Blutung nach Einnahme von Gingium® (Biocur, Deutschland). Dies wurde für mindestens 2,5 Jahre in Dosen von 2 mal täglich 40 mg eines EUAB-konformen Ginkgoblattextraktes eingenommen, wobei in den letzten 4 Verabreichungswochen zusätzlich Ibuprofen (600 mg/Tag) verabreicht wurde, das ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmt (Verlängerung der Blutungszeit durch Cyclooxygenasehemmung und dadurch Verminderung der Thromboxan-A₂-Synthese).

Auch nach chirurgischen Eingriffen und Operationen wurde bei Patienten, die Ginkgoblatt-Präparate eingenommen hatten, postoperative Blutungen und Hämatombildung beobachtet (Fessender et al., 2001; Bebbington et al., 2005; Hauser et al., 2002).

In zwei Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien konnten nach Einnahme von EUAB konformen Ginkgoblattextrakten für 14 Tage in Dosen von 120, 240 und 480 mg/Tag oder für 7 Tage in einer Tagesdosis von 240 mg keine Veränderungen der Thrombozytenfunktion oder der Gerinnung bzw. der Blutungszeit und der Gerinnung im Vergleich zu den Kontrollwerten festgestellt werden (Bal Dit Solier et al., 2003; Köhler et al., 2004).

Was Überempfindlichkeitsreaktionen angeht, diagnostizierten Davydov und Alexandra (2001) bei einer Patientin ein Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema exsudativum multiforme majus) und führen es auf die Einnahme eines Ginkgoblattextraktes mit einem in den USA vertriebenen Präparat zurück. Mit dem Erzeugnis werden pro Tag 60 mg eines Ginkgoblattextraktes neben 1 mg Vitamin B6, 3 µg Vitamin B12 und 60 mg Cholinbitartrat aufgenommen. Die Patientin zeigte 1 Tag nach Einnahmebeginn grippeähnliche Symptome mit Fieber und Körperschmerzen und nach 3 weiteren Tagen Hautausschlag und Zungenschwellung. Eine notfallmedizinische Behandlung wurde vorgenommen. Noch 5 Monate später wies die Patientin leichte Symptome auf. Die Autoren gehen davon aus, dass bei der Patientin durch eine frühere Einnahme eines Ginkgoproduktes bereits eine Sensibilisierung erfolgt war.

Auch in einer Stellungnahme des Zentrallaboratoriums Deutscher Apotheker (2009) wird erwähnt, dass im Zeitraum von 1990 bis 1995 in Deutschland 8 Fälle des Stevens-Johnson-Syndroms als lebensbedrohliche Komplikation im Rahmen einer Multimedikation, die auch Ginkgoblattextrakte beinhaltete, gemeldet wurden. Nach der Limitierung des Gehaltes an Ginkgolsäuren auf weniger als 5 ppm wurde seit 1996 jedoch kein Steven-Johnson-Syndrom im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung von Ginkgoblattextrakten als Arzneimittel mehr dokumentiert (Zentrallaboratorium, 2009).

3.1.2.1.2.5 Kontraindikationen, Anwendungsbeschränkungen, Warnhinweise

Kinder und Heranwachsende

Da für die Behandlung von Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren zurzeit keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sollen EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte bei diesen nicht angewendet werden (Fachinformation, 2007 und 2008).

Schwangerschaft und Stillzeit

Arzneimittel, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, dürfen während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, da es einzelne Hinweise darauf gibt, dass sie die Blutungsbereitschaft erhöhen können. Diese Arzneimittel sollen auch während der Stillzeit nicht angewendet werden, da keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen. (Fachinformationen, 2007 und 2008).

Weitere Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegenüber *Ginkgo biloba* und seinen Inhaltsstoffen dürfen EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte nicht angewendet werden (EUAB-Kommentar, 2009, Fachinformationen 2007 und 2008).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit gerinnungshemmenden Arzneimitteln sollten Arzneimittel, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, nur nach Rücksprache mit einem Arzt angewendet werden. Da es einzelne Hinweise darauf gibt, dass Ginkgoblatt-haltige Präparate die Blutungsbereitschaft erhöhen könnten, sollten diese Arzneimittel vorsichtshalber vor einer Operation abgesetzt werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Epileptikern durch die Einnahme von Ginkgo-Zubereitungen das Auftreten weiterer Krampfanfälle gefördert wird. Dies könnte in Zusammenhang mit dem Gehalt an 4'-O-Methylpyridoxin stehen. In der Gebrauchsinformation wird in diesem Fall der Patient deshalb darauf hingewiesen, vor Einnahme des Arzneimittels Rücksprache mit dem Arzt zu halten (Fachinformationen 2007 und 2008).

Arentz et al. (1996) wiesen in flüssigen Arzneimitteln, die EUAB-konforme Ginkgoextrakte enthielten, zwischen 3,8 und 9,8 µg 4'-O-Methylpyridoxin /ml (je nach Gebrauchsanweisung entsprechend einer maximalen Tagesdosis von 11,4 bis 58,6 µg 4'-O-Methylpyridoxin) nach.

In der wissenschaftlichen Literatur werden mehrere Fälle genannt, in denen das Auftreten von zerebralen Krämpfen mit der Einnahme von *Ginkgo biloba*-Präparaten assoziiert wird, Detailangaben fehlen jedoch (Granger, 2001; Gregory, 2001; Kupiec und Raj, 2005). Granger (2001) beschrieb, dass bei zwei erfolgreich therapierten Epileptikern 2 Wochen nach Beginn der täglichen Einnahme von 120 mg Ginkgo-biloba-Extrakten (keine Angabe der verwandten Pflanzenteile, vermutlich Blätter) Krämpfe auftraten. Neben einem möglichen Zusammenhang mit dem Neurotoxin 4'-O-Methylpyridoxin in Ginkgoblättern, auf das Epileptiker besonders empfindlich reagieren könnten, werden auch Flavonoide in Betracht gezogen, die nach tierexperimentellen Befunden die epileptogenen Wirkungen anderer Agentien verstärken könnten (Granger, 2001, vgl. auch 3.1.2.2.2.2)

3.1.2.1.2.6 Interaktionen

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, mit blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln (wie z. B. Phenprocoumon, Warfarin, Clopidogrel, Acetylsalicylsäure und andere nichtsteroidale Antirheumatika) kann deren Wirkungsverstärkung nicht ausgeschlossen werden. Auch für EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte kann ein Einfluss auf die Metabolisierung verschiedener anderer Arzneimittel über Cytochrom-P-450-3A4, -1A2, -2C19 nicht ausgeschlossen werden, was Wirkungsstärke und/oder Wirkungsdauer der betroffenen Arzneimittel beeinflussen könnte. Ausreichende Untersuchungen hierzu liegen nicht vor (Fachinformationen 2007 und 2008).

3.1.2.2 Ginkgoblätter und ihre Zubereitungen als Lebensmittel

3.1.2.2.1 Verwendung

In Europa und Nordamerika werden Ginkgoblätter unbearbeitet oder als Extrakt in Kräutertees, Nahrungsergänzungsmitteln bzw. Health-Food-Produkten im Lebensmittelbereich angeboten (Leung und Foster, 2003; Hager, 2006; EAS, 2007). Ginkgoblätter werden in der „Inventarliste Lebensmitteldrogen“ der Wirtschaftsvereinigung Kräuter- und Fruchttetee (WKF) aufgeführt und somit von der Branche als Lebensmittel angesehen (WKF, 2008). Diese Einstufung wurde aber von einer ad-hoc-Arbeitsgruppe des ALS (Arbeitskreis lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder) nicht geteilt, die für Ginkgoblätter nur eine Verkehrsauffassung als Arzneimittel sah (Gründig, 2002). Zur Frage, unter welchen Vorausset-

zungen Ginkgoblattextrakt-haltige Erzeugnisse als Lebensmittel oder als Arzneimittel anzusehen sind, liegt ein Gutachten des Oberlandesgerichts Köln vor (2008), auf das hier nicht weiter eingegangen werden kann.

Bei den zu beurteilenden Ginkgoblatt-haltigen Kräutertees wird z. T. in der Bewerbung oder im Namen (Konzentrationstee, Klarer Geist Tee) eine fördernde Wirkung auf die mentale Leistungsfähigkeit suggeriert.

Hager (2006) führt an, dass im Nahrungsergänzungsmittelbereich in den USA Ginkgoblattprodukte auf dem Markt sind, die bis zu 90.000 ppm Ginkgolsäuren enthalten.

Es wird darauf hingewiesen, dass in Japan und China auch die gekochten oder gerösteten geschälten Samen von *Ginkgo biloba* L. als Delikatesse verzehrt werden. Dabei wird empfohlen, nicht mehr als 8-10 Samen zu konsumieren. Frische Samen sind toxisch. Die fleischige Außenhaut der Samen kann Hautreizungen und Kontaktallergien auslösen (vgl. 3.1.1) (Leung und Foster, 2003; Mc Guffin 1997, Jellin et al., 2007).

3.1.2.2.2 Toxikologische Daten und unerwünschte Wirkungen

3.1.2.2.2.1 Daten zu Ginkgoblättern, zu den aus ihnen bereiteten wässrigen Aufgüssen und zu anderen nicht gereinigten Ginkgoblattextrakten

Zu Ginkgoblättern und den vorstehend genannten Zubereitungen liegen keine experimentellen Toxizitätsuntersuchungen und keine Humanstudien vor (z. B. ESCOP, 2003; WHO, 1999). Hiermit stimmt die Aussage der Kommission E (1994) überein, dass zur Pharmakologie und Toxikologie von Ginkgoblättern und ihren Zubereitungen kein ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorliegt und dass aufgrund des Gehaltes an Ginkgolsäuren als potenten Kontaktallergenen ein allergenes Risiko nicht auszuschließen sei.

In der ESCOP-Monographie (2003) werden jedoch 4 Fälle von Blutungen erwähnt, die mit der Einnahme Ginkgoblatt-haltiger Nahrungsergänzungsmittel assoziiert werden, bei denen Identität, Reinheit und Inhaltsstoffgehalt der Ginkgoblattzubereitungen nicht bekannt waren.

3.1.2.2.2.2 Daten zu Inhaltsstoffen von Ginkgoblättern

Befunde zu arzneilich genutzten Ginkgoblattextrakten, in denen die Flavonglykosid- und Terpenlaktonefraktionen angereichert und die Ginkgolsäuren und eventuell auch verwandte Verbindungen, wie Urushiolen und Cardanole, abgetrennt sind, wurden bereits im Kapitel 3.1.2.1.2 dargestellt.

Ginkgolsäuren und verwandte Verbindungen

Im Folgenden werden u. a. Untersuchungen mit Fraktionen von Ginkgoblattextrakten zusammengestellt, in denen Ginkgolsäuren angereichert wurden, die aber möglicherweise auch andere verwandte Ginkgoblattkomponenten wie Cardanole, Urushiolen, Isourushiolen oder Cardole (zur Nomenklatur vgl. 3.1.1) enthalten, die zu den Wirkungen beitragen könnten.

Sensibilisierungsfähigkeit

Im Popliteal-Lymphknotentest bei der Maus, einem Testverfahren zum Nachweis von Substanzen mit kontaktallergenen oder systemischen Autoimmunreaktionen auslösenden Eigen-

schaften, führte die subplantare Injektion von 2 mg/Pfote eines wässrig-ethanolischen Extraktes aus getrockneten Ginkgoblättern (5,5 % Ginkgolsäuren) und einer Heptan-löslichen Fraktion daraus (24,6 % Ginkgolsäuren) zu einer signifikanten lymphoproliferativen Reaktion mit Vergrößerung des ipsilateralen Popliteal-Lymphknotens in Abhängigkeit vom Gehalt an Ginkgolsäuren (Koch et al., 2000).

Der Fall eines schweren diffusen morbiliformen Exanthems, das 1 Woche nach Einnahmebeginn eines in den USA erhältlichen Ginkgo-Supplements (Tagesdosis 160 mg), vermutlich auf der Basis von Ginkgoblättern, bei einer 66-jährigen Frau auftrat, wurde auf Ginkgolsäuren zurückgeführt. Die Autoren ziehen in Betracht, dass bei der Patientin eine vorherige Sensibilisierung mit den in *Toxicodendron radicans* (L.) Kuntze, syn. *Rhus radicans* L., Poison Ivy (Klettender Giftsumach) vorkommenden Kontaktallergenen (Urushiolen) hätte erfolgt sein können. Sie verweisen darauf, dass bei „Rhus-sensitiven“ Personen auch nach Konsum von Cashewnüssen über eine „systemische Kontaktdermatitis“ berichtet wurde (Chin et al, 2002; Jaggy und Koch, 1997).

Hausen (1998) isolierte aus Ginkgofrüchten ein Substanzgemisch (64 % C₁₅-Ginkgolsäure, 17 % C₁₇-Analoge und 8 % C₁₃-Analoge), mit dem er Meerschweinchen durch intradermale Injektion mit modifiziertem kompletten Freundschens Adjuvans sensibilisieren konnte. Hingegen konnte mit einem Ginkgoblattextrakt, der ungefähr 0,1 % Ginkgolsäuren enthielt, keine Sensibilisierung induziert werden. Hausen weist am Beispiel bestehender Nickel-, „Poison Ivy“- oder Perubalsam-Kontaktallergien darauf hin, dass bei sensibilisierten Patienten auch durch orale Exposition mit dem jeweiligen Allergen dosisabhängig Erytheme an der Lokation der ursprünglichen Dermatitis ausgelöst werden können. Er führt weiter aus, dass die Höhe einer oralen Dosis, bei der bei Aufnahme von *Ginkgo biloba*-Zubereitungen eine Gefährdung für Patienten mit bestehender Sensibilisierung gesehen werden muss, nicht abgeleitet werden kann. Ginkgolsäurekonzentrationen, wie sie in pharmazeutischen Präparaten auftraten, erschienen aber vernachlässigbar.

Schötz (2002), der in getrockneten Ginkgoblättern 100 ppm Urushiolen nachwies, macht auf die hohe Allergenität der Urushiolen als wichtigster Gruppe Kontaktallergie-induzierender Pflanzeninhaltsstoffe aufmerksam, die bereits in extrem niedrigen Dosen (5-50 ng) bei Menschen positive Patch-Test-Reaktionen auslösen können. Weiterhin kämen Ginkgolsäuren, Cardanolen und Cardolen kontaktallergene Eigenschaften zu, wobei diese Verbindungen Kreuzreaktionen mit „Poison Ivy“-Allergenen gezeigt haben.

Jaggy und Koch (1997) führen aus, dass Cardanole selbst keine immunologische Sensibilisierung bedingen, aber bei mit Urushiol sensibilisierten Tieren eine Kontaktdermatitis auslösen konnten. Er weist darauf hin, dass die Aufnahme von Ginkgoextrakten, die Alkylphenole enthalten, insbesondere in Nordamerika, wo 50-85 % der Bevölkerung gegen Pflanzen der Familie der Anacardiaceae sensibilisiert sind, eine Gefährdung darstellen könnte.

Untersuchungen zur Cytotoxizität, Gentoxizität und tumorpromovierenden Wirkung *in vitro*-Untersuchungen

Gutendorf et al. (2001) untersuchten Ginkgolsäuren im Comet-Assay. An primären Rattenhepatozyten kam es dosisabhängig nach 3-stündiger Inkubation mit einer Mischung natürlich in *Ginkgo biloba* vorkommender Ginkgolsäuren (0,1 bis 30 µg/ml) zu DNA-Strangbrüchen. Ein UDS (unscheduled DNA synthesis)-Test an primären Rattenhepatozyten fiel aber negativ aus. Dass die Ginkgolsäuren DNA-Strangbrüche, aber keine DNA-Reparatur induzieren, erklären die Autoren damit, dass die Ginkgolsäuren die DNA durch Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies schädigen. Oxidativer Stress induziert jedoch keine Reparatur, wie sie im

UDS-Test nachgewiesen wird. Angaben zur Zusammensetzung und Reinheit der getesteten Ginkgolsäuren-Präparation liegen nicht vor (Gutendorf et al., 2001; Westendorf und Regan, 2000).

Da eine DNA-Schädigung durch oxidativen Stress mit einer tumorpromovierenden Wirkung assoziiert sein kann, untersuchten dieselben Autoren, ob die o.g. Ginkgolsäure die Zellteilung in primären Rattenhepatozyten stimulieren würde. Dies war bereits in niedrigen Konzentrationen ($<0,1 \mu\text{g/ml}$) der Fall. Maximale Effekte wurden mit der Konzentration von $0,3 \mu\text{g/ml}$ erreicht, wobei die Wirkung mit der eines Tumorpromotors vom Dioxin-Typ als Positivkontrolle vergleichbar gewesen sein soll (Gutendorf et al., 2001).

Cytotoxizitätsuntersuchungen der o.g. Ginkgolsäuren-Mischung an primären Rattenhepatozyten mit der Neutralrot-Inkorporations-Methode ergaben, dass Konzentrationen unter $10 \mu\text{g/ml}$ nicht toxisch waren, wohingegen Konzentrationen von $30 \mu\text{g/ml}$ oder mehr Cytotoxizität zeigten (Westendorf und Regan, 2000).

Siegers (1999) untersuchte die Cytotoxizität eines EUAB-konformen Ginkgoblattextraktes mit einem Ginkgolsäuregehalt von 2 ppm und die der Lipidfraktion (enthält angereicherte Ginkgolsäuren und 2,2 % Alkylphenole), die bei der Extrakterstellung abgetrennt wurde, an verschiedenen Zelllinien. Der Lipidfraktion war in allen Zelllinien eine deutlich höhere Cytotoxizität als dem EUAB-konformen Ginkgoblattextrakt zuzuordnen.

Ginkgolsäuren (Reinheitsgrad 97 %) führten an neuronalen Zellkulturen des Hühnerembryos konzentrationsabhängig zu Zelltod und erhöhten den Prozentsatz neuronaler Zellen mit Chromatinkondensation und Zellkernschrumpfung. Der Zelltod wies sowohl Zeichen der Apoptose als auch der Nekrose auf (Ahlemeyer et al., 2001).

Im Cytotoxizitätstest mit Neutralrot reduzierten Ginkgolsäuren (Reinheitsgrad 99 %; die Ginkgolsäuren, die sich in ihren Alk(en)ylresten unterschieden, waren in folgender Zusammensetzung enthalten: 3 % $\text{R}=\text{C}_{13}\text{H}_{27}$, 3 % $\text{R}=\text{C}_{15}\text{H}_{31}$, 47 % $\text{R}=\text{C}_{15}\text{H}_{29}$; 43 % $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{33}$, 3 % $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{31}$) die Anzahl überlebensfähiger Zellen mit einer IC_{50} (halbmaximale Konzentration, die zur Hemmung führte) von $21,8 \mu\text{g/ml}$ (HaCaT-Zellen, humane Keratinocyten) bzw. $4,6 \mu\text{g/ml}$ (LLC-MK₂-Zellen, renale Tubuluszellen von Rhesusaffen). Parallel dazu kam es zur Freisetzung von LDH (Lactatdehydrogenase) aus dem Cytoplasma. Elektronenmikroskopisch wurden bei $5 \mu\text{g/ml}$ Änderungen der Zellmorphologie mit Formation von Myelinosomen im Cytoplasma (HaCaT-Zellen) bzw. Strukturwandlung der Mitochondrien (LLC-MK-Zellen) beobachtet. In einem Apoptose-Induktionstest an HaCaT-Zellen bewirkten 1 bis $100 \mu\text{g/ml}$ der Ginkgolsäuren eine dosisabhängige Zunahme apoptotischer Zellen mit einem Maximum von 78,8 % unter der höchsten Konzentration. Die ED_{50} (Konzentration an Ginkgolsäuren, die benötigt wurden, um in 50 % der Zellen Apoptose zu erzeugen) betrug $31 \mu\text{g/ml}$ (Hecker et al, 2002).

Liu und Zeng (2009) beschreiben, dass Ginkgolsäure (2-Hydroxy-6-(8-pentadecenyl) benzoessäure, Reinheitsgrad: $> 99\%$) in HepG2-Zellen (humane Hepatomazellen) eine höhere Cytotoxizität aufweist als in primären Hepatozyten von Ratten. Dass die Cytotoxizität von Ginkgolsäure in HepG2-Zellen bei gemeinsamer Inkubation mit CYP (CytochromP450)-Inhibitoren vermindert und mit CYP-Induktoren verstärkt wurde, wird als Hinweis darauf interpretiert, dass CYP-Enzyme Ginkgolsäure zu toxischeren Molekülen metabolisieren könnten.

Weitere *in vitro*-Untersuchungen zur Gentoxizität und Cytotoxizität von aus Ginkgoblättern isolierten Alk(en)ylphenolen liegen nicht vor. Dass aus anderen Pflanzen (z. B. *Toxico-*

dendron diversilobum (L.) Kuntze, - *Hakea amplexicaulis*, *Hakea trifurcata*) gewonnene Urushiole und Cardole DNA-Strang-Brüche verursachen können, ist bekannt (z. B. Barr et al., 1988; Fürstner und Seidel, 1997; Wasser et al. 1990). Ob die gleichen Verbindungen in Ginkgoblättern nachgewiesen werden können, ist ungewiss.

in vivo-Untersuchungen

Acevedo et al. (2006) isolierten 6-Nonadecylsalicylsäure (6NDSA), eine Verbindung, die nach der Definition von Jaggy und Koch (1997) einer Ginkgolsäure gleichgesetzt werden kann (vgl. 3.1.1), aus der Rinde von *Amphipterygium adstringens*, die in der traditionellen mexikanischen Medizin verwendet wird. In einem Mikronukleus-Test, in dem männliche CD1 Mäuse 6NDSA und ihren Methylester in Dosen von 0; 0,75; 2,5; 5,0 und 10,0 mg/kg Körpergewicht oral verabreicht wurden, erwies sich 6NDSA 72 Stunden nach der Behandlung in allen Testdosen als cytotoxisch. Der Methylester hingegen zeigte keine cytotoxische Aktivität. Keine der beiden Testsubstanzen erhöhte die Häufigkeit, mit der Mikronuklei-haltige polychromatische Erythrozyten auftraten, sodass es keine Hinweise für ein chromosomenschädigendes Potenzial der Testsubstanzen gibt.

3.1.2.2.2.2 4'-O-Methylpyridoxin (Ginkgotoxin)

4'-O-Methylpyridoxin (Ginkgotoxin) tritt in Ginkgosamen in höheren Konzentrationen als in Ginkgoblättern auf (vgl. 3.1.1) und wurde in niedrigen Konzentrationen auch in EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten nachgewiesen. Es wird diskutiert, ob das in Einzelfällen beschriebene Auftreten von Krampfanfällen nach Einnahme Ginkgoblatt-haltiger Zubereitungen bei empfindlichen Personen mit dem Gehalt an 4'-O-Methylpyridoxin zusammenhängen könnte (Jellin, 2007; Fachinformationen 2007 und 2008; vgl. 3.1.2.1.2.5). 4'-O-Methylpyridoxin wurde auch in gekochten Ginkgosamen nachgewiesen, die in Japan als Lebensmittel verzehrt werden (Arenz et al., 1996). Es liegen aber Hinweise vor, dass das Kochen der Ginkgosamen ihren Gehalt an 4'-O-Methylpyridoxin reduziert (Jellin, 2007).

Ob 4'-O-Methylpyridoxin bei der Herstellung der EUAB-konformen Ginkgoblattextrakte abgereichert wird, ist nicht bekannt. Ungewiss ist auch, ob bzw. in welchen Konzentrationen 4'-O-Methylpyridoxin in den Aufgüssen Ginkgoblatt-haltiger Tees vorkommt und welchen Einfluss hierbei ggf. die Zubereitungsbedingungen, wie z.B. Zerkleinerungsgrad der Blätter, Temperatur oder Ziehzeit, haben könnten.

Tierexperimentell zeigten Yanai et al. (1990), dass 4'-O-Methylpyridoxin in Dosen von 50 mg/kg Körpergewicht, in die Oberschenkelvene injiziert, beim Meerschwein und von 500 oder 600 mg/kg Körpergewicht, i.p. appliziert, bei Ratten tonische und klonische Krämpfe auslöst. Die Autoren erläutern, dass 4'-O-Methylpyridoxin bei verschiedenen Tierspezies wie auch beim Menschen als potentes Konvulsionen erzeugendes Agens, das Antivitamin B6-Aktivitäten besitzt, bekannt ist. So können die Krämpfe durch Pyridoxin-Gaben verhindert oder unterbrochen werden. 4'-O-Methylpyridoxin soll die Bildung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) aus Glutamat im Gehirn inhibieren. Es wird ein kompetitiver Mechanismus zwischen 4'-O-Methylpyridoxin und Pyridoxin, das als Coenzym der Glutamatdecarboxylase fungiert, angenommen (Yanai, 1990, Jellin, 2007).

3.1.2.2.3 Exposition

Die bestehende Datenlage erlaubt praktisch keine Aussagen, mit welchen Mengen toxikologisch relevanter Inhaltsstoffe von Ginkgoblättern der Verbraucher beim Genuss von Aufgüs-

sen entsprechender Tees exponiert ist. Zum einen besteht keine ausreichende Gewissheit, welche Komponenten für das Auftreten bestimmter unerwünschter Effekte (z. B. intracraniale Blutungen, Krampfanfälle) im Einzelnen verantwortlich sind. Zum anderen fehlen ausreichende Analysendaten zur stofflichen Zusammensetzung der Aufgüsse. Nur für Ginkgolsäuren, nicht aber für andere ebenfalls toxikologisch relevante Verbindungen, wie weitere Alk(en)ylphenole oder 4'-O-Methylpyridoxin, liegen analytische Daten zum Übergang von den Blättern auf den Teeaufguss vor. Außerdem ist das Konsumverhalten (Einzeldosis, Tagesdosis, Einnahme, Dauer) für Aufgüsse von Ginkgoblatt-haltigen Tees nicht bekannt und es fehlen historische Daten zum Gebrauch als Lebensmittel.

Im Folgenden hat das BfR dennoch versucht, die Aufnahme pharmakologisch und toxikologisch relevanter Stoffe durch Ginkgoblatt-haltige Tees zumindest größenordnungsmäßig zu erfassen. Dabei wird in Anlehnung an die von Krzywon et al. (2008) publizierten Daten die Annahme getroffen, dass bei mittlerem Verzehr täglich eine Tasse à 200 ml eines Teeaufgusses, der aus 2 g eines Ginkgoblatt-haltigen Tees, der z. B. in einem Teebeutel vorliegen könnte, genossen wird. Als „höherer Verzehr“ geht das BfR von dem täglichen Konsum von drei Tassen des Teeaufgusses (600 ml aus 6 g Einwaage der Droge bereitet) aus. Liegen keine Analysen von Tees und deren Aufgüssen zu dem jeweils betrachteten Ginkgoblatt-Inhaltsstoffen vor, wird angenommen, dass die gesamte Drogeneinwaage aus ungemischtem Ginkgoblättern bestand und der Inhaltsstoff vollständig in den Aufguss übergeht. Auf eine Abschätzung, zu welchem Prozentsatz diese Stoffe aus den Ginkgoblättern in den Aufguss übergehen, verzichtet das BfR, da dies nicht nur von den chemischen Eigenschaften des Stoffes, sondern auch von den Zubereitungsbedingungen (z. B. Zerkleinerung der Droge, Temperatur, Ziehzeit) abhängig und schwer voraussehbar ist.

Ginkgolsäuren

Krzywon et al. (2008) wiesen bei Analysen von 8 Aufgüssen unterschiedlicher Ginkgoblatt-haltiger Tees 48-91 µg Ginkgolsäuren pro Tasse à 200 ml nach, wobei dieser Wert dem „mittleren Verzehr“ pro Tag entspricht. (Eine Probe, bei der mit 300 ml eluiert wurde, in denen 99 µg Ginkgolsäuren nachgewiesen wurden, bleibt hier unberücksichtigt). Bei „höherem Verzehr“ muss von einer Aufnahme von 144-274 µg Ginkgolsäuren pro Tag ausgegangen werden (vgl. 3.1.2.1.2.5).

Im Vergleich hierzu beträgt die Exposition bei der Anwendung von EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten (max. 5 ppm Ginkgolsäuren, Tagesdosis: 120-240 mg) als Arzneimittel 0,6-1,2 µg Ginkgolsäuren/Tag und liegt demnach um Faktor 40 bis 152 unter der Exposition bei mittlerem Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Ginkgoblättern.

Cardanole, Urushiolen, Isourushiolen, Cardolen

Während zum Gehalt von Isourushiolen und Cardolen in Ginkgoblättern keine quantitativen Daten vorliegen bzw. das Vorkommen umstritten ist, wird in der Literatur angegeben, dass die getrockneten Blätter ca. 0,1 % Cardanole und ca. 20 ppm Urushiolen enthalten (Hager, 2006). Die Menge an Ginkgoblättern, die täglich bei „mittlerem Verzehr“ zur Bereitung des Teeaufgusses veranschlagt wird, enthält demnach ca. 2 mg Cardanole und ca. 0,04 mg Urushiolen, und die täglich bei „höherem Verzehr“ angesetzte Menge der Blätter enthält ca. 6 mg Cardanole und ca. 0,12 mg Urushiolen.

Zum Vorkommen von Cardanolen, Urushiolen, Isourushiolen und Cardolen in EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten liegen keine Angaben vor. Hager (2006) führt aber aus,

dass bei einem der Herstellungsverfahren für EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte neben Ginkgolsäuren auch Urushiole und Cardanole entfernt werden.

4'-O-Methylpyridoxin (Ginkgotoxin)

Aus frischen Ginkgoblättern wurden 2-3 mg 4'-O-Methylpyridoxin/kg isoliert (vgl. 3.1.1). Vernachlässigt man einen möglichen Verlust an 4'-O-Methylpyridoxin beim Trocknen der Blätter, müsste der Gehalt in den getrockneten Ginkgoblättern über dieser Konzentration liegen. Die Menge an Ginkgoblättern, die täglich bei „mittlerem Verzehr“ zur Bereitung des Teeaufgusses veranschlagt wird, enthält demnach mehr als 4-6 µg 4'-O-Methylpyridoxin und die täglich bei „höherem Verzehr“ angesetzte Menge enthält mehr als 12-18 µg 4'-O-Methylpyridoxin. Abgesehen davon, dass der Prozentsatz des Inhaltsstoffes, der in den Aufguss übergeht, unbekannt ist, ist zu fragen, ob die Hitze einwirkung bei der Aufgussbereitung den Gehalt an 4'-O-Methylpyridoxin im Infus verringert.

Im Vergleich hierzu kann die Exposition bei der arzneilichen Anwendung von EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten 11,4-58,6 µg 4'-O-Methylpyridoxin/Tag betragen.

3.1.3 Risikocharakterisierung und Diskussion

Von den hier zu bewertenden Aufgüssen sind nur die Ginkgolsäure-Gehalte bekannt, und es fehlen weitere quantitative und qualitative Analysen zur stofflichen Zusammensetzung. Auch hinsichtlich der toxikologischen Beurteilung der in ihrer Gesamtheit unbekanntem Komponenten fehlen Untersuchungen wie z.B. Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

Es kann daher nicht sicher beurteilt werden, ob durch Konsum von Lebensmitteln auf der Basis von Ginkgoblättern, zu denen insbesondere bestimmte Kräutertees zählen, z. B. folgende unerwünschte Wirkungen induziert werden könnten, die bei Anwendung von Ginkgo-Extrakten als Arzneimittel beobachtet wurden, bzw. die mit dem Vorkommen von Ginkgolsäuren und verwandten Verbindungen assoziiert wurden:

- Hämorrhagien, insbesondere intracraniale Blutungen
- Zerebrale Krämpfe
- Gentoxizität
- Allergische Reaktionen

Hämorrhagien, insbesondere intracraniale Blutungen

In den Fachinformationen (2007, 2008) zu Arzneimitteln, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, wird unter Berücksichtigung von schwerwiegenden Fällen, bei denen intracraniale Blutungen beschrieben werden, angegeben, dass bei Einnahme dieser Medikamente Blutungen an einzelnen Organen auftreten können, vor allem wenn gleichzeitig gerinnungshemmende Arzneimittel eingenommen werden. Daraus werden Vorsichtsmassnahmen bei entsprechenden Patienten und bei solchen, die eine krankhaft erhöhte Blutungsneigung haben oder sich einer Operation unterziehen müssen, abgeleitet. Auch wird damit die Kontraindikation bei Schwangerschaft begründet (vgl. 3.1.2.1.2.4, 3.1.2.1.2.5, 3.1.2.1.2.6). Welche Inhaltsstoffe von Ginkgoblättern möglicherweise für die Auslösung der Blutungen verantwortlich sein könnten, ist unklar. Die Hypothese, dass der PAF-Antagonismus der Ginkgolide zu der erhöhten Blutungsneigung beitragen könnte (Bent et al., 2005), wird von Koch (2005) in Zweifel gezogen. Bei der ungenügenden Datenlage ist unklar, ob Ginkgoblattinhaltsstoffe, die möglicherweise Blutungen auslösen könnten, auch mit den hier zu beurteilenden Teeaufgüssen auf Ginkgoblattbasis in effektiven Dosen aufgenommen werden könnten. In Ana-

logie zum Arzneimittelbereich wird für diesbezügliche Risiken bei bestimmten Verbrauchern, wie Schwangeren und den vorstehend genannten Patientengruppen, eine erhöhte Empfindlichkeit gesehen.

Zerebrale Krampfanfälle

In der wissenschaftlichen Literatur werden mehrere Fälle genannt, in denen das Auftreten von zerebralen Krämpfen mit der Einnahme von Ginkgo-Präparaten (nähere Angaben fehlen) assoziiert wurde. Gemäß der Fachinformationen (2007, 2008) für Medikamente, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Epileptikern durch die Einnahme von Ginkgo-Zubereitungen das Auftreten von Krampfanfällen gefördert wird. Ob dies mit dem Gehalt der Präparate an 4'-O-Methylpyridoxin im Zusammenhang steht, für das in hohen Dosen auch in Tierversuchen konvulsive Wirkung nachgewiesen wurde, ist hier nicht geklärt (vgl. 3.1.2.1.2.5, 3.1.2.2.2.2).

Daten zur Aufnahme von 4'-O-Methylpyridoxin mit Ginkgoblatt-Teeaufgüsse liegen nicht vor. Ungefähre Schätzungen zeigen, dass zumindest bei „höherem Verzehr“ von Ginkgoblatt-Teeinfusen tägliche 4'-O-Methylpyridoxin-Aufnahmen resultieren könnten, die die Größenordnung bei der arzneilichen Anwendung EUAB-konformer Ginkgoblattextrakte erreichen. Schwellendosen, ab der 4'-O-Methylpyridoxin bei Tieren oder Menschen Konvulsionen auslöst, sind nicht bekannt. Es ist deshalb unklar, ob bei Epileptikern durch einen Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Ginkgoblättern möglicherweise das Auftreten von Krampfanfällen gefördert werden könnte.

Gentoxizität

Während die Mutagenitätstestung von EUAB-konformen Ginkgoblattextrakten mit einem maximalen Ginkgolsäuregehalt von 5 ppm *in vitro* und *in vivo* negative Resultate ergab, liegen zur Frage der Gentoxizität von Ginkgoblättern und ihrer wässrigen Auszüge keine Untersuchungen vor. Bei der Cytotoxizitätsprüfung zeigte der EUAB-konforme Ginkgoblattextrakt im Gegensatz zu der bei seiner Reinigung abgetrennten Ginkgolsäure-haltigen Fraktion nur schwache Reaktionen.

Gemische von Ginkgolsäuren, deren Reinheit nicht beschrieben werden und bei denen das mögliche Vorkommen anderer Alk(en)ylphenole in Betracht gezogen werden muss, induzierten *in vitro* an primären Rattenhepatozyten zwar keine DNA-Reparatur, aber in einem Comet-Assay DNA-Strangbrüche und in einem Cytotoxizitätstest Zellteilungen. Letzteres wurde als Hinweis auf tumorpromovierende Eigenschaften gedeutet (vgl. 3.1.2.2.2.1; Hager, 2006). Dass auch andere in Ginkgoblättern vorkommende Alk(en)ylphenole, wie Cardole und Urushiole *in vitro* DNA-schädigende Wirkungen zeigen, ist bekannt (Testergebnisse beziehen sich auf aus anderen Pflanzen isolierte Urushiole und Cardole).

Zur Frage der *in vivo*-Gentoxizität von Ginkgolsäuren liegt nur ein Mikronukleustest mit aus *Amphipterygium adstringens* isolierter 6-Nonadecylsalicylsäure vor, der negativ ausfiel.

Insgesamt sind die vorliegenden Studien nicht ausreichend, um ein mögliches gentoxisches Potenzial von Ginkgolsäuren oder ginkgolsäurehaltigen Ginkgoblatt-Zubereitungen, wie z. B. wässrigen Teeaufgüssen auf der Basis von Ginkgoblättern, zu beschreiben. So ist z. B. zu klären, ob der positive Befund des *in vitro*-Comet-Assays durch einen entsprechenden *in vivo*-Test bestätigt werden kann. Weiterhin ist ungewiss, ob der positive Befund im Comet-Assay auf Ginkgolsäuren allein zurückzuführen ist oder ob die Gegenwart anderer Alk(en)ylphenole dieses Ergebnis beeinflusste.

Grundsätzlich bleiben Fragen offen zu qualitativen und quantitativen Analysendaten anderer Alk(en)ylphenole in Ginkgoblattteeaufgüssen und zum Potenzial dieser Verbindungen, *in vitro* und *in vivo* Gen- oder Chromosomenmutationen zu erzeugen. Zur Klärung der Frage, wie die im Vergleich zur Exposition durch Arzneimittel 40- bis 152-fach höheren Aufnahmen von Ginkgolsäuren mit Teeaufgüssen auf der Basis von Ginkgoblättern zu bewerten sind, erachtet das BfR die *in vivo*-Prüfung einer gereinigten Ginkgolsäuren-Mischung für notwendig.

Unabhängig vom Aspekt der Genotoxizität sind die Hinweise auf tumorpromovierende Eigenschaften der Ginkgolsäuren-Mischung zu sehen, die von manchen Autoren von deren Zellteilungen stimulierenden Wirkung *in vitro* abgeleitet werden (Gutendorf et al., 2001; Hager, 2006). Eine Aussage, ob diese Verbindungen tatsächlich *in vivo* ein relevantes tumorpromovierendes Potenzial besitzen, ließe sich aber nur auf der Basis entsprechender *in vivo*-Untersuchungen mit gereinigten Ginkgolsäuren treffen.

Allergische Reaktionen

In den aktuellen Fachinformationen (2007, 2008) zu Medikamenten, die EUAB-konforme Ginkgoblattextrakte enthalten, wird darauf hingewiesen, dass es bei überempfindlichen Personen nach Einnahme dieser Präparate zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (allergischer Schock) kommen kann und bei diesen Patienten für entsprechende Arzneimittel eine Kontraindikation besteht. Welche Inhaltsstoffe im Einzelnen hierfür verantwortlich sind, bleibt offen (vgl. 3.1.2.1.2.5). In insgesamt 9 Fällen wird das Auftreten schwerer, z. T. lebensbedrohlicher Komplikationen (Stevens-Johnson-Syndrom, morbiliformes Exanthem) mit der Aufnahme von Ginkgolsäuren durch Ginkgoextrakte in Zusammenhang gebracht (vgl. 3.1.2.2.2.1). Von verschiedener Seite wird angeführt, dass Ginkgolsäuren, Cardanole, Cardole und Urushiole Kontaktallergien auslösen können und dabei mit Kreuzreaktionen zu rechnen ist. Dabei wird insbesondere auf das hohe kontaktallergene Potenzial der in Ginkgoblättern vorkommenden Urushiole hingewiesen, die bereits in extrem niedrigen Dosen, wie 5-50 ng, Kontaktallergien induzieren können und für die z. B. in den USA ein bestimmter Anteil der Bevölkerung präsensibilisiert ist. Dass bei bestehender Kontaktallergie prinzipiell auch durch orale Exposition mit dem Kontaktallergen Erytheme ausgelöst werden können, ist bekannt (vgl. 3.1.2.2.2.1).

Bei der bestehenden Datenlage ist zu berücksichtigen, ob auch Aufgüsse von Ginkgoblatt-haltigen Tees bei sensibilisierten Personen Überempfindlichkeitsreaktionen bedingen könnten. In wieweit Ginkgolsäuren, andere Alk(en)ylphenole oder von dieser Stoffgruppe abweichende Inhaltsstoffe daran möglicherweise beteiligt sein können, sollte aus Sicht des BfR ebenfalls untersucht werden.

4 Zusammenfassende Bewertung

Nach Auffassung des BfR ist die analytische und toxikologische Datenlage unzureichend, um eine Aussage treffen zu können, ob durch den Verzehr von Teeaufgüssen auf der Basis von Ginkgoblättern eine Gefahr für die menschliche Gesundheit zu erwarten ist. Insbesondere hinsichtlich der Frage, inwieweit das Vorkommen von Ginkgolsäuren und möglicherweise anderen phenolischen Alk(en)ylverbindungen, wie Cardanolen, Urushiolen, Isourushiolen und Cardolen, in den genannten Aufgüssen mit Risiken der Genotoxizität oder Auslösung von Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden sein könnte, sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich. Z. B. sollten positive *in vitro*-Genotoxizitätsbefunde *in vivo* überprüft werden. Nicht zu beurteilen ist auch, ob bei Epileptikern durch einen Verzehr von Teeaufgüssen auf

der Basis von Ginkgoblättern möglicherweise das Auftreten von Krampfanfällen gefördert werden könnte.

Des Weiteren liegen aus dem Arzneimittelbereich z. B. ernst zu nehmende Hinweise vor, dass die Aufnahme hoch dosierter Ginkgoblatt-Erzeugnisse mit schwerwiegenden Risiken, wie z. B. der Auslösung von Blutungen verbunden sein könnte, wobei Schwangere und Patienten mit hämorrhagischer Diathese als besonders empfindliche Risikogruppe zu sehen sind. Ob derartige unerwünschte Wirkungen allerdings auch bei den hier zu bewertenden Teeaufgüssen in Betracht gezogen werden müssen, lässt sich aufgrund der ungenügenden Datenlage nicht beurteilen.

Das BfR legt für die Beurteilung der Sicherheit derartiger Produkte das EFSA-Dokument „Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use in food supplements“ (EFSA, 2009) zugrunde. Danach bestehen wegen fehlender analytischer Daten, den möglicherweise mit Ginkgolsäuren und anderen Alk(en)ylphenolen assoziierten Gesundheitsrisiken und weiteren im Arzneimittelbereich beschriebenen unerwünschten Wirkungen Zweifel an der Sicherheit der genannten Produkte.

Aus Sicht des BfR sind für eine Beurteilung der Sicherheit Ginkgoblatt-haltiger Tees weitere Daten erforderlich (Bewertung auf Level A der o.g. EFSA-Empfehlung (EFSA, 2009)). Die Sicherheit von Ginkgoblatt-haltigen Tees und ihren Aufgüssen kann daher erst abschließend bewertet werden, wenn die Analysendaten zum Vorkommen toxikologisch relevanter Inhaltsstoffe vervollständigt werden und zumindest das übliche Spektrum von ausreichenden toxikologischen Untersuchungsbefunden gemäß der o.g. EFSA-Empfehlung (Level B) vorliegt (EFSA, 2009). Die Frage, ob Ginkgoblatt-haltige Tees als Lebensmittel oder Arzneimittel aufzufassen sind, war hier nicht Gegenstand der Bewertung und bleibt zu prüfen.

5. Referenzen

Acevedo HR, Rojas MD, Arceo SDB, Hernández MS, Vázquez MM, Terrazas T, Toro GV; (2006). Effect of 6-nonadecyl salicylic acid and its methyl ester on the induction of micronuclei in polychromatic erythrocytes in mouse peripheral blood. *Mutation Research* 609, 43-46.

Ahlemeyer B, Selke D, Schaper C, Klumpp S, Kriegelstein J; (2001). Ginkgolic acids induce neuronal death and activate protein phosphatase type-2C. *European Journal of Pharmacology*, Vol. 430:1-7.

Arenz A, Klein M, Fiehe K, Groß J, Drewke C, Hemscheidt T, Leistner E, (1996). Occurrence of Neurotoxic 4'-O-Methylpyridoxine in *Ginkgo biloba* Leaves, Ginkgo Medications and Japanese *Ginkgo* Food. *Planta Medica* 62, 548-551.

Bal Dit Sollier C., Caplain H., Drouet L;(2003). No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *Clin. Lab. Haem.* 25, 251-253.

Barr JR, Murty VS, Yamaguchi K, Singh S, Smith DH, Hecht SM; (1988). 5-Alkylresorcinols from *Hakea amplexicaulis* That Cleave DNA. *Chem. Res. Toxicol.* 1, 204-207.

Bebbington A, Kulkarni R, Roberts P; (2005). Case Report. *Ginkgo biloba*. Persistent bleeding after total hip arthroplasty caused by herbal self-medication. *The Journal of Arthroplasty* 20 (1), 125-126.

- Bent S, Goldberg H, Padula A, Avins AL; (2005).
Spontaneous bleeding associated with *Ginkgo biloba*. Journal of General Internal Medicine 20, 657-661.
- ChemIDplus Advanced; NLM, United States National Library of Medicine; (2008).
Ginkgolic acid. Last update 06. August 2008.
- Chiu AE, Lane AT, Kimball AB; (2002).
Diffuse morbilliform eruption after consumption of *ginkgo biloba* supplements. Am Acad Dermatol. 46 (1), 145-6.
- Davydov L, Stirling AL; (2001).
Stevens-Johnson-Syndrome with *Ginkgo Biloba*. Journal of Herbal Pharmacotherapy, Vol. 1(3), 65-69.
- Destro MWB, Speranzini MB, et al.; (2005).
Bilateral haematoma after rhytidoplasty and blepharoplasty following chronic use of *Ginkgo biloba*. The British Association of Plastic surgeons 58, 100-101.
- Dingermann T, Loew D; (2003).
Phytopharmakologie. Experimentelle und klinische Pharmakologie pflanzlicher Arzneimittel. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- (EAS) European Advisory Services (2007).
The use of substances with nutritional or physiological effect other than vitamins and minerals in food supplements. Study undertaken for DG Sanco, European Commission.
- ESCOP, European Scientific Cooperative on Phytotherapy; (2003).
Monographs. Second edition, Thieme Verlag, Stuttgart.
- EFSA; Scientific Committee (2009).
Guidance document of the Scientific Committee. 9 April, EFSA/SC/BOTAN/47rev11.
EFSA; Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. EFSA Journal 2009; 7(9):1249.
- European Medicines Agency, EMEA; (2008).
Committee on Herbal Medicinal Products. Ginkgo folium.
- Europäisches Arzneibuch; 6. Ausgabe; (2008).
Band 2, Monographien A-J; Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Europäisches Arzneibuch; 6. Ausgabe, 1. Nachtrag; (2008).
Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Europäisches Arzneibuch; Kommentar; (2009).
Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch. Govi-Verlag-Pharmazeutischer Verlag GmbH Eschborn.
- Fachinformation; (2007).
Tebonin® forte 40 mg (Filmtabletten).

- Fachinformation; (2008).
Ginkgo Sandoz 40 mg/80mg/120 mg (Filmtabletten).
- Fessenden JM, Wittenborn W, Clarke L; (2001).
Ginkgo biloba: a case report of herbal medicine and bleeding postoperatively from a laparoscopic cholecystectomy. *The American Surgeon* 67, 33-35.
- Fong KCS, Kinnear PE; (2003).
Retrolubar haemorrhage associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Postgraduate Medical Journal* 79, 531-532.
- Fürstner A, Seidel G; (1997).
Shortcut syntheses of naturally occurring 5-alkylresorcinols with DNA-cleaving properties. *J. Org. Chem.* 62, 2332-2336.
- Gilbert GJ; (1997).
Ginkgo biloba. *Neurology* 48, 1137.
- Granger AS; (2001).
Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures. *Age and Ageing* 30, 523-525.
- Gregory PJ; (2001).
Seizure associated with *ginkgo biloba*? *Annals of internal medicine* 134 (4), 344.
- Gründig F, Hey Hanke; (2002).
Inventarliste Lebensmitteldrogen. *Deutsche Lebensmittelrundschau* 98 (2), 35-39.
- HagerROM; (2006).
Ginkgo-biloba-Blätter. Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Hecker H, Johannisson R, Koch E, Siegers CP; (2002).
In vitro evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from *Ginkgo biloba* L. *Toxicology* 177, 167-177.
- Gutendorf B, Regan J, Westendorf J; (2001).
Induction of DANN strand breaks and tumor promotion in primary rat hepatocytes by ginkgolic acids. *J Toxicologist* 60, Abstr. 1368, p. 288.
- Hausen BM; (1998).
The sensitizing capacity of ginkgolic acids in guinea pigs. *American Journal of Contact Dermatitis* 9 (3), 146-148.
- Hausen BM, (1998). The Sensitizing Capacity of Ginkgolic Acids in Guinea Pigs. *American Journal of Contact Dermatitis*, Vol9, No3, pp 146-148.
- Hauser D, Gayowski T, Singh N; (2002).
Bleeding complications precipitated by unrecognized Ginkgo biloba use after liver transplantation. *Transplant International* 15, 377-379.

- IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; (2008).
Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B, Version 1.0,
vom 29.09.2008.
- Jaggy H, Koch E; (1997).
Chemistry and biology of alkylphenols from *Ginkgo biloba* L. Pharmazie 52 (10), 735-738.
- Jellin JM, Gregory PJ, et al; (2007).
Natural Medicines Comprehensive Database. 9th ed. Stockton, CA: Therapeutic Research
Faculty.
- Koch E; (2005).
Inhibition of platelet activating factor (PAF)-induced aggregation of human thrombocytes by
ginkgolides: Considerations on possible bleeding complications after oral intake of *Ginkgo
biloba* extracts. Phytomedicine 12 (1-2), 10-16.
- Koch E, Jaggy H, Chatterjee SS; (1999).
Evidence for immunotoxic effects of crude *Ginkgo biloba* L. leaf extracts using the popliteal
lymph node assay in the mouse. International Journal of Immunopharmacology 22, 229-236.
- Köhler S, Funk P, Kieser M; (2004).
Influence of a 7-day treatment with *Ginkgo biloba* spezial extract EGb 761 on bleeding time
and coagulation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in healthy volunteers.
Blood Coagulation and Fibrinolysis, 15, 303-309.
- Kommission E, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM; (1994).
Monographie: Ginkgo folium (sowie deren Zubereitungen). Bundesanzeiger vom 19.7.1994.
- Kommission E, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM; (1994).
Monographie: Trockenextrakt (35-67:1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-
Wasser. Bundesanzeiger vom 19.7.1994
- Krzywon M, Tawab M, Schubert-Zsilavec M; (2008).
Ginkgohaltige Teeprodukte nicht ohne Risiko. Pharmazeutische Zeitung, online, Vol. 46.
- Kupiec T, Raj V; (2005).
Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with *Ginkgo biloba*. Journal of Analyti-
cal Toxicology 29, 755-758.
- Leung AY, Foster S; (2003).
Encyclopedia of common natural ingredients. Uses in food, drugs and cosmetics. Second
Edition. Wiley-Interscience, Hoboken.
- Lewis SL, Rowin J; (1997).
Reply from the authors. Neurology 48, 789-790.
- Liu ZH, Zeng S; (2009).
Cytotoxicity of ginkgolic acid in HepG2 cells and primary rat hepatocytes. Toxicology Letters,
Vol. 187:131-136.
- McGuffin M, Hobbs C, Upton R, Goldberg A; (1997).
American Herbal Products association's. Botanical Safety Handbook. CRC Press; New York.

- Meisel C, Johne A, Roots I; (2003).
Fatal intracerebral mass bleeding associated with *Ginkgo biloba* and ibuprofen. *Atherosclerosis* 167, 367.
- Merck Index; (2001).
Thirteenth edition. Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA.
- Miller LG, Freeman B; (2002).
Possible subdural hematoma associated with *Ginkgo biloba*. *Journal of Herbal Pharmacotherapy* 2 (2), 57-63.
- Oberlandesgericht Köln – “Ginkgo-Getränk”. ZLR 2/2008.
- Odawara M, Tamaoka A, Yamashita K; (1997).
Ginkgo biloba. *Neurology* 48, 189.
- Rosenblatt M; (1997).
Spontaneous hyphema associated with ingestion of *Ginkgo biloba* extract. *The New England Journal of Medicine* 336 (15), 1108.
- Rote Liste online; (2009).
Rote Liste Service GmbH, Frankfurt/Main.
- Rowin J, Lewis SL; (1996).
Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion. *Neurology* 46, 1775-1776.
- Schötz K; (2002).
Detection of allergenic urushiols in *Ginkgo biloba* leaves. *Pharmazie* 57, 508-509.
- Siegers CP; (1999).
Cytotoxicity of alkylphenols from *Ginkgo biloba*. *Phytomedicine* Vol. 6(4), pp. 281 – 283.
- Vale S; (1998).
Subarachnoid haemorrhage associated with *Ginkgo biloba*. *The Lancet* 352, 36.
- Wasser C, Silva F, Rodriguez E; (1990).
Urushiol components as mediators in DNA strand scission. *Experientia* 46, 500 – 502.
- Westendorf J, Regan J; (2000).
Induction of DNA strand-breaks in primary rat hepatocytes by ginkgolic acids. *Pharmazie* 55, 864-865.
- WHO, World Health Organization; (1999).
WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Volume 1.
- WKF; (2008).
Inventarliste Lebensmitteldrogen – Januar 2008.
- Yanai A, Minami M, Takano Y, Endo T, Hamaue M, Wada K, Take Y, Haga M, Morii K, Togashi H, Yoshioka M, Saito H; (1990).

4-O-methyl pyridoxine-induced convulsion in guinea and rats. Life Sciences Advances, 107, 1499-1500; c/o European Journal of Pharmacology 183 (4), 1499-1500.

Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker. PZ Pharmazeutische Zeitung vom 05.03.2009, Seite 58.