



**Dr. Willmar Schwabe**  
From Nature. For Health.

## **Stellungnahme: Kein Kausalzusammenhang feststellbar für ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Tebonin® alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in mehreren gezielten Studien konnte kein Einfluss von EGb 761® (dem Wirkstoff in Tebonin®) in den Dosierungen von 120 mg, 240 mg und 480 mg am Tag über 7 bis 14 Tage auf die Blutungszeit, die Hämostase, die Thrombozytenaggregation und die Fibrinolyse festgestellt werden (Bal Dit Sollier et al., 2003; Bone, 2008). In einer aktuellen Doppelblindstudie wurde erneut bestätigt, dass EGb 761® in einer Dosierung von 120 mg/d bzw. 240 mg/d für die Dauer von sechs Monaten weder die Hämostase beeinflusst noch das Blutungsrisiko erhöht (Kloft & Hörr, 2021).

Auch eine Meta-Analyse 18 klinischer Studien mit EGb 761® oder anderen standardisierten Ginkgo-Extrakten fand keinen Effekt auf die Thrombozytenaggregation, die Fibrinogen-Spiegel oder die Gerinnungsparameter PTT und TPZ (Kellermann & Kloft, 2011).

In einer Meta-Analyse von 44 klinischen Studien mit insgesamt 6.415 Patienten wurde im Vergleich zu Placebo keine Häufung von Blutungen unter dem Extrakt beobachtet (Schulz et al., 2017). Auch in einer US-amerikanischen Studie, in der über 1.500 gesunde ältere Probanden über mehr als sechs Jahre 240 mg EGb 761®/d einnahmen, war die Rate schwerwiegender Blutungen mit 8,9 % nicht höher als in der Placebo-Gruppe (9,2 %), und auch bei den Probanden, die gleichzeitig ASS einnahmen, ergab sich kein Unterschied (Dekosky et al., 2008).

Eine Auswertung von 320.644 Patientenverläufen aus der deutschen Datenbank MediPlus fand keine Häufung von Blutungen unter EGb 761®-Anwendern (n = 9.794, relatives Risiko 0,99) oder unter Behandlung mit irgendeinem Antidementivum (relatives Risiko 1,05; (Gaus et al., 2005)).

Zwei gezielte Studien fanden keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen EGb 761® und Acetylsalicylsäure (Wolf, 2006; Gardner et al., 2007); eine weitere keine Wechselwirkung zwischen EGb 761® und dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (Jiang et al., 2005). Diese Ergebnisse wurden in der Sekundäranalyse von Kloft & Hörr, 2021 erneut bestätigt. Es traten weder pharmakodynamische Wechselwirkungen zwischen EGb 761® und ASS auf, noch konnte eine Verstärkung der Warfarin-Wirkung durch EGb 761® festgestellt werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme jeglicher Medikamente und Phenprocoumon (z. B. Marcumar®) ist es eine allgemeine Vorsichtsmaßnahme, zu beobachten, ob es zu einer Veränderung des INR-Wertes kommt. Wir raten daher grundsätzlich dazu, auch bei Kombination von EGb 761® mit Phenprocoumon den Gerinnungsstatus anfangs häufiger zu überprüfen.

Eine gezielte Wechselwirkungsstudie zwischen EGb 761® und dem neuen oralen Antikoagulans wurde an gesunden Probanden mit dem Wirkstoff Rivaroxaban (enthalten in Xarelto®)

Seite 1/3



**Dr. Willmar Schwabe**  
From Nature. For Health.

durchgeführt. Es traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die auf Blutungen hinwiesen. Zudem gab es keine klinisch signifikanten Veränderungen hinsichtlich der hämatologischen Parameter (Hämoglobin, Hämatokrit oder Erythrozytenzahl) und der Gerinnungswerte. Die Anwendung von EGb 761<sup>®</sup> wurde in allen Fällen gut vertragen. Die einmalige und wiederholte Einnahme von 240 mg EGb 761<sup>®</sup> pro Tag hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban oder die Anti-Faktor Xa-Aktivität (Hörr et al., 2022).

EGb 761<sup>®</sup> verbessert die Elastizität der Erythrozyten, indem deren Zellmembran vor oxidativem Stress geschützt wird. Dadurch vermindert sich die Viskosität des Blutes und die Mikrozirkulation bessert sich. Diese Wirkung hat keinen Einfluss auf die Blutgerinnung.

Von Juni 1996 bis Februar 2024 errechnete sich kumulativ eine Inzidenz potenzieller Nebenwirkungsverdachtsfälle weltweit von 0,34 pro Millionen definierte Tagesdosen Tebonin<sup>®</sup>, d.h. 1 Fall auf 3 Millionen Tagesdosen\*. Blutungsfälle sind dabei nur ein Bruchteil der gemeldeten Nebenwirkungsverdachtsfälle, so dass diese im Vergleich zum natürlichen Aufkommen von Blutungen, unabhängig von Medikamenteneinnahmen, ohne medizinische Relevanz sind.

Unsere Fachinformation für Tebonin<sup>®</sup> konzent<sup>®</sup> 240 mg enthält den Hinweis: „Bei gleichzeitiger Einnahme dieses Arzneimittels mit Antikoagulantien (wie z. B. Phenprocoumon, Warfarin) oder Thrombozytenaggregationshemmern (wie z. B. Clopidogrel, Acetylsalicylsäure, und anderen nichtsteroidalen Antirheumatika) kann eine Wirkungsbeeinflussung nicht ausgeschlossen werden. Die verfügbaren Studien mit Warfarin weisen nicht auf Wechselwirkungen zwischen Warfarin und *Ginkgo biloba* hin. Es sollten jedoch geeignete Laborkontrollen bei Beginn, bei einer Änderung der Dosierung, bei der Beendigung der Therapie oder bei einem Wechsel des Medikaments durchgeführt werden.“

**FAZIT:** Laut Fachinformation sollte eine Komedikation mit dem Arzt besprochen werden, da in sehr seltenen Einzelfällen unter Verwenden von Ginkgo-Produkten Blutungen aufgetreten sind. Aufgrund der umfassenden Studienlage lässt sich angesichts der sehr geringen Häufigkeit von Blutungsfällen im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von EGb 761<sup>®</sup> – alleine oder in Kombination mit blutgerinnungshemmenden Substanzen – kein Kausalzusammenhang feststellen. Alle gezielten Untersuchungen fanden keinen Einfluss von EGb 761<sup>®</sup> auf die Blutgerinnung und keine Häufung von Blutungsereignissen.

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG  
Karlsruhe

i. V. Dr. Nora Beutelmann  
Director Medical Affairs

i. V. Dr. Sina Schönwälder  
Medical Affairs Manager

Stand: September 2024

Seite 2/3

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Sitz Karlsruhe, Registergericht Mannheim HRA 103635  
Persönlich haftende Gesellschafterin: Dr. W. Schwabe GmbH, Sitz Ettlingen, Registergericht Mannheim HRB 360747  
Hausanschrift: Ottostraße 24, 76227 Karlsruhe, Postanschrift: Postfach 41 02 40, 76202 Karlsruhe, Tel. +49 721 4005-0  
Kundenservice: Tel. 0800 0005258, Fax 0800 10009549, kundenservice@schwabe.de

Geschäftsführer: Dr. Traugott Ullrich, Dr. Frank Waimer  
Deutsche Bank AG Karlsruhe IBAN DE70 6607 0004 0032 9110 00 BIC DEUTDE33HAN  
Ust.-Id Nr.: DE143501444  
Datenschutzhinweise finden Sie unter <https://gdpr.schwabe-group.com>



**Dr. Willmar Schwabe**  
From Nature. For Health.

## Quellenangaben:

\*interne Daten, gemeldet an die zuständige Behörde gemäß Meldeverpflichtungen im Zeitraum von Juni 1996 bis Februar 2024, Stand 28.08.2024.

Bal Dit Sollier C, Caplain H, Drouet L. No alteration in platelet function or coagulation induced by EGb761 in a controlled study. *ClinLab Haematol* 2003; 25(4): 251-3.

Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence? *MolNutrFood Res* 2008; 52(7): 764-71.

Dekosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, *et al.* Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *Jama* 2008; 300(19): 2253-62.

Gardner CD, Zehnder JL, Rigby AJ, Nicholus JR, Farquhar JW. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood CoagulFibrinolysis* 2007; 18(8): 787-93.

Gaus W, Westendorf J, Diebow R, Kieser M. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, demonstrated for "risk of bleeding". *Methods InfMed* 2005; 44(5): 697-703.

Hoerr R, Zimmermann A, Seitz F, Dienel A. Single and Repeated Doses of EGb 761® do not Affect Pharmacokinetics or Pharmacodynamics of Rivaroxaban in Healthy Subjects. *Front Pharmacol.* 2022;13:868843.

Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, Roufogalis BD, Duke CC, *et al.* Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *BrJClinPharmacol* 2005; 59(4): 425-32.

Kellermann AJ, Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2011; 31(5): 490-502.

Kloft C, Hoerr R. EGb 761® Does Not Affect Blood Coagulation and Bleeding Time in Patients with Probable Alzheimer's Dementia-Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Healthcare (Basel).* 2021;9(12):1678.

Schulz M, Hoerr R, Mueller H. Ginkgo biloba Extract EGb 761: A Meta-Analysis of Adverse Event Rates from Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials. *European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Meeting 2017*; p. 309.

Wolf HRD. Does Ginkgo biloba special extract EGb 761 provide additional effects on coagulation and bleeding when added to acetylsalicylic acid 500 mg daily? *Drugs RD* 2006; 7(3): 163-72.