

Weiterhin viele Fragen offen:

IQWiG Abschlussbericht zum Nutzen von Cholinesterasehemmern bei Alzheimer Demenz

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat vor Kurzem seinen Abschlussbericht zum Nutzen von Cholinesterasehemmern bei Alzheimer Demenz veröffentlicht. Im Vergleich zum Zwischenbericht vom September 2006 hat sich das Fazit nicht wesentlich verändert:

- Laut IQWiG haben Donepezil, Galantamin und Rivastigmin bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz leichten bis mittleren Schweregrades einen Nutzen bezüglich des Therapieziels der kognitiven Leistungsfähigkeit.
- Für alle drei Substanzen gebe es Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf das Therapieziel der Aktivitäten des täglichen Lebens.
- Bezüglich der krankheitsbezogenen Lebensqualität lagen entweder keine Daten vor (Galantamin und Rivastigmin) oder sie lieferten keinen Hinweis auf einen Nutzen (Donepezil).
- Auch zur Vermeidung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege gebe es keine interpretierbaren Daten.
- Dem Nutzen stehe für alle drei Wirkstoffe ein dosisabhängiger Schaden durch Nebenwirkungen gegenüber (z.B. Durchfall, Übelkeit, Erbrechen).

Einschränkend stellt das IQWiG fest, dass diese Aussagen sich im Wesentlichen auf einen Zeitraum von bis zu sechs Monaten beziehen. Daten für längere Therapiedauern liegen nicht vor.

Das Fazit des IQWiG beruht auf einer wissenschaftlichen Untersuchung von 22 randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien, in denen einer der drei Cholinesterasehemmer mit Placebo verglichen wurde¹. Das methodische Vorgehen des IQWiG - inklusive der Erkenntnisse und Diskussionen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht - wird im 269 Seiten starken Abschlussbericht detailliert und nachvollziehbar dargestellt.

¹ Daneben wurden auch fünf randomisierte direkte Vergleichsstudien – jeweils Donepezil versus Galantamin oder Rivastigmin – untersucht. Auf diese direkten Vergleichsstudien soll hier aus Platzgründen nicht eingegangen werden.

Kommentar:

Aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) fällt das Fazit des IQWiG zu positiv aus. Nach wie vor fehlt eine Antwort auf die zentrale Frage, was der in den Studien gemessene Unterschied von drei Punkten auf der verwendeten Kognitionsskala (ADAS-cog) für den einzelnen Patienten bedeutet. Die Lebensqualität der Patienten – soweit sie in den Studien gemessen wird – verbessert sich zumindest nicht.

Weitere Einwände der DEGAM beziehen sich auf methodischen Probleme der dem Urteil zugrunde liegenden Studien – und den Umgang des IQWiG mit ihnen:

- Obwohl das IQWiG gravierende Mängel in 7 der 22 Studien sieht, zieht es daraus nur in einem Fall die (korrekte) Konsequenz, die in dieser Studie gewonnenen Daten nicht weiter zu verwenden.
- Aus einer Stellungnahme der Firma Eisai ist zu entnehmen, dass in 8 der 12 Studien zu Donepezil eine formale Verblindung der ADAS-cog-Rater „nicht notwendig“ gewesen sei. Das bedeutet, dass gerade der Endpunkt, auf dem der Nutzen des Donepezil hauptsächlich begründet wird, von Ratern erhoben wurde, die nicht sicher verblindet waren. Damit können diese Studien nicht als „doppel-blind“ bezeichnet und müssten aus den Analysen ausgeschlossen werden. Diese Konsequenz zieht das IQWiG jedoch nicht.
- Das IQWiG nimmt an, dass bis zu 11 Prozent der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Teilnehmer in den Ergebnisanalysen fehlen dürfen und dass dadurch die Ergebnisse nicht verzerrt werden. Dies ist angesichts fehlender fundierter Erkenntnisse eine vielleicht pragmatische aber sicher willkürliche Festlegung.
- In mehr als der Hälfte der Studien zu Cholinesterasehemmern beträgt die Rate der vorzeitigen Studienausscheider aus einem Behandlungsarm mindestens 20 Prozent. Dieser erhebliche Verlust von Patienten (und damit auch relevanten Daten) wird nicht weiter problematisiert. Auch ist das IQWiG der Auffassung, dass die in den Studien zumeist verwendete Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (LOCF) die Ergebnisse nicht verzerrt habe. Bei dieser Einschätzung berücksichtigt das IQWiG nicht, dass die Verwendung der LOCF-Methode in den Studien schon aus rein formalen Gründen unangemessen ist.

Die methodischen Diskussionen um die Studien zu Cholinesterasehemmern werden weitergehen. Für Ärzte und Patienten bleibt in dieser Situation nur der Rat, bei etwaigen Therapieversuchen mit Cholinesterasehemmern Wirkungen und Nebenwirkungen genau zu erfassen, zu dokumentieren und gegeneinander abzuwägen. Die Datenlage zu nicht-medikamentösen Therapieoptionen, wie z.B. Ergotherapie oder multimodalen Therapiekonzepten in Tagespflegeeinrichtungen, ist sicherlich

schlechter ist als die zu Cholinesterasehemmern. Dennoch sollten diese Verfahren schon rein aus humanitären Gründen eingesetzt werden.

In Übereinstimmung mit dem IQWiG erachtet es die DEGAM als notwendig, in weiteren Untersuchungen fundierte Erkenntnisse zu den Wirkungen der Cholinesterasehemmer zu sammeln. Neben einer exzellenten methodischen Qualität sollten diese Studien Laufzeiten von mindestens einem Jahr aufweisen und Instrumente einsetzen, die für die Patienten im täglichen Leben spürbare Veränderungen zuverlässig messen können.