



Berichtsplan
zum Bericht
„Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“

[Auftrag A05-19A]

Version 1.0

Stand: 02. Juni 2005

Thema: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-19A als Teil des Auftrags A05-19 „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-19@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund	3
2	Ziel der Untersuchung	7
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
3.1	Population.....	8
3.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	8
3.3	Zielgrößen.....	8
3.4	Studientypen	9
3.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	10
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien.....	10
4	Informationsbeschaffung	12
5	Informationsbewertung	13
6	Analyse	14
6.1	Metaanalyse	14
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	14
6.3	Subgruppenanalyse	14
7	Literaturverzeichnis	15
8	Anhang	17
8.1	Zeitplan.....	17
8.2	Abkürzungsverzeichnis	18

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat mit Schreiben vom 22.2.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener Antidementiva beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern zur Behandlung der Alzheimer-Demenz.

Die Alzheimer Demenz stellt mit einem Anteil von ca. 60% die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt die vaskulär bedingte Demenz, auch als Mischform zusammen mit der Alzheimer Demenz, häufig vor. Andere Ursachen der Demenz (Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeld-Erkrankung u.a.) sind deutlich seltener. In einer Auswertung europäischer epidemiologischer Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien fanden sich folgende Prävalenzraten für demenzielle Syndrome: 1% (65-69jährige), 4% (70-74jährige), 6% (75-79jährige), 13% (80-84jährige), 22% (85-89jährige) und 32% (90-94jährige).[1] Die Erkrankung ist fortschreitend und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Ab dem Zeitpunkt der Erkennung kognitiver Störungen beträgt die Überlebenszeit bei Betroffenen mit Alzheimer Demenz im Median 3,3 Jahre [2]. Diese mediane Überlebenszeit ist deutlich niedriger als bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung und ist derjenigen bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar.

Das demenzielle Syndrom ist gekennzeichnet durch eine intellektuelle Störung in mehreren Bereichen (Gedächtnis, Denkvermögen, emotionale Kontrolle), die je nach Schweregrad zu einer erheblichen Beeinträchtigung bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben führen kann. Neben den kognitiven Störungen spielen bei der Erkrankung verschiedenartige nichtkognitive Störungen eine Rolle, wie beispielsweise Apathie, Depression, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörung und paranoide Symptome. Hieraus lassen sich die wesentlichen Probleme der Patienten mit Alzheimer Demenz und der sie betreuenden Personen (Angehörige, Pflegekräfte) ableiten.

Die Symptomatik wird gewöhnlich in drei Teilbereiche gegliedert:

- A) Alltagspraktische Fähigkeiten (basale Fähigkeiten: z.B. sich anziehen, waschen, Toilettenbenutzung / instrumentelle Fähigkeiten wie Umgang mit Geld, Telefonbenutzung, Benutzung von Verkehrsmitteln, etc.),
- B) Kognition (z. B. Gedächtnis, Orientierung und räumliches Vorstellungsvermögen, Wortfindung, Lese-, Schreib-, Rechenfähigkeit),
- C) Verhaltensstörungen, depressive Symptome und psychotische Symptome (z.B. Tag-Nacht-Rhythmusstörung, Apathie, Agitation, Aggressionen, Halluzinationen).

Während die Erkrankung meist zuerst wegen Symptomen der Gruppe B (Kognition, häufig zuerst Merkfähigkeitsstörung) auffällt, bestimmen die Symptome der Gruppe A (alltagspraktische Fähigkeiten, insbesondere die basalen Fähigkeiten) den Pflegeaufwand. Symptome der Gruppe C, die gelegentlich auch schon in frühen Erkrankungsstadien auftreten, können die Betroffenen als auch pflegende Angehörige belasten.

Es bestehen erhebliche Schwierigkeiten, die Probleme und Beeinträchtigungen der von der Alzheimer Demenz Betroffenen zu erfassen. Besondere Probleme ergeben sich dann, wenn die Erkrankung selbst von ihnen nicht bemerkt wird, oder der Krankheitsprozess die Äußerung von Bedürfnissen und Präferenzen erschwert.

Es wird gegenwärtig kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nicht medikamentöser Therapien bei der Alzheimer Demenz adäquat evaluiert werden soll [3-5]. In den meisten Therapiestudien wurde das Behandlungsergebnis auf der Basis der kognitiven Funktion evaluiert, insbesondere mittels der ADAS-cog-Skala oder der MMSE-Skala (Mini Mental Status Examination). Zusätzlich kamen globale Erhebungsskalen wie die CIBIC (Clinician Interview Based Impression of Change) zur Anwendung. Um der Komplexität der Erkrankung gerecht zu werden, wurden in mehreren Studien Skalen zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten (wie die ADL) und zur Messung der Verhaltensstörungen (wie die NPI) und anderer Symptome verwendet. Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des

beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben in der ADL und dem NPI auf Auskünften eines Angehörigen. Zu diesen häufig verwendeten Skalen gibt es Untersuchungen zur Validität und Reliabilität, die jedoch zum Teil leicht abweichende Ergebnisse erbrachten [6-9]. Es existieren allerdings bisher wenige Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Alzheimer Demenz, was mit den Schwierigkeiten zusammenhängt, verlässliche Informationen von den Betroffenen direkt zu erhalten. Der negative Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität ist jedoch häufig beschrieben [10], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [11]. In einer aktuellen Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht und ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [4]. Es zeigte sich, dass Betroffene in der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich von ihren Angehörigen oder dem Pflegepersonal abweichen können. Die Übereinstimmung ist höher bei Betroffenen, die eng mit Angehörigen zusammenleben und niedriger bei starker kognitiver Beeinträchtigung oder ausgeprägten affektiven Symptomen [12]. Ebenso ist eine Beurteilung der durch die Erkrankung verursachten Probleme bei den Betroffenen, insbesondere der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, durch Kliniker problematisch.

Der Einfluss der Alzheimer Demenz auf Angehörige und Pflegende steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Sowohl Hilfen in der Unterstützung im Alltag als auch Verhaltensprobleme, Kommunikationsschwierigkeiten und eine mögliche soziale Beeinträchtigung können für Angehörige sehr anstrengend sein. Die Intensität der Betreuung, insbesondere der Zeitaufwand, spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider. Häufig sind im Einzelfall unterschiedliche Arten von Pflege sinnvoll, wie z.B. die aktivierende Pflege. Der Einfluss der Erkrankung auf die Angehörigen kann z.B. mittels Lebensqualitäts-Skalen gemessen werden.

Für die Behandlung der Demenz existieren sowohl nicht medikamentöse als auch pharmakologische Therapieansätze. Diese können theoretisch auf die Prävention, die Verzögerung der Progression oder die primär symptomatische Behandlung der Alzheimer Demenz ausgerichtet sein. Ein pharmakologischer Therapieansatz ist dabei die Behandlung

mit Cholinesterasehemmern (ChE-Hemmer). Diese sind zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz zugelassen. Obwohl ihr primärer Wirkmechanismus nur auf eine symptomatische, Neurotransmitter substituierende Wirkung schließen lässt, erlauben experimentelle Daten auch Spekulationen, dass ChE-Hemmer eine Verzögerung der Krankheitsprogression bewirken könnten

2 Ziel der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die

- Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebo-Gabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele
- Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nicht medikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele

Unter „Cholinesterasehemmer“ sind dabei alle diejenigen Wirkstoffe dieser Wirkstoffgruppe zu verstehen, die in Deutschland zur Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassen und erhältlich sind. Dies sind die Wirkstoffe:

- Donepezil
- Galantamin
- Rivastigmin.

Der 1995 in Deutschland unter strengen Auflagen zugelassene Cholinesterasehemmer Tacrin ist hier nicht mehr erhältlich.

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z.B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung anhand allgemein akzeptierter Kriterien (ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben [13].

Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform, eingeschlossen wurden, werden nicht berücksichtigt.

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfenden Interventionen sind die drei Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin in jeglicher Darreichungsform.

Als Vergleichsinterventionen werden eine Placebobehandlung und jegliche andere medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Besserung bzw. Verhinderung der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Besserung bzw. Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit
- Besserung bzw. Erhalt der krankheitsbezogenen Lebensqualität

- Besserung bzw. Normalisierung von anderen mit der Erkrankung verbundenen Symptomen (z.B. Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit).
- Besserung bzw. Erhalt der Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen
- Reduktion der Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)
- Vermeidung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)
- Reduktion der Mortalität
- Reduktion der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für den vorliegenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Für die Ersteinstellung von Medikamenten zur Pharmakotherapie kognitiver Störungen wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Kontrolle nach 12 Wochen empfohlen, um einen Therapieerfolg abschätzen zu können [14]. Von der EMA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Cholinesterasehemmern als sinnvoll erachtet [13]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wird für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein darüber hinaus anhaltender Effekt beobachtet werden kann. Dessen ungeachtet sind für die Evaluation des langfristigen Nutzens längere Studiendauern wünschenswert.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

- E1 Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z.B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA [13] oder z.B. anhand allgemein akzeptierter Kriterien (ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA)
- E2 Vergleich eines Cholinesterasehemmers (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) mit Placebo oder einer anderen medikamentösen oder nicht medikamentösen Intervention
- E3 Zielgrößen, die sich aus den in 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten
- E4 Randomisierte klinische Studien

Ausschlusskriterien

- A1 Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen
- A2 Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden
- A3 Studien bzw. Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten "open-label" follow-up Phasen enthalten
- A4 Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
- A5 Reine Abstract-Publikationen

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: - Cochrane CENTRAL - EMBASE - MEDLINE - CHID via ADEAR (Combined Health Information Database via Alzheimer's Disease Education & Referral Center [www.alzheimers.org]))
Literaturverzeichnisse	Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin in Deutschland bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	- Kontaktaufnahme mit der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group - Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten - Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 Analyse

6.1 Metaanalyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Metaanalyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Metaanalyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrade der Demenz (leicht und mittelschwer),
- Dosierungen der Cholinesterasehemmer,
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- ggf. für Charakteristika, die für eine bedeutsame Heterogenität verantwortlich sind.
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert > 50% [15] bzw. $p < 0.2$ bei einem statistischen Interaktionstest [16]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991 Sep; 20: 736-748.
2. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med*. 2001 Apr 12; 344: 1111-1116.
3. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: A regulatory viewpoint. *Statistics in Medicine*. 2004 Jan 30; . 23: 30
4. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwoo R, Foley B, Smith P, et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. 2005. Report No.: 9.
5. Whitehouse PJ. Harmonization of Dementia Drug Guidelines (United States and Europe): a report of the International Working Group for the Harmonization for Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000; 14 Suppl 1: S119-S122.
6. Oremus M, Perrault A, Demers L, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000; 13: 197-205.
7. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000; 13: 181-196.
8. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000; 13: 170-180.
9. Demers L, Oremus M, Perrault A, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: introduction. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000; 13: 161-169.
10. Albert SM, Jacobs DM, Sano M, Marder K, Bell K, Devanand D, et al. Longitudinal study of quality of life in people with advanced Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9: 160-168.

11. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist*. 1993 Apr; 33: 205-211.
12. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR. Patient-proxy response comparability on measures of patient health and functional status. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41: 1065-1074.
13. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for Guidance in Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. 1997.
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 3. Auflage; 2004.
15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6; 327: 557-560.
16. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin*. 2000; 95: 109-116.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	September 2005
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	Oktober 2005
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	November 2005
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale, cognition subscale
ADL	Activities of daily living
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
ChE	Cholinesterasehemmer
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention-to-Treat
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMSE	Mini Mental Status Examination
NINCDS-A DRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Interview
RCT	Randomized Controlled Trial