

KURZFASSUNG

Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine Nutzenbewertung der Behandlung mit Cholinesterasehemmern bei Alzheimer Demenz durchgeführt.

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei der Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebo-Gabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele sowie
- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei der Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage vorhandener randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL durchgeführt (Erfassung jeweils bis Juni 2006) und in der Datenbank CHID recherchiert. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) untersucht sowie die Hersteller von Cholinesterasehemmern bzgl. relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, in denen Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) bei Patienten mit Alzheimer Demenz untersucht wurden. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapievergleichen und Therapiezielen geordnet gegenübergestellt und beschrieben.

Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur schriftlichen Stellungnahme freigegeben. Unklare Aspekte der schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss an die Erörterung wurde der Abschlussbericht erstellt.

Ergebnisse

Aus den gesichteten Arbeiten wurden 54 Publikationen zu 33 Studien als relevant beurteilt. Von diesen konnten 48 Publikationen zu 27 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. 22 Studien waren Placebo-kontrolliert (Donepezil 12, Galantamin 6, Rivastigmin 4), 5 Studien beinhalteten direkte Vergleiche verschiedener Cholinesterasehemmer. Insgesamt wurden in diesen Studien 9883 Patienten untersucht. 11 der eingeschlossenen Publikationen enthielten gepoolte Analysen mehrerer Studien. Studien zum Vergleich mit anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen konnten nicht identifiziert werden. Von den eingeschlossenen Studien wiesen 16 leichte und 11 grobe Mängel bezüglich der Studien- und Publikationsqualität auf.

Bis auf zwei Studien (beide zu Donepezil, Dauer jeweils etwa ein Jahr) waren alle Vergleiche mit Placebo lediglich auf einen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum von maximal 26 Wochen ausgerichtet. Auch wenn die länger währenden Studien keine grundsätzlich anderen Ergebnisse zeigten, lassen sich belastbare Aussagen im Wesentlichen nur für den 6-Monats-Zeitraum treffen. Immerhin drei der fünf Studien zum Vergleich von verschiedenen Substanzen untereinander hatten dem gegenüber eine Dauer von einem Jahr oder länger. Dafür litten diese Studien wiederum – bis auf eine zu Donepezil und Rivastigmin – neben der eingeschränkten Validität aufgrund eines unverblindeten Designs an zu geringen Fallzahlen, um Unterschiede entdecken, aber auch um die Vergleichbarkeit demonstrieren zu können.

Vergleiche mit Placebo

Bei allen Studien ist ein dosisabhängiger Effekt zu beobachten, wobei im Niedrigdosisbereich bei Galantamin und Rivastigmin im Gegensatz zu Donepezil jeweils keine bzw. nur eine unsichere Wirksamkeit sichtbar ist. Bei Galantamin besteht kein erkennbarer Unterschied zwischen einer Dosierung von 16 mg und 24 mg. Bezüglich der in den Studien berichteten Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen wird diese Dosis-Wirkungs-Beziehung bestätigt.

Für das Therapieziel **Aktivitäten des täglichen Lebens** zeigen sich für alle drei Substanzen bei mittlerer und/oder hoher Dosis Hinweise auf eine günstige Beeinflussung. Die anhand von Meta-Analysen gefundenen durchschnittlichen Effekte betragen etwa drei Scorepunkte auf der DAD- bzw. PDS-Skala für Galantamin bzw. Rivastigmin. Entsprechende Schätzwerte für Donepezil lassen sich nicht ausreichend sicher ableiten, da bei der diesbezüglichen Meta-Analyse von einer Überschätzung des Effekts ausgegangen werden muss. Nichtsdestotrotz kann auch für Donepezil ein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung angenommen werden.

Im Hinblick auf die **begleitende Psychopathologie** lassen sich keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung durch Donepezil und Rivastigmin ableiten; bei Donepezil aufgrund nicht überzeugender Daten, bei Rivastigmin wegen praktisch nicht vorhandener Daten. Bei Galantamin hingegen zeigt sich ein Hinweis auf einen positiven

Effekt, der allerdings mit etwa ein bis zwei Scorepunkten auf der NPI-Skala als äußerst gering einzustufen ist.

Für die drei Substanzen kann der Nutzen bezüglich einer im Vergleich zu Placebo günstigen Beeinflussung der **Kognition** reklamiert werden. Dieser beträgt auf der ADAS-cog-Skala ca. zwei (Donepezil 5 mg bzw. mit flexibler Dosierung) bis drei Scorepunkte (Donepezil 10 mg, Galantamin, Rivastigmin).

Zum Therapieziel **krankheitsbezogene Lebensqualität** liegen nur für Donepezil Daten aus zwei Studien vor, die keinen eindeutigen Hinweis auf einen günstigen oder ungünstigen Effekt liefern. Für Galantamin und Rivastigmin wurden dazu in den Studien überhaupt keine Daten berichtet.

Keinerlei (interpretierbare) Daten fanden sich auch zum Therapieziel **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege** (Institutionalisierung).

Bei insgesamt in den Studien nur wenig berichteten Todesfällen lassen sich keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der **Mortalität** ableiten.

Bei allen Substanzen sind im höheren Dosisbereich größere Abbruchraten aufgrund **unerwünschter Ereignisse** zu verzeichnen. Es treten zudem häufiger solche unerwünschten Ereignisse auf, die im Einklang mit dem Wirkprinzip der Acetylcholinesterasehemmer stehen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Es findet sich kein Hinweis auf einen größeren Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass die diesbezügliche Berichterstattung teilweise unzureichend war. Über eher selten bzw. erst nach längerer Einnahmedauer auftretende unerwünschte Ereignisse können aufgrund der Anlage der Studien und der Methodik der Berichterstattung kaum Aussagen getroffen werden.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich für Donepezil keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** erkennen. Bei Galantamin zeigt sich ein Hinweis auf einen – mit einer Größenordnung von einem Zehntel Standardabweichung allerdings als äußerst gering einzustufenden – positiven Effekt. Für Rivastigmin wurden dazu keinerlei Daten gefunden.

Es liegen Hinweise vor, dass zu Rivastigmin Daten bezüglich des Therapieziels **Betreuungsaufwand** in allen vier größeren Phase-III-Studien erhoben wurden. Diese Daten wurden allerdings bislang nicht publiziert, so dass hierzu keine Aussagen getroffen werden können. Die Daten für Donepezil sind aus vorwiegend methodischen Gründen nur wenig belastbar, so dass sich daraus ebenfalls kein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung der Betreuungszeiten ergibt. Für Galantamin liegt aus einer Studie ein Hinweis auf einen diesbezüglich positiven Effekt vor.

Der **klinische Gesamteindruck** wird konsistent durch alle Substanzen gebessert.

Für Galantamin und Rivastigmin liegen Hinweise vor, dass bei schwerer beeinträchtigten Personen der Behandlungseffekt größer ist als bei weniger schwer beeinträchtigten Personen. Bezüglich Alter, Geschlecht und begleitende Komorbidität lassen sich keine entsprechend differenzierten Aussagen treffen.

Vergleiche untereinander

Eine quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) der vergleichenden Ergebnisse zu einzelnen Zielkriterien war aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien und der teils sehr unterschiedlichen Operationalisierungen nicht angemessen. Nur zwei der fünf Studien verfügten über eine für die Detektion von moderaten Unterschieden ausreichende Fallzahl.

Für den Vergleich von Donepezil und Galantamin liefern die beiden einbezogenen Studien keinen eindeutigen Hinweis auf eine Überlegenheit einer der beiden Substanzen bezogen auf die Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der begleitenden Psychopathologie, der Kognition und der therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, zur Frage der Institutionalisierung und zu den angehörigerelevanten Zielkriterien wurden keine vergleichenden bzw. keine eindeutig interpretierbaren Daten berichtet.

Beim Vergleich von Donepezil mit Rivastigmin weisen die Daten aus einer Studie bezüglich der Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens zwar auf eine geringfügige Überlegenheit von Rivastigmin hin (Effektschätzer in der Größenordnung von einem Zehntel Standardabweichung), allerdings bestehen aus methodischen Gründen Zweifel an der Validität dieser Daten. Im Hinblick auf die begleitende Psychopathologie, die Kognition und die Mortalität gibt es keinen eindeutigen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Unter Rivastigmin zeigen sich deutlich höhere Raten beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, insbesondere bezüglich Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten und zu den angehörigerelevanten Zielkriterien wurden keine vergleichenden Daten berichtet.

Zum Vergleich von Galantamin und Rivastigmin liegen lediglich Ergebnisse aus einem Drei-Gruppen-Vergleich mit sehr niedrigen Fallzahlen vor. Hier sind keine Unterschiede bezüglich der Beeinflussung psychopathologischer Befunde und des Auftretens unerwünschter Ereignisse zu erkennen. Zu den anderen Therapiezielen liegen keine Daten vor.

Insgesamt lässt sich aus den nicht vorhandenen bzw. allenfalls geringfügigen (und mit einiger Unsicherheit behafteten) Unterschieden bei den Wirksamkeitsparametern in den Vergleichsstudien kein Nachweis einer Überlegenheit einer der Wirkstoffe den anderen gegenüber ableiten. Die Ergebnisse können allerdings auch nicht im Sinne einer Vergleichbarkeit der Substanzen interpretiert werden, da alle Studien nicht erkennbar als

Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudien mit einer A-priori-Definition von irrelevanten Unterschieden geplant waren.

Fazit

Die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin haben bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz leichten bis mittleren Schweregrades einen Nutzen bezüglich des Therapieziels der kognitiven Leistungsfähigkeit. Für Donepezil gilt dies über alle eingesetzten Dosen hinweg, für Galantamin und Rivastigmin nur bei mittleren und hohen Dosen.

Weiterhin gibt es für alle drei Substanzen Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf das Therapieziel der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Für Galantamin gibt es darüber hinaus Hinweise auf einen Nutzen bezüglich der begleitenden psychopathologischen Symptome. Für Donepezil deuten die vorliegenden Daten auf keinen entsprechenden Nutzen, für Rivastigmin gibt es diesbezüglich keine Daten.

Für das Therapieziel der krankheitsbezogenen Lebensqualität liegen entweder ebenfalls keine Daten vor (Galantamin und Rivastigmin) oder sie liefern keinen Hinweis auf einen Nutzen (Donepezil).

Zur Vermeidung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) liegen keine interpretierbaren Daten vor.

Dem gegenüber steht für alle drei Wirkstoffe ein dosisabhängiger Schaden durch das Auslösen therapieassoziiierter unerwünschter Ereignisse. Eine Beeinflussung der Mortalität lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten, allerdings waren die Studien auch nicht angelegt, dazu Aussagen zu treffen.

Während es im direkten Vergleich Hinweise auf einen Zusatznutzen durch Rivastigmin gegenüber Donepezil bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, hat Rivastigmin andererseits auch ein größeres Schadenspotenzial. Zu den anderen beiden möglichen Vergleichen (Galantamin versus Donepezil bzw. Galantamin versus Rivastigmin) lassen sich keine Aussagen treffen. Insgesamt lässt sich kein eindeutiger Vorteil für eine der drei untersuchten Substanzen aus den vorliegenden Daten ableiten.

Die oben getroffenen Aussagen beziehen sich im Wesentlichen auf den den meisten Studien zugrunde liegenden Zeitraum von bis zu 6 Monaten. Für eine weitergehende Nutzen-Schaden-Abwägung wären direkte Vergleichsstudien zu anderen Behandlungsoptionen (andere Medikamente oder nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien) wünschenswert.

Der Stellenwert der Cholinesterasehemmer gegenüber anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen ist mangels Daten unklar.

Schlüsselwörter: Cholinesterasehemmer, Donepezil, Galantamin, Rivastigmin, Alzheimer Demenz, systematische Übersicht