

Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Vorbericht**

Auftrag A05-19D
Version 1.0
Stand: 06.11.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-19D

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2 Würdigung der Stellungnahmen.....	2
3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	3
3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige).....	5
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	8
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	8
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	9
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	10
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGGPP	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMA	European Medicines Agency
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDA	Kuratorium Deutsche Altershilfe
QALIS	Quality adjusted life years
SET	Selbsterhaltungstherapie
TOP	Tagesordnungspunkt
TU	Technische Universität
WDR	Westdeutscher Rundfunk

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Am 04.07.2008 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 23.06.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 01.08.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 09.09.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Stellungnahmen

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde unter www.iqwig.de veröffentlicht.

3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf der Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Christine Lietz	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Prof. Dr. Barbara Sickmüller	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.	Sabine Jansen	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.	Monika Kaus	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Günther Deuschl	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Wolfgang Maier	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

(Fortsetzung)

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Klaus Schmidtke	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Lutz Frölich	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor							
Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde	Prof. Dr. Richard Dodel	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V.	PD Dr. Martin Haupt	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hirnliga e. V.	Prof. Dr. Ralf Ihl	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Merz Pharmaceuticals GmbH	Dr. Gudrun Gatz	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Merz Pharmaceuticals GmbH	Dr. Sebastian Krempien	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Merz Pharmaceuticals GmbH	Günther Sauerbrey	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Merz Pharmaceuticals GmbH	Dr. Yvonne Wirth	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Antje Rössel	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Julia Schiffner-Rohe	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Dr. Steffen Wahler	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein

3.2 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern an der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. Michael Hüll (unmittelbar an der Berichterstellung beteiligt)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Stefan Wilm (externes Review)	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen – oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind, innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und / oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
Ernst, Stefan	Sitzungsdokumentarischer Dienst
Gehrmann, Ulrich	IQWiG
Haupt, Martin, PD Dr.	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V.
Hommerich, Julia	IQWiG
Hüll, Michael, Prof. Dr.	Universitätsklinikum Freiburg
Ihl, Ralf, Prof. Dr.	Hirnliga e. V.
Jansen, Sabine	Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.
Kaiser, Thomas, Dr.	IQWiG (Moderation)
Kulig, Michael, PD Dr.	IQWiG
Lange, Stefan, PD Dr.	IQWiG
Maier, Wolfgang, Prof. Dr.	Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
Rüther, Alric, Dr.	IQWiG
Wilm, Stefan, Dr.	Universität Witten-Herdecke
Wirth, Yvonne, Dr.	Merz Pharmaceuticals GmbH

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse
TOP 1.a	Bewertung der Zielgrößen „Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)“ / „Krankenhauseinweisung“
TOP 1.b	Einfluss der verwendeten Messinstrumente auf Ergebnisse im Bericht
TOP 1.c	„Verblindung“
TOP 1.d	Begleitbehandlung in den Studien
TOP 2	Umgang mit Studien mit groben Mängeln
TOP 3	Zusätzliche relevante Studien
TOP 4	Verschiedenes

Tagesordnungspunkt 1:
Aussagekraft und Bewertung der Ergebnisse

Unterpunkt 1.a: Bewertung der Zielgrößen „Notwendigkeit einer vollstationären Pflege
(Institutionalisierung)“ / „Krankenhauseinweisung“

Moderator Thomas Kaiser: Ich bitte Frau Hommerich, diesen Unterpunkt einzuleiten.

Julia Hommerich: In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass eine höhere Aufnahme in stationäre Einrichtungen wie zum Beispiel in Pflegeheime und Krankenhäuser im Bericht als Schaden bewertet worden ist.

Auf der anderen Seite sind Situationen denkbar, in denen zum Beispiel die Unterbringung der Betroffenen in ein Heim als Entlastung empfunden wird. Damit könnte sie auch als Nutzen bewertet werden. Dazu würden wir gern mit Ihnen die generelle Frage diskutieren: Wann ist die höhere Inanspruchnahme stationärer Einrichtungen ein Nutzen und wann eher ein Schaden?

Vielleicht können wir auch diskutieren, woran man das festmachen kann und ob es bestimmte Kriterien gibt, mit denen man das beschreiben kann.

Moderator Thomas Kaiser: Möchte dazu jemand etwas ausführen? – Herr Haupt, bitte.

Martin Haupt: Das war genau ein Argument, das ich für die DGGPP in der Stellungnahme beschrieb. Das ist folgende einfache Überlegung: Wenn man bei einer Studie mitmacht, die darauf ausgerichtet ist, dass Entlastung stattfinden und dass den Patienten bzw. den Kranken genauso wie den Angehörigen geholfen werden soll, wäre eine Aufnahme in ein Heim oder in ein Krankenhaus nicht unbedingt ein Schaden, wie Sie es gerade vortragen.

Denn es kann durchaus sein, dass durch die Studie und durch die Forschung, an der Kranke und Angehörige teilgenommen haben, so viel Wissen über die Krankheit und über Versorgungsmöglichkeiten mitgeteilt worden ist, dass die Einschätzung der eigenen Möglichkeiten in der Pflege realistisch bei schwierigen Bedingungen so fortgeführt wird, indem gesagt wird – ich mache das konkret: Lieber besuche ich meinen Kranken in einer Einrichtung, die ich ausgewählt habe und von der ich meine, dass er dort gut aufgehoben ist und gut versorgt ist, als es mit meinen mangelnden ambulanten Möglichkeiten zu versuchen – egal ob im kleinstädtischen, im ländlichen oder auch im großstädtischen Bereich –, wo der Kranke beispielsweise mit verschiedenen Versorgungspersonen nicht zurechtkommt, die ins Haus oder in die Wohnung kommen. Darüber habe ich mir eingehend Gedanken gemacht; das habe ich vorbereitet. Ich bin froh, das so gelöst zu haben.

Es gibt viele Angehörige, die das in dieser Weise durchaus vorantreiben.

Das würde bedeuten – ich weiß, dass das in den Studien nicht oder kaum erhoben wurde: Wenn das nicht vorliegt, müsste man in Zukunft vor allen Dingen fordern, dass die Umstände dieser Einweisungen – wir haben darüber auch schon bei medikamentösen Maßnahmen gesprochen, Stichworte: Pflegeheimweisung, Endpunkt usw. – und solcher Ereignisse näher beleuchtet werden. Sind sie etwa aus der Not heraus getroffen worden? Sind sie unter bestimmten Aspekten von Situationen wie akuter Symptomatik, die nicht mehr abgefangen werden konnte, vorgekommen? Oder konnten sie ein wenig ruhiger und sorgfältiger vorbereitet werden und waren tatsächlich ein gewünschtes Ziel des Angehörigen, der informierter und mit besserem Überblick über Versorgungsmöglichkeiten handelt?

(Herr Ihl betritt den Raum und wird begrüßt.)

Stefan Lange: Dazu möchte ich nachfragen. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, handelt es sich dabei eher um einen Entlastungseffekt für den Angehörigen als für den Patienten. Der Angehörige ist beruhigt und weiß – wie Sie gesagt haben – den Betroffenen in guten Händen. Aber das bedeutet noch nicht, dass es für den Betroffenen oder für die Betroffene eine angenehme Situation ist. Das könnte man differenzieren.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Haupt.

Martin Haupt: Das Schwierige an dieser Situation, Herr Lange, ist, dass solche Entscheidungen eigentlich nicht mehr vom Patienten getroffen werden. Wir haben es meistens mit dem mittelschweren Grad der Krankheit zu tun. Durch eine Betreuung oder durch eine Vollmacht ist geregelt, dass die wichtigen und komplexeren Entscheidungen vom Angehörigen bzw. von der nächsten Bezugsperson getroffen werden.

Man muss als plausibel voraussetzen, dass der Angehörige bei mehrjähriger oder noch länger dauernder Pflege im besten Sinne für den Kranken entscheidet. Denn der Kranke kann nicht mehr befragt werden; das ist sehr schwierig.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Jansen.

Sabine Jansen: Ich unterstütze die Ausführungen von Herrn Haupt. Ich glaube schon, dass es diese Fälle gibt. Ich würde differenzieren, denn es kommt darauf an, welche Intervention stattgefunden hat. Gerade die Intervention der Angehörigenschulung zielt darauf ab, den Angehörigen zu vermitteln, was sie können und was nicht. Das kann auch dem Kranken guttun.

Das würde ich nicht immer unterstützen – der Einwand ist berechtigt –, aber eine gute stationäre Situation kann auch dem Kranken nützen, wenn der Angehörige entspannter und nicht sehr gestresst ist. Wenn er auf das Verhalten des Kranken nicht aggressiv reagiert und wenn eine entspanntere Besuchssituation entstehen kann, würde ich das als Nutzen für den Kranken bezeichnen.

Ich würde beim Thema der Krankenhauseinweisung unterscheiden. Für mich kommt es sehr darauf an, welche Stationen eigentlich gemeint sind. Sind zum Beispiel eine gerontopsychiatrische oder eine geriatrische Station gemeint, wo es darum geht, beispielsweise Rehabilitationsmaßnahmen oder Medikamenteneinstellungen anzugehen? Oder geht es um den sogenannten Drehtüreffekt: Wenn sich niemand mehr zu helfen weiß, geht es erst ins Krankenhaus, dann wieder hinaus, bevor es wieder von vorne anfängt?

Dabei müsste man stark differenzieren. Eigentlich wäre es ein neutrales Kriterium, das man mit einer Einschätzung hinterlegen müsste, ob es einen Schaden für den Angehörigen oder für den Kranken darstellt.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Haupt, bitte.

Martin Haupt: Lassen Sie mich noch einige kurze Bemerkungen zu diesem Punkt machen. Man müsste zum Beispiel in einer solchen Studie vorsehen, dass man nicht Krankenhaus- oder Pflegeheimweisungen als Endpunkt definiert, ab dem keine Daten mehr erhoben werden. Man müsste vielmehr danach eine ähnliche bzw. vergleichbare Erhebung wie zuvor vorsehen, um festzustellen, ob sich psychopathologische Werte oder allgemeine Befindlichkeiten am Tag von beiden Seiten, also von Angehörigen und Kranken, verändert haben. – Man könnte versuchen festzustellen, wem es nützt.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Das würde dafür sprechen, Studien möglichst lange zu konzipieren, damit man solche Verläufe überhaupt sichtbar machen kann. Das könnte man bei der Lebensqualität versuchen, was bei Demenz bekanntermaßen schwierig ist, aber vielleicht auch bei der Psychopathologie.

Martin Haupt: Nur kurz: Bei Pflegeheimweisung als Endpunkt müssen Sie die Studien ohnehin länger konzipieren.

Moderator Thomas Kaiser: Ich darf das kurz zusammenfassen. Alle, die sich dazu geäußert haben, sind zunächst einmal der Ansicht, dass eine Änderung der Lebenssituation dahin gehend, dass man als Patient nicht mehr zu Hause, sondern in einem Heim oder in einer stationären Einrichtung untergebracht ist, nicht zwingend einen Schaden bedeutet, dass das allerdings von den individuellen Umständen abhängt, dass es – so habe ich es auch verstanden – in den bisherigen Studien kaum oder gar nicht erhoben und dass dieses Problem gar nicht thematisiert worden ist. Man sollte aber zukünftig bei Studien darauf achten, solche Parameter zu erheben, um das einschätzen zu können. Frau Jansen hat beispielsweise einen dichotomisierten Parameter vorgeschlagen, wobei es im Grunde genommen ein positives Weiterführen der Behandlung ist, wenn es eine stationäre Behandlung gibt. Oder es ist eine unerwünschte Situation, die aufgrund anderer Umstände entstanden ist.

Meine Frage lautet: Was bedeutet das konkret für den vorliegenden Bericht? Denn wir diskutieren die Stellungnahmen nicht nur im Lichte des zukünftigen Verlaufs von Studien – das könnte man auch machen –, sondern uns interessiert insbesondere, was das für den vorliegenden Bericht bedeutet.

Martin Haupt: Im Wesentlichen war unser Anliegen, im Text – es gibt einen Abschnitt, der sehr ausgewogen die kritischen Punkte von Pflegeheimweisungen diskutiert – in gleicher Weise den Aspekt Schaden für den Angehörigen zu diskutieren, wenn der Kranke in eine stationäre Einrichtung muss. Mehr kann man nicht machen. Das sollte relativiert und nicht ausschließlich als Schaden deklariert werden.

Moderator Thomas Kaiser: Okay. – Herr Lange.

Stefan Lange: Ich habe eine Nachfrage: Würden Sie es exklusiv für nichtmedikamentöse Verfahren so sehen, dass wir statt Aufnahme in stationäre Einrichtungen die beiden Aspekte Nutzen und Schaden abbilden können? Oder gilt das letztlich für jegliche Intervention?

Martin Haupt: Ganz spontan gesagt: Ich kann mir keinen relevanten Unterschied zwischen therapeutischen Verfahren und dem Zeitpunkt der Pflegeheimweisung vorstellen.

Moderator Thomas Kaiser: Dann ist Frau Jansen an der Reihe.

Sabine Jansen: Ein Unterschied ist darin zu sehen, dass die Art der Intervention ganz anders ist. Bei den nichtmedikamentösen Therapien und insbesondere bei den Angehörigenschulungen besteht die Intervention darin, die Angehörigen über die Optionen zu informieren.

Bei den medikamentösen Therapiestudien spielt das im Prinzip keine Rolle. Daher möchte ich das etwas anders bewerten. Ich habe zwar keine Idee, wie man das unterscheiden will – das ist noch komplizierter –, aber die Intervention hat keinen Einfluss darauf.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Hüll.

Michael Hüll: Ich möchte auf den Begriff des Schadens zu sprechen kommen. Ich glaube nicht, dass die stationäre Aufnahme einen Schaden im eigentlichen Sinne darstellt. Denn die stationäre Aufnahme wird von Ärzten mit der Absicht veranlasst, dem Patienten etwas Gutes zu tun. Der Schaden liegt in der Notwendigkeit der stationären Aufnahme. Die stationäre Aufnahme ist nur der Marker, dass diese Notwendigkeit entstanden ist.

In medikamentösen Studien ist nicht umsonst jede stationäre Aufnahme, die vor Therapiebeginn nicht geplant war, kein Serious Adverse Event, zum Beispiel wenn jemand wegen eines Bandscheibenschadens drei Monate lang in die Kur muss. Andernfalls ist jegliche stationäre Aufnahme im Rahmen einer Medikamentenstudie ein Serious Adverse Event. Das heißt nicht, dass diese Aufnahme schädlich ist und einen Schaden beim Patienten bedeutet, sondern dass sich etwas verändert hat, was nicht erwünscht war. Denn eine

stationäre Aufnahme herbeizuführen, ist im Regelfall bei nicht rehabilitativen Aufnahmen nicht erwünscht.

Insofern haben Sie recht: Es sollte nicht so aussehen, als würde man eine stationäre Aufnahme als Schaden deklarieren; das ist nicht der Schaden. Aber ein vernünftiger Zielpunkt sollte Folgendes sein: Es ist ein erwünschter Nutzen für einen Patienten, ihn um eine Situation herumzuführen, die eine stationäre Aufnahme zwangsweise erfordert – ich möchte sagen: eine akute Notaufnahme. Wie man diese Aufnahmetypen trennen kann, weiß ich nicht.

Stefan Lange: Wie immer steckt der Teufel im Detail. Wenn wir von stationären Aufnahmen sprechen, können wir akute Krankenhausaufnahmen meinen. Ich würde Ihnen zustimmen: Die Notwendigkeit, dass jemand akut in ein Krankenhaus aufgenommen werden muss, ist in aller Regel ein guter Marker für eine ungünstige Situation.

Aber wir sprechen über stationäre Aufnahmen auch im Sinne von Aufnahmen in ein Pflegeheim. Ich bin gar nicht mehr so sicher – ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe, habe aber große Sympathien zu dieser Einstellung –, ob das immer bedeutet, dass es eine Notwendigkeit ist. Man könnte es negativ als Notwendigkeit wegen einer schlechten häuslichen Situation betrachten; man könnte es aber auch positiv als eine Option sehen, die plötzlich erschienen und im Sinne des Betroffenen sowie der Angehörigen ist. Dann wären die Pflegeheimaufnahmen eher ein Marker für etwas Positives.

Ich bin nicht ganz überzeugt, dass das für medikamentöse und für nichtmedikamentöse Verfahren unterschiedlich zu gewichten ist, weil ich mir vorstellen kann, dass sich durch bestimmte Mechanismen, die durch Medikamente in Gang gesetzt werden, Veränderungen sowohl beim Betroffenen als auch bei den Angehörigen einstellen können, die dazu führen, dass sich Einstellungen zur Sinnhaftigkeit der Fortführung bzw. der Nichtfortführung der häuslichen Pflege ändern. Aus meiner Sicht ist es – darin würde ich Herrn Haupt zustimmen – schwierig zu trennen, ob das unterschiedlich zu bewerten und zu gewichten ist.

Michael Hüll: Die Pflegeheimaufnahme hat als größten Nachteil, dass sie von extrem vielen Störvariablen abhängt. Es macht für ein neues Pflegeheim Eindruck, weil viele Leute dorthin gehen und die Möglichkeit besteht. Wenn ein betreuender Angehöriger stirbt – das hängt nicht mit der Therapie zusammen –, besteht die Notwendigkeit der Pflegeheimaufnahme. Wenn man es umgekehrt sieht, zeigen Befragungen von älteren Menschen, die nicht dement oder in frühen Phasen der Demenz sind, konsistent, dass alle sagen: Einer meiner größten Wünsche ist, lang genug in meiner Häuslichkeit zu bleiben.

Die Patienten im eben von Ihnen genannten Stadium können das nicht mehr beurteilen; das stimmt. Aber Betroffene im Frühstadium würden es schon als Nutzen wahrnehmen, wenn das mit einer Intervention verbunden ist.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Haupt.

Martin Haupt: Vielen Dank. – Herr Hüll, zum letzten Punkt: Sie kennen die Bedingungen im Krankheitsverlauf, unter denen sich Überlegungen, Auffassungen und Wertvorstellungen zu bestimmten Versorgungsaspekten ändern. Das trifft auch für die Ablehnung oder für die Zustimmung zu einer Pflegeheimweisung zu, wenn man die Zeit hatte, sich das aussuchen zu können und mit solchen Problemen ein bisschen vertrauter zu werden.

Zur vorhergehenden Diskussion: Ich würde grob gesagt vorschlagen, dass man tatsächlich zwischen der stationären Krankenhausaufnahme, die notwendig ist, und der Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung unterscheidet, wenn man diese Variable näher betrachtet.

(Herr Maier betritt den Raum und wird begrüßt.)

Wenn wir tatsächlich versuchen wollen, herauszufinden, ob es ein Schaden oder eher eine gewünschte Entlastung gewesen sein könnte, können wir die Risikofaktoren, die die Familien belasten und die zu einer Heimaufnahme führen wie zum Beispiel schwere Verhaltensstörungen, die nicht mehr abzufangen sind, oder den Wegfall der Bezugsperson durch Krankheit oder Tod, in die Variablen aufnehmen. Das müsste man sich näher anschauen.

Aber ich würde die gröbere Unterscheidung zwischen stationärer Krankenhaus- und Pflegeheimaufnahme bei dieser Variablen unbedingt vornehmen. Ich würde Ihnen, Herr Hüll, bei der Krankenhausaufnahme zustimmen.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Ihl.

Ralf Ihl: Ich sehe das Problem ein bisschen komplexer. Denn die gleichen Veränderungen im Verhalten führen zu ganz unterschiedlichen Reaktionen im Umfeld. Es kann zum Beispiel sein, dass sich die Angehörigen als Gruppe bei gleichem Verhalten stärker einbringen und dadurch Krankenhaus- oder Pflegeheimweisung vermeiden. Es kann sein, dass sie die „polnische Hausfrau“ beschäftigen; das wird damit auch nicht erfasst. Es kann sein, dass sie vielleicht in eine Hausgemeinschaft gehen. Es kann sein, dass sie die Hilfe einer Tagespflege in Anspruch nehmen. Es kann natürlich auch sein, dass der Kranke in ein Pflegeheim kommt oder stationär aufgenommen wird. Das alles sind komplett unterschiedliche Maßnahmen, die zum Teil erfasst werden und die zum Teil nicht erfasst werden. Sie nicht zu berücksichtigen, würde das Studienergebnis meines Erachtens erheblich verfälschen.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Jansen.

Sabine Jansen: Ich möchte auf die Ausführungen von Herrn Hüll zurückkommen, dass sich natürlich die meisten Menschen wünschen, am Ende ihres Lebens nicht stationär untergebracht zu sein. Wir plädieren dafür, das nicht in jedem Fall als Schaden anzusehen; diese Einschätzung teilen wir. Das wollte ich richtigstellen, weil es einen anderen Eindruck erweckt hat, dass man diese Option auch positiv sehen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange, bitte.

Stefan Lange: Ich kann Herrn Ihl zustimmen, dass man das sehr differenziert sehen muss. Man muss sich fragen, was man unter „Pflegeheim“ versteht. Ab welchem Zeitpunkt geht eine Person gegebenenfalls in eine betreute Einrichtung? Wenn man darüber nachdenkt, sollte man versuchen, in Zukunft sehr fein aufzudröseln, was sich unter „Institutionalisierung“, wie wir es im Bericht bezeichnet haben, verbirgt. Wir haben das nicht erfunden; das ist schon in den Primärstudien so. Das ist ganz wichtig.

Denn natürlich kennt man die Befragungen; ich weiß das auch selber. Gestern lief im Lokalradio WDR 5 ein Feature über die Pflegesituation in Deutschland, wobei man denkt, dass sie entsetzlich ist. Umgekehrt kennt man aus dem eigenen Umfeld ältere Menschen, die es tatsächlich als Entlastung empfinden, dass sie sich nicht mehr um sich selbst kümmern müssen, weil sie gegebenenfalls Unterstützung bekommen oder vielleicht in eine Einrichtung gehen, wo sie betreut werden. Ich finde diesen Aspekt schwierig und interessant; er bedarf noch der besonderen Forschung.

Martin Haupt: Nur ein Zusatz: Es wäre das erste Mal, dass das überhaupt in dieser Weise in Studien passieren würde; das wäre ein echter Gewinn.

Moderator Thomas Kaiser: Dann wage ich noch eine Zusammenfassung, die im Grunde genommen nicht anders ist, als sie vorher war. Das alles ist wünschenswert, aber auf Basis der bislang vorliegenden Daten praktisch unmöglich.

Man kann für den vorliegenden Bericht überlegen, ob es Informationen darüber gibt, welcher Art das, was als Institutionalisierung bezeichnet wurde, in den jeweiligen Studien war, und möglicherweise zu beschreiben: Hierbei handelt es sich tatsächlich um akut notwendig gewordene stationäre Aufnahmen bzw. Einweisungen in Akutkrankenhäuser, um ein akutes Problem zu lösen. Oder ist es etwas anderes, sodass man Nutzen und Schaden im individuellen Fall nicht zwingend voneinander trennen kann?

Wolfgang Maier: Zu dem Punkt, den ich gerade wahrnehme: Wenn Sie die Institutionalisierung als Outcome betrachten, bekommen Sie etwas, was man bei Studien tunlichst vermeidet, nämlich massive Center-Effekte in Multicenterstudien. Denn die Pflegesituation ist in Freiburg sicherlich völlig anders als in Berlin-Kreuzberg. Wenn lokale Investoren Geld haben, tragen sie wesentlich zu einer Pflegesituation bei, in der Heime für Betroffene attraktiv werden können. An anderer Stelle, wo es kein Geld gibt, können Heime so schrecklich sein, dass es etwas Furchtbares ist, ins Heim zu gehen, sodass es vermieden wird.

Dieses Maß der Institutionalisierung hat nicht nur die Notwendigkeit, dabei näher zu differenzieren. Wenn Sie das ernsthaft verfolgen, transportieren Sie die in Multicenterstudien zu vermeidenden Center-Effekte in hohem Umfang. Daher würde ich dieses Outcomemaß, so

plausibel es auch klingt, trotz seiner Plausibilität aus methodischen Gründen relativ niedrig hängen, zumal ein Akutkrankenhaus keine Institutionalisierung in dem von Ihnen genannten Sinne ist; Akutkrankenhaus ist kein Outcome.

Moderator Thomas Kaiser: In den Studien wird das zum Teil unter den Begriff der Institutionalisierung gefasst. Wir sind darauf angewiesen, was in den Studien erhoben worden ist. Wir würden uns wünschen, dass das besser beschrieben und erhoben wird.

Stefan Lange: Ich stimme Thomas Kaiser im Prinzip zu. Das kann ich mir für die unmittelbaren Konsequenzen und für den Bericht gut vorstellen ebenso wie das, was Herr Maier gerade gesagt hat: Zentrumseffekte sind ein großes Problem.

Trotzdem gibt es noch eine weitere Konsequenz; das wird sich aus dem Protokoll und aus unserer Diskussion ergeben. Das ist ein interessanter Punkt, den man noch einmal ansprechen kann; er ist vielleicht wegweisend. Wir versuchen in unseren Berichten Hinweise zu geben, welche Defizite noch in der Forschungslandschaft bestehen. Man kann das durchaus so adressieren.

Ich finde die Diskussion deshalb etwas merkwürdig, weil das ein Aspekt ist, der in anderen Zusammenhängen als Möglichkeit unglaublich hoch angesiedelt ist, was bestimmte Maßnahmen zu leisten in der Lage sind, nämlich diese Institutionalisierung zu verhindern. Da es häufig in Studien nicht direkt beobachtet wird, versucht man, Modelle oder etwas Ähnliches gerade in der Gesundheitsökonomie anzuwenden und das aus bestimmten Veränderungen wie aus der Verbesserung der Kognition hochzurechnen.

Letztlich müsste man die gleichen Einschränkungen für solche Hochrechnungen haben – neben den anderen bestehenden Einschränkungen.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier hat sich noch einmal gemeldet.

Wolfgang Maier: Die Institutionalisierung ist deshalb ein so hoch geranktes Outcomekriterium, weil sie Folgekosten hat. Wenn Sie das hoch hängen, seien Sie doch wenigstens so konsequent und führen Sie eine gesundheitsökonomische Analyse der verschiedenen Behandlungsmodalitäten durch! Dann sind Sie mehr an dem Punkt, an dem Sie sein wollen. Das wäre konsequent.

Anderenfalls ist Institutionalisierung auf der einen Seite ein einfaches Maß, weil es zu einem kategorialen Ja oder Nein führt, das sich leicht in eine Studie implementieren lässt. Aber der eigentliche Kern ist die gesundheitsökonomische Evaluation. Dabei stellt sich die Frage: Ist das ein Aspekt des Nutzens oder ist das eher ein Aspekt der Wirtschaftlichkeit?

Moderator Thomas Kaiser: Das löst natürlich das Grundproblem nicht. Man kann das auch mit einem bestimmten Betrag multiplizieren und weiß trotzdem nicht, ob das eine sinnvolle oder eine weniger sinnvolle Investition ist. Unser Grundproblem ist, dass wir offensichtlich

innerhalb dieses Parameters nicht zwingend zwischen gewünschten und unerwünschten Effekten unterscheiden können, egal ob man im Anschluss daran eine gesundheitsökonomische Analyse durchführt oder nicht.

Wolfgang Maier: Was Herr Ihl vorhin ausführte, trifft genau den Punkt. Sie müssen dabei die „polnische Hausfrau“ etc., um es abzukürzen, genauso berücksichtigen. Das sind auch Kostenfaktoren. Eine gesundheitsökonomische Analyse der Behandlungsmodalitäten würde alle Aspekte gleichermaßen berücksichtigen und wäre damit die konsequentere Form.

Stefan Lange: Um Missverständnisse auszuräumen: Wir wollen gar nichts. Wir wollen die Institutionalisierung nicht selber erforschen. Sie wird vielmehr im Kontext dieser Erkrankung als Zielkriterium häufig genannt. Wir machen uns Gedanken darüber und diskutieren, ob es sich dabei eher um einen Nutzen- oder Schadensaspekt handelt. Das ist eine ganz spannende Diskussion. Sie haben völlig recht: Das hat eine gesundheitsökonomische Relevanz.

Das können wir für den Bericht aber völlig außen vor lassen. Dieser Bericht beschäftigt sich nicht mit gesundheitsökonomischen Fragen. Daher sollten wir das an dieser Stelle abkürzen. Noch einmal: Wir haben gar keine Interessen, sondern versuchen, den Status quo festzustellen.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Ihl.

Ralf Ihl: Sie geben einen Überblick über das, was vorliegt. Deswegen betrachten Sie die Heimeinweisung bzw. die Institutionalisierung als Parameter.

Ich möchte die Aufmerksamkeit auf eine weitere schwierige Situation lenken. Denn der Zeitfaktor, den Sie bei der Auswahl Ihrer Studien bestimmt bzw. als bestimmendes Element oder Kriterium eingefügt haben, führt natürlich zu einer ganzen Reihe von Annahmen, die vielleicht von Ihnen so gar nicht gewollt sind.

Zunächst einmal würde man, wenn das eine langfristige Maßnahme ist, davon ausgehen – so könnte man zumindest argumentieren –, dass diese langfristige Maßnahme den Krankheitsverlauf in irgendeiner Form verändert. Sie könnte ihn zum Beispiel aufhalten oder auch heilend wirken. Das könnte man annehmen; das muss aber nicht zwangsläufig der Fall sein.

Der zweite Aspekt ist, dass Sie Effekte, die Angehörige als durchaus positiv erleben, durch den Einschluss längerer Studien gar nicht erfassen. Wenn jemand zum Beispiel einen schlechten Schlaf-Wach-Rhythmus hat und im Winter eine Lichttherapie bekommt, die wirkt, ist dieser Schlaf-Wach-Rhythmus vielleicht bereits nach wenigen Wochen wiederhergestellt.

Studien, die länger dauern, können diesen Effekt gar nicht fassen, weil zum Beispiel die Dunkelheit als wesentliche intervenierende Variable fehlt. Das heißt: Man muss sehr genau hinschauen, welche Zeitachse betrachtet wird. Zum Beispiel kann ein Umgangstraining schon nach einer Woche dazu führen, dass das Verhalten nicht mehr auftritt. Wenn man nach vier

Monaten nachsieht, findet man vielleicht ein anderes Verhalten, das man auf neue Art und Weise therapieren muss. Das würde so eine Untersuchung auch nicht fassen. Wesentliche Effekte, die für die Angehörigen positiv sein können, werden durch das Untersuchungsraaster, das Sie gewählt haben, gar nicht erfasst.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Das finde ich nicht ganz überzeugend. Denn es geht, wie Sie gesagt haben, um langfristige Interventionen. Eine chronische Erkrankung soll möglichst mit einem langfristigen Nutzen behandelt werden. Von dem, was Sie als kurzfristigen Effekt in einer Kurzzeitstudie sehen – man macht ein einwöchiges Umgebungstraining und plötzlich fällt das Verhalten nicht mehr auf –, wünscht man sich, dass sich das nach vier, sechs oder zwölf Monaten in Nutzen-Outcomes widerspiegelt; denn ansonsten hat der Betroffene nicht sehr viel davon.

Beim Umgebungstraining kann man sich vorstellen, dass der Betroffene eine bessere Orientierung und bessere Möglichkeiten bekommt, selbstständig zu sein. Das heißt, man würde feststellen, dass auch Aktivitäten des täglichen Lebens, die man mit irgendwelchen Skalen messen kann, zunehmen. Das sollte möglichst lange wirken, wie wir es von den Medikamenten erwarten.

Bei der Lichttherapie würde ich das Gleiche sagen. Die Verbesserung des Schlaf-Wach-Rhythmus muss sich in anderen, für den Patienten direkt spürbaren Bereichen widerspiegeln: Dass sich zum Beispiel negatives Verhalten bessert, dass sich die Befindlichkeit bessert und sich die Kognition oder sogar die Aktivitäten des täglichen Lebens verbessern. Auch dabei würde man natürlich wünschen, dass das nach der Zeit, in der die Lichttherapie wirken kann, weiterläuft, also in der Dunkelheit. Wenn es hell ist, gibt es sowieso kein Problem. Aber der Patient müsste im Vergleich zur Kontrollgruppe auf ein Niveau gehoben sein, auf dem sich diese Effekte halten.

Deswegen finde ich es nicht so überzeugend zu sagen, man müsse nur kurz schauen, weil man nur in diesem Fall die Effekte sehen kann. Von solchen kurzfristigen Effekten hat man in aller Regel nicht so sehr viel.

Moderator Thomas Kaiser: Nun stehen Herr Haupt und Herr Ihl auf meiner Liste.

Martin Haupt: Aus meiner Sicht geraten wir jetzt an den Punkt der Studienverlaufswahl. Ich möchte nur einige Worte dazu sagen:

Erstens: Verschiedene Kranke benötigen verschiedene individuelle Interventionen über den Krankheitsverlauf.

Zweitens: Man muss sich bei jedem Kranken erst darüber informieren, welche Interventionen am besten für ihn sind.

Drittens: Im Verlauf einer Krankheit treten wiederkehrend psychopathologische Symptome auf.

Also kann man dem Krankheitsverlauf eines Kranken sogar damit dienen, immer wieder einmal auftretende psychopathologische Krisen abzufangen, wenn man durch den Verlauf kennengelernt hat, wie man ihm helfen kann. Dafür ist der langfristige Verlauf notwendig. Man erkennt, dass eine Maßnahme wirkt – allerdings kurzfristig; nach mehreren Tagen oder vielleicht schon nach einigen Stunden –, obwohl die Psychopathologie nach zwei Wochen wieder auftreten kann. Durch die Kenntnis, was besonders gut wirkt, hat man dem Kranken zehn oder zwölf Tage weiteren Leidens an der Psychopathologie erspart.

Ralf Ihl: Das möchte ich auch unterstreichen. Denn wenn Sie Angehörige fragen und wenn Sie eine Intervention durchführen, die das Problem bereits nach zwei Tagen löst, ist es für sie tausendmal besser als nach einer Intervention zu suchen, die vielleicht erst nach vier Monaten eine Lösung zeigt.

Dieses Problem ist mit dieser Vorgehensweise verschachtelt. Deswegen muss man einen Weg finden, das zu tun. Bei allem, was wir sagen, wird deutlich: Die Komplexität nichtmedikamentöser Therapien ist sehr groß und wird von der bisherigen Studienlage nicht abgebildet. Deswegen ist es ganz schwierig, irgendetwas beispielsweise zur Wirksamkeit auszusagen. Die Methodik zur Erfassung der Studien ist nicht umfassend genug, um umfassende Aussagen zu ermöglichen. Meines Erachtens kann vom IQWiG ein wesentlicher Impuls an die entsprechenden Ministerien gegeben werden, zum Beispiel Förderprogramme aufzulegen, die die Methodik von nichtmedikamentösen Therapiestudien verbessern.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Ich will diesen Punkt prinzipiell unterstützen, aber zugleich darauf hinweisen, dass das ein generelles Problem der Demenztherapie und nicht nur ein Problem der nichtmedikamentösen Demenztherapie ist. Folgender Gesichtspunkt ist auch zu bedenken: Das sind Therapien am Ende des Lebens, wenn es in der Regel eine sehr begrenzte Lebenserwartung gibt. Die Mortalität ist in diesen Fällen deutlich erhöht; die Lebenserwartung beträgt drei, vier, fünf Jahre oder vielleicht auch länger. Auf jeden Fall handelt es sich dabei um eine sehr kurze Zeit.

Wenn man sagt, dass ein Effekt nur dann ein Effekt sei, wenn er länger andauere bzw. wenn er sich über längere Zeit darstelle, so muss man dieses Argument auf diese Lebensspanne reduzieren. Das ist bei der Depression anders zu sehen; dabei ist man nicht am Ende des Lebens. In unserem Fall ist man es aber.

Wir hatten eine ähnliche Diskussion bei den Acetylcholinesterasehemmern. Auch dabei ist eine entsprechende bzw. identische Studiendauer als Bedingung für die Berücksichtigung gewählt worden. Das ist nicht nur ein Problem der Komplexität der nichtmedikamentösen

Verfahren, sondern es ist grundsätzlich ein Problem einer Demenztherapie, dass das anders angegangen werden muss. In der Krebstherapie werden Sie auch nicht mit so langen Zeitdauern arbeiten.

Stefan Lange: Interessant ist nur, dass sich offensichtlich von behördlicher Seite eher eine umgekehrte Entwicklung vollzieht. Aktuell wurde die neue EMEA Guideline veröffentlicht, in der die Dauer der Mindeststudienzeit sogar noch etwas angehoben wurde. Sie ist ohnehin noch länger, als wir es im IQWiG-Bericht vorgesehen hatten, und liegt bei einem halben Jahr für Nutzenstudien im medikamentösen Bereich. Sie sprechen jetzt sogar von sechs bis zwölf Monaten. Damit befinden wir uns in einem Spannungsfeld.

Ich glaube aber, dass die Zeit von vier Monaten, die für diese Berichtsserie gewählt wurde, nicht die Welt ist. Natürlich stimme ich Ihnen zu: Bei einer mittleren, medianen Lebenserwartung von – je nach Krankheitsstadium – drei, vier oder fünf Jahren wird man natürlich keine Fünf-Jahres-Studien fordern. Es kommt allerdings auf das Zielkriterium an.

Man könnte sich auch vorstellen, dass man in Bereichen der tatsächlichen Lebenserwartung, wenn man das noch mit der Lebensqualität verknüpft – nicht, dass ich das favorisiere –, natürlich auch gern bei Erkrankungen sehr lange Studien haben würde, die zum Großteil eher kurzfristig zum Tode führen. Das haben Sie auch in Krebstherapien, bei denen Sie auch solche Zeithorizonte wählen.

Das ist nicht unbedingt ein Argument. Aber wir haben das aufgenommen. Das ist bei allen Berichten – es handelt sich inzwischen um den vierten Bericht in dieser Serie – gleichlautend gewesen. Wir kommen kaum darum herum, uns an die Standards zu halten. Letztlich versucht man, eine vergleichbare Situation für alle möglichen Interventionen herzustellen, um eine Orientierung zu haben. Dafür schienen uns die vier Monate ein guter Rahmen zu sein. Wir werden das nicht beim letzten Bericht in irgendeiner Weise ändern können.

Moderator Thomas Kaiser: Wir sollten nicht anfangen, Dinge noch einmal zu diskutieren, die im Rahmen der vorherigen Erörterungen beispielsweise zum Berichtsplan schon diskutiert wurden, sondern wir sollten zurück zur Tagesordnung kommen. – Herr Kulig, bitte.

Michael Kulig: Ich möchte kurz auf einen anderen Aspekt der Studiendauer zu sprechen kommen. Es ist sinnvoll, einen gewissen Zeitraum in Betracht zu ziehen. Denn Sie haben kurzfristige Interventionen angesprochen, die relativ schnell wirken können. Studiendauer heißt nicht, dass das nicht erfasst werden kann.

Wenn man in einer gewissen Zeit sehr viele Interventionen braucht, kann man das auch erfassen. Es ist schon wichtig, ob man während dieser Zeit nur dreimal eine Intervention braucht und sieht, dass das wirkt – man muss nur dreimal reintervenieren –, anstatt nur einen ganz kurzfristigen Effekt zu haben und immer wieder mit einer bestimmten Intervention an den Patienten heranzugehen.

Ich finde, dass in Langschnittstudien zu erfassen ist, was wie oft angewendet wird und wie häufig therapiert wird.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Haupt.

Martin Haupt: Ich glaube nicht, dass es daran liegt. Denn im Moment liegt es daran, dass wir, wenn wir Vier-Monats-Studien als unterstes Kriterium für die Zeitdauer wählen, Studien vor uns haben, die diese engen Zeitabschnitte gerade nicht gewählt haben.

Das Argument, das wir eingebracht haben, lautete: Wenn wir uns kürzer angelegte Studien anschauen, haben wir kürzere Abstände der Erhebungszeitpunkte und können vielleicht auch hieraus Ergebnisse und Bewertungen ableiten, die wir bei den länger angelegten Studien gar nicht erst finden können.

Moderator Thomas Kaiser: Ich schlage vor, diesen Punkt an dieser Stelle zu beenden. Wir können gegebenenfalls unter dem offen gefassten TOP 3 „Zusätzliche relevante Studien“ darauf noch einmal zu sprechen kommen. Mich würde interessieren, welche Studien dazu konkret vorliegen und das nicht nur allgemein beschreiben; das muss auch Sinn machen. – Ist TOP 1.a damit erledigt?

(allgemeine Zustimmung)

Unterpunkt 1.b: Einfluss der verwendeten Messinstrumente auf Ergebnisse im Bericht

Moderator Thomas Kaiser: Frau Hommerich, bitte.

Julia Hommerich: Zum nächsten Punkt wurde angemerkt, dass die existierenden Messinstrumente, die in den Studien verwendet werden, nur eingeschränkt adäquat sind, um die Zielgrößen zu erfassen.

Wir würden von Ihnen gern wissen, in welchen Studien dieses Problem ganz konkret auftritt und was das für die Aussage dieser Studien und für die Aussagen im Bericht bedeutet. Konkret fragen wir, welche Studien dieses Problem haben. Denn es handelt sich um ein generelles Problem, das wir für diesen Bericht konkret thematisieren wollen.

Moderator Thomas Kaiser: Möchte jemand etwas dazu sagen? – Frau Jansen.

Sabine Jansen: In unserer Stellungnahme haben wir die Frage aufgeworfen, ob das gerade die Messinstrumente zur Lebensqualität adäquat abbilden. Wir haben oft den Fall, dass die Skalen zum Beispiel Depressionen und damit eine gewisse Belastungssituation abbilden. Aber unsere These aus vielen Telefonaten mit Angehörigen ist, dass trotz aller Belastung auch Entlastung erlebt werden kann. Das ändert aber nichts an der Grunddepressivität, dass man dieses Schicksal viele Jahre lang zu tragen hat.

Das wird meines Wissens nicht erfasst. Ich kann Ihnen dazu keine Studie nennen. Uns ist das bei einer Studie aufgefallen, die wir zusammen mit der TU München und der Charité durchgeführt haben – sie wurde nicht von Ihnen eingeschlossen – und in der wir eine Schulungsreihe evaluiert haben. Dabei haben wir keine Effektstärken mit den vorhandenen Messinstrumenten, wie zum Beispiel mit dem SF-36, gefunden. Das widersprach dem. Wir haben nach jeder Kurseinheit Teilnehmerbefragungen durchgeführt, die eine sehr hohe Zufriedenheit zeigten. Wir erleben in der Praxis sehr oft, dass beides nebeneinandersteht.

Dieser positive Effekt bildet sich meines Wissens – ich bin keine Wissenschaftlerin – nicht in den vorhandenen Instrumenten ab. Ich kann nur sagen, dass dieses Problem im Bericht eigentlich sehr differenziert beschrieben ist. Dort wurde die Frage aufgeworfen, ob diese Instrumente zur Lebensqualität ausreichend sind und ob sie das abbilden. Das könnte man noch zur Verdeutlichung dieses Problems spezifizieren, dass Belastungs- und Entlastungserleben nebeneinanderstehen.

Moderator Thomas Kaiser: Möchte noch jemand Stellung nehmen? – Herr Maier.

Wolfgang Maier: Das Problem ist sicherlich auch die Nichtberücksichtigung des Gesundheitszustands von Angehörigen. Diese Größe beeinflusst, wie wir wissen, dezidiert alle Outcomemaße, die es beim Patienten gibt. Das wird zwar gelegentlich geschildert – das ist richtig –, aber beispielsweise sind Studien nicht eingeschlossen, die sich nur auf den Gesundheitszustand von Angehörigen beziehen.

Moderator Thomas Kaiser: Können Sie konkrete Studien benennen oder haben Sie sie in der Stellungnahme benannt?

Wolfgang Maier: Nein, die haben wir in der Stellungnahme nicht benannt. – Aber dabei handelt es sich um ein Problem, das man näher begründen muss, als Sie es getan haben. Sie haben es in Ihren Ausführungen damit begründet, dass Sie sich vorzugsweise auf den Zustand des Patienten beziehen. Weiterhin werden nur vom direkt Betroffenen die Outcomemaße genommen. Wenn zusätzlich Angehörigenmaße vorhanden sind, werden diese auch erwähnt. Aber sie stellen kein primäres Outcomekriterium dar.

Mit dem heutigen Wissen über den Gesundheitszustand von Pflegenden und über dessen Auswirkungen auf den Gesundheitszustand von Kranken ist es gut, grundsätzlich solche Maße einzubeziehen – auch, wenn sie die einzigen Outcomemaße sind. Das ist ein Punkt, der sich nicht mehr ändern lassen wird. Aber ich finde, es wäre für zukünftige Bewertungen gut, über diesen Gesichtspunkt noch einmal nachzudenken. Es ist zwar irgendwo angeführt, aber nur die Studien zum Patientenoutcome wurden ausgewählt.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Das muss man präzisieren, Herr Maier. Das ist ein ganz normales Zielkriterium im Rahmen des Berichtes – das erwähne ich nicht nur nebenbei – und wird gleichberechtigt neben anderen Zielkriterien aufgeführt.

Die Einschränkung ist tatsächlich, dass wir nur Studien ausgewählt haben, die patientenrelevante Änderungen beim Betroffenen selbst erhoben haben. Das ist meines Erachtens aus verschiedenen Gründen sinnvoll. Einerseits ist die Situation der Betroffenen in gewisser Weise ein Surrogat für die Situation der Angehörigen. Natürlich kann sich die Verbesserung der Situation der Angehörigen auch in der Verbesserung der Situation der Betroffenen widerspiegeln; aber das muss nicht zwangsläufig der Fall sein. Man kann sich durchaus auch Situationen vorstellen – das haben wir gerade bei der Institutionalisierung diskutiert –, in denen das vielleicht sogar konträr ist, sodass das nicht das primäre Ziel einer Intervention bei Demenzerkrankten sein kann.

Unsere Aufgabe besteht auch darin, das Ganze aus dem Blickwinkel der GKV betrachten zu müssen. Ich kann mir schlecht vorstellen, dass es Gegenstand von Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung sein kann, zum Beispiel Angehörigen von Patienten mit Demenz entsprechende Trainings zu finanzieren, die sich nur auf ihr eigenes Wohlbefinden auswirken. Dann müsste schon eine andere Indikation gestellt werden. Wenn zum Beispiel ein betreuender Angehöriger durch diese Situation erkrankt ist, ergeben sich hieraus Indikationen für eine Behandlung, die entsprechend evaluiert werden müssen.

Moderator Thomas Kaiser: Das ist nicht Thema des Berichtes.

Stefan Lange: Das ist nicht Thema des Berichtes, genau.

Wolfgang Maier: Aber die GKV und die Leistungserstattung sind genau das Problem.

Moderator Thomas Kaiser: Aber diese Probleme können wir als IQWiG nicht lösen.

Wolfgang Maier: Deshalb ist der Punkt angesprochen; ich will ihn auch nicht weiter diskutiert wissen. Wir haben ihn in der Stellungnahme erwähnt.

Stefan Lange: Es gibt gesetzliche Rahmenbedingungen, innerhalb derer wir uns bewegen müssen.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Haupt.

Martin Haupt: Ich ziehe meine Wortmeldung zurück.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Ihl, Sie wollten etwas sagen.

Ralf Ihl: Wenn es gelänge, die Angehörigen so zu stabilisieren, dass sie zum Beispiel nach Verlust ihres Angehörigen nicht in eine Depression fallen, läge eine präventive Maßnahme vor, die durchaus von der Krankenkasse finanziert werden könnte, wenn der Nachweis gelänge, dass es sich um eine präventive Maßnahme handelt. Insofern wäre es sehr sinnvoll, so etwas zu erfassen.

Stefan Lange: Aber es wäre ein anderer Bericht. Man könnte überlegen, dass uns der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragt und sagt: Das ist eine tolle Idee – Prävention ist ein wichtiges Stichwort –, schaut doch einmal, ob es dazu irgendetwas gibt.

Beim Thema Prävention bräuchte man natürlich auch langfristige Studien, um den Effekt abbilden zu können. Das heißt nicht, dass es sich dabei nicht prinzipiell um ein sinnvolles und wünschenswertes Unterfangen handelt, aber es gehört nicht zu diesem Berichtsthema.

Ralf Ihl: Je nachdem, wie man es auffasst, kann es durchaus dazu gehören, weil nämlich zum Beispiel der zufriedene Angehörige, der relaxt mit dem Kranken umgeht, auf den Kranken eine positive Wirkung hat und dessen Verhaltensstörungen reduzieren kann. Das zu erfassen, wäre Aufgabe des Berichts.

Stefan Lange: Genau. Aber dafür müsste man beides in einer Studie betrachtet haben, denn anderenfalls kann man diesen Zusammenhang nicht betrachten. Das haben wir versucht. Wenn ich richtig orientiert bin, liegen die Ergebnisse nicht immer so parallel, wie man sich das vorstellt. Das ist das Problem. Natürlich ist die Wunschvorstellung, dass der Angehörige relaxt ist und dass es dem Betroffenen wunderbar geht. Aber manchmal kann es sein, dass es dem Angehörigen wunderbar geht und dem Betroffenen vielleicht nicht so toll, obwohl der Angehörige relaxt ist. Das ist nicht ausgeschlossen.

Daher kann man sich darauf einigen, dass das erst einmal ein Surrogat für die Situation des Betroffenen bzw. des Patienten ist.

Moderator Thomas Kaiser: Wir haben uns jetzt in Richtung der zu erwägenden Einbeziehung bestimmter Studien eines anderen Typs bewegt, die sich ausschließlich auf Parameter der Angehörigen beziehen. Das war aber im Grunde genommen gar nicht die Frage; wir sind ein bisschen abgedriftet.

Denn es ging um die Frage: Wo konkret gibt es in Bezug auf die von den in den Bericht eingeschlossenen Studien verwendeten Messinstrumente Probleme? Die Antwort könnte lauten: In Studie X ist auf Seite Y folgendes Messinstrument verwendet worden, das aber weniger valide ist, als im Bericht angenommen wird. Aus diesem Grund lässt sich die Aussage aus der Studie X nicht so treffen. Daher müsste das Fazit entsprechend geändert werden.

Gibt es einen solchen Fall? Ich möchte von der allgemeinen Diskussion darüber wegkommen, dass die Skalen ein Problem sind – das wissen wir alle –, und zur speziellen Situation im Bericht kommen. Wo ist welche Aussage, die auf der Basis eines bestimmten Erhebungsinstruments getroffen worden ist, eigentlich so nicht haltbar? – Herr Ihl.

Ralf Ihl: Auch wenn ich Ihrem Wunsch nicht entsprechen und einzelne Studien aufführen kann, halte ich keine dieser Quality of Life Scales für in der Lage, wirklich valide zu messen. Deswegen sind alle Aussagen in diesen Studien, die sich in irgendeiner Form auf die Qualität des Lebens beziehen, mit äußerster Vorsicht zu genießen. Das ist die Aussage.

Moderator Thomas Kaiser: Liegt das an den verwendeten Instrumenten oder an der Situation, also auch der Erkrankung, generell?

Ralf Ihl: Es liegt an den Instrumenten.

Moderator Thomas Kaiser: Es liegt an den in den Studien verwendeten Instrumenten, die in den Bericht eingeschlossen worden sind?

Ralf Ihl: Ja. Aber auch unabhängig von den Studien ist der Parameter Quality of Life meines Erachtens nur äußerst schwer zu erfassen. Es gibt meines Wissen keine Skala, die das wirklich könnte, ohne dass man große Kritik üben müsste.

Moderator Thomas Kaiser: Das beziehen Sie auf die Alzheimer Demenz?

Ralf Ihl: Generell auf die Quality of Life Scales.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Ich wollte versuchen, es etwas auseinanderzudröseln, weil ich Frau Jansen so verstanden habe, dass sie es eher auf die Angehörigen bezogen hat, also auf Messinstrumente, um die Be- und Entlastung bei Angehörigen messen zu können. Das kann für die Lebensqualität natürlich eine Rolle spielen, ist aber eben nur ein Aspekt oder liegt vielleicht sogar ein bisschen daneben. Das würde bedeuten: So, wie es in den Studien gemacht worden ist, kann man keine Effekte aufzeigen.

Dabei muss man sagen: Das ist das Problem der Studien. Die Frage lautet immer, warum die Studien das so machen. Wir können natürlich nur das nehmen, was berichtet und gemacht wird. Wir können allerdings darüber diskutieren, dass ein Instrument unter Umständen nicht geeignet ist, um mögliche Effekte zu demonstrieren.

Der generellen Schelte an Lebensqualitätsskalen von Herrn Ihl kann man sich wahrscheinlich anschließen. Es gibt vielfältige Probleme, etwa dass sich die Lebensqualität im Verlauf einer Erkrankung verändert und zu Beginn wahrscheinlich ganz anders einzuschätzen ist als in der Mitte und am Ende. Menschen gewöhnen sich an ihre Situation. Das ist ein großer Kritikpunkt an den globalen Maßen im Rahmen der Gesundheitsökonomie, den sogenannten QALYS, die nur Momentaufnahmen darstellen und gar nicht die Dynamik einer Erkrankung erfassen. Von daher stimme ich Ihnen völlig zu.

Andererseits gibt es für generische Instrumente – SF-36 ist vorhin genannt worden – natürlich viel Erfahrung und viele Daten, aufgrund derer man vielleicht schon gewisse Aussagen treffen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Gibt es noch Wortmeldungen zu diesem Unterpunkt der Tagesordnung? – Das ist nicht der Fall.

Unterpunkt 1.c: „Verblindung“

Moderator Thomas Kaiser: Bitte schön, Frau Hommerich.

Julia Hommerich: Im Bericht ist Wert darauf gelegt worden, dass Zielgrößen verblindet erfasst wurden. In der Stellungnahme von DGN und DGPPN wurde angemerkt, dass die verblindete Erfassung von relativ geringer Bedeutung sei, wenn Angehörigenurteile strukturiert erfasst werden. Wir haben nicht genau verstanden, was Sie damit gemeint haben. Könnten Sie das bitte erläutern?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Der Punkt heißt: Strukturierte Erfassung, strukturiertes Interview von Angehörigen reduziert den Bias, der durch eine mangelnde Verblindung hergestellt werden kann. Wir meinen, dass formal immer noch Verfälschungsquellen vorhanden sind. Aber von denjenigen, die in der Gruppe diesen Punkt aufgebracht haben, ist die Meinung vertreten und von anderen Beteiligten akzeptiert worden, dass eine Befragung von Angehörigen auch so möglich ist, dass eine fehlende Verblindung nicht irreführend sein kann.

Moderator Thomas Kaiser: Damit kommen wir zum nächsten Tagesordnungspunkt.

Unterpunkt 1.d: Begleitbehandlung in den Studien

Moderator Thomas Kaiser: Frau Hommerich.

Julia Hommerich: In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass in der Auswertung in unserem Bericht die Änderungen in der antidementiven Medikation während des Studienverlaufs nicht berücksichtigt worden sind. Da es sich dabei wiederum um ein sehr komplexes Thema handelt, wüssten wir gerne, in welchen Studien es sich dabei konkret um ein Problem handelt, das die Studienaussage in die eine oder andere Richtung beeinflusst. Welche Konsequenz hat das für unseren Bericht? Gibt es konkret Studien, in denen dieses Problem aus Ihrer Sicht auftritt?

Wolfgang Maier: Diese Fragen wird man nicht erschöpfend beantworten können. Denn bei einer Basistherapie mit Antidementiva ist das bei den meisten Studien die einzige Aussage. Da sie häufig nicht bezüglich der Dosis und bezüglich der Art des Medikaments spezifiziert ist, werden die Änderungen möglicherweise gar nicht protokolliert sein. Als Basis dient immer die Formel: Treatment as usual. – Es wird nicht weiter formalisiert. Das ist ein generelles Manko dieser Studien, worauf Sie im Bericht vielleicht auch hinweisen sollten. In Medikamentenstudien wird eine Begleittherapie mit Benzodiazepin und deren Dosisveränderung in der Regel zumindest dokumentiert. Ich gehe davon aus, dass das in vielen Studien, von denen hier berichtet wird, gar nicht dokumentiert worden ist.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Hüll.

Michael Hüll: Das ist ein Manko. Man kann aber überlegen, wie wir als Analysierende es nachher bessern sollten. Bei vielen Studien gibt es gar keinen Bericht über Medikamente; es war alles erlaubt. Einige berichten nur prozentual, dass Patienten mit Acetylcholinesterase behandelt worden sind, aber ohne Dosis und ohne Zeitraum. Einige berichten, dass sich die medikamentöse Behandlung während der Therapie änderte. Es wird nie nach Gruppen getrennt berichtet. Dass es nicht besser erfasst worden ist, ist eigentlich eine Störgröße für diese Studien.

Man muss aber umgekehrt sagen, dass man an diesen Studien zumindest vom Aufbau her nicht sieht, dass ein systematischer Unterschied auftritt, obwohl man es nicht weiß, weil nicht darüber berichtet wird. Umgekehrt tritt manchmal das Problem auf, dass nichtmedikamentöse Interventionen in Medikamentenstudien als Störgröße nicht ganz so systematisch erfasst werden wie die medikamentöse Behandlung hier.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: An den letzten Punkt, dass das Problem de facto tatsächlich auch umgekehrt vorstellbar ist, möchte ich gerne anknüpfen. Ich erinnere mich nicht mehr genau daran, ob bei Medikamentenstudien in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien wirklich Wert darauf gelegt wird, dass keine nichtmedikamentösen unterstützenden Maßnahmen durchgeführt

werden und inwiefern im Studienprotokoll auch die Durchführungen von Angehörigen-
trainings und dergleichen erfasst werden. Meines Wissens ist das nicht der Fall, sodass das
Problem auf beiden Seiten besteht.

Interessant ist in diesem Zusammenhang aber vielleicht, welche Auswirkungen das haben
könnte. Wenn die zusätzliche medikamentöse Behandlung zukünftig erfasst und dokumentiert
würde, könnte als ein Nutzen- oder Schadenkriterium die Notwendigkeit einer zusätzlichen
medikamentösen Therapie herangezogen werden – vielleicht möglichst wenig und auf der
anderen Seite bei einer Gruppe vielleicht mehr. Das könnte ein Outcomekriterium werden und
wäre vielleicht auch ein gesundheitsökonomisch relevanter Aspekt. Vielleicht können wir das
für uns noch einmal als Appell aufnehmen, das in solchen Studien zu erfassen, umgekehrt
aber auch in Medikamentenstudien.

(Ralf Ihl verlässt die Sitzung aus terminlichen Gründen.)

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Das Hauptproblem dieser Störgröße liegt darin, dass sie vermutlich die
wahren Effekte der spezifischen Interventionen reduzieren kann. Anzunehmen ist, dass in den
Gruppen der nicht spezifischen Interventionen durch Adaptation der Dosen, der verwendeten
Arzneimittel oder vielleicht durch das Neueinsetzen von Arzneimitteln Effekte induziert
worden sind, die den absoluten Effekt der spezifischen Intervention reduzieren. Das sollte
man vielleicht in der abschließenden Wertung als eine zum Bias führende Störgröße
erwähnen. Im Fazit und in der Zusammenfassung steht das in dieser Form nicht.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Ich bin nicht sicher, ob es ein Bias ist. Ich stimme Ihnen zu, dass die Effekte
in der Population, die zu einem gewissen Anteil medikamentös behandelt wird, nicht mehr so
groß sind. Aber für die Population wäre der Effekt trotzdem unverzerrt, wenn es sich um eine
randomisierte Studie handelt. Man könnte sich wünschen, dass es gar nicht notwendig ist,
dass die Leute Medikamente nehmen, denn dann wäre der Effekt größer. Ich stimme Ihnen zu,
dass man das beschreiben kann.

Es sind eine ganze Reihe Studien – an die 30 bis 40 – eingeschlossen, die von hochrangigen
Wissenschaftlern gemacht werden. Man muss sich natürlich schon die Frage stellen, warum
das erst jetzt auffällt. Man würde sich doch wünschen, dass es denjenigen, die die Studien
durchführen, schon bei der Studienkonzeption in den Kopf gekommen wäre. Vielleicht
können wir den Hinweis aufnehmen, wie man zukünftige Studien etwas anders konzipieren
kann, um das mit zu adressieren.

Moderator Thomas Kaiser: Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen mehr zu diesem
Tagesordnungspunkt.

Tagesordnungspunkt 2:
Umgang mit Studien mit groben Mängeln

Moderator Thomas Kaiser: Frau Hommerich.

Julia Hommerich: Ein weiteres Thema der Stellungnahmen betraf die grundsätzliche Frage, warum wir überhaupt Studien mit – nach unserer Bewertung – groben Mängeln in die Nutzenbewertung aufgenommen haben. Andere Stellungnahmen merkten das hingegen positiv an. Wir würden gerne konkret mit Ihnen darüber diskutieren, was sich für diesen Bericht generell ändern würde bzw. wo aus Ihrer Sicht Probleme durch den Einbezug von Studien mit groben Mängeln bestehen. Diese Anmerkung kam von einer Partei, die hier nicht vertreten ist. Möglicherweise kommen daher von Ihrer Seite gar keine Argumente.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Wir haben zwar nicht dazu Stellung genommen, aber ich finde es absolut begrüßenswert, dass Sie die Studien mit größeren Mängeln eingeschlossen haben. Ich meine, dass Sie Ihre Bewertungen auf Grundlage aller vorhandenen Daten treffen sollten und nicht nur auf Grundlage von aussortierten Daten.

Hier besteht sowieso das Problem – das ist vielleicht später noch anzusprechen –, dass wir im Gegensatz zu Medikamentenstudien ein sehr großes Dunkelfeld von nicht publizierten Studien haben, die vielleicht auch aus methodischen Gründen nicht publiziert worden sind, weil sie den Editor nicht passiert haben. Bei Medikamentenstudien gibt es eine Registrierung von Studien, sodass solche Studien nicht grundsätzlich herausfallen können. Hier gibt es so etwas nicht. Insofern ist es besonders wichtig, dass Sie in Ihren methodischen Rahmenbedingungen besonders liberal sind, um die Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Daten abzubilden.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. – Herr Haupt.

Martin Haupt: Für unsere Fachgesellschaft möchte ich genau das Gleiche sagen. Es ist unbedingt notwendig, diese Studien einzubeziehen. Das können wir nur begrüßen, auch wenn es in unserer Stellungnahme so nicht vermerkt war.

Moderator Thomas Kaiser: Ich habe eine konkrete Nachfrage. Unabhängig von dem jeweiligen Gebiet – auch bei der Bewertung medikamentöser Verfahren – schauen wir uns die Ergebnissicherheit der Studie an. Das ist bislang mit den Termini grober oder leichter Mangel belegt worden. Zukünftig werden wir das mehr auf die Ergebnissicherheit oder das Verzerrungspotenzial beziehen, denn letztlich geht es darum, wie sicher das Ergebnis einer Studie ist.

Würden Sie innerhalb dieses Berichts konkret irgendeine der getroffenen Aussagen, die zum Teil auf Basis von Studien mit groben Mängeln getroffen worden sind, aufgrund des Merkmals „grober Mangel“ infrage stellen? Oder kommt diese Frage zu plötzlich, da Sie darauf in Ihren Stellungnahmen nicht explizit eingegangen sind? – Herr Haupt.

Martin Haupt: Nein, würde ich nicht.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Jansen.

Sabine Jansen: Ich möchte das schon allein aus pragmatischen Gründen unterstützen, denn man weiß, wie schwierig die Durchführung gerade der Studien mit nichtmedikamentösen Therapien ist, beispielsweise eine Doppelverblindung; das ist auch in dieser Diskussion klar geworden. Auch die Durchgängigkeit der Teilnahme an den Interventionen ist um ein Vielfaches schwieriger als bei medikamentösen Therapien. Deshalb muss man etwas pragmatischer sein. Daher würde ich als Praktikerin unterstützen, was die beiden Herren Wissenschaftler gesagt haben.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Das Problem besteht eher darin, dass Sie wegen Ihrer methodischen Rahmenbedingungen manche Studien ausgeschlossen haben – aber das wollen Sie ja später noch diskutieren. Der Umgang mit methodischen Mängeln ist gut, aber die andere Seite, Ihr methodischer Rigorismus, ist schlecht.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Ich bin irritiert: Auf der einen Seite loben Sie uns, dass wir nicht rigoros sind, und dann kritisieren Sie, dass wir rigoros sind. Wahrscheinlich meinen Sie das aber in Bezug auf ein anderes Kriterium, das man letztlich unter das Stichwort „Ergebnissicherheit“ oder „Mangel“ fassen kann. Man würde eben nicht von groben, sondern von größten Mängeln sprechen, wenn man in einer Situation wissenschaftlich wesentlicher Fragestellungen keine adäquate Studie durchführt, sondern sich auf Studien zurückzieht, die augenscheinlich leichter durchzuführen sind oder wie auch immer, etwa auf Beobachtungsstudien. Warum wählt man dann nicht den Weg, der ergebnissicherere Aussagen zulässt?

Moderator Thomas Kaiser: Ich denke, den Umgang mit Studien mit groben Mängeln haben wir hinreichend geklärt.

Tagesordnungspunkt 3: Zusätzliche relevante Studien

Moderator Thomas Kaiser: Frau Hommerich.

Julia Hommerich: In fast allen Stellungnahmen wurde bemängelt, dass wesentliche Erkenntnisse im Bericht verloren gehen, weil relevante Studien nicht eingeschlossen worden sind. Selten wurden aber fehlende Zitate, konkrete Referenzen oder Studien angeführt. Deshalb lautet unsere Frage: Welche Referenzen oder Studien, die in den Stellungnahmen noch nicht explizit genannt worden sind und die wir bislang noch nicht in den Bericht eingeschlossen haben, sollten wir noch berücksichtigen?

In einer Stellungnahme ist die mangelnde Publikation von Studien im nichtmedikamentösen Bereich durch die fehlende Registrierung angesprochen worden. Frau Jansen, Sie hatten eben eine Studie zur Behandlungszufriedenheit oder die Unterschiedlichkeit der Be- oder Entlastung von Angehörigen angesprochen. Diese Studie ist eben nicht in Zeitschriften publiziert worden. Kennen Sie noch weitere für den Bericht relevante, aber nicht publizierte Studien?

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Wir hatten bei den kognitiven Verfahren auf Seite 3 unserer Stellungnahme einige Studien genannt, etwa die extrem gut publizierte Studie von Knapp mit der kognitiven Stimulation. Diese Studien liegen deshalb unter Ihrer Schwelle, weil zum Beispiel die Studie von Knapp nur eine achtwöchige Studie war. Dabei hat man mit einem extrem guten Design gearbeitet und neben dem reinen Effekt auf die Kognition einen zusätzlichen Relevanzbeleg – nämlich mit einer gesundheitsökonomischen Evaluation, die tendenziell zugunsten der spezifischen Intervention ausfällt.

Es läuft wieder auf die Frage hinaus, die wir vorhin schon einmal diskutiert haben: Sind diese Ausschlusskriterien bei der Auswahl von Studien wirklich problemadäquat? Die Ergebnissicherheit ist das eine; aber die Auswahlkriterien sind nicht nur dazu da, Ergebnissicherheit zu garantieren, sondern sie müssen auch problemadäquat sein. Ich denke, wir alle sind der Meinung, dass sich diese spezifische Problemadäquanzen in den Selektionskriterien für die Studien nicht so widerspiegelt, wie sie sollte.

Moderator Thomas Kaiser: Darf ich dazu eine kurze Nachfrage stellen: Beziehen Sie das auch noch auf andere Kriterien als das Kriterium Studiendauer?

Wolfgang Maier: Es gibt noch ein anderes Kriterium, nämlich das Intention-to-Treat-Prinzip. Sie setzen quantitativ bei 20 % an.

Stefan Lange: Bei 30 %.

Moderator Thomas Kaiser: Das ist sehr liberal.

Wolfgang Maier: Im Wesentlichen ist es aber das Zeitkriterium. Wenn das Kriterium Intention-to-Treat bei 30 % liegt, ist es sicherlich liberal. Aber die Dauer ist mit 16 Wochen aus den vorher genannten Gründen für diese spezifische Form der Therapieintervention ziemlich willkürlich festgelegt. In Anbetracht der Problemsituation, um die es hier geht, ist auch der kurzfristige Nutzen ein wirklicher Nutzen und nicht nur der langfristige. Er kann nicht nur deshalb heruntergebügelt werden, weil ein kurzfristiger Nutzen kein Beleg für einen langfristigen darstellt.

Moderator Thomas Kaiser: Gibt es über die Studien, die Sie in Ihrer Stellungnahme konkret benannt haben, hinaus noch weitere aus Ihrer Sicht relevante Studien – unabhängig von den Einschlusskriterien des Berichts –, die nicht eingeschlossen worden sind?

Wolfgang Maier: Wir hatten bei den emotionsorientierten Studien noch einige benannt; das ist aber nicht im Bericht erschienen.

Moderator Thomas Kaiser: Darf ich Sie unterbrechen: Es ging mir um Studien, die nicht in Ihrer Stellungnahme zitiert worden sind.

Wolfgang Maier: Das hängt mit einem anderen Problem zusammen, das man diskutieren müsste: Sie haben vor allem solche Studien ausgewählt, wenn ich richtig informiert bin, bei denen es ein spezifisches Therapieprinzip gab. Ich weiß nicht, wie Sie das genannt haben. Studien, die mehrere Komponenten zusammennehmen, die Multicomponentstudien, haben Sie nicht so berücksichtigt. Bei den emotionszentrierten Therapiestudien sind zum Beispiel die SET-Intervention von Romero und andere verschiedene Gruppeninterventionen, die etwa in der Arbeit von Scheurich erwähnt werden, nicht berücksichtigt worden.

Moderator Thomas Kaiser: Aber ich kann davon ausgehen, dass Sie in Ihrer Stellungnahme eigentlich all die Studien zitiert haben, die aus Ihrer Sicht aus welchem Grund auch immer ...

Wolfgang Maier: Bei Kognition schon, bei Emotionsorientierung nicht. Ich gebe Ihnen eine Protokollseite, auf der die zusätzlichen Studien vermerkt sind.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Eigentlich wollten wir nicht mehr über die Studiendauer diskutieren, aber wir sind nun einmal darauf zurückgekommen. Die gleiche Diskussion haben wir bei den Medikamenten geführt. Bei Gingko wurde auch gesagt, dass es nach vier Wochen auch sehr wichtige kurzfristige Effekte hat, was ein Nutzen sei.

Es geht aber nicht nur um den Nutzen, sondern auch um möglichen Schaden. Ich finde es sehr spannend – nicht nur begrenzt auf das Gebiet der Demenz –, dass mögliche Nebenwirkungen, Komplikationen und Schadensaspekte von nichtmedikamentösen Verfahren in solchen

Studien praktisch nie oder kaum adressiert werden, weil man immer der Ansicht ist: Das kann gar nicht schaden, also wird es auch gar nicht erst untersucht.

Es löst das Problem natürlich nicht unbedingt, dass man es sich gar nicht erst anschaut. Hier hatten wir sogar teilweise Anhaltspunkte auf tatsächlich unfallmäßige Krankenhausaufnahmen. Das ist bei bestimmten Verfahren durchaus auch vorstellbar – etwa bei bestimmten Trainings, durch die Betroffene mobiler werden und es dadurch gegebenenfalls zu Unfällen oder etwas Ähnlichem kommt. Bei dieser Überlegung handelt es sich nicht um eine reine Spekulation, sondern um einen durchaus denkbaren Schadensaspekt. Ich will nur sagen: Häufig sind Schadensaspekte langfristiger Natur. Der Nutzen muss Schadensaspekten gegenübergestellt werden. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist in aller Regel eher langfristig; so viel zur Studiendauer.

Darüber hinaus können auch kurzfristige Effekte in langfristigen Studien beobachtet werden, denn sie werden nicht deshalb ignoriert, weil sie kurzfristig sind. Wenn man schon nach vier oder acht Wochen einen guten Effekt sieht, wird er im Rahmen unserer Berichte nicht ignoriert, sondern dargestellt, wenn er erhoben worden ist. Es muss sich aber um eine langfristige Studie handeln, damit man eben auch würdigen kann, ob ein Effekt nach vier oder sechs Monaten wieder verschwunden ist und sich in der Zeit gegebenenfalls auch Schadensaspekte zeigen.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Jansen, bitte.

Sabine Jansen: Ich möchte noch einmal auf den Einschluss von Studien und darauf zurückkommen, dass nichtmedikamentöse Therapiestudien wesentlich schwieriger durchzuführen sind. Bei Medikamenten ist es relativ einfach, eine Verblindung durchzuführen. Beim Angehörigentraining weiß jeder Angehörige, ob er daran teilnimmt oder nicht. Deswegen finde ich es besonders schade, dass Sie die Studien rausgeschmissen haben – Brodaty zum Beispiel –, bei denen die Randomisierung nicht adäquat beschrieben worden ist. Das heißt nicht, dass die Untersuchung nicht wissenschaftlich korrekt durchgeführt worden ist, sondern es handelt sich teilweise um ein Dokumentationsproblem.

Mein Vorschlag – auch wenn er wahrscheinlich völlig unwissenschaftlich ist – lautet: Kann man nicht eine Art zweite Stufe im Bericht bilden, dass die Hinweise auf einen Nutzen durch Studien gestützt oder auch nicht gestützt werden, die vielleicht einen niedrigeren Evidenzgrad haben? Dadurch könnte man unterstützende Hinweise auf etwas bekommen, was man zuvor nur durch die geringe Zahl von Studien hat feststellen können.

Moderator Thomas Kaiser: Darf ich konkret nachfragen: Was ist denn, wenn diese Studien das genaue Gegenteil zeigen, nämlich einen Schaden der Intervention?

Sabine Jansen: Dann würde man wahrscheinlich die Studie mit dem höheren Evidenzgrad höher bewerten. Aber es geht darum, dass man eigentlich nichts belegen kann. – Ich sagte ja schon: Wahrscheinlich ist es völlig unwissenschaftlich.

Moderator Thomas Kaiser: Nein, es ist nicht völlig unwissenschaftlich, aber man wird natürlich vor genau dieses Problem gestellt.

Sabine Jansen: Dafür gibt es aber doch die Evidenzgrade: Man unterstellt der Studie mit einem höheren Evidenzgrad einen höheren Nutzenbeleg.

Moderator Thomas Kaiser: Man würde bestimmten Evidenzgraden gerade per se keinen Beleg unterstellen. Es geht nicht nur um die höhere Qualität eines Belegs, sondern tatsächlich darum, dass bestimmte Studienformen nicht für einen Beleg geeignet sind.

Sabine Jansen: Von denen spreche ich nicht. Sie haben manche Studie ausgenommen, weil nur bestimmte Aspekte nicht gegeben sind. Man würde aber nicht sagen, dass die Studie methodisch völlig unkorrekt konzipiert worden ist.

Moderator Thomas Kaiser: Meines Wissens ist keine Studie wegen grober Mängel herausgefallen. Das ist genau der Punkt, den Sie gerade diskutieren. Möglicherweise sind Studien herausgefallen, bei denen man nicht davon ausgehen kann, dass sie überhaupt geeignet sind, einen Effekt zu zeigen, weil sie eben nicht nachweislich randomisierte Studien sind.

Sabine Jansen: Sehen Sie es vielleicht als ein Plädoyer für die Einbeziehung von Studien mit noch größeren Mängeln an.

Martin Haupt: Sie hatten selbst eben ja schon größtenteils Mängel eingebracht.

Moderator Thomas Kaiser: Man kann natürlich den Bericht auf 1 000 Seiten erweitern; die Frage ist allerdings, wie sinnvoll das ist. – Frau Hommerich.

Julia Hommerich: Das Wichtigste bei den Studien, die nicht in die Nutzenbewertung eingegangen sind und extra separat aufgeführt werden, ist, dass viele Studienteilnehmer einfach nicht weiter beobachtet worden sind. Bei diesen nicht berücksichtigten Patienten weiß man nicht, wie der Krankheitsverlauf ausgesehen hätte. Das kann natürlich in beide Richtungen gehen; aber ich glaube, der geringe Prozentsatz an weiterbeobachteten Teilnehmern ist nicht dazu geeignet, etwas zu unterstützen.

Moderator Thomas Kaiser: Oder eine Aussage zu treffen. – Herr Haupt.

Martin Haupt: Auf die Gefahr hin, dass Sie mir das Wort abschneiden: Ich finde es nach wie vor problematisch, dass Sie in diesem Bereich der Therapieverfahren der Alzheimer Demenz die Studiendauer belassen haben. Medikamente richten sich primär gegen kognitive

Symptome; das sind bei dieser Krankheit primär kontinuierliche Größen. Nicht-medikamentöse Verfahren richten sich primär gegen nicht kognitive Störungen; das sind diskontinuierliche Größen. Meine Argumente hatte ich schon beim Unterpunkt 1.a der Tagesordnung eingebracht; ich möchte sie nicht wiederholen. Deswegen finde ich es so wichtig, wenn auch kurzfristig abgreifende Studien berücksichtigt werden.

Frau Hommerich, Sie fragten konkret danach, welche Studien das sein könnten; das steht nicht in unserer Stellungnahme, deshalb sage ich es jetzt. Ab Seite 330 in Ihrem Bericht listen Sie aufgrund der Studiendauer – Ausschlusskriterium A1 – zum Beispiel auf: Spector et. al. (2004), eine kognitive, kurzfristige Intervention von sieben Wochen, und Linda Teri et. al. (1997), eine dreimonatige verhaltenstherapeutische, antidepressiv wirkende Intervention, bei der jeweils Patient und Angehöriger geratet werden. Eine Studie – das ist mir eben erst aufgefallen – aus der Arbeitsgruppe von Alistair Burns in Manchester, von Frau Marriot, habe ich nicht gefunden. Sie hat im Jahr 2000 auch eine verhaltenstherapeutische Intervention im „British Journal of Psychiatry“ publiziert.

Julia Hommerich: Es kann sein, dass sie nicht im Bericht aufgeführt ist. Die Studie ist aber bekannt und auch wegen der kürzeren Dauer nicht berücksichtigt worden.

Martin Haupt: Es handelte sich also um das identische Kriterium. Das finde ich deswegen sehr schade, weil diese drei Studien, die meines Wissens kontrolliert waren – wie gut sie Randomisierungsprozesse oder Ähnliches beschreiben, kann ich nicht sagen –, sehr schöne und bedeutsame Ergebnisse für den Kranken und mittelbar auch für den Angehörigen zeigen. Auf diese Studien greifen wir nicht nur gerne zurück, weil wir die Wirklichkeit im therapeutischen Prozess im Alltag abgebildet sehen, sondern weil sie tatsächlich widerspiegeln, was wir oft beobachten können. Bei diesen drei beispielhaften Studien halte ich es für sehr schade, dass sie aufgrund der Dauer von drei Monaten – mit Ausnahme von Spector aus London mit sieben Wochen – herausgenommen worden sind.

Moderator Thomas Kaiser: Vielen Dank. – Herr Lange.

Stefan Lange: Ich möchte noch einmal auf die Ausführungen von Frau Jansen zum Einbezug niedrigerer Evidenz zurückkommen. Insbesondere für das Angehörigenttraining konnten wir eine ganze Reihe von Studien einschließen, die nach diesen Kriterien mit über 2 000 Patienten durchgeführt worden sind. Im gesamten Bericht sind es etwa 3 100 Patienten. Das belegt die prinzipielle Durchführbarkeit.

Schon beim Unterpunkt 1.a der Tagesordnung war Thema, was wünschenswert wäre und was die Konsequenz sein könnte. Eine erste Konsequenz auch der Arbeit des IQWiG ist etwa das Leuchtturmprojekt Demenz, bei dem eben Studien im nichtmedikamentösen Bereich vom BMBF gefördert werden. Dass man Defizite aufzeigt, gibt Anlass, sie zu beheben. Wenn man sich davor wegduckt und lieber auf die niedrigere Stufe zurückgeht, um sich nicht so viel Ärger einzuhandeln, könnte es sein, dass diese Effekte nicht induziert werden.

Für uns steckt dahinter, dass die niedrigere Evidenz die höhere nicht toppen kann; das haben Sie auch selber gesagt. Wenn man eine höhere Evidenz hat, braucht man die niedrigere nicht mehr zur Bestätigung. Konsequenterweise kann das also eigentlich nicht zu Veränderungen führen, sondern nur zu verschiedenen Komplikationen:

Erstens: Es gibt das Problem des Publikations-Bias, das wir in diesem Tagesordnungspunkt auch noch besprechen wollten. Gerade bei nicht randomisierten Studien ist es wahrscheinlich noch viel größer.

Zweitens: Die Variabilität dieser Studien ist noch wesentlich größer.

Drittens: Ein solcher Bericht würde dann vermutlich nicht zwei, sondern fünf oder zehn Jahre dauern, zumal wenn man den wesentlichen Anspruch der Vollständigkeit und der Systematik hat.

Ich habe noch eine Frage an unsere Sachverständigen und an Frau Hommerich: Herr Maier sagte eben, wir hätten multimodale Therapien nicht berücksichtigt. War das ein Ausschlussgrund?

Moderator Thomas Kaiser: Frau Hommerich.

Julia Hommerich: Nein. Wir haben es wohl registriert – das hatten Sie auch angemerkt –, allerdings ohne die Zitate, die Sie uns nachgereicht haben. Definitiv haben wir es nicht ausgeschlossen, wir haben nichts dazu identifiziert. Es gibt zwei Studien, die mehrere Interventionen geprüft haben, zum Beispiel eine Kombination aus Angehörigenttraining und Patientenfitnessstraining, nämlich die Studie von Teri aus dem Jahr 2003. Dabei ist nicht von emotionsorientierten Verfahren die Rede, aber wir hätten solche Studien berücksichtigt.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Maier.

Wolfgang Maier: Dann hatten wir einen falschen Eindruck, weil die zwei von mir genannten Studien nicht berücksichtigt worden sind. Wir hatten den Eindruck, dass die Multicomponentnatur dieser Studien zum Ausschluss geführt hat.

Moderator Thomas Kaiser: Sie haben eine im weitesten Sinne unpublizierte Studie genannt – es gibt einen Abschlussbericht, der über das Internet zugänglich ist. Wohl ist sie nicht in einer Fachzeitschrift publiziert worden. Man kann darüber sinnieren, warum diese Studie nicht schon vorher benannt worden ist. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan hatten wir explizit nach unpublizierten Studien gefragt. Es wäre sicherlich sinnvoll gewesen, sie schon im Vorbericht zu berücksichtigen; das ist aber ein anderer Punkt.

Ganz konkret ist von unserer Seite zu fragen: Sind Ihnen denn noch andere Studien bekannt, die zwar durchgeführt worden sind, die aber nicht durch eine bibliografische Literatur-

recherche in den üblichen Datenbanken identifiziert werden können, weil es beispielsweise nur einen Abschlussbericht auf einer Internetsite gibt? – Herr Maier.

Wolfgang Maier: Welchen Zeitraum meinen Sie? Es sind neue Studien publiziert worden; die meinen Sie nicht?

Moderator Thomas Kaiser: Ich meine Studien, die nicht in Fachzeitschriften publiziert worden sind. Deshalb könnte man sie als unpubliziert bezeichnen – etwa wie die Studie, die Sie genannt haben, zu der es einen Abschlussbericht gibt, der im Internet zugänglich ist. Gibt es solche Studien – unabhängig davon, wann diese Studien durchgeführt worden sind?

Wolfgang Maier: Vor Kurzem gab es im „Journal of the American Geriatrics Society“ eine Arbeit von Gaugler.

Moderator Thomas Kaiser: Aber dabei handelt es sich doch um eine Publikation. Ich meinte andere Studien.

Wolfgang Maier: Das ist eine Publikation, die hier nicht enthalten ist.

Moderator Thomas Kaiser: Das ist eher ein Problem des Zeitpunkts der Recherche. Die Frage lautet eher: Gibt es Studien, die man heute durch eine aktuelle Recherche nicht identifizieren könnte, weil sie unpubliziert sind? Sind Ihnen solche Studien bekannt? Sie haben eine in Deutschland durchgeführte Studie in den Stellungnahmen benannt. – Herr Maier.

Wolfgang Maier: Das Problem besteht grundsätzlich in der Nichtregistrierung von nichtmedikamentösen Studien. Wenn Sie von hier aus politische Wirksamkeit entfalten können, indem Sie auf Mängel hinweisen, lautete eine Empfehlung an Sie, für eine Registriernotwendigkeit nichtmedikamentöser Studien zumindest auf nationaler Ebene zu sorgen – wie das bei den medikamentösen Studien der Fall ist –, um eine Grundlage dafür zu schaffen, dass entsprechende Studien bei der Nutzenbewertung von Verfahren eine hinlängliche Berücksichtigung finden.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Soviel ich weiß, ist diesem Problem dadurch abgeholfen worden, dass es in Deutschland inzwischen eine Registrierungspflicht gibt, die beim Cochrane Zentrum in Freiburg angesiedelt ist. De facto gab es sie letztlich schon vorher, weil natürlich jede Studie durch eine Ethikkommission genehmigt werden muss. Vielleicht fehlt es ein bisschen an Strukturen, vielleicht aber auch am Willen, das zu nutzen, um auf dieses Defizit hinzuweisen. Ich stimme Ihnen völlig zu, dass es in der Vergangenheit ein Problem war. In Zukunft wird es aber wohl kein Problem mehr sein.

Das Problem wird auch dadurch – in Anführungszeichen – „gelöst“, dass Sie bei den hochrangigen Journals inzwischen nachweisen müssen, dass eine solche Studie auch registriert worden ist. Wir werden über Herrn Antes sicherlich im Blick behalten, wie es sich mit der Studienregistrierung in Deutschland verhält.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Hüll.

Michael Hüll: Bei den BMG-Leuchtturmprojekten hat der Zuwendungsgeber eine Verpflichtungserklärung, dass die Studie registriert wird, und es wird die Registrierungsnummer aus der Datenbank verlangt. Die Freiburger Datenbank wird mit den ClinicalTrials.gov abgeglichen. Mittlerweile gibt es größere Verbände, sodass man es auch international besser nachvollziehen kann.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Lange.

Stefan Lange: Das ist ein wichtiger Aspekt. Herr Kaiser hatte aber danach gefragt, ob Ihnen noch weitere Studien oder Abschlussberichte bekannt sind, aus welchem Zeitraum auch immer – neben der Studie, die Sie uns schon geschickt haben, die im Jahr 2005 abgeschlossen worden und im Internet frei verfügbar ist, aber eben nicht durch eine bibliografische Literaturrecherche erfasst werden kann. Das wäre für uns wahnsinnig wichtig, weil wir natürlich versuchen wollen, eine möglichst umfassende Datenbasis zu bekommen.

An dieser Stelle muss man allerdings sagen, dass eine Internetrecherche praktisch zum Scheitern verurteilt ist. Man kann Literaturrecherchen in bibliografischen Datenbanken nach den allgemein bekannten Kriterien durchführen, aber nicht erwarten, dass man eine solche Recherche in „Google“ vornimmt, um auf weitere Abschlussberichte zu stoßen, denn das wären Zufallstreffer; das lässt sich nicht systematisieren.

Insofern sind wir sehr auf Hinweise von allen möglichen Menschen angewiesen, die an unserem Bericht interessiert sind. Von daher freuen wir uns, dass Sie uns das in Ihrer Stellungnahme mitgeteilt haben, und wünschen uns noch mehr solcher Hinweise.

Moderator Thomas Kaiser: Frau Jansen.

Sabine Jansen: Ich kann Ihnen außer der genannten Studie keine weitere nennen, aber es handelt sich um eine vom BMBF geförderte Studie im Rahmen des Programms zur Versorgungsforschung. Vielleicht gibt es noch weitere Abschlussberichte, was ich aber nicht genau weiß.

Moderator Thomas Kaiser: Herr Haupt.

Martin Haupt: Nein, auch mir ist im Moment keine weitere Studie bekannt. Aber um nachzuforschen, ob es solche Abschlussberichte gibt, wäre sicherlich das Kuratorium Deutsche Altershilfe in Köln ein guter Ansprechpartner.

Moderator Thomas Kaiser: Für in Deutschland durchgeführte Studien. – Herr Wilm.

Stefan Wilm: Es bleibt das grundsätzliche Problem, dass selbst randomisierte kontrollierte Studien aus dem Bereich der nichtmedikamentösen Verfahren eben nach wie vor schlechter zu publizieren sind als medikamentöse Studien. Unabhängig von diesem Bericht fände ich es für das IQWiG wichtig, gerade bei Berichten über nichtmedikamentöse Verfahren – egal, zu welcher Krankheit – besonders viel Wert darauf zu legen, danach zu suchen, wo die armen Leute, die sich geopfert haben, nichtmedikamentöse Studien zu machen, die oft in den Versorgungsforschungsbereich fallen, ihre Studien untergebracht haben.

Eine Möglichkeit wäre, im Vorfeld noch mehr Experten anzuschreiben und sich nicht darauf zu verlassen, dass die alle schon mittel- bis hochgradig publiziert sind, was eben nicht der Fall ist.

Eine weitere Möglichkeit wäre, noch weitere Datenbanken einzubeziehen. Das KDA ist schon genannt worden; GeroLit wäre die dazugehörige recherchierbare Datenbank, in der hier nicht recherchiert worden ist, oder CCMed, auch wenn sie in Teilen grausam ist. Es geht darum, nichts auszulassen. Man stößt tatsächlich hin und wieder auf eine randomisierte Studie, die vielleicht nicht von guter Qualität ist – auch hier waren 24 von 27 Studien mit groben Mängeln behaftet –, die man bei den normalen bibliografischen Recherchen nicht findet.

Moderator Thomas Kaiser: Man sollte umgekehrt nicht anfangen, wirklich jede Quelle anzuzapfen, denn das bedeutet auch Arbeit, die man durchführen muss. Es muss zumindest eine gewisse Aussicht auf Erfolg bestehen.

In unserer generellen Anfrage im Rahmen der Stellungnahmeverfahren sowohl zum Berichtsplan als auch zum Vorbericht fragen wir explizit nach unpublizierten Daten. Wir geben sie nicht nur einem ausgewählten Kreis; alle Interessierten können sich dazu äußern. Somit eröffnen wir sehr viele Möglichkeiten, solche Studien zu benennen. Das gilt gerade für die an diesem Thema interessierten Wissenschaftler – nicht nur in Deutschland. Die deutschen Wissenschaftler sind natürlich international verankert und wissen möglicherweise von solchen Studien. Ich glaube, es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, auf diese Studien hinzuweisen – auch auf solche Studien, bei denen die armen Leute es nicht geschafft haben, zu publizieren.

Grundsätzlich gibt es natürlich auch immer die Möglichkeit, Veröffentlichungen im Internet unterzubringen. Wir appellieren, uns darauf hinzuweisen. Nun sind wir auf eine Studie hingewiesen worden; das hätte aber schon zum Zeitpunkt des Berichtsplans passieren können. – Herr Maier.

Wolfgang Maier: In diesem Kontext mache ich darauf aufmerksam, dass das National Institute on Aging einen entsprechenden Service hat, in dem Studien und zugehörige Publikationen registriert werden – sicher auch die nicht pharmakologischen

Therapieinterventionen. Vielleicht ist das ein Zugang, der ein hohes Maß an Erfolgsträchtigkeit hat, wenn Sie nicht schon umfassend erfolgreich waren.

Moderator Thomas Kaiser: Studienregister durchsuchen wir selbstverständlich.

Wolfgang Maier: Aber das ist ein Informationsservice, der über ein Studienregister hinausgeht. Es könnte durchaus sein, dass dort ältere Studien auftauchen, die Sie noch nicht gefunden haben.

Moderator Thomas Kaiser: Danke für den Hinweis. – Herr Wilm.

Stefan Wilm: Eine gute Quelle für Abschlussberichte, für Projekte, die doch nicht publiziert worden sind, ist die technische Bibliothek in Hannover, die auch versucht, die Abschlussberichte des BMBF ins Netz zu stellen. Man kann sie systematisch recherchieren.

Tagesordnungspunkt 4:
Verschiedenes

Moderator Thomas Kaiser: Gibt es noch irgendetwas anzusprechen? – Das ist nicht der Fall.

Ich möchte mich ganz herzlich bei Ihnen dafür bedanken, dass Sie gekommen sind und so sachlich und für uns informativ die Stellungnahmen zum Vorbericht diskutiert haben. Das hat uns in vielen Punkten sehr weitergeholfen.

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A2
A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	A2
A 1.2 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.	A5
A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde.....	A8
A 1.4 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. 	A15
A 1.5 Hirnliga e. V.....	A20
A 1.6 Merz Pharmaceuticals GmbH.....	A23
A 1.7 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	A26

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Autoren:

Lietz, Christine

Sickmüller, Barbara, Prof. Dr.

Adresse:

Christine Lietz

Friedrichstr. 148

10117 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht des Bewertungsvorhabens A05-19D „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ vom 23. Juni 2008

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum Vorbericht vom 23. Juni 2008 zum Bewertungsvorhaben A05-19D „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ wie folgt Stellung:

Vor dem Hintergrund der gesetzlichen Regelung in § 35 b Abs. 1 S. 3 SGB V, wonach die Arzneimittelbewertung „durch Vergleich mit anderen Arzneimitteln und Behandlungsformen“ zu erfolgen hat und dem (auch) diesem Bewertungsvorhaben zugrundeliegenden Auftrag des G-BA vom 18. Januar 2005/ 22. Februar 2005 (Bewertung des Behandlungsfeldes Demenz) steht nach Abschluss aller Bewertungsvorhaben zu diesem Behandlungsfeld eine Gesamtbetrachtung aller Behandlungsoptionen der Demenz, die das IQWiG zunächst im Rahmen vier verschiedener Bewertungsvorhaben getrennt bewertet, zur Diskussion.

Wie der BPI bereits in seiner Stellungnahme zum Berichtsplan angemerkt hat, ist dies jedoch nicht möglich, da für die einzelnen Bewertungsvorhaben unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt worden sind, so dass eine Vergleichbarkeit der Bewertungsergebnisse nicht gegeben ist.

Bei dem vorliegenden Bewertungsvorhaben werden Studiendesigns akzeptiert, die für medikamentöse Therapien methodenbedingt ausgeschlossen sind:

- Während bei der Nutzenbewertung für medikamentöse Behandlungen die Diagnosesicherung anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z.B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA) sichergestellt sein sollte, werden bei der Bewertung der nichtmedikamentösen Behandlung Studien mit Patienten unklarer Diagnose (Alzheimer, Mischform, vaskuläre Demenz)

akzeptiert. Bei unklarer Datenlage wird die „typische“ Verteilung (70 % Alzheimer oder Mischform) unterstellt und damit gerechnet.

Um jedoch zu einer validen Grundlage für eine Gesamtbetrachtung aller Therapieoptionen der Alzheimer Demenz zu gelangen, sind Einschlusskriterien zu definieren, die die Diagnose „Alzheimer Demenz“ für beide Therapiestrategien (medikamentös und nichtmedikamentös) sicherstellen.

- Im Gegensatz zur Bewertung medikamentöser Demenztherapien werden beim vorliegenden Bewertungsvorhaben auch RCTs akzeptiert, die kein Parallelgruppendesign aufweisen. Auch der Begriff der Kontrolle wird deutlich weiter gefasst (einschließlich Patienten, die auf eine Intervention warten) als bei der Bewertung medikamentöser Therapieoptionen.

Insgesamt ist der vorliegende Vorbericht aufgrund der methodischen Unterschiede zur Bewertung der medikamentösen Behandlungsoptionen – entgegen der Intention des Gesetzgebers und des beauftragenden G-BA - nicht geeignet, um nach Abschluss aller Bewertungsvorhaben zum Behandlungsfeld Alzheimer Demenz eine vergleichende Gesamtbetrachtung der Behandlungsoptionen vorzunehmen.

Abschließend ist anzumerken, dass gerade auch die Behandlung von Demenz bzw. die Bewertung der Behandlungsoptionen keine Ausschließlichkeitslösung zulässt. Vielmehr erfordert die Demenztherapie eine Integration der verschiedenen Therapieansätze.

Berlin, den 01. August 2008



Prof. Dr. Barbara Sickmüller
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



RAIin Christine Lietz
Justiziarin

A 1.2 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V.

Autoren:

Jansen, Sabine

Kaus, Monika

Adresse:

Sabine Jansen

Friedrichstr. 236

10969 Berlin

EINGEGANGEN 30. Juli 2008

 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. · 10969 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Vorbericht A05-19D -
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki
Dillenburger Str. 27

51105 Köln

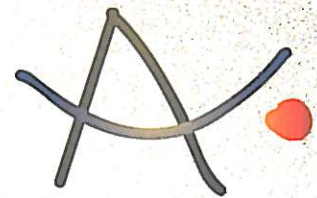
Berlin, den 21. Juli 2008

Stellungnahme der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zum Vorbericht des IQWiG, Auftrag A05-19D

Nichtmedikamentöse Therapien sind sowohl für die Angehörigen als auch für die betroffenen Patienten von großer Bedeutung und mit hohen Hoffnungen verbunden. Deshalb bedauern wir sehr, dass das IQWiG in seinem Bericht feststellen muss, dass es nur wenige Studien gibt, die den hohen methodischen Anforderungen einer Nutzenbewertung durch das IQWiG genügen konnten und ein Nutzen damit nicht belegt werden konnte. Aus der Tatsache, dass es bisher kaum methodisch gute Studien zu nicht-medikamentösen Interventionen gibt, darf man unserer Meinung nach nicht den Schluss ziehen, dass solche Interventionen nutzlos sind

Der Vorbericht stellt richtig fest, dass die Umsetzung von randomisierten, kontrollierten Studien im Bereich der nichtmedikamentösen Therapien schwierig durchzuführen ist. In der Tat ist es erstens ethisch nicht gut vertretbar, Betroffenen und Angehörigen Interventionen vorzuenthalten bzw. sie in Wartekontrollgruppen z.B. auf ein Angehörigen-training warten zu lassen. Die Belastung von Angehörigen ist enorm hoch und es ist plausibel, dass diese sich womöglich andere Interventionen selbst suchen und damit Effekte der zu kontrollierenden Intervention verringern.

Insbesondere beim Messen von Effekten von nicht-medikamentösen Therapien stellt sich die Frage, ob die vorhandenen Instrumente in jedem Fall ausreichend sind. In dem von der Psychiatrischen Klinik der TU München in Kooperation mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft evaluierten Angehörigenttraining „Hilfe beim Helfen“ war



Deutsche
Alzheimer
Gesellschaft e.V.
Selbsthilfe Demenz

Anschrift:

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.
Friedrichstraße 236
10969 Berlin
Tel.: 030/259 37 95-0
Fax: 030/259 37 95-29
Alzheimer-Telefon: 01803/17 10 17
www.deutsche-alzheimer.de
info@deutsche-alzheimer.de

Spendenkonto:

Bank für Sozialwirtschaft Berlin
BLZ 100 205 00
Konto 337 78 00

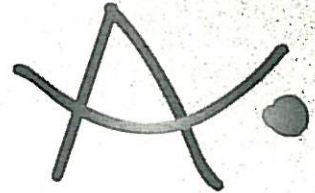
Vorstand:

1. Vorsitzende:
Dipl.-Inf. Heike von Lützu-Hohlbein,
München
2. Vorsitzende:
Pfarrerin Ulrike Knebel, Dortmund
Schatzmeisterin:
Monika Kaus, Wiesbaden
Beisitzer:
Ingrid Fuhrmann, Berlin
Heidmarie Hawel, Gera
Prof. Dr. med. Alexander Kurz, München
Bärbel Schönhof, Bochum

Mitgliedschaften:

Alzheimer Europe
Alzheimer's Disease International
Bundesarbeitsgemeinschaft
Selbsthilfe e.V.

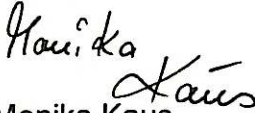
festzustellen (Abschlussbericht unter <http://www.deutsche-alzheimer.de/index.php?id=174>), dass die durch Fragebögen erhobene Zufriedenheit der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit der Schulungsreihe hoch war, auch wenn in der Messung Effekte so gut wie nicht belegt werden konnten. Auch wenn z.B. Entlastung durch eine Intervention durchaus erlebbar ist, heißt das nicht, dass eine Belastung damit aufgehoben wird. Hier stellt sich auch die Frage, in welchen Zeiträumen Effekte auftreten und wie nachhaltig diese sind und sein sollen. Ist z.B. das Kriterium von 16 Wochen Studiendauer für nichtmedikamentöse Therapien ein adäquater Zeitraum?



Insgesamt bleibt aus Sicht der Betroffenen und Angehörigen festzustellen, dass sowohl die Endpunkte als auch die Messinstrumente und die Dauer der Intervention für medikamentöse Therapien und Belastung nicht zufrieden stellend definiert sind. Auch der Anspruch an den Evidenzgrad, nur randomisierte, kontrollierte Studien zuzulassen, sollte diskutiert werden.

Schließlich bleibt zu fordern, dass die Forschungsanstrengungen im Bereich der nicht-medikamentösen Therapien zu erhöhen sind. Immerhin gibt der Vorbericht Hinweise für einen Nutzen in Bezug auf zumindest einige Endpunkte. Angesichts der Tatsache, dass die Krankheit nicht geheilt, sondern nur deren Verlauf positiv (wobei das auch Verhindern der Verschlimmerung heißen kann) beeinflusst werden kann, fordern wir den Erhalt möglichst vieler Therapieoptionen, auch wenn der Nutzen mangels Studienlage nicht belegt werden kann. Besonders für einzelne Patienten, die von bestimmten Interventionen gut profitieren, ist es wichtig – natürlich unter Kontrolle der Wirksamkeit – ärztliche Handlungsspielräume zu erhalten.

Für die Deutsche Alzheimer Gesellschaft


Monika Kaus
Schatzmeisterin


Sabine Jansen
Geschäftsführerin

**A 1.3 Deutsche Gesellschaft für Neurologie / Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie und Nervenheilkunde**

Autoren:

Deuschl, Günther, Prof. Dr.

Maier, Wolfgang, Prof. Dr.

Schmidtke, Klaus, Prof. Dr.

Frölich, Lutz, Prof. Dr.

Dodel, Richard, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Günther Deuschl

Schittenhelmstr. 10

24105 Kiel

Stellungnahme von DGN und DGPPN zum IQWiG-Vorbericht vom 23. 6. 2008: „Nicht-medikamentöse Behandlung der Alzheimer-Demenz“ (A 05 19 D)

Angehörige von Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) sind in hohem Maße auf Beratung und Unterstützung angewiesen. Angehörigengruppen und Einzelberatungen gehören heute zum Behandlungsstandard. In Bezug auf patientenzentrierte Therapien sind kurzzeitige Effekte gut vorstellbar. Überdauernden Effekten steht die ausgeprägte Gedächtnisstörung bei AD entgegen; implizite Lernvorgänge können jedoch zumindest teilweise erhalten sein. Die Forschung auf diesem Gebiet hat überwiegend nicht das Niveau aktueller Medikamentenstudien.

Die vorliegende systematische Übersicht über nicht-medikamentöse Behandlungsformen ist zu begrüßen. Die verwendete deskriptive und metaanalytische Methodik ist angemessen und wurde sorgfältig angewendet. Positiv hervorzuheben sind u.a. die exakte Dokumentation aller Arbeitsschritte und Resultate, die Besprechung abgeschlossener Studien, die Diskussion grundsätzlicher methodischer Schwierigkeiten (Seite 253) und der Vergleich mit anderen metaanalytischen Übersichtsarbeiten, die teilweise zu abweichenden Ergebnissen kommen (Seite 259).

Insgesamt legt die vorliegende Metaanalyse nahe, dass nachweisbare Effekte nicht-medikamentöser Verfahren, die am Patienten ansetzen, gering sind. Vergleichsweise bessere Ergebnisse lieferten Studien zum Angehörigentaining (p. 232).

Kurze Zusammenfassung und Kommentierung der Ergebnisse

Zum Angehörigentaining: 14 Studien mit sehr unterschiedlichen Interventionen wurden ausgewertet.

Zielgröße ATL: Drei Studien waren negativ; das Angehörigentaining war jedoch auch nicht primär hierauf ausgerichtet. Eine Studie lieferte einen Hinweis für einen positiven Effekt.

Zielgröße allgemeine Psychopathologie: Der wesentliche Vergleich gegen „keine Behandlung“ aus drei ausgewerteten Studien ergab einen kleinen, signifikanten Effekt pro Behandlung (metaanalytische Effektstärke: 0,2). Eine weitere Studie zeigte auch einen Effekt im Vergleich zu einer unspezifischen Behandlung (Teilnahme an Unterstützungs-Treffen). Insgesamt wird ein günstiger Effekt eines Angehörigentainings auf die begleitende Psychopathologie konstatiert.

Zielgröße vollstationäre Pflege: Es wird zu Recht auf die besonderen methodischen Probleme dieses Parameters verwiesen. Vier der fünf einbezogenen Studien zeigten eine geringe bis fehlende Beeinflussung der Raten der Übersiedlung in ein Pflegeheim (insgesamt nicht signifikant). Diese Befunde sind aussagestark, weil sie gegen die Kontrollbedingung einer weitgehenden Nicht-Behandlung erhoben wurden. Die fünfte Studie, die eine fortlaufende Unterstützung durch Telefonate anbot, ergab eine deutliche und signifikante Verzögerung der Übersiedlung um ca. eineinhalb Jahre. Insgesamt legen diese heterogenen Ergebnisse nahe, dass nur eine intensive und langdauernde Angehörigenunterstützung ein längeres Verweilen zuhause bewirken kann.

Zu emotionsorientierten Verfahren: Aus unserer Sicht werden hier emotionsorientierte Verfahren zu eng gefasst. Aus Sichtweise einer eklektizistischen, möglichst effektiven Psychotherapie grenzt die hier vorgenommene Einteilung qualitativ hochwertige Arbeiten aus. Aktueller wissenschaftlicher Standard in der psychologischen Psychotherapie sind auf die Erkrankung zugeschnittene Interventionen, die verschiedene Techniken und Bausteine verwenden, um alle Aspekte einer Erkrankung möglichst effektiv zu behandeln. Bei einer komplexen Erkrankung wie der Demenz ist von rein emotionsorientiertem Arbeiten keine wesentliche Besserung der Zielkriterien zu erwarten, was nicht bedeutet, dass emotionsorientiertes Arbeiten, zusammen mit anderen Techniken und Verfahren, nicht hoch effektiv sein kann.

Zu kognitiven Verfahren: Hinweise für positive Effekte auf das geistige Leistungsvermögen ergaben sich gegenüber nicht-Intervention, nicht jedoch gegenüber einer aktiven psychosozialen oder gegenüber einer inaktiven unspezifischen Betreuung. Die Studie von Onder et al. 2005 wird als Studie mit groben Mängeln beschrieben. Hier unterscheidet sich die Bewertung der Studie von Bottino et al. 2005, die als Studie mit leichten Mängeln eingestuft wird, nur durch ein „unklares Concealment“. Die Fallzahlplanung, die in der Studie von Bottino als unklar eingeschätzt wird, führt nicht zu einer Einschätzung von groben Mängeln. Hier wäre eine Matrix der verschiedenen Bewertungsvariablen für die biometrische Qualität mit der entsprechenden Einstufung wünschenswert.

Zu aktivierungsorientierten Verfahren: Aus vier Studien wurde insgesamt keine Evidenz für Behandlungseffekte auf Alltagsaktivitäten, psychopathologische Symptome und kognitive Leistungen abgeleitet. Das Facit gewinnt dadurch Gewicht, dass die Studien überwiegend Vergleiche gegen Nicht-Intervention angestellten (Effekte würden deutlicher zutage als bei Vergleichen gegen alternative Interventionen). Eine der referierten Studie zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität der Angehörigen.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Eine verblindete nicht-medikamentöse Behandlung ist bei AD kaum möglich. Die zweitbeste Methode ist die der randomisierten kontrollierten Studie mit einfachblinder Erfassung der Zielparameter. Weniger aussagestark sind beobachtende Studien mit Vergleich des Zustands vor und nach Intervention.

Bei der Auswahl von geeigneten Studien haben die Autoren hohe methodische Maßstäbe angelegt. Aus 253 potenziell relevanten Publikationen haben sie nur 28 identifiziert, die methodisch ausreichend schienen (Seite 30). Von diesen attestieren sie 24 eine mangelhafte Berichtqualität. U.a. wurden folgende Auswahlkriterien angelegt:

- nur Studien zu Alzheimer-Krankheit oder Mischdemenz
- keine Studien, deren Zielkriterien nur die Angehörigen betrafen
- nur Studien mit mindestens 16 Wochen Therapie
- nur randomisierte kontrollierte klinische Studien. Studien, in denen die Randomisierung nicht adäquat erschien, wurden ausgeschlossen
- nur klar beschriebene, standardisierte Interventionen

Die analysierten Zielgrößen umfassten solche, die auch in Medikamenten-Studien an erster Stelle stehen (Kognition, Alltagsfähigkeiten, Gesamteindruck), weiterhin solche, die primär die Umgebung betreffen (Übersiedlung in ein Pflegeheim, Betreuungsaufwand und Lebensqualität der Angehörigen), sowie Begleitsymptome von Demenzerkrankungen (nicht-dementielle psychiatrische Symptomatik). Die Auswahlkriterien schränken die Aussagekraft der Übersicht ein. Wir sehen sie aus diesen Gründen als zu eng an:

- Studien, die nur auf Angehörige zielen, wurden ausgeschlossen, obwohl das Befinden (auch) der Angehörigen ein wichtiges Ziel nicht-medikamentöser Therapien ist
- Die Beschränkung auf Studien mit mindestens 16-wöchiger Beobachtungszeit (Seite 15) ist zu restriktiv. Sie lehnt sich an die Empfehlungen für Medikamentenstudien an (wobei hier jedoch zumeist sechs Monate angesetzt werden). Als Begründung wird eine vermutete Latenz bis zum Einsetzen impliziter, somatischer und kognitive Lern- und Trainingseffekte angeführt, was nicht überzeugt, da nicht jede Therapie erst nach Monaten wirksam wird. Gerade die Tatsache, dass es kürzere und dennoch erfolgreiche Studien gibt, widerlegt diese Annahme. Beispiele:
 - Lyketsos et al. (Int J Geriatr Psychiatry 1999, 14: 520-525) untersuchten die Wirkung einer Lichttherapie bei Demenzpatienten mit Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit einem cross-over-Ansatz, bestehend aus zwei vierwöchigen Behandlungszeiten, und fanden signifikante Effekte auf die nächtliche Schlafzeit
 - Knapp et al. (Br J Psychiatry_2006, 188: 574-580) führten eine Studie zur kognitiven Stimulation über acht Wochen durch und erzielten signifikante Resultate
 - Romero und Wenz (Neurologie und Rehabilitation 2003, 9: 23-27) verglichen die Effekte einer vierwöchigen multimodalen stationären Therapie für Angehörige und Erwachsene und fanden Effekte auf psychiatrische Begleitsymptome
- Der Ausschluss von Studien mit Abbrecherquoten von > 20 % ist für eine Medikamentenstudie angemessen. Die Anwendung des intent-to-treat - Prinzips, und damit der Ausschluss von Studien mit hohen Abbrecherraten, ist jedoch bei nicht-medikamentösen Behandlungen nicht ohne weiteres angemessen. Die alternative observed-cases - Analyse (OC) blendet zwar alle Fälle aus, bei denen Angehörigen- oder Patienten-bezogene Gründe zum Abbruch führten. Die Studienaussage ist damit nur begrenzt gültig. Allerdings ist Teilnahme an nicht-medikamentösen Behandlungen a priori, d.h. schon bis zur Randomisierung, wesentlich stärker beschränkt als bei Medikamentenstudien (wegen Zeit- und Fahraufwand der Angehörigen, Kooperationsfähigkeit der Kranken). Auch im Studienverlauf kann es aus denselben Gründen zu erhöhten Abbrecherquoten kommen. Eine niedrige Abbrecherquote ist gerade bei langdauernden Interventionen ≥ 16 Wochen nur bei sehr

ausgelesenen Gruppen erzielbar. In Kenntnisnahme dieser Selektionsfaktoren sehen wir auch Abbrecherquoten von > 30 %, wie im Review angesetzt, nicht automatisch als Zeichen eines groben methodischen Mangels an.

- Beobachtende Studien mit Vergleich des Zustands vor und nach einer Intervention sind wegen des Fehlens einer Kontrollgruppe weniger aussagestark. Sind aber die Angehörigen die Zielpersonen einer Intervention, so ist deren Einschätzung kein Surrogatparameter, sondern die wesentliche Beurteilungsebene. Eine von Angehörigen festgestellte Verbesserung nach einer Behandlung ist dann stets ein echter Erfolg. Wir schlagen daher vor, zumindest eine narrative Übersicht über *beobachtende Studien* ohne Kontrollgruppe anzufügen.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Siehe Punkt 1.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

In den EMEA-Richtlinien wird als dritter Parameter für klinische Studien die Erhebung von „Global Assessment of Change (global endpoint)“ gefordert (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395endraft.pdf>). Diese sind als outcome-Parameter nicht berücksichtigt. Die anderen beiden von der EMEA vorgeschlagenen outcome-Parameter wurden berücksichtigt.

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

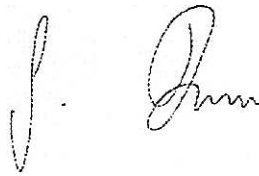
Im Folgenden werden einige allgemeine Aspekte aufgezählt, die zur Interpretation der Ergebnisse beitragen können:

- Soziale, psychologische und mit hohem Personaleinsatz verbundene Therapien sind in besonderem Maße dazu geeignet, Plazebo-Effekte und Verzerrungen der Ergebniseinschätzung im Sinne „sozialer Erwünschtheit“ hervorzurufen. Wenn die Behandlung aber auf Erleben und Verhalten abzielt, können solche Effekte bei Patienten und Angehörigen eine wichtige und positive Rolle spielen. Sie können aus der Gemeinschaft mit anderen Betroffenen, der Überwindung von Passivität und der Information über mögliche Hilfen resultieren, und sind schwer von spezifischen Therapieeffekten zu trennen. Das Fehlen signifikanter spezifischer Therapieeffekte beweist daher nur dann einen Fehlschlag, wenn der Vergleich *gegen Nicht-Intervention vorgenommen wird*. Die Auswertung der Effekte von Angehörigentrainings im Vorbericht erfolgte richtigerweise in getrennten Vergleichen gegen Nicht-Behandlung, unspezifische Betreuung und andere aktive Behandlungen. In der Diskussion (Seite 254) wird darauf hingewiesen, dass Effekte tatsäch-

lich umso deutlicher waren, je weniger intensiv die Vergleichsgruppe betreut wurde. Es sollte deutlicher darauf hingewiesen werden, dass unspezifische Behandlungseffekte in den Vergleichsgruppen zu einer Unterschätzung der untersuchten spezifischen Interventionen führen.

- Die Autoren haben Wert darauf gelegt, dass die Zielgrößen verblindet erhoben wurden. Dadurch kann der Plazebo-Effekt oder Erwünschtheits-Effekt neutralisiert werden. Wenn aber Angehörigenurteile durch strukturierte Fragebögen, Selbsteinschätzungsskalen etc. erfasst werden, ist die Verblindung von relativ geringer Bedeutung.
- Viele nicht-medikamentöse Verfahren hängen – mehr als bei der Gabe von Medikamenten – davon ab, dass Angehörige zu einer aktiven Teilnahme bereit und in der Lage sind. Dadurch sind solche Behandlungsverfahren und Prüfungen weniger breit anwendbar, und Studien, die darüber berichten, beziehen sich immer auf selektierte Gruppen.
- Der Nachweis überdauernder Effekte hängt weniger von der Studienlänge, als von einer Nachuntersuchung nach Ende einer Intervention ab. Es wäre sinnvoll, wenn die systematische Übersicht Aussagen machte, inwieweit die beurteilten Studien Nachuntersuchungsergebnisse mitteilen.
- In Studien zur Angehörigenintervention kann die Studien-bedingte intensive Auseinandersetzung mit der Erkrankung eine erhöhte Bewusstheit der Symptome, der eigenen Belastung und der Prognose schaffen. Dadurch kann vorübergehend ein paradoxer negativer Behandlungseffekt entstehen (z.B. vermehrte subjektive Belastetheit oder vermehrte Bereitschaft, auf die Übersiedlung in ein Pflegeheim hinzuwirken). Man kann vermuten, dass in der Regel nur eine Vorverlegung der notwendigen Auseinandersetzung erfolgt, ohne dass das subjektive Leiden an der Situation insgesamt stärker ist. Durch diesen Effekt können Studienergebnisse jedoch negativ beeinflusst werden.
- Die existierenden Instrumente und Skalen sind nur eingeschränkt dazu geeignet, Depression, Angst, weitere Psychopathologie und Funktionsfähigkeit im Alltag bei leicht und mittelgradig Dementen reliabel und valide darzustellen. Die Verfahren zeigen bei dieser Patientengruppe häufig Decken- oder Bodeneffekte und können daher Effekte von Interventionen nur unzureichend abbilden.
- Wiederholt wird die Begrifflichkeit „die Datenlage ist zu dünn“ verwendet. Stattdessen sollte spezifisch der Mangel angegeben werden (z.B. Anzahl der vorliegenden Publikationen, Fallzahl etc.).
- In den eingeschlossenen Studien wurde z.T. während des Studienzeitraums eine Änderung der antidementiven Medikation vorgenommen. Dies wurde bei der Analyse nicht berücksichtigt.
- Die systematische Verzerrung zugunsten der Publikation von Studien mit positivem Ausgang sollte Erwähnung finden. Anders als bei Medikamentenstudien gibt es hier kein Korrektiv durch die Registrierung begonnener Studien auf einer öffentlichen Internet-Seite.
- Wie stets ist zu berücksichtigen, dass fehlende oder methodisch unzureichende Studien nicht gegen eine Intervention sprechen.

Steering-Komitee der Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde



Prof. Dr. G. Deuschl
1. Vorsitzender der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Neurologische Klinik der Christian-
Albrechts-Universität Kiel



Prof. Dr. W. Maier
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn



Prof. Dr. K. Schmidtke
Zentrum für Geriatrie und Gerontologie
Freiburg, Universitätsklinikum
Freiburg



Prof. Dr. L. Frölich
Zentralinstitut für Seelische
Gesundheit, Mannheim



Prof. Dr. R. Dodel
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
Standort Marburg

A 1.4 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V.

Autor:

Haupt, Martin, PD Dr.

Adresse:

PD Dr. Martin Haupt

Hohenzollernstr. 1–5

40211 Düsseldorf



PD Dr. med. M. Haupt, Hohenzollernstr. 5, 40211 Düsseldorf

EINGEGANGEN AM 01. AUG. 2008

2008-07-31

Stellungnahme zum Vorbericht A05-19D vom 23.06.2008 **Nichtmedikamentöse Therapien bei Alzheimer Demenz**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Juni 2008 den Vorbericht zur Beurteilung der nicht-medikamentösen Therapien bei Alzheimer Demenz nach erfolgter Publikation der Beurteilungsmethodik und zweier nachfolgender Amendments (Juni 2006 und Juli 2007) vorgelegt.

Diese Stellungnahme orientiert sich an den vom IQWiG im Internet vorgeschlagenen Fragen.

1. Der Vorbericht orientiert sich, wie die vorangegangenen Berichte zu therapeutischen Verfahren bei Alzheimer Demenz, an den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und schließt nur solche Studien für die Bewertung ein, die ein explizit beschriebenes randomisiertes, (plazebo-) kontrolliertes Design aufweisen; andere, in geringerer Hierarchiehöhe der evidenzbasierten Medizin stehenden klinische Studien oder Fallberichte wurden nicht herangezogen. Die Darstellung und Beurteilung der eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar

PD Dr. med. M. Haupt

Hohenzollernstr. 5
40211 Düsseldorf
Tel. 0211-169 1040
haupt@dggpp.de

Vizepräsident

Vorstand

Prof. Dr. med. H. Gutzmann
Berlin
Präsident

R. Kortus
Winnenden
Schatzmeister

Dr. med. D. K. Wolter
Münster
Schriftführer

Prof. Dr. med. G. Adler
Mannheim

Dr. med. L. M. Drach
Schwerin

PD Dr. med. W. Hewer
Rottweil

Dr. med. J. Tenter
Ravensburg-Weissenau

Wissenschaftl. Beirat

Prof. Dr. med. H. Förstl
München

Prof. Dr. med. G. Heuft
Münster

Prof. Dr. med. S. Kanowski
Berlin

Prof. Dr. med. H.-J. Möller
München

Prof. Dr. med. H. Radebold
Kassel

Geschäftsstelle

DGGPP e.V.
Postfach 1366
51657 Wiehl
Tel.: 02262/797683
Fax: 02262/999 9916
GS@dggpp.de

Bankverbindung

Deutsche Apotheker- und
Ärztebank Saarbrücken
BLZ 590 906 26
Kto.-Nr. 000 362 63 77

und detailliert erfolgt; wesentliche Kritikpunkte sind hier nicht anzusetzen.

2. Das methodische Vorgehen des IQWiG hat auch in diesem Vorbericht, wie schon bei den Berichten zur Alzheimer Demenz zuvor, das Kriterium der Länge der einzuschließenden klinischen Studien auf eine Mindestdauer von 4 Monaten festgelegt. Alle publizierten Studien zu nichtmedikamentösen Therapien der Alzheimer Demenz mit geringerer zeitlicher Dauer, insbesondere die veröffentlichten dreimonatigen Studien, wurden von einer Bewertung ausgeschlossen und gingen damit in die Gesamtbewertung nicht ein. Hieraus erklärt sich beispielsweise die Abweichung der Gesamtbeurteilung des IQWiG von der etlicher Meta-(Cochrane)-Analysen, wie auf den Vorberichtsseiten S. 277-281 nachzulesen ist.

3. Der Vorbericht kommt im wesentlichen zu dem Schluss, dass von den beurteilten, mindestens viermonatigen Studien diejenigen deutliche Hinweise - nicht aber eindeutige Belege - für eine Wirksamkeit enthalten, die sich auf Angehörigentraining und kognitive Verfahren sowie psychosoziale Aktivierung beziehen. Für andere Interventionen, wie emotionsorientierte Verfahren, Schlaftherapie oder Musiktherapie seien keine Belege oder Hinweise auf Wirksamkeit in den bewerteten Studien festzustellen. Im Wesentlichen ist den vom IQWiG gemachten Ausführungen zu den bewerteten Studien zu folgen. Die in den Studien bestehende Heterogenität der methodischen Zugänge, ihre oftmals geringe Stichprobengröße und ihre meist nicht genügend scharf formulierten primären Zielparameter erschweren nicht nur eine Gesamtbewertung einer Wirksamkeit der Interventionen sondern auch eine Beurteilung ihrer Effektstärke. Bei der Interpretation der Studienergebnisse

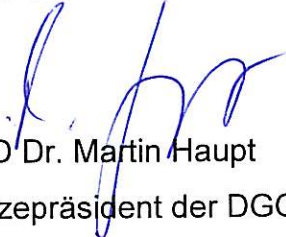
zum Angehörigentraining ist im Vorbericht aber nicht recht ersichtlich, warum die Zunahme der Inanspruchnahme von stationären Einrichtungen und Ambulanzen allein als Schaden, bzw. unerwünschte Wirkung des Verfahrens eingestuft werden soll. Es kann sich hierbei doch ebenso um ein informierteres, Warnsignalen der Krankheit gegenüber sensiblerem Angehörigenverhalten handeln, um längerfristige oder einschneidendere Behandlungserfordernisse bei ausgeprägten Krankheitsfolgen zu vermeiden. Ein vergleichbares Problem besteht bekanntermaßen bei der Beurteilung der Heimunterbringung als klinischem Endpunkt. Dieser Parameter wurde im vorliegenden Bericht eingehender gewürdigt. Die vom Angehörigen veranlasste Unterbringung des Kranken in einem Heim muss keineswegs in jedem Fall der letzte Ausweg gewesen sein, sondern kann durchaus als willkommene, also positiv besetzte Entlastung in der Versorgung gesehen werden. Also muss auch nicht die häufigere Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung in jedem Fall eines Angehörigentrainings ein Schaden sein.

4. Wie bereits in den IQWiG-Bewertungen zu den medikamentösen Therapien der Alzheimer Demenz ist auch bei den nicht-medikamentösen Therapien dieser Krankheit nicht nachvollziehbar, warum die einzubeziehende klinische Studienlänge 4 Monate nicht unterschreiten darf. Psychopathologische Symptome der Alzheimer Demenz, vor allem depressive, ängstliche oder wahnhaftige und halluzinatorische Symptome, sind bei vielen Kranken kurzlebig und fluktuierend. Eine nichtmedikamentöse Intervention hat für den Kranken einen großen Effekt, wenn sie in einem kurzen Zeitraum spürbar Abhilfe schaffen kann, selbst wenn die Symptomatik zu einem späteren Zeitpunkt erneut auftreten sollte. Derartige Effekte können aber nur dann identifiziert werden, wenn sich positive Therapieer-

gebnisse in relativ kurzer Zeitdauer zeigen oder wenn in länger angelegten Therapiestudien engere Erhebungsabstände für das Therapieassessment gewählt würden. Der Mangel von derartigen Daten aus langfristigen Studien darf aber nicht zum generellen Ausschluss von Studien mit kürzerer Laufzeit um den Preis der fehlenden Berücksichtigung möglicher positiver Effekte führen.

Die DGGPP befürwortet daher bei der Bewertung nichtmedikamentöser Therapien der Alzheimer Demenz den Einbezug von kontrollierten Studien mit einer Laufzeit von weniger als 4 Monaten. Ferner sollten Aussagen zur Schadensbewertung des Angehörigentrainings neu abgewogen werden.

Für die DGGPP



PD Dr. Martin Haupt

Vizepräsident der DGGPP

A 1.5 Hirnliga e. V.

Autor:

Ihl, Ralf, Prof. Dr.

Adresse:

Prof. Dr. Ralf Ihl
Paul-Pieper-Str. 20
40625 Düsseldorf

Stellungnahme der Hirnliga e.V. zum Vorbericht des IQWiG

Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz (A05-19D)

Vom 4.7.2008

Wie in den bereits vorliegenden Stellungnahmen zum Gesamtverfahren betont, ist die Hirnliga sehr an einer methodisch einwandfreien Beurteilung demenzbezogener Themen interessiert.

Auch in dem aktuell längsten Vorbericht zu nicht-medikamentösen Verfahren bei der Alzheimerkrankheit gilt es, einige Mängel zu beseitigen:

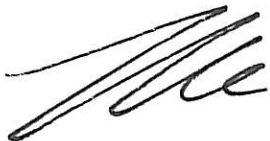
1. Als erstes fällt ein Missverhältnis des Berichtsumfangs zu den 4 identifizierten Studien mit nur leichten Mängeln auf.
2. Die Zitierweise erschwert die Suche nach ein- und ausgeschlossenen Studien erheblich und mindert damit die Transparenz des Vorberichts.
3. Ein Stichwortverzeichnis würde erheblich zur Verwendbarkeit beitragen.
4. Es ist nicht ersichtlich, warum Studien mit groben Mängeln überhaupt in die detaillierte Analyse einbezogen wurden. Das Verständnis der Hirnliga und auch der durch das IQWiG selbst beschriebenen Definition von groben Mängeln ist, dass eine Studie aufgrund von methodischen Mängeln keine verwertbare Aussage zur Fragestellung zulässt oder bei „Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde“(Vorbericht S. 22 oben). Die „Ergebnisse“ solcher Studien bedürften damit keiner weiteren Interpretation. Sie gehörten tatsächlich ausgeschlossen.
5. Der Auftrag bezieht sich auf Studien zur Alzheimerkrankheit. Unter den 4 Studien mit nur leichten Mängeln findet sich keine, die andere als Patienten mit Alzheimerkrankheit einschließt. Eine gegenüber den Medikationsstudien vorgenommene methodisch nicht vertretbare Ausweitung der diagnostischen Einschlusskriterien bleibt so glücklicherweise ohne negative Konsequenz.
6. Drei der vier Studien mit nur leichten Mängeln stammen aus Medikationsstudien mit z. T. äußerst geringen Patientenzahlen (z. B. Bottino 2005, N=13) und allen daraus resultierenden Signaldetektionsproblemen, auf die allerdings nicht eingegangen wird.
7. Während sich bei der Diagnostik eine Aufweichung der Kriterien beobachten lässt, wird an der einbezogenen Studiendauer festgehalten, obwohl gerade bei nicht-medikamentösen Therapien kürzere Dauern eine klare Rationale haben. So macht z. B. Lichttherapie am ehesten in Monaten mit morgendlicher Dunkelheit Sinn. Ändert sich die Voraussetzung morgendliche Dunkelheit, wird das Ergebnis verwässert.

Wirkt eine Therapie z. B. von Verhaltensauffälligkeiten schneller, lässt sich eine längere Studiendauer ebenso wenig begründen.

8. Die vorliegende Analyse belegt, dass es keine mit den Medikamentenstudien „**Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz**“ (A05-19A), „**Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz**“ (A05-19B), „**Memantin bei Alzheimer Demenz**“ (A05-19C) vergleichbaren Daten gibt. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit ist aus methodischen Gründen unmöglich.
9. Ein zentrales Fazit könnte sein, dass es im Interesse der Patienten zuallererst notwendig ist, unter Beteiligung der Wissenschaftler und der Behandelnden eine aussagekräftige Methodik für die Untersuchung nicht-medikamentöser Therapien zu entwickeln.
10. Ohne eine solche Methodik sind Aussagen zur nicht-medikamentösen Therapie der Alzheimerkrankheit auch bei der Ausweitung auf variable Schweregradabstufung und Einschränkung auf Studien von mindestens 16 Wochen Dauer nicht zu treffen.

Bei dem Wissen um die große Bedeutung und Notwendigkeit der nichtmedikamentösen Behandlung für Alzheimerkranke als Teil eines therapeutischen Gesamtkonzeptes möchte die Hirnliga anregen, dieser Argumentation zu folgen.

Gezeichnet am 19.7.2008



Für die Hirnliga e.V. Prof. Dr. med. Ralf Ihl

A 1.6 Merz Pharmaceuticals GmbH

Autoren:

Gatz, Gudrun, Dr.

Krempien, Sebastian, Dr.

Sauerbrey, Günther

Wirth, Yvonne, Dr.

Adresse:

Dr. Gudrun Gatz

Eckenheimer Landstr. 100

60318 Frankfurt am Main

**Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)
„Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“**

Auftrag A05-19D, Version 1.0 vom 23.06.2008

Nach Veröffentlichung des Vorberichts hat das IQWiG die Möglichkeit eingeräumt, zur vorläufigen Nutzenbewertung „Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz“ Stellung zu nehmen; davon möchten wir gerne Gebrauch machen.

Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

Vorbemerkung

Die ursprüngliche Fragestellung des G-BA vom Januar 2005 zielt darauf ab, den Stellenwert medikamentöser im Vergleich zu nichtmedikamentösen Maßnahmen durch das IQWiG untersuchen zu lassen.

Methoden der nichtmedikamentösen Maßnahmen haben niemals den Anspruch geltend gemacht, eine Alternative zu medikamentösen Maßnahmen zu sein. Sie unterstützen die Zielsetzung, demenzkranken Menschen im Rahmen ihrer individuellen Möglichkeiten so lange wie möglich die Betreuung im häuslichen Umfeld zu sichern und die Lebensqualität auch in einer stationären Einrichtung zu erhalten. Sie sind Teil eines Maßnahmenpakets aus medizinischen, Betreuungs- und pflegerischen Leistungen.

Zu den nichtmedikamentösen Maßnahmen gehören insbesondere Interventionen zur Verbesserung der Kognition sowie Hilfen bei der Strukturierung des Alltags. Leistungsrechtlich zählen diese zu den Heilmitteln (ergotherapeutische Leistungen).

Zum Abschnitt 4.1.1 Population und zum Abschnitt 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium E1 (Diagnoseabgrenzung)

Der Einschluss von Studien, in denen die Diagnose Demenz auf der Grundlage von Testresultaten aus den Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens/Alltagsaktivitäten“ beruht, ist nicht sachgerecht. Eine Diagnosesicherung nach DSM-IV-Kriterien oder NINCDS-ADIRDA-Kriterien (Probable AD) sollte Voraussetzung für die Einbeziehung in die Bewertung sein. Dies wurde im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan (s. Stellungnahme der Merz Pharmaceuticals GmbH vom 24.08.2007 zu den Amendments I und II) gefordert, aber nicht berücksichtigt.

Die Vergleichbarkeit zu anderen Teilgutachten des IQWiG zur Alzheimer Demenz ist nicht gegeben. So weist z.B. der Abschlussbericht zu den Cholinesterasehemmern unter Abschnitt 4.1.1 als Einschlusskriterium eine Diagnosesicherung nach den oben genannten Kriterien sowie eine Krankheitsstadienabgrenzung nach MMSE aus.

Zum Abschnitt 4.2.1 Prüf- und Vergleichsintervention und zum Abschnitt 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium E4 (Behandlung nach einem Manual oder Behandlungskonzept)

Dass die Behandlung nach einem evaluierten, beschriebenen Behandlungskonzept erfolgt, ist eine notwendige Voraussetzung.

Übungen zur Kognition oder zur Strukturierung des Alltags sind zwar bezüglich der theoretischen Grundlagen standardisierbar. Der Therapeut muss sich zwangsläufig, insbesondere bei schwereren Ausprägungen der Erkrankung der individuellen „Tagesform“ des Patienten anpassen. Flexibilität in Dauer der Therapieeinheit und Frequenz der Behandlung dürfen keine formalen Ausschlusskriterien für die Nutzenbewertung darstellen.

Abschnitt 4.1.4 Studientypen und Abschnitt 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium E 5 (Randomisierte, kontrollierte Studie)

Randomisierte klinische Studien sind zweifelsohne am besten geeignet, den Nachweis einer klinischen Wirksamkeit zu belegen.

Durch die Begrenzung auf einen Studientyp gehen wesentliche Informationen für die Auswertung verloren. Von den nach Abstract-Screening verbleibenden 253 Publikationen, die nach Volltext bewertet wurden, wurden insgesamt weitere 195 Publikationen als nicht relevant klassifiziert und davon entfielen alleine 45 Publikationen (23,1%) auf das formale Ausschlusskriterium „Keine RCT“.

Abschnitt 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika und zum Abschnitt 4.1.6 Ein-/ Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium A1 (Studien mit einer Beobachtungszeit unter 16 Wochen)

Der Ausschluss von Studien, deren Beobachtungsdauer 16 Wochen unterschreitet, ist nicht sachgerecht. Die willkürliche Festlegung dieses Zeitraums, der weder den Empfehlungen der AKdÄ noch den Anforderungen der EMEA gerecht wird, ist bereits bei den vorliegenden Teilberichten bzw. Teilberichtsplänen anderer Optionen zur Behandlung der Alzheimer Demenz als nicht sachgerecht kritisiert worden. Auf die dort vorgetragenen Argumente wird Bezug genommen.

Durch die Begrenzung auf einen Studientyp gehen wesentliche Informationen für die Auswertung verloren. Von den nach Abstract-Screening verbleibenden 253 Publikationen, die nach Volltext bewertet wurden, wurden insgesamt weitere 195 Publikationen als nicht relevant klassifiziert und davon entfielen alleine 67 Publikationen (34,4%) auf das formale Ausschlusskriterium „Beobachtungszeit unter 16 Wochen“.

Der hier angegebene Zeitraum widerspricht zudem den Angaben unter Abschnitt 4.4.4 Sensitivitätsanalyse, bei der ein Beobachtungszeitraum von 6 Monaten entsprechend EMEA-Leitlinien zugrunde gelegt wird.

Abschnitt 4.5.1 Änderung ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

Gegenüber dem Berichtsplan 2.0 vom 17.12.2007 wurde der in Studien verwendete Parameter „Mobilität“ als nicht valide ausgeschlossen, da es sich nicht um ein Begleitsymptom der Demenz handele. Insbesondere bei depressiven, ängstlichen und orientierungsschwachen Patienten, deren Mobilität auf Grund dieser Symptome eingeschränkt ist, sind Maßnahmen, die darauf ausgerichtet sind, Selbständigkeit zu erhalten, ein wesentliches Merkmal. Ein Ausschluss solcher Erkenntnisse ist nicht sachgerecht.

Insgesamt wurde nur 1% der nach Literaturrecherche gefundenen Informationen (28 von 2849) zum Stellenwert der nichtmedikamentösen Maßnahmen in die Bewertung einbezogen. Davon bezieht sich die Hälfte auf Studien zum Angehörigentaining. Alleine wegen der formalen Kriterien E5 (RCT) und A1 (Studiendauer mind. 16 Wochen) gehen Informationen aus weiteren 112 Publikationen verloren, die weitere relevante Erkenntnisse zu Verfahren geben können, die direkt beim Patienten ansetzen: emotionsorientierte, kognitive oder aktivierungsorientierte Verfahren.

Frankfurt/ Main, 22.Juli 2008

Dr. Yvonne Wirth

Dr. Sebastian Krempien

Dr. Gudrun Gatz

Günther Sauerbrey

A 1.7 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Rössel, Antje
Schiffner-Rohe, Julia
Wahler, Steffen, Dr.

Adresse:

Julia Schiffner-Rohe
Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin

VFA-Stellungnahme zum Vorbericht nichtmedikamentöser Verfahren bei Alzheimer Demenz (Auftrag A05-19D)

1. Vorbemerkung

Wie bereits in seiner Stellungnahme zum Berichtsplan angemerkt, sieht der VFA in Übereinstimmung mit allen aktuellen und relevanten Leitlinien eine frühzeitige Diagnose sowie ein therapeutisches Gesamtkonzept als erfolgversprechendste Behandlung von Patienten mit dementiellen Erkrankungen. Dieses therapeutische Gesamtkonzept umfasst sowohl medikamentöse **als auch** psychosoziale Maßnahmen.

Der VFA schließt sich der Meinung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft an, dass nicht eine Behandlungsform zugunsten einer anderen abgewertet werden sollte. Medikamentöse und nichtmedikamentöse Behandlungsformen sollten nicht in einer sachlich ohnehin falschen „Entweder-oder-Debatte“ in Konkurrenz zueinander gestellt werden.¹

Seite 1/6

2. Formulierung und Splittung des Auftrags

Der zugrundeliegende Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (A05-19) lautet „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten, Memantin und nichtmedikamentösen Behandlungen bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“².

Das IQWiG hat diesen Auftrag gesplittet in die Sub-Aufträge:

- Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen (A05-19A)
- Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen (A05-19B)
- Memantin bei Alzheimer Demenz (A05-19C)
- Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz (A05-19D)

Im Folgenden wird daher davon ausgegangen, dass der Auftrag des G-BA für alle Therapieoptionen auf Patienten mit Alzheimer Demenz eingeschränkt ist.

¹ Siehe Stellungnahme der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zum Vorbericht in: IQWiG: Abschlussbericht A05-19A, S. 286-289.

² Abschlussbericht A05-19A, S. ii

3. Vergleich der Therapieoptionen untereinander

Der VFA hat bereits in seiner Stellungnahme zum Berichtsplan darauf aufmerksam gemacht, dass ein Vergleich der Therapieoptionen untereinander aufgrund zahlreicher methodischer Unterschiede nicht zulässig ist³. Dies wird in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ auch bestätigt: *„In mehreren Stellungnahmen werden Vorbehalte gegenüber einer vergleichenden Nutzenbewertung zwischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungen geäußert. Sofern sich diese Vorbehalte auf einen indirekten Vergleich beziehen, erscheinen sie berechtigt. Ein solcher ist nur dann ausreichend sicher interpretierbar, wenn er auf Studien mit nahezu identischem Design einschließlich Nebenbedingungen basiert. Die einzelnen Aufträge A05-19A bis -19D bewerten jeweils die vorhandenen Therapieoptionen zur Behandlung der Alzheimer Demenz. In den Bewertungen werden die jeweiligen fragestellungsspezifischen Besonderheiten berücksichtigt.“*⁴ Auch im Vorbericht⁵ wird festgehalten, dass für den Vergleich von nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapieoptionen keine direkten Vergleichsdaten gefunden wurden⁶.

Seite 2/6

Im Gegensatz zu den drei Aufträgen A05-19 A-C werden bei der Bewertung von nichtmedikamentösen Therapien (A05-19D) Studien berücksichtigt, in denen keine Diagnosestellung Alzheimer Demenz anhand allgemein akzeptierter Kriterien erfolgt (z.B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA). Die Diagnosestellung Alzheimer Demenz beruht hier lediglich auf epidemiologischen Annahmen oder aufgrund bestimmter Symptombereiche: *„Unter Berücksichtigung epidemiologischer Prävalenzdaten ist davon auszugehen, dass Demenzpatienten zu ca. 70 % an einer Alzheimer Demenz erkrankt sind, weshalb auch Studien eingeschlossen wurden, in denen keine expliziten Angaben zu dem Demenztyp getroffen werden. Ebenfalls wurden Studien eingeschlossen, in denen die Diagnose „Demenz“ in den Einschlusskriterien nicht explizit gefordert wurde, aber deren Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ beruht.“*⁷ Eine Vergleichbarkeit der Populationen der vier Einzelaufträge, Voraussetzung für einen (indirekten) Vergleich, ist daher wie von den Autoren korrekt festgestellt, nicht gewährleistet.

Auch sind die Studienkomparatoren nicht unreflektiert vergleichbar. Die Autoren des Vorberichts subsumieren in ihrer Zusam-

³ Stellungnahme des VFA zum Berichtsplan „nichtmedikamentöse Verfahren bei Alzheimer Demenz“ vom 24.08.2007

⁴ Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-19D, Stand 17.12.2007

⁵ Vorbericht Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz, Version 1.0, Stand 23.06.2008

⁶ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 229

⁷ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 12

menfassung⁸ die Ergebnisse im Vergleich zu „keiner (eindeutig definierten) Behandlung“. Diese resultieren auf Studien mit Komparatoren:

- ohne Behandlung
- Wartekontrollgruppe sowie
- „Routinebehandlung“.

In der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“ vom 17.12.07 verweisen die Autoren jedoch korrekt darauf, dass die möglichen Aussagen auf Basis dieser Vergleiche vom Komparator abhängen⁹ und somit nicht ohne Weiteres zu verallgemeinern sind.

Seite 3/6

Das Beispiel „Angehörigenttraining“ zeigt, dass die Kontrollgruppe in sieben von acht Studien Routineversorgung erhielt¹⁰. Diese Routineversorgung ist nicht mit einer Placebo-Gabe vergleichbar, wie sie in medikamentösen Studien eingesetzt wird. Das Prinzip des „borrowing strength of evidence“, das den indirekten Vergleichen zugrundeliegt, ist auch aus diesem Grunde nicht anwendbar.

Weiter weist der Vorbericht darauf hin, dass *„Die Ergebnisse (...) überwiegend auf Studien (basieren), in denen die Patienten eine Basisbehandlung mit einem Cholinesterasehemmer erhielten, (...)“*¹¹. Aussagen lassen sich lediglich entsprechend des Studiendesigns treffen; die Ableitung indirekter Therapievergleiche über den gemeinsamen Komparator ist jedoch ausgeschlossen.

Zudem wird im Vorbericht beschrieben, dass sich die Erfassung des Nebenwirkungsprofils in den nichtmedikamentösen Therapieverfahren stark von der medikamentöser Verfahren unterscheidet¹². Die im Vorbericht dargelegten Gründe sind nachvollziehbar, allerdings auch ein weiterer Grund dafür, die (in diesem Fall unerwünschten) Wirkungen nicht indirekt vergleichen zu können.

Aus all diesen Gründen ist es nicht nachzuvollziehen, warum im Fazit des Vorberichts indirekte Vergleiche als Option Erwähnung finden: *„Um nicht auf indirekte Vergleiche angewiesen zu sein, wären mehrarmig angelegte Studien informativ“*¹³. Um den Leser nicht in die Irre zu führen, sollte der Passus der indirekten Vergleiche gestrichen werden.“

Die getroffenen Aussagen treffen im Übrigen nicht nur für den Vergleich von nichtmedikamentösen mit medikamentösen Therapieop-

⁸ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 236 ff

⁹ Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-19D, 17.12.08; Tabelle 1

¹⁰ Siehe Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 55 f

¹¹ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 252

¹² Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 257

¹³ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 265

tionen zu, sondern auch für den Vergleich der medikamentösen Therapieoptionen untereinander. Dies sei im Folgenden erläutert:

- **Zulassungsstatus**
Die medikamentösen Verfahren, die als Ergänzung zu nichtmedikamentösen Verfahren zur Therapie der AD eingesetzt werden können, unterscheiden sich hinsichtlich der Zulassung für die unterschiedlichen Schweregrade. So ist z.B. Ginkgo biloba zur Behandlung des dementiellen Syndroms bei primärer degenerativer, vaskulärer Demenz oder Mischformen aus beiden zugelassen, Memantine¹⁴ für die Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz und Cholinesterasehemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz.
- **Unterschiede bei den Zielgrößen in den Studien der einzelnen Unteraufträge**
In beinahe allen Zielkriterien werden in den einzelnen Aufträgen unterschiedliche Zielgrößen verwendet, die unterschiedliche Aspekte des jeweiligen Zielkriteriums beleuchten. Als Beispiel seien hier psychopathologische Symptome angeführt. Diese werden bei den im Auftrag A05-19A (Cholinesterase-Hemmer) bewerteten Studien mittels NPI, NPI-NH, NOSGER und BEHAVE-AD gemessen, während in den im Auftrag A05-19B (Ginkgohaltige Präparate) bewerteten Studien NPI, MADRS und HAMD eingesetzt wurden.

Seite 4/6

4. Abgeleitete Aussagen aus der vorhandenen Evidenz

Der vorliegende Vorbericht stellt zu Recht fest, dass die Studienqualität der zugrundeliegenden Studien nach den im Berichtsplan vorgegebenen Kriterien zumeist grob mangelhaft war¹⁵. Diese „Mängel“ sind häufig Schwierigkeiten bei Studiendesign und Durchführung geschuldet. Es ist grundsätzlich positiv zu vermerken, dass diese Schwierigkeiten bei der Bewertung der Studien wohlwollend berücksichtigt wurden: *„Insgesamt wurden jedoch in der überwiegenden Zahl der Studien statistisch nicht signifikante und überwiegend geringe Effekte beobachtet. 2 Erklärungen sind möglich: Die Behandlungen sind tatsächlich in den meisten Fällen nicht wirksam oder die Behandlungseffekte existieren zwar, wurden aber fälschlicherweise nicht entdeckt. Das Letztere ist vor dem Hintergrund der geringen Ergebnissicherheit der Studien nicht unwahrscheinlich.“*¹⁶

Weiter fällt auf, dass die Zusammenfassung der einzelnen Abschnitte durchaus subjektiven und interpretatorischen Charakter hat. So wird zum Beispiel die Studienlage für Angehörigentraining / psychopathologische Symptome wie folgt zusammengefasst:

¹⁴ Fachinformation für Axura® oder Ebixa®

¹⁵ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 71

¹⁶ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 252

„Im Vergleich mit einer Gruppe ohne (eindeutig definierte) Behandlung (Anm.d.Verf. : zur Aussagekraft dieses Vergleichs siehe oben) finden sich Hinweise für einen günstigen, jedoch eher geringen Effekt eines Angehörigentrainings auf die allgemeine Psychopathologie. Im Vergleich zu anderen nichtmedikamentösen Behandlungen (...) bestätigte sich dieses Ergebnis nicht bzw. nur im Vergleich zu einer weniger aktiven Angehörigenintervention. Gegenüber einer Behandlung mit Haloperidol und einer inaktiven Behandlung (...) gibt es keine Hinweise auf einen günstigen oder ungünstigen Effekt eines Angehörigentrainings.“ Diese Zusammenfassung ist unter dem Hintergrund folgender Aussage zu lesen: *„Die Ergebnisse der einbezogenen Studien sind für viele der vorab definierten patientenrelevanten Zielgrößen ernüchternd uneindeutig und lassen kaum belastbare Aussagen zu.“*¹⁷

Seite 5/6

Dennoch fassen die Autoren wie folgt weiter zusammen: *„(...) Insgesamt liefern die Studien somit Hinweise für einen günstigen Effekt eines Angehörigentrainings auf die begleitende Psychopathologie, der von verschiedenen regelmäßigen Interventionen erreicht wird.“*¹⁸

Diese Subjektivität wird im Fazit des Vorberichts noch verstärkt, indem zum zitierten Endpunkt nur noch Folgendes zu finden ist: *„Für die im Bericht untersuchten Ansätze zum Angehörigentraining gibt es Hinweise für einen Nutzen bezüglich der begleitenden Psychopathologie der Demenzpatienten (...)“*.

Die umfassende Darstellung der Evidenz ist zu begrüßen, subjektive Einschätzungen sollten jedoch auch als solches markiert werden. Zudem würden wir begrüßen, wenn das hier angewandte Prinzip, im Zweifel „wohlwollende“ Einschätzungen vorzunehmen, auch für medikamentöse Verfahren Anwendung finden würde, da die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse und Zuverlässigkeit der Empfehlung nicht von der Intervention und den damit verbundenen Interessen bzw. dazu möglicherweise bestehenden subjektiven Einstellungen abhängig ist.

¹⁷ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 252

¹⁸ Vorbericht A05-19D, Version 1.0, S. 134

5. Fazit:

Bei den bewerteten Studien zu nicht-medikamentösen Verfahren basiert die Diagnosestellung Alzheimer Demenz z.T. nur auf epidemiologischen Daten und nicht auf gesicherten diagnostischen Verfahren. Darüber hinaus weisen die Studien eine Vielzahl methodischer Besonderheiten auf. Dies ist bei der Ableitung der Aussagen und Bewertungen zu berücksichtigen.

Für die vorliegende Bewertung liegen keine head-to-head-Vergleichsstudien vor. Die Voraussetzungen für einen indirekten Vergleich von Therapieoptionen sind aus inhaltlichen und methodischen Gründen (z.B. Zulassungsstatus, Zielgrößen, Diagnosestellung und damit verbundenen Studienpopulationen, etc.) nicht gegeben. Dies wurde bereits von den Autoren der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen“¹⁹ korrekt angemerkt. Hinweise auf einen solchen Vergleich sollten daher vermieden werden.

Die umfassende Darstellung der Evidenzlage ist zu begrüßen und auch für medikamentöse Verfahren anzustreben. Subjektive Beurteilungen sollten als solche gekennzeichnet werden.

Berlin, 18. Juli 2008

Seite 6/6

¹⁹ Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-19D, 17.12.08