

Alzheimer: Was taugen Acetylcholinesterasehemmer wirklich?

Eine firmenunabhängige Lancet-Studie zieht Nutzen in Zweifel, Kritiker bemängeln methodische Schwächen

UWE BEISE

Der Acetylcholinesterasehemmer Donepezil (Aricept® hat keinen klinisch relevanten Nutzen für Alzheimer-Patienten. Zu diesem negativen Resultat sind die Autoren einer firmenunabhängigen Studie gekommen, die Ende Juni im «Lancet» publiziert wurde. Über die Aussagekraft der Untersuchung sind die Meinungen aber geteilt. Kritiker halten die Methodik für fragwürdig.

Acetylcholinesterasehemmer gelten als die einzigen Medikamente, mit denen die Alzheimer-Demenz befristet angehalten oder der kognitive Abbau zumindest verlangsamt werden kann. Weltweit sind die Substanzen zugelassen und von ihrem Einsatz wird auch reichlich Gebrauch gemacht. Allein in Deutschland etwa wurden für Antidementiva im Jahr 2002 über 200 Millionen Euro ausgegeben. Obwohl die Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-



sehemmern in etlichen Studien nachgewiesen wurde, haben einzelne kritische Stimmen bis zuletzt Zweifel an dem tatsächlichen klinischen Nutzen vorgebracht. Die Vorbehalte werden jetzt neu geschürt – durch eine Studie, die firmenunabhängig durchgeführt wurde und insgesamt zu einem weitgehend ernüchternden Ergebnis kommt.

Wirkung klinisch nicht relevant?

An der plazebokontrollierten Langzeitstudie der AD 2000 Collaborative Group in Birmingham hatten 565 ambulant betreute Alzheimer-Patienten teilgenommen. Die der Verumgruppe zugeordneten Teilnehmer waren mit 5 mg beziehungsweise 10 mg Donepezil behandelt worden, die übrigen erhielten ein Plazebo. Die Auswertungen ergaben, dass Donepezil weder den Zeitpunkt der Heimunterbringung verzögerte noch das Fortschreiten der Behinderung signifikant aufzuhalten vermochte, gemessen am Verlust von Ak-

tivitäten des täglichen Lebens wie Essen und Trinken oder sich Ankleiden. Ganz in Entsprechung zu den firmengesponsorten Studien fand sich allerdings auch in dieser Studie ein zwar geringfügiger, jedoch statistisch signifikanter Vorteil für Donepezil im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit: In der Mini-Mental State Examination (MMSE-Test) betrug die Differenz zu Plazebo im Verlauf von zwei Jahren 0,8 Punkte auf der 30-Punkte-Skala. Auf der 60 Punkte umfassenden Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) betrug die Differenz 1 Punkt. Nach Auffassung der Studienautoren sind diese Unterschiede klinisch kaum relevant.

Anders als in bisherigen Wirtschaftlichkeitsanalysen zeigte sich in der Lancet-Studie ein Trend zu höheren Kosten unter Donepezil, wobei die Kosten für das Arzneimittel selbst und für die Heimunterbringung nicht eingerechnet wurden. Die Mehrkosten beruhten hauptsächlich auf häufigeren Krankenhausaufenthalten unter den mit Donepezil behandelten Patienten. Die Therapie sei nicht kosteneffek-


Alzheimer: Was taugen Acetylcholinesterasehemmer wirklich?

tiv, schlussfolgern die Autoren und setzen insgesamt ein Fragezeichen hinter den Nutzen der Antidementiva.

Geteiltes Echo

Ob angesichts dieses niederschmetternden Fazits bereits das Ende der Acetylcholinesterasehemmer-Therapie eingeläutet wurde, muss allerdings bezweifelt werden. Bereits am Tag der Publikation brachte die britische Alzheimer's Society ihren Unmut über die Studie zum Ausdruck: «Wir sind enttäuscht, wie die Autoren die Studie interpretiert haben», heisst es in einer Mitteilung. Die Wirksamkeit der Alzheimer-Medikamente sei in umfangreichen Untersuchungen an zehntausenden Patienten unter Beweis gestellt worden; diese Erkenntnisse könnten nicht durch eine einzelne negative Studie zu nichte gemacht werden.

Die Gesellschaft verweist darauf, dass in England das National Institute for Clinical Excellence (NICE) die Behandlung im Jahr 2001 als klinisch wirksam und als kosteneffektiv empfohlen hat. Es sei «extrem wichtig, dass die Ergebnisse einer einzelnen Studie nicht dazu führen, dass man dem Patienten die Medikamente vorenthält.»

«*Es ist extrem wichtig, dass die Ergebnisse einer einzelnen Studie nicht dazu führen, dass man die Medikamente dem Patienten vorenthält.*»  Alzheimer's Society

Zugleich übt die Alzheimer-Gesellschaft massive Methodenkritik an der Lancet-Studie. Vor allem stösst man sich an der geringen Zahl der untersuchten Patienten. Tatsächlich war die AD 2000 Group mit dem ehrgeizigen Ziel gestartet, 3000 Patienten für ihre Langzeitstudie zu rekrutieren und diese nach einer Run-in-Phase von 12 Wochen durchgängig über 60 Mo-

nate zu behandeln. Stattdessen gelang es nicht einmal, 600 Teilnehmer für die Untersuchung zu gewinnen. Die letzte Versuchsphase begannen gerade einmal 4 Patienten. Die Studienautoren machen für die unbefriedigende Rekrutierung vor allem die zwischenzeitlich erfolgten Empfehlungen von NICE verantwortlich – eine Deutung, die der Lancet-Kommentator Professor Lon S. Schneider aus Los Angeles nicht für besonders stichhaltig hält. Die Patientenrekrutierung sei nämlich vom Start weg schleppend angelaufen.

Folge der geringen Patientenzahl war nicht nur, das für viele Messwerte nicht die nötige statistische Power erzielt werden konnte. Zudem änderten die Autoren das Studiendesign nachträglich – ein Vorgehen, das für gewöhnlich den Argwohn jedes kritischen Studienlesers hervorruft. So wurden im Laufe der Studie mehrere Wash-out-Phasen eingelegt und die Teilnehmer neu randomisiert. Die Unterbrechungen, so lautet die Kritik, hätten die Erfolgsaussichten des Medikaments geschwächt. So verweist etwa der Aripcept-Hersteller Pfizer darauf, dass bereits eine dreiwöchige Unterbrechung schwerwiegende Folgen habe. Die medikamentösen Effekte fielen dann auf Placeboniveau zurück und bei Wiederauf-

nahme der Behandlung würde die ursprüngliche Wirkung nicht mehr erreicht. Die Studienautoren diskutieren dieses Problem nicht, betonen stattdessen, dass es sich bei ihrer Studie trotz allem «um eine der grössten Studien mit Acetylcholinesterasehemmern und die grösste placebokontrollierte Studie gemessen an den Personenjahren» handle. Zudem halten sie sich zugute, dass sie die «Outcomes» von über 50

Prozent der vorzeitig ausgeschiedenen Patienten eruierten und damit, im Gegensatz zu anderen Studien, in diesem Punkt Datenverzerrungen minimieren konnten. Ein anderer Kritikpunkt gegen die Lancet-Studie richtet sich gegen die diagnostischen Auswahlkriterien, die man breiter gefasst hatte als in den bisherigen firmengesponserten Untersuchungen. Aufge-

nommen wurden in Memory Kliniken nach dem DSM-IV-Kriterien diagnostizierten Alzheimer-Patienten, ohne dass verfeinerte Techniken spezieller Tests zur Anwendung kamen. Dieses Vorgehen entspreche viel eher der praktischen Alltagssituation, argumentieren die Autoren. In firmengesponserten Studien würden, wie der Lancet-Kommentator Schneider bestätigt, durch verfeinerte Selektionskriterien etwa bestimmte Komorbiditäten und Komedikationen ausgeschlossen. Diese und andere Ausschlusskriterien führten dazu, dass 90 Prozent der Patienten von Firmenstudien ausgeschlossen würden, die in der klinischen Praxis mit Acetylcholinesterasehemmer behandelt würden. Die Lancet-Studie sei deshalb repräsentativer als frühere Untersuchungen. Schneider macht keinen Hehl aus den methodischen Problemen, hält die Lancet-Studie deshalb aber nicht für wertlos: Die Resultate seien nicht vereinbar mit den firmengesponserten Beobachtungsstudien und den Aussagen in der Werbung. «Die Annahme, dass Donepezil die kognitiven Einbussen stabilisiere und die Heimunterbringung um 2 bis 5 Jahre verzögere, erscheint im Licht dieser Studie unplausibel», schreibt Schneider. Er hält es für erforderlich und ethisch für unbedenklich, in weiteren placebokontrollierten Studien den Langzeiteffekt der Medikamente zu prüfen. Allerdings bestünde seitens der Industrie daran vermutlich kein Interesse. Das pharmakritische deutsche Arzneitelegramm (a-t) macht für die mangelhafte Patientenrekrutierung die Firma Pfizer verantwortlich, die «den Studienbeginn verzögerte, indem sie die Bereitstellung des Arzneimittels und der Placebos verweigerte» – ein Vorwurf, den auch die Studienautoren erheben. Dennoch, so das a-t, sei die Studie ausreichend gross gewesen: «Eine Verzögerung der Heimeinweisung um sechs Monate hätte verlässlich nachgewiesen werden können.» Das sonst mit Methodenkritik nicht sparende Blatt diskutiert die Limitierungen der Studie allerdings nicht.

In der Schweiz sind die Reaktionen auf die Studie geteilt. Während etwa der Basler Neuropsychologe Professor Andreas

«Die Studie weist erhebliche Mängel auf»

ARS MEDICI befragte Professor Andreas Monsch, Leiter der Memory Clinic der Universität Basel, zur Donepezil-Studie und zum Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern bei Alzheimer-Patienten.

ARS MEDICI: Wie schätzen Sie die Aussagekraft und die Qualität der Lancet-Studie ein, teilen Sie das Fazit der Autoren?

Prof. Monsch: Diese nicht von einer Pharmafirma konzipierte Studie ist sehr interessant und wichtig, da es sich dabei um die längste plazebokontrollierte Untersuchung mit Donepezil handelt. Ebenso erscheint die Idee richtig, die Verzögerung der Institutionalisierung und den Verlust von alltagsrelevanten Fähigkeiten als primäre und damit entscheidende Messparameter zu wählen. Allerdings gibt eine Reihe von Punkten, welche die Aussagekraft dieser Untersuchung sehr fragwürdig erscheinen lassen:

1. Ursprünglich war vorgesehen, 3000 Patienten an der Studie teilnehmen zu lassen; innerhalb von drei Jahren konnten jedoch nur 566 Alzheimer-Patienten eingeschlossen werden. Wie auch Professor Schneider in seinem Kommentar bemerkt, ist dies keineswegs nur darauf zurückzuführen, dass in England ab 2001 Richtlinien für die Behandlung mit Cholinesterasehemmern publiziert worden waren. Es spricht mehr dafür, dass es schwierig war, diese «Alltagspatienten» zu finden. Professor Schneider – ein vor allem auch bezüglich Statistik international anerkannter Demenzexperte – schliesst deshalb zu Recht, dass der Studie für verlässliche Aussagen schlicht die statistische Power fehlt.

2. Die Beschränkung auf Einschluss von Patienten, bei denen der Arzt unsicher sein musste, ob der Patient von der Therapie profitieren würde, ist praxisfremd und macht wenig Sinn. Die Schlussfolgerungen der Autoren, dass Ärzte, die an die Wirkung des Medikaments glauben, dieses verordnen sollen und die, die dies nicht tun, es nicht verordnen sollen hat meines Erachtens wenig mit Evidenced based medicine zu tun.

3. Darüber, wie die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer Krankheit – der Indikation für Donepezil – zustande kommen musste, ist äusserst vage beschrieben und lässt auf einen eher sehr einfachen Prozess schliessen. Zumindest in der Schweiz ist es so, dass Patienten, die sehr typische Zeichen einer Alzheimer-Krankheit aufweisen, oft nicht an Memory Clinics überwiesen werden. Es sind vielmehr diejenigen Patienten mit einer unsicheren Ursache der Demenz oder sehr frühen Störungen, welche die Hausärzte den Experten überweisen. Damit ergibt sich in der Studie ein Selektionsbias, der nicht der wahren Verschreibungspraxis entsprechend kann.

4. Es ist schwer zu verstehen und auch sehr ungewöhnlich, dass die Patienten zwei Mal randomisiert wurden. Damit die statistische Power zu vergrössern – was offenbar nötig wurde, weil nicht genügend Patienten gefunden werden konnten –, ist zwar lobenswert, entspricht jedoch nicht dem Praxisalltag. Entsprechend sind die Schlussfolgerungen, die sich auf ein solches Design stützen, sehr mit Vorsicht zu geniessen.

ARS MEDICI: Sollte der Nutzen von Acetylcholinesterasehemmern neu überprüft und in weiteren Studien abgeklärt werden?

Monsch: Obwohl diese Studie wie gesagt interessant ist, weist sie doch erhebliche methodologische Mängel auf. Sie ist mit Sicher-

heit kein Anlass, den Nutzen der Cholinesterasehemmer neu beurteilen zu müssen. Für die Zulassung eines neuen Medikaments genügt eine Studie nicht. Entsprechend entsteht auch bei Vorliegen dieser einen «negativen» Studie kein Handlungsbedarf. Es wäre sicher wichtig und interessant, in der Schweiz eine Studie durchzuführen, welche die Langzeiteffekte vor allem in Bezug auf die Institutionalisierung untersucht. Dieser Messparameter ist allerdings kulturell unterschiedlich zu werten und sehr von Opportunitäten abhängig. Praktisch wäre die Durchführung einer solchen Studie schwierig, da ich entgegen der Meinung von Professor Schneider der Auffassung bin, dass es aus bekannten Gründen ethisch nicht vertretbar wäre, Alzheimer-Patienten über längere Zeit mit Plazebo zu behandeln. Zur Zeit ist die medikamentöse Therapie von Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit mit Cholinesterasehemmern die sinnvollste Option. Die nächste Zukunft wird zeigen, ob möglicherweise eine Kombination mit anderen Medikamenten (Memantine) einen noch grösseren Nutzen bringen wird.

ARS MEDICI: Wie ist Ihre persönliche Erfahrung mit den Medikamenten?

Monsch: Unsere Erfahrungen mit Cholinesterasehemmern sind durchaus positiv. Selbstverständlich ist es nicht möglich, die Demenz zu verhindern oder gar zu heilen und dies führt mitunter zu einer gewissen verständlichen Frustration bei den behandelnden Ärzten. Selbstverständlich stimme ich dem Kommentar der Autoren voll zu, wenn sie effektivere therapeutische – medikamentöse und nicht-medikamentöse – Möglichkeiten für die Behandlung fordern. Viele Pharmafirmen versuchen mit grossem personellem und finanziellem Aufwand bessere Medikamente zu entwickeln.

ARS MEDICI: Können Sie für die Schweiz die Auffassung des Lancet-Kommentators bestätigen, nach der die bisherigen firmenfinanzierten Studien aufgrund der strengen Selektionskriterien 90 Prozent der Alzheimer-Patienten ausgeschlossen haben, die in der Praxis mit Acetylcholinesterasehemmern behandelt werden?

Monsch: Nein, diese Aussage kann ich gar nicht nachvollziehen. Wir haben selbst an mehreren Studien (inkl. den Zulassungsstudien) teilgenommen und sind mit den Ein- und Ausschlusskriterien und den verwendeten Untersuchungsinstrumenten bestens vertraut. Im Verschreibungsalltag entsteht wahrscheinlich eine gewisse Lockerung dieser strengen – und für die wissenschaftlichen Studie wichtigen – Kriterien. Dass hier jedoch keine schwerwiegenden Unterschiede bestehen, zeigt sich einerseits darin, dass es uns immer problemlos gelungen ist, für die Studien passende Patienten zu finden.

Es mag sein, dass die Verschreibungspraxis in anderen Ländern unterschiedlich ist und damit gar nicht diejenigen Patienten behandelt werden, für die eine positive Wirkung nachgewiesen werden konnte. In der Schweiz sind wir jedoch in den Memory Clinics mit unseren diagnostischen Verfahren sehr sorgfältig. Dies führt zwar dazu, dass diese Untersuchungen einmalig etwas kostspielig sind, dadurch jedoch eine gute Entscheidungsgrundlage für die richtige Therapie vorliegt.

Die Fragen stellte Uwe Beise

Alzheimer: Was taugen Acetylcholinesterasehemmer wirklich?

«Die Annahme, dass Donepezil die kognitiven Einbussen stabilisiere und die Heimunterbringung um 2 bis 5 Jahre verzögere, erscheint im Licht dieser Studie unplausibel.»

Prof. Lon S. Schneider

Mensch die Studie insgesamt für fragwürdig hält (siehe *nebenstehendes Interview*), sieht der Chefarzt des Stadtärztlichen Dienstes in Zürich, PD Dr. Albert Wettstein, in ihr eine der wichtigsten Untersuchungen der letzten Jahre. Die Studie habe in einzelnen wichtigen Parametern klinisch relevante Resultate hervorgebracht, erklärte Wettstein gegenüber ARS MEDICI. «Obwohl die signifikanten, während zwei Jahren nachweisbaren bescheidenen Verbesserungen der kognitiven Leistungen und der Pflegebedürftigkeit bestätigt wurden, sind bei den im Alltag wesentlicheren Gesichtspunkten der Behandlung von Alzheimer-Patienten, nämlich bei der Lebensqualität der Betreuungspersonen, bei den Verhaltensstörungen der an Demenz erkrankten Menschen und bei der Pflegeheimplatzierungsrate, keine von Placebo signifikant verschiedenen Resultate erreicht worden, und die Kosten-Nutzen-Analyse fiel negativ aus», lautet sein Fazit. Wettstein geht davon aus, «dass man die Resultate der

Studie wahrscheinlich auf alle Cholinesterasehemmer verallgemeinern darf und dass dies – mutatis mutandis – auch für Memantine gilt.»

Die Alzheimer-Medikamente verbessern seinen Erfahrungen nach über längere Zeit die Kognition und den Pflegebedarf etwas, aber in einem Ausmass, das langfristig nicht alltagsrelevant sei. «Der medikamentöse Effekt ist viel kleiner als die tagesformbedingten Schwankungen der Kognition und der sonstigen Fähigkeiten», gibt Wettstein zu bedenken.

Dennoch lehnt er die Acetylcholinesterasehemmer keinesfalls in Bausch und Bogen ab. «Ich sehe die wesentliche Bedeutung der Medikamente darin, den betroffenen Angehörigen das Gefühl der Hoffnungslosigkeit zu nehmen durch die Anwendung eines tatsächlich etwas wirksamen Arzneimittels. Da man doch etwas tun kann, soll etwas Hoffnung keimen und die Angehörigen werden motiviert, durch nicht pharmakologische Massnahmen ihr eigenes Los und das Schicksal ihrer kranken Angehörigen zu verbessern.» Denn im Gegensatz zu den pharmakologischen Massnahmen könnten etliche nichtpharmakologische Massnahmen das Wohlbefinden der Angehörigen verbessern. Einzelne Massnahmen seien auch geeignet, die Unterbringung in einem Pflegeheim aufzuschieben. «Deshalb werde ich nach der Diagnosestellung den Demenzkranken in der Regel eine Cholinesterasebehandlung vorschlagen, aber bei Zweifeln an der Wirksamkeit im Verlaufe der Behandlung im individuellen Fall nicht zögern, diese wieder abzusetzen.

«Der medikamentöse Effekt ist viel kleiner als die tagesformbedingten Schwankungen der Kognition und der sonstigen Fähigkeiten.»

Dr. Albert Wettstein

Dies werde ich in Zukunft noch konsequenter tun beim Eintritt in Pflegeheime und es jetzt als evidenzbasiert begründen können», beschreibt Wettstein seine Konsequenzen aus der Studie.

Uwe Beise

AD 2000 Collaborative Group: Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet 2004; 363: 2105–2115.

Lon S. Schneider: AD 2000: donepezil in Alzheimer's disease. Lancet 2004; 363: 2100–2101.

Interessenkonflikte: Die AD 2000-Studie wurde massgeblich vom National Health Service finanziert. Lon S. Schneider erhielt Forschungsgelder und Consultant-Honorare von Antidementiva-Herstellern, unter anderem von Novartis und Pfizer.