

Cholinesterasehemmer verzögern den Abbau kognitiver Fähigkeiten

Das Kölner Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat seinen Abschlussbericht vorgelegt

Cholinesterasehemmer können bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Alzheimer-Demenz den Abbau ihrer kognitiven Fähigkeiten verzögern. Zu diesem positiven Ergebnis kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Demnach ist die Wirksamkeit dieser Substanzen bewiesen, allerdings sind die Effekte nicht überragend.



UWE BEISE

Cholinesterasehemmer gehören zu den am meisten eingesetzten Medikamenten bei Alzheimer-Demenz. Allein ihr Nutzen wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert, wenngleich die Mehrheit der Fachleute den Einsatz wohl grundsätzlich befürwortet und einen entsprechenden Therapieversuch einleitet. In Grossbritannien sorgten die Expertisen des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) für heftige Debatten: War im Januar 2001 das Urteil für die Antidementiva noch positiv ausgefallen, fielen Cholinesterasehemmer bei einer Reevaluation im März 2005 durch. Nach NICE sollten demnach Antidementiva nicht mehr zulasten des nationalen Gesundheitsdienstes NHS verordnet werden können. Schliesslich folgte im November vergangenen Jahres die Revision der Revision. Seither wird unter bestimmten Auflagen der begrenzte Ein-

satz in einem mittelschweren Stadium der Erkrankung befürwortet, nicht jedoch für Patienten in einem frühen oder weit fortgeschrittenen Stadium. Wegen dieser eingeschränkten Empfehlung wurde NICE sogar von einer Herstellerfirma verklagt.

Das Kölner IQWiG, dessen Urteil Grundlage für die Erstattungsfähigkeit der Medikamente durch die Krankenkassen in Deutschland ist, kommt nun zu dem Ergebnis, dass Cholinesterasehemmer den Abbau kognitiver Leistungen hinauszögern können.

Das Gutachten beruht auf einer Auswertung von 33 Studien randomisierter kontrollierter Studien mit den Cholinesterasehemmern Donepezil (Aricept®), Galantamin (Reminyl®) und Rivastigmin (Exelon®). Insgesamt nahmen fast 10 000 Patienten an den Untersuchungen teil. Das Literaturscreening wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Wie aus dem Bericht hervorgeht, wiesen 16 Studien leichte und 11 grobe Qualitätsmängel auf. Gar keine Berücksichtigung fand aus methodischen Gründen die «Lancet»-Studie der AD 2000 Collaborative Group aus Birmingham, die im Frühsommer 2004 für heftige Diskussionen gesorgt hatte. Die firmenunabhängige Studie hatte den Nutzen von Donepezil (und damit letztlich aller Cholinesterasehemmer) infrage gestellt.

Wirkungen sind dosisabhängig

Stattdessen kommt das IQWiG nun zu einem positiven Urteil, jedenfalls was die Beeinflussung der *Kognition* angeht: Auf der 70 Punkte umfassenden ADAS-cog-Skala, die die Denk- und Merkfähigkeit abbildet, erreichten die Verumpatienten einen um etwa 3 Punkte besseren Wert als Patienten unter Placebo. Jeder siebte Patient schnitt um 4 oder mehr Punkte besser ab als Leidensgenossen unter dem Scheinmedikament.

Merksätze

- Cholinesterasehemmer können bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz leichten bis mittleren Schweregrades die kognitive Leistungsfähigkeit günstig beeinflussen. Für Donepezil gilt dies in allen Dosierungen, für Galantamin und Rivastigmin nur bei mittleren und hohen Dosen.
- Alle drei Substanzen können die Aktivitäten des täglichen Lebens verbessern helfen.
- Galantamin scheint auch gewisse Effekte auf die begleitenden psychopathologischen Symptome zu haben. Das gilt wahrscheinlich nicht für Donepezil, für Rivastigmin gibt es hierzu keine entsprechenden Daten.
- Ob Cholinesterasehemmer geeignet sind, eine voll stationäre Pflege (Institutionalisierung) zu verzögern, darüber lassen die Studien keine gesicherte Aussage zu.
- Nebenwirkungen sind recht häufig und dosisabhängig, aber nur selten schwerwiegend.
- Trotz gewisser Unterschiede lässt sich insgesamt kein eindeutiger Vorteil für eine der drei untersuchten Substanzen aus den vorliegenden Daten ableiten.

Bei allen Studien, so der Bericht, ist ein dosisabhängiger Effekt zu beobachten, wobei im Niedrigdosisbereich bei Galantamin und Rivastigmin im Gegensatz zu Donepezil jeweils keine oder nur eine unsichere Wirksamkeit erkennbar ist. Bei Galantamin besteht kein erkennbarer Unterschied zwischen einer Dosierung von 16 mg und 24 mg. Allerdings liessen sich diese Aussagen nur für einen Zeitraum von bis zu 26 Wochen sichern. Auch wenn die länger währenden Studien keine grundsätzlich

anderen Ergebnisse zeigten, lassen sich belastbare Aussagen im Wesentlichen nur für den Sechs-Monats-Zeitraum treffen, meint das IQWiG. «Zwar dauerten drei der fünf Studien zum Vergleich von verschiedenen Substanzen untereinander ein Jahr oder länger. Dafür litten diese Untersuchungen neben der eingeschränkten Validität aufgrund eines unverblindeten Designs an zu geringen Fallzahlen, um Unterschiede entdecken, aber auch um die Vergleichbarkeit demonstrieren zu können», heisst es in dem Bericht.

Vorsichtig positiv bewerten die Gutachter auch das Vermögen der Substanzen, die *Aktivitäten des täglichen Lebens* günstig zu beeinflussen. Es gebe Hinweise, dass dieses Therapieziel mit allen drei Substanzen bei mittlerer und/oder hoher Dosis erreichbar ist. Die anhand von Metaanalysen gefundenen durchschnittlichen Effekte betragen etwa 3 Scorepunkte auf der DAD- beziehungsweise PDS-Skala für Galantamin und Rivastigmin. Entsprechende Schätzwerte für Donepezil lassen sich laut IQWiG nicht ausreichend sicher ableiten. Allerdings heisst es im Bericht: «Nichtsdestotrotz kann auch für Donepezil ein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung angenommen werden.»

Keinen Einfluss haben Donepezil und Rivastigmin auf die *begleitende Psychopathologie* – bei Aricept® überzeugten die Daten nicht, bei Exelon® fehlten einschlägige Daten. Bei Reminyl® fanden die Gutachter Hinweise auf einen positiven, allerdings geringen Effekt.

Der *klinische Gesamteindruck, ein weiterer Parameter*, wird offenbar konsistent durch alle Substanzen gebessert. Ob sich die Einweisung in ein Pflegeheim durch Gabe von Cholinesterasehemmern hinauschieben lässt, muss nach den bis jetzt vorliegenden Studien offenbleiben.

Nebenwirkungen: recht häufig, selten schwerwiegend

Bei allen Substanzen sind im höheren Dosisbereich grössere Abbruchraten aufgrund *unerwünschter Ereignisse* zu verzeichnen, die oft mit dem Wirkprinzip der Substanzen im Einklang stehen, wie etwa Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind im Vergleich zu Placebo selten. Allerdings, monieren die Gutachter, sei die Berichterstattung diesbezüglich «teilweise unzureichend».

Welches Präparat ist 1. Wahl?

Wer gehofft hatte, dass sich nach den umfassenden Analysen eines der drei Präparate als überlegen erweisen könnte, wird enttäuscht sein. «Insgesamt lässt sich aus den nicht vorhandenen oder allenfalls geringfügigen Unterschieden bei den Wirksamkeitsparametern in den Vergleichsstudien kein Nachweis einer Überlegenheit einer der Wirkstoffe ableiten», lautet das Fazit der Gutachter.

Nach Auskunft des IQWiG befindet sich die Bewertung nur scheinbar im Widerspruch zu der von NICE. Dieses hatte seine Empfehlung nach einem Modell abgegeben, in dem Nutzen und Kosten dargestellt und gegeneinander abgewogen sind. Demnach sind die Präparate nicht oder nur eingeschränkt zu empfehlen, weil ihre Kosten zu hoch im Vergleich zu dem relativ geringen Nutzen liegen. Das IQWiG hatte dagegen ausschliesslich den patientenrelevanten Nutzen bewertet. Die Kosten waren nicht Gegenstand der Untersuchung.

In einer weiteren Studie zum Thema Demenz befasst sich das IQWiG mit dem Wirkstoff Memantin. Auf den Prüfstand kommen auch ginkgohaltige Präparate. Die Abschlussberichte werden voraussichtlich in diesem Sommer publiziert werden. ■

Quelle: Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG). Die vollständige Dokumentation ist (ohne Kosten) einsehbar unter: www.iqwig.de

Uwe Beise