

**Stellungnahme der Hirnliga e.V. zu den Berichtsplänen des  
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG  
zur Nutzenbewertung von Antidementiva**

vom 12.12.2005

**I. Ausgangsbedingungen**

Seit ihrer Gründung im Jahr 1986 macht die Vereinigung der deutschen Alzheimerforscher, die Hirnliga e.V., auf die vielfältigen medizinischen sowie forschungs-, gesundheits- und sozialpolitischen Aspekte demenzieller Erkrankungen aufmerksam.

Neben den Aktivitäten als gemeinnütziger Forschungsförderer hat sich die Hirnliga e.V. von Beginn an für die Belange der Erkrankten und ihrer Angehörigen eingesetzt, den ersten Angehörigenratgeber in Deutschland herausgegeben und u.a. bei der Gründung von Angehörigen-Gruppen geholfen.

Von Anfang an hat sich die Hirnliga e.V. für eine Verbesserung und Weiterentwicklung der medizinischen Versorgung eingesetzt, etwa durch die Förderung von Forschungsprojekten, die Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen und die Information der Gesundheitspolitiker. Dabei hat sich die Hirnliga e.V. immer dafür eingesetzt, dass die Ärzte ihre Alzheimer-Kranken mit den wirksamen und zugelassenen Medikamenten (Antidementiva) behandeln können.

Ihre Mitglieder waren und sind an Forschungsprojekten beteiligt und für die Erstellung von Leitlinien mitverantwortlich. Die Hirnliga e.V. ist mit methodischen Fragen der Bewertung von Therapieaussichten bei Demenz eingehend vertraut und an der weiteren Verbesserung der Therapie von Menschen für Demenz interessiert.

Vor diesem Hintergrund sehen es die in der Hirnliga e.V. engagierten Alzheimer-Forscher und in der Behandlung von Alzheimer-Kranken engagierten Ärzte als notwendig an, die Arbeit des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG, kritisch zu begleiten.

Die Hirnliga hat daher die methodische Vorgehensweise des IQWiG einer methodenkritischen Analyse unterzogen, um Hinweise darauf zu gewinnen, welche Erkenntnisse die Vorgehensweise des IQWiG zulässt.

Das IQWiG wurde am 22. Februar 2005 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt, eine

**„Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich „untereinander“,**

durchzuführen.

Das Institut teilte den Auftrag und erstellte darauf Berichtspläne  
**„Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz“** (A05-19A), 2. Juni 2005  
**„Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz“** (A05-19B) 24. August 2005  
**„Memantin bei Alzheimer Demenz“** (A05-19C) 24. August 2005.

In diesen Berichtsplänen wird die Vorgehensweise, einschließlich Einschluss- und Ausschlusskriterien, bei der Ermittlung der Daten und Informationen seitens des IQWiG definiert.

Diese Berichtspläne haben Einfluss auf das Ergebnis nachfolgender Beurteilungen. Das Ergebnis der Beurteilungen wiederum wird über die Beschlüsse des GBA die Behandlung von Menschen mit Demenz nachhaltig bestimmen. Die Vorgehensweise sollte daher wissenschaftlich so exakt wie möglich durchgeführt werden.

## II. Kritische Analyse der Berichtspläne zu den Antidementiva

Nachfolgend werden die Bestandteile der Berichtspläne einer kritischen Analyse unterzogen.

### **Zu 1. Hintergrund**

Die Berichtspläne sind einheitlich aufgebaut und in wesentlichen Teilen über weite Strecken identisch.

Unter „Hintergrund“ werden zuerst epidemiologische Daten zur Alzheimerkrankheit dargestellt, die sich auf einen Zeitraum beziehen, der vor 15 Jahren endete. Neuere Daten wurden nicht benannt, obwohl solche verfügbar wären (zu finden z. B. im 4. Altenbericht der Bundesregierung, 2002). Es erfolgt kein Hinweis darauf, welcher Schweregrad von Demenz die Grundlage der Daten bildet. Lediglich zur Überlebenszeit nach Diagnose wird eine „neuere“ Studie aus 2001 zitiert, die im Lichte anderer Befunde am Rand der in anderen Untersuchungen gefundenen Spannweite der Ergebnisse liegt (s. z. B. die Arbeiten von S. Henderson oder B. Reisberg).

Es folgt ein Abschnitt zur Messbarkeit von Besserungen der Symptomatik bei Demenz, der im Wesentlichen auf Aussagen derselben Gruppe aufbaut, die die Extremwerte zur Lebensdauer fand (Zitate 2 und 6-9).

Nicht eingeflossen sind kritische Stellungnahmen zur Validität von in Wirksamkeitsstudien verwendeten Tests (z. B. Clark et al., 1999). Auch die Darstellung von Einschränkungen bei der Bewertung von Betroffenenurteilen fehlt. Sie ist z. B. erneut vom Schweregrad der Demenz abhängig. Auf die Bedeutung der Schwere der Demenz für die Auswahl von Skalen wird nicht eingegangen. Unkritisch werden Lebensqualitätsskalen als Untersuchungsinstrumente angeboten. Die kritische Diskussion zum Begriff der „Lebensqualität“ mit seiner in der subjektiven Wahrnehmung sehr heterogenen Bedeutung bleibt ebenso wie die fehlende Validität außen vor. Der Abschnitt bleibt so sehr oberflächlich.

Die Darstellung der Situation von Betroffenen und Angehörigen wirkt unreflektiert.

Unterschiedlich ist in den drei Berichtsplänen die Darstellung der Bedeutung der Substanzen gewichtet.

**Die Cholinesterasehemmer** werden kurz als symptomatische Behandlung bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz mit möglicherweise krankheitsverzögernder Wirkung gekennzeichnet.

**Ginkgo biloba** erfährt den längsten Vorspann. Bei Ginkgo biloba werden die Fakten zu Wirkmechanismen aber sehr lückenhaft aufgeführt, so fehlen die Erkenntnisse zur Wirkung auf Mitochondrien und auf den Plasmaspiegel des Amyloids. Dafür werden hier im Gegensatz zu den anderen Berichtsplänen Nebenwirkungen aufgeführt. Dies irritiert, da die Nebenwirkungen von Ginkgo biloba EGb 761 im Vergleich als die geringsten in Häufigkeit und Schwere beschrieben werden.

**Memantin** für die mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz wird wieder sehr kurz abgehandelt. Der Wirkmechanismus des Memantin als N-Methyl-D-Aspartat Rezeptorantagonist - es wirkt als einziges Antidementivum auf das glutamaterge Neurotransmittersystem - wird nicht beschrieben.

## **Zu 2. Ziel der Untersuchung**

Die Ziele aller drei Berichtspläne sind identisch formuliert. Nicht definiert ist, was „langfristig“ meint, wo gerade die zitierten Daten von Wolfson von einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 3,3 Jahren nach Diagnose ausgehen. Eine Differenzierung nach dem Schweregrad würde dieses Problem weiter verdeutlichen.

## **Zu 3. Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

### **3.1 Population**

Die Populationsdefinition schränkt den Begriff Demenz auf die Alzheimerkrankheit ein. Der Nutzen bei anderen Demenzformen wie der vaskulären Demenz bleibt außen vor.

### **3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Der Abschnitt Intervention und Vergleichsbehandlung führt nicht zu relevanten weiteren Aussagekraftseinschränkungen, wenn jede Substanz wie angekündigt „in jeglicher in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Darreichungsform und Zubereitung“ differenziert beurteilt wird (A05-19B). Wie die Vergleiche mit nicht-medikamentöser Therapie durchgeführt werden sollen, bleibt unklar.

### **3.3 Zielgrößen**

Unter Zielgrößen wird keine Selektion vorgenommen. Dieses Vorgehen schränkt die Aussagekraft nicht ein.

### **3.4 Studientypen**

Die Bedeutung der Beschränkung auf randomisierte klinische Studien (RCTs) mit selektiv definierter Studiendauer für die Nutzenbewertung bleibt unklar.

Eine erhebliche Aussagekraftseinschränkung resultiert unzweifelhaft aus der vorgenommenen Beschränkung auf Studien mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 16 Wochen. Die Begründung „da angenommen wird, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie, aber auch ein darüber hinaus anhaltender Effekt beobachtet werden kann“ wird wissenschaftlich nicht gestützt. Nachteilige Effekte eines solchen Vorgehens sind schon jetzt absehbar, wenn z. B. die wissenschaftlich anerkannte Studienlage zu Memantin betrachtet wird. Das Nichtberücksichtigen der kürzeren Studien erhöht die Wahrscheinlichkeit, vorhandenen Nutzen nicht zu erkennen. Auch die selektive Auswahl der Publikationssprachen führt zu solchen Einschränkungen der Aussagekraft und muss daher in der Berichtsabfassung entsprechend gewertet werden.

Zusammenfassend werden die zu erwartenden Studienergebnisse wie folgt zu gewichten sein:

Die Ergebnisse gelten nur für Patienten mit Alzheimer Demenz, da nur diese Studien eingeschlossen wurden, und nur für die Schweregrade, für die die jeweiligen Substanzen zugelassen sind mit den Einschränkungen, dass ein nicht unerheblicher Teil der Studien aufgrund der Studiendauer oder der Publikationssprache nicht herangezogen wird.

#### **Zu 4. Informationsbeschaffung**

Hieraus erfolgt keine weitere Einschränkung der Berichtsaussagekraft.

#### **Zu 5. Informationsbewertung**

Die im Text angeführten Dokumentationsbögen sind auf der Internetseite des Instituts auch unter Einsatz der dortigen Suchmaschine nicht auffindbar, können daher auch nicht gewertet werden.

#### **Zu 6. Informationssynthese und -analyse**

Die Aussagen bleiben oberflächlich. Es fehlt Transparenz. Literatur wird nicht angegeben.

### **III. Zusammenfassung**

Den Berichtsplänen zu Antidementiva fehlt Transparenz.

Schon in der Darstellung der Substanzen finden sich unbegründete Unterschiede.

Die Aussagekraft ist, soweit überhaupt erkennbar, durch das Vorgehen erheblich eingeschränkt.

Aus der Analyse lässt sich schließen, dass im Wesentlichen folgende methodischen Verbesserungen das Ergebnis optimieren könnten:

1. Einschluss aller Studien zu der jeweiligen Indikation der Substanzen.
2. Soweit Substanzen auch in der Indikation anderer Demenzerkrankungen zugelassen sind, sind auch diese Demenzformen zu berücksichtigen.
3. Differenziertes Eingehen auf die Wirksamkeit der Substanzen in Abhängigkeit vom Schweregrad (mit Reflektion der Schweregradmessinstrumente, z. B. Choi et al., 2003)
4. Keine Zeitbegrenzung bei der Studiendauer.
5. Differenziertere Darstellung der zu untersuchenden Outcome-Parameter sowie der geplanten statistischen Analysen.
6. Differenziertere Analyse der Wirksamkeitsmessinstrumente ohne einseitige Literaturlauswahl.
7. Würdigung von Literatur zu Meta-Analysen (z. B. Rosenthal und DiMatteo, 2001 oder Handbook der Cochrane Collaboration).

Sollten diese Änderungen nicht durchgeführt werden, sind, wie oben geschildert, folgende Aussagen zutreffend:

Die Ergebnisse sind ohne hinreichende Begründung nicht durchgängig auf die Indikation der Substanzen abgestimmt.

Die Aussagen zum Umgang mit der Methodik der Untersuchungen, z. B. bei den Messinstrumenten, sind bereits in den Berichtsplänen unzulänglich.

Durch unbegründete Einschränkungen bei Studiendauer und Sprache werden wesentliche Studien unbeachtet gelassen (z. B. Winblad and Poritis, 1999).

Ein Großteil des methodischen Vorgehens bleibt in den Berichtsplänen unerwähnt, dadurch wird ein erheblicher Untersuchereinfluss auf das Ergebnis möglich.

Ein so erzielttes Ergebnis würde aufgrund der genannten Anmerkungen zur methodischen Qualität des IQWiG zweifelhaft erscheinen und, was viel schwerer wiegt, das Risiko bergen, die Versorgungssituation der Menschen mit Demenz massiv zu verschlechtern.

## **V. Literatur**

Choi SH, Lee BH, Kim S, Hahm DS, Jeong JH, Yoon SJ, Jeong Y, Ha CK, Nab DL. Interchanging scores between clinical dementia rating scale and global deterioration scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Apr-Jun;17(2):98-105.

Clark CM, Sheppard L, Fillenbaum GG, Galasko D, Morris JC, Koss E, Mohs R, Heyman A. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease: a clinical perspective of data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology* 1999; 56: 857-862

Rosenthal R, DiMatteo MR. Meta-analysis: recent developments in quantitative methods for literature reviews. *Anu Rev Psychol*. 2001;52:59-82.

Sicras A, Rejas J, Arco S, Flores E, Ortega G, Esparcia A, Suarez A, Gordillo MJ. Prevalence, resource utilization and costs of vascular dementia compared to Alzheimer's dementia in a population setting. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):305-15. Epub 2005 Mar 22.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 Feb;14(2):135-46.