

Aktuelle Leitlinien: DGN, DEGAM, Stellungnahmen IQWiG

E. Sindern
K. Hager

 Diakonische
Dienste Hannover

E I N L A D U N G
21. November 2009

11. Symposium der

**Gedächtnis-
sprechstunde
Hannover**

mit Parallelprogramm
für Arzthelferinnen
und Pflegepersonen



 Gedächtnis
Ambulanz

Klinik für Med. Rehabilitation und Geriatrie
Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH
Emmy-Danckwerts-Straße, 30559 Hannover/Kirchrode

Ein Unternehmen von



Leitlinien der DGN 2008

- Acetylcholinesterase-Hemmstoffe sind bei Patienten mit **leichter bis mittelschwerer** AD wirksam und zugelassen.
- Wirksamkeit hinsichtlich *kognitiver Leistungen, Verhaltensauffälligkeiten, klinischem Globalurteil sowie Verminderung der Belastung pflegender Angehöriger* belegt.
- Für Rivastigmin wurde ein **dosisabhängiger Effekt** beschrieben.
- Der Nutzen der Therapie mit Acetylcholinesterase Hemmstoffen ist um so größer, **je früher die Behandlung beginnt und dosisabhängig**. Jeder Patient sollte auf die **maximal vertragene Dosis** eingestellt werden
- Der Glutamat-Modulator Memantin ist im **mittleren und schweren Stadium** der AD wirksam und hierfür zugelassen.
- Ein **Wechsel des Präparats** kann bei unbefriedigender Wirkung im Einzelfall erfolgreich sein.
- Für den Wert einer **Kombination** von Acetylcholinesterase-Hemmern mit antiglutamaterger Therapie spricht eine prospektive Studie. Für eine diesbezügliche allgemeine Empfehlung muss der Ausgang weiterer laufender Studien abgewartet werden.

Diener et al., 2005 „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“, Thieme

Leitlinien der DGN 2008

Beurteilung weiterer Substanzen

- Für „**Nootropika**“ wie Piracetam, Nicergolin, Hydergin oder Nimodipin gibt es in der Therapie der AD bislang keine ausreichende Evidenz.
- Der Effekt von **Vitamin E** ist weiterhin unklar, weshalb angesichts des potenziell erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Dosierungen > 400 I. E. hierfür keine Empfehlung gegeben werden kann. Vitamin E schützt auch nicht vor der Konversion einer MCI zur AD.
- Studien zur Behandlung mit **Ginkgo-Präparaten** zeigen widersprüchliche Ergebnisse bei unterschiedlich bewerteter Studienqualität, so dass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann.
- **Antiinflammatorische Substanzen, Statine** oder die Substitution mit **Östrogenen** können zum jetzigen Zeitpunkt weder zur Prophylaxe bei Gesunden noch bei Patienten, die bereits an der AD erkrankt sind, empfohlen werden. Weitere Studien sind nötig.

Diener et al., 2005 „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“, Thieme

DGN-Leitlinie, 2008

- Eine dauerhafte verzögernde Wirkung auf die Konversion von einem „mild cognitive impairment“ (MCI) zur Demenz konnte bislang für keinen der 3 Acetylcholinesterase-Hemmer demonstriert werden (I).
- Acetylcholinesterase-Hemmer sind auch bei **schwerer Demenz** wirksam (I), aber gegenwärtig in Europa dafür nicht zugelassen.
- Es gibt Hinweise darauf, dass die Supplementierung mit **Folsäure** eine prophylaktische Bedeutung gegen kognitiven Abbau haben könnte (C).
- Darüber hinaus ist eine **Vitaminsubstitution** ohne Nachweis von Vitaminmangelzuständen nicht effektiv zur Prophylaxe und Therapie der Demenzen. Im Gegensatz zur Vitamingabe kann generell eine vitaminreiche, ausgewogene Nahrung als Prophylaxe empfohlen werden (C).
- Eine **Neuroleptikatherapie** sollte zurückhaltend indiziert werden und, wenn unumgänglich, so kurz und niedrigdosiert wie möglich sein (C).
- Vor Behandlungsbeginn von **demenzassoziierten Verhaltensstörungen** mit Neuroleptika sollten mit Patienten und Angehörigen die potenziellen vaskulären Nebenwirkungen besprochen werden (A).

Diener et al., 2005 „Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“, Thieme

Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

- **DEGAM-Leitlinie, 2008 (Auszug)**
 - Bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz Cholinesteraseinhibitoren (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) **zu erwägen**
 - Die Wirkung sollte alle 3-6 Monate unter Zuhilfenahme von Testverfahren inklusive der Befragung von Patient und Betreuern evaluiert und bei rascher Progression überdacht werden.
 - In schweren Stadien ist das Medikament abzusetzen.
 - Bei mittelschweren bis schweren Alzheimer Demenz kann der Einsatz von Memantine als individueller Behandlungsversuch **erwogen werden**.
 - Andere Antidementiva können nach heutiger Studienlage nicht empfohlen werden.
 - Therapie vaskulärer Risikofaktoren

EFNS-Guideline

European Federation of Neurological Societies (EFNS) Task Force: Eur J Neurol 14 (2007) e1-e26

- **Treatment of Alzheimer's Disease**
- In patients with AD, treatment with cholinesterase inhibitors (ChEIs, donepezil, galantamine, or rivastigmine) should be considered at the time of diagnosis, taking into account expected therapeutic benefits and potential safety issues (**Level A**). Realistic expectations for treatment effects and potential side effects should be discussed with the patient and caregivers (**Good Practice Point**).
- In patients with moderate to severe AD, treatment with memantine can be considered, alone or in combination with a ChEI, taking into account expected therapeutic benefits and potential safety issues (**Level A**). Realistic expectations for treatment effects and potential side effects should be discussed with the patient and caregivers (**Good Practice Point**).
- Currently, there is insufficient evidence to consider the use of ginkgo biloba, anti-inflammatory drugs, nootropics, selegiline, oestrogens, vitamin E or statins in the treatment or prevention of AD (**Level A–C**).

IQWiG

- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.02.2005 das IQWiG mit der vergleichenden Nutzen- und Schadensbewertung verschiedener Therapieangebote für Patienten mit Alzheimer Demenz beauftragt. Dazu hat das IQWiG vier Einzelaufträge entwickelt.
- Geprüft wurden die Arzneistoffe
 - Cholinesterasehemmer (A05-19A),
 - Ginkgo biloba (A05-19B),
 - Memantin (A05-19C)
- und
 - nichtmedikamentöse Therapien wie etwa Angehörigentraining oder kognitive Verfahren (A05-19D).

Tabelle 44: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus Placebo-kontrollierten Studien

Therapieziel	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin
Patientenrelevante Therapieziele			
Aktivitäten des täglichen Lebens	↑	↑	↑
Psychopathologische Symptome	⇔	↑	keine Daten
Kognitive Leistungsfähigkeit	↑↑	↑↑	↑↑
Krankheitsbezogene Lebensqualität	⇔	keine Daten	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Mortalität	(⇔)	(⇔)	(⇔)
Unerwünschte Ereignisse	↓↓	↓↓	↓↓
Angehörigenrelevante Therapieziele			
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	⇔	↑	keine bzw. unsichere Daten
Betreuungsaufwand	⇔	↑	keine Daten
Ergänzende Information			
Klinisches Krankheitsstadium	↑↑	↑↑	↑↑

**IQWiG
Cholinesterasehemmer,
Abschlussbericht, 2007,
Auszug**

IQWIG – Ginkgo

(Abschlussbericht, 29.09.2008)

- **120 mg/Tag**

- ...zeigte sich bei den Zielgrößen „Aktivitäten des täglichen Lebens“ und „kognitive Fähigkeiten“ eine erhebliche qualitative Heterogenität, die keine Aussage bezüglich eines Nutzens von Ginkgo biloba zulässt. Für die Zielgrößen „begleitende Psychopathologie“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Lebensqualität der betreuenden Angehörigen“ und „Betreuungsaufwand“ fanden sich bei der niedrigen Dosierung nur Daten einer Studie. In dieser zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo.

- **240 mg/Tag**

- Bei Betrachtung der Studien mit einer hohen Dosierung (240 mg) wurde eine Aussage zum Nutzen von Ginkgo biloba möglich, allerdings wird das Ergebnis in allen Fällen von den Studien Napryeyenko 2007 und Schwabe 2008 dominiert. Diese Studien schlossen ein spezielles Patientenkollektiv in einem osteuropäischen Versorgungskontext ein. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieses Berichts muss diese Tatsache berücksichtigt werden.

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen

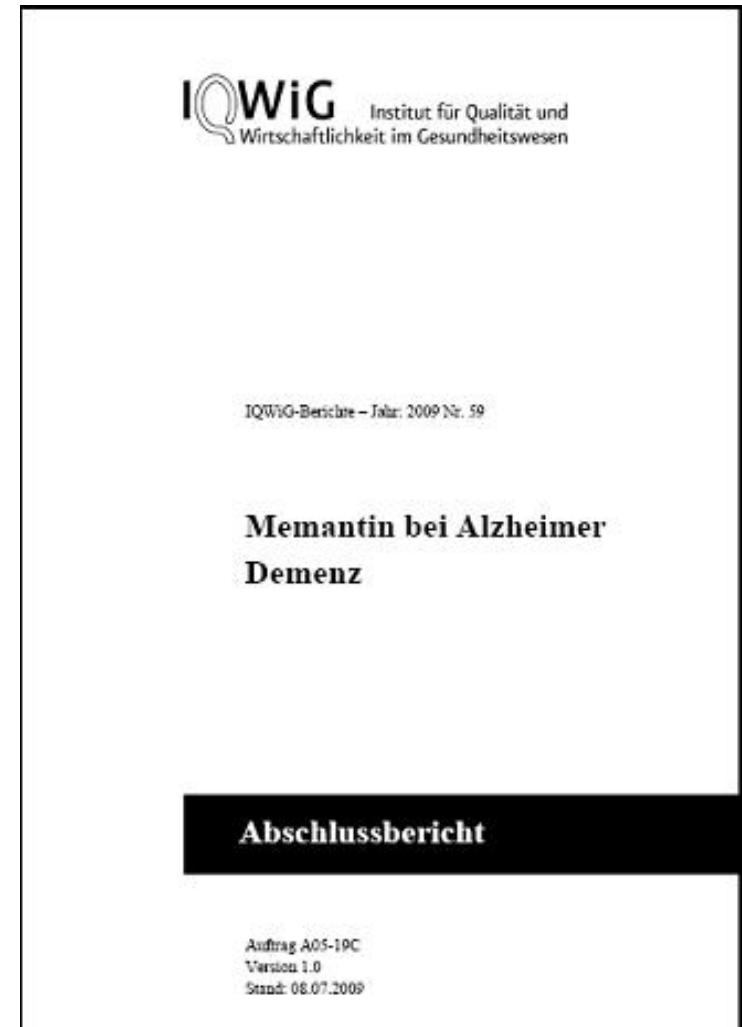
Therapieziel	Memantin vs. Placebo bei moderater bis schwerer AD	Memantin vs. Placebo als Donepezil-Add-on bei mittelschwerer AD
<u>Diese Bewertung steht unter Vorbehalt, da ein Großteil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte.</u>		
Patientenrelevante Zielgrößen		
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	↑ ^a	(↑)
kognitive Leistungsfähigkeit	↓↑	(⇔)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten	Keine Daten
begleitende psychopathologische Symptome	⇔	(↑)
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	Daten erhoben, nicht vorliegend	Daten erhoben, nicht vorliegend
Mortalität	(⇔)	(⇔)
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	⇔	(⇔)

IQWiG –
Meman-
tine
Vorbe-
richt,
2008

IQWiG, Abschlussbericht zu Memantine bei Alzheimer Demenz

- **keinen Beleg** für einen **Nutzen** der Memantin-Therapie bei Patienten mit Alzheimer Demenz. Dies gilt für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer Demenz gleichermaßen.
- Auch für die Behandlung als **Monotherapie** **sowie in Kombination** mit anderen Antidementiva gibt es jeweils keinen Beleg für einen Nutzen.
- In den Bereichen Aktivitäten des täglichen Lebens und kognitive Leistungsfähigkeit zeigten sich zwar **Effekte** der Memantin-Therapie. Aufgrund der geringen Ausprägung dieser Effekte ist deren Relevanz jedoch fraglich, so dass sich ein Nutzen der Memantinbehandlung daraus **nicht** ableiten ließ.

Stand: 08.07.2009, zirka 10.09.2009 veröffentlicht



Wie kann man „Nutzen“ beurteilen?

Quelle: Folder
„Ebixa“

1. Statistische Signifikanz (Wirksamkeit)



2. Klinische Relevanz (Nutzen)



Responderanalyse(n)

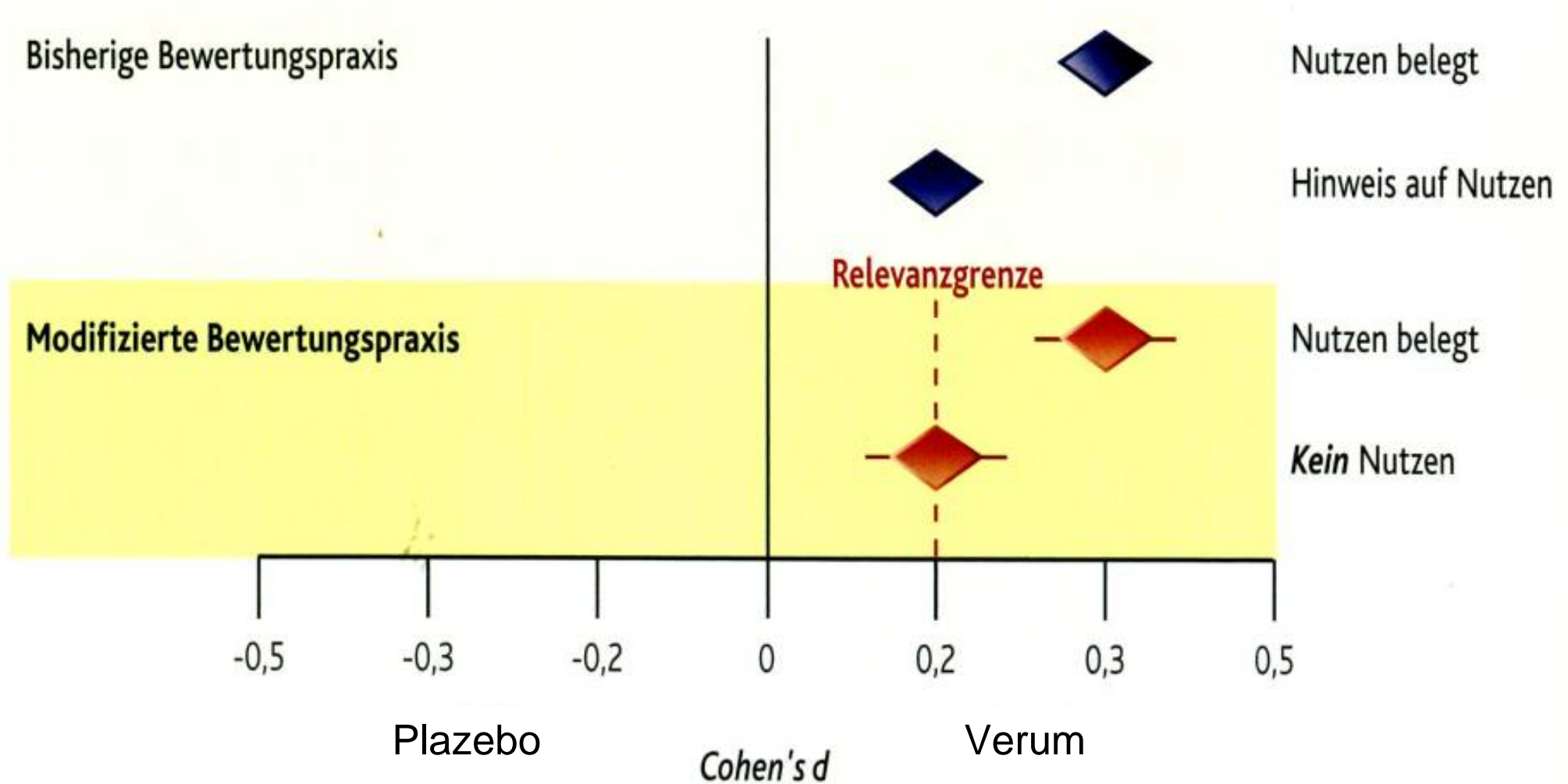


Cohen's *d*

Definition	Ansprechen auf Therapie	Effektgröße einer Therapie
Dimension	<i>klinisches</i> Maß (% Patienten)	<i>mathematisches</i> Maß (keine)
Indikationsspezifität	ja	nein
Akzeptanz	ja	[ja]
Relevanzschwelle	stat. Signifikanz	empirischer Wert

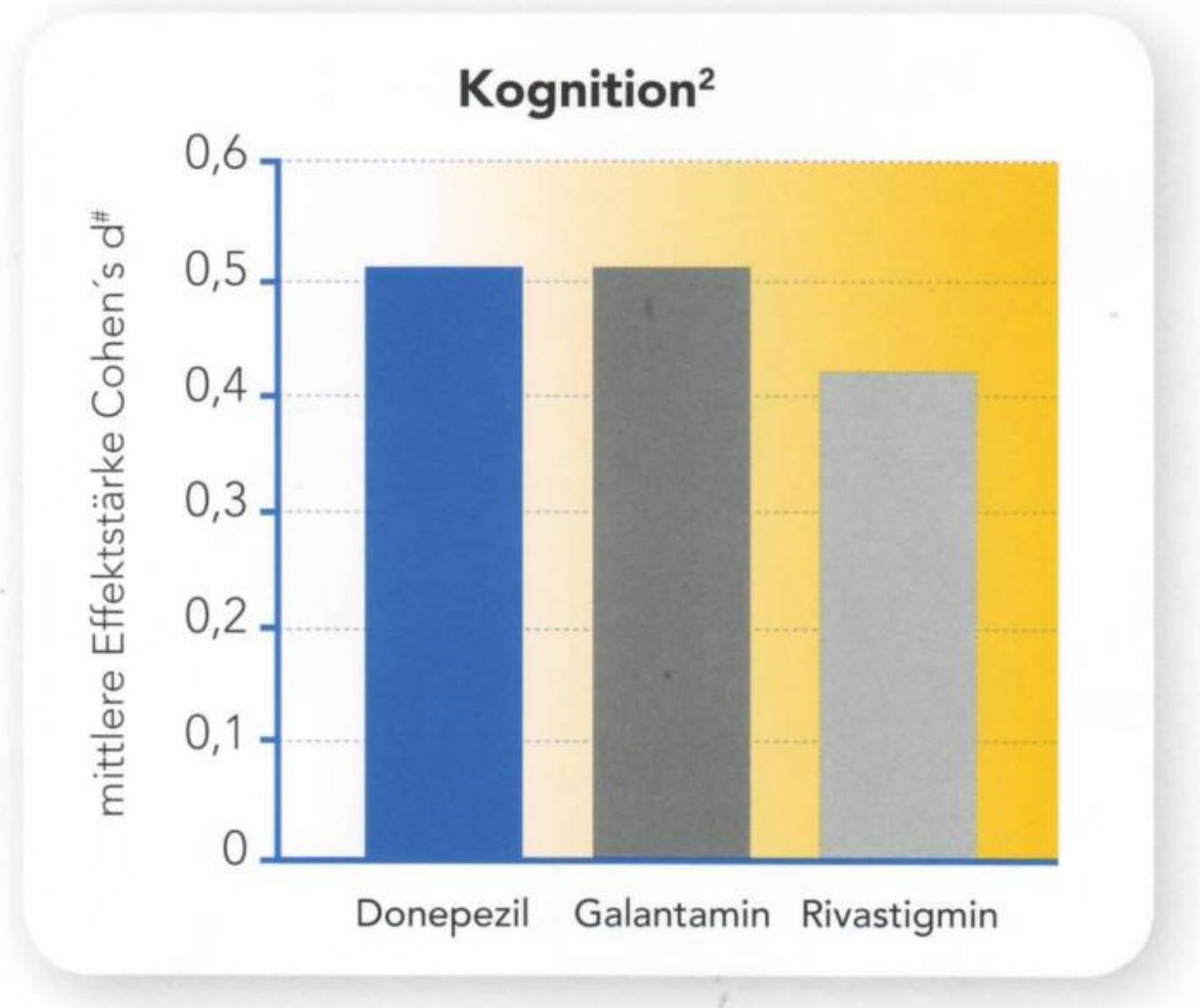
Quelle: Folder „Ebixa“

Cohen's d



Effektstärken von 0,2: gering, 0,5: mittel und 0,8: groß (Cohen, 1988)

Cohen's d bei ChEI (Kognition)



DGN – Stellungnahme zu Memantin (www.dgn.org, 30.10.2009)

Stellungnahme
30.10.2009



Stellungnahme der der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

zum Abschlussbericht A05-19C „Memantin bei Alzheimer Demenz“ des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen

- Obwohl die „numbers needed to treat“ für Memantine (NNT = 3-10) und Acetylcholinesterase-Inhibitoren (NNT = 3-7) für die Erreichung globaler Endpunkte deutlich geringer sind als die bei Antihypertensiva (NNT = 15-83) und Thrombozyten-Aggregationsinhibitoren (NNT = 25 – 83), könnten Antidementiva dann nicht mehr verschrieben werden.

offener Brief des Kompetenznetz Demenzen an den G-BA (mod.)



- Cohen's d nur bei Memantine-Bewertung
- Grenze willkürlich
- Effektstärke aber bei schwerer Demenz erwartungsgemäß geringer
- keine zugelassene Medikation für moderate bis schwere Demenz
- ...

Nicht-Medikamentöse Maßnahmen

Abschlussbericht IQWiG – sehr verkürzt

- für einzelne nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien der Alzheimer Demenz - Hinweise auf einen Nutzen, aber auch auf einen Schaden. **Der langfristige Nutzen der untersuchten Behandlungsstrategien ist insgesamt nicht belegt.**
- **Angehörigentraining** - **Hinweise** dafür, dass durch das Angehörigentraining die Unterbringung der Patienten in einem Pflegeheim hinausgezögert wird.
- **kognitiven Übungsverfahren** - **Hinweise** für einen Nutzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit, eher leicht erkrankte Patientenpopulation, die eine Basismedikation mit Antidementiva erhielt.
- **psychosozialen Aktivierung** - keine Hinweise für einen Nutzen auf patientenrelevante Zielgrößen, Hinweise für einen positiven Effekt auf die Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen und den Betreuungsaufwand.
- **körperliche Aktivierung** - entweder keine (interpretierbaren) Daten zu patientenrelevanten Zielgrößen oder sie liefern keinen Hinweis auf einen Nutzen.
- **emotionsorientierte Verfahren** und / oder für patientenrelevante Zielgrößen liegen entweder keine (interpretierbaren) Daten vor oder sie liefern keinen Hinweis oder Beleg.
- **zusätzliche randomisierte Studien angemessener Qualität wünschenswert**

Medikamentöse Differentialtherapie nach **Ätiologie** der dementiellen Erkrankung

- **sekundäre Formen** - kausal
- **vaskuläre Demenzen** - Risikofaktoren
- ASS (vask. Ereign.)
- **neurodegenerative Demenzen**
 - **Alzheimer-Demenz (AD)**
 - **leicht bis mittelschwer** - alle ChEI
 - **moderat bis schwer** - Memantine
 - Parkinson-Demenz-Komplex - Rivastigmin (ab 09.03.2006)
 - Lewy-body-Demenz (LBD) - ChEI
 - frontotemporale Demenz (FTD) - SSRI, Neuroleptika, sympt.
- **Mischformen (ca. 8%)** - evtl. ChEI?

