

Demenz – Bewertung der medizinischen Therapieoptionen

Forum für Geriatrie Bad Hofgastein 2008

04. März 2008

Manfred Gogol

Klinik für Geriatrie Coppenbrügge

Cochrane Database 1

- **AChE** effektiv für leichte bis mittelschwere Formen der AD (→ Kognition)
- 29 % Studienabbrecher vs. 18 % bei Placebo
- Untersuchungsdauer 6 Monate
- Keine Unterschiede zwischen den Substanzen

Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 2

Donepezil

- 15 Studien in Metaanalyse eingeschlossen (von 24)
- 3-6-12 Monate / alle Schweregrade
- NW häufig → Studienabbruch nach 12 Wochen
- Tgl. 10 mg nur gering besser als 5 mg
- NW mit 10 mg tgl. höher
- Kosteneffektivität spricht für 5 mg

- Nutzen im wesentl. → Kognition

Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 3

Galantamin

- Effektiv bei leichter bis mittelschwererer AD
- 10 Studien
- Untersucht bis 6 Monate
- Dosierungen 16 mg und 24 mg / Tag
- Dosierung 8 mg ineffektiv

- Nutzen im wesentl. → Kognition

Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 4

Rivastigmin

- 7 Studien
- Laufzeit 6 Monate
- 6-12 mg tgl.

- Nutzen im wesentl. → Kognition

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 5

Memantine

- Geringer, aber klinisch messbarer Effekt auf Kognition und ADL (2 v. 3 Studien mit mittel- bis schwerer AD)
- Geringer Effekt auf Kognition (3 unpublizierte Studien mit leichter bis mittelschwerer AD)
- Geringer Effekt auf Kognition + Verhalten (2 Studien)
- Generell geringeres Auftreten von Agitation, aber fraglicher Effekt bei Vorliegen von Agitation
- Generell geringe NW-Rate

McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 6

Vaskuläre Demenz

Rivastigmin: keine ausreichenden Daten

Galantamin: widersprüchliche Ergebnisse (2 Studien)

Donepezil: positive Effekte, generell 10 mg besser als 5 mg tgl. (2 Studien)

Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment.

Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment.

Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 7

Lewy body Demenz

1 Studie mit Rivastigmin bei 120 Patienten über 20 Wochen: keine signifikanten Unterschiede

Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Database 8

Parkinson Demenz

1 Studie mit 540 Teilnehmern

Rivastigmin 3-12 mg tgl.

Kognition + ADL signifikant gebessert

Aber: Drop out-Rate wegen NW hoch

Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia.. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 3

Cochrane Zusammenfassung

- **AChE** effektiv für leichte bis mittelschwere Formen der AD (→ Kognition)
- **AChE** mit relevanten Einschränkungen / NW
- **Memantine**: Geringer, aber klinisch messbarer Effekt auf Kognition und ADL
- **Vaskuläre Demenz**: Insgesamt widersprüchl. Ergebnisse – 10 mg Donepezil mit Vorteilen
- **LBD**: kein Effekt
- **Parkinson-Demenz**: Rivastigmin +, aber erhebliche NW

NICE 1

NICE 2006/024
Issued: 26 May 2006



*National Institute for
Health and Clinical Excellence*

Mid City Place
71 High Holborn
London
WC1V 6NA

Tel: 020 7067 5800
Fax: 020 7067 5801
nice@nice.org.uk

www.nice.org.uk

PRESS RELEASE

**Update on NICE guidance on the use of drugs to treat
Alzheimer's disease**

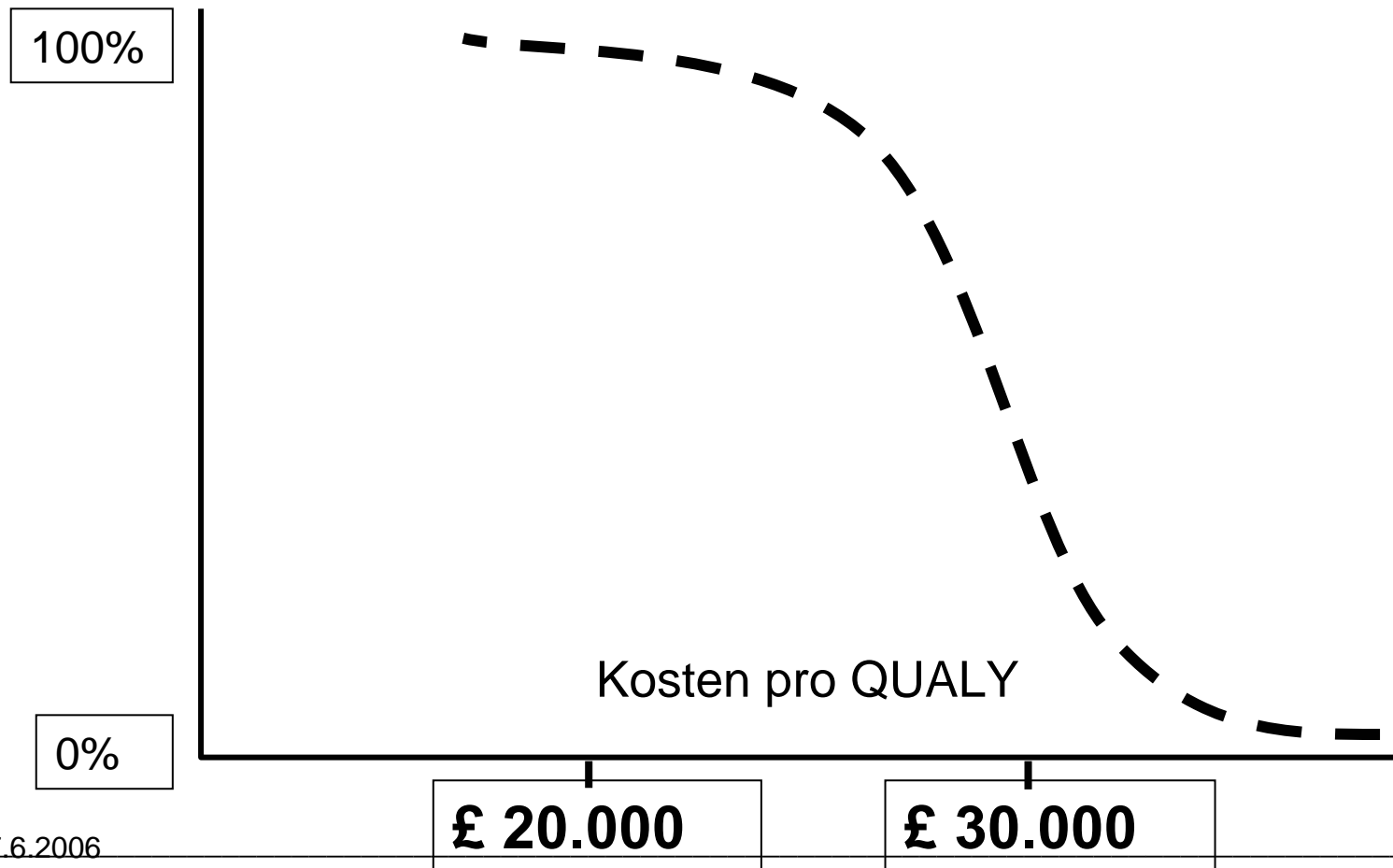
NICE 2

The Appraisal Committee is recommending that donepezil, galantamine and rivastigmine should be considered as options in the treatment of people with Alzheimer's disease of moderate severity only (that is, those with a mini mental state examination [MMSE] score of between 10 and 20 points). Memantine is not recommended as a treatment option for people with moderately-severe to severe Alzheimer's disease except as part of clinical studies.

<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.inprogress.dementia>

NICE: Erstattungsfähigkeit im englischen Gesundheitssystem (NHS)

Wahrscheinlichkeit der Erstattung



The Alzheimer's Society, drug firms, and public trust

PERSONAL VIEW **Iain Chalmers**

For about five years before he died, my father had Alzheimer's disease. When it was first diagnosed we asked him how he wished his condition to be described when other people asked us about his health. He chose "bewildered"; and, indeed, bewilderment characterised his slow decline over the next five years. By far the most important part of his care was the loving support he received from a carer, who helped our family to cope.

We briefly considered the possibility of drug treatment at one point. The particular drug that we looked at caused diarrhoea in some patients, and that was not going to be welcome in someone who was already incontinent of urine and faeces. But the main problem was that we couldn't interpret



Challenging NICE: Neil Hunt, Alzheimer's Society chief executive (centre), outside the High Court

decision making, can simply guess at vital data. This is simply unacceptable . . . To retain its authority as a public body it must command the confidence of the public. The result of this case must call into question whether NICE has lost that confidence."

But how might the Alzheimer's Society's close alliance with drug manufacturers erode its own authority as a charity subsidised by the public— which thus also needs to retain the public's confidence? The society could take the following steps to restore my respect for and confidence in it.

Firstly, it should declare clearly on its website the sources and amounts of support it receives for its work.

Secondly, having challenged NICE's judgments about the most effective use of NHS resources for the care of people with

BMJ 2007;335:400

Cholinesterase-Hemmer 1

IQWiG-Bewertung 07.02.2007



IQWiG-Berichte · Jahr: 2007 Nr. 17

Cholinesterasehemmer bei
Alzheimer Demenz

Abschlussbericht

Auftrag A05-19A
Version 1.0
Stand: 07.02.2007

http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf

Cholinesterase-Hemmer 2

IQWiG-Bewertung 07.02.2007

Substanz	Anzahl Studien	Randomisierte Patienten	
Donepezil	12	5 mg	561
		(5-) 10 mg	347
		10 mg	821
		Placebo	1276
		Σ	3005
Galantamin	6	8 mg	140
		16 mg	279
		16-24 mg	711
		24 mg	893
		Placebo	1201
		Σ	3224
Rivastigmin	4	1-4 mg	476
		2-12 mg	456
		6-12 mg	564
		Placebo	720
		Σ	2216
Direkte Vergleichsstudien			
Galantamin vs. Donepezil	1		188
Rivastigmin vs. Donepezil	3		1149
Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin	1		101
Σ	27		9883

Cholinesterase-Hemmer 3

IQWiG-Bewertung 07.02.2007

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	↓↓	↓↓	↓↓

Cholinesterase-Hemmer 4

IOWiG-Bewertung 07.02.2007

Angehörigenrelevante Therapieziele

Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	↔	↑	keine bzw. unsichere Daten
Betreuungsaufwand	↔	↑	keine Daten

Ergänzende Information

Klinisches Krankheitsstadium	↑↑	↑↑	↑↑
------------------------------	----	----	----

Dosis-Wirkungs-Beziehung

geringere Effektivität (Kognition) und weniger Nebenwirkungen für niedrige (5 mg) bzw. flexible Dosierung	kein günstiger Effekt und nicht konsistent mehr Nebenwirkungen bei 8 mg, sonst keine Unterschiede	unsicherer Effekt bei 1–4 mg
--	--	---------------------------------

Erläuterung:

- ↑↑, ↓↓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt.
- ↑, ↓ = Hinweis für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt
- ↔ = kein Hinweis auf Unterschied
- () = wenig Daten vorhanden

Cholinesterase-Hemmer 5

IQWiG-Bewertung 07.02.2007

Therapieziel	DON vs. GAL	DON vs. RIV	GAL vs. RIV
Patientenrelevante Therapieziele			
Aktivitäten des täglichen Lebens	(⇔)	(↓) ^a	keine Daten
Psychopathologische Symptome	(⇔)	⇔	(⇔)
Kognitive Leistungsfähigkeit	(⇔)	⇔	keine Daten
Krankheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine bzw. unsichere Daten	keine Daten	keine Daten
Mortalität	(⇔)	⇔	keine Daten
Unerwünschte Ereignisse	(⇔)	↑↑	(⇔)

Cholinesterase-Hemmer 6

IQWiG-Bewertung 07.02.2007

Angehörigenrelevante Therapieziele

Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	keine Daten	keine Daten	keine Daten
---	-------------	-------------	-------------

Betreuungsaufwand	keine Daten	keine Daten	keine Daten
-------------------	-------------	-------------	-------------

Ergänzende Information

Klinisches Krankheitsstadium	keine Daten	keine Daten	keine Daten
------------------------------	-------------	-------------	-------------

Anmerkungen	in größerer Studie evtl. ungünstigere Dosierung für DON	evtl. ungünstigere Dosierung für DON	
--------------------	---	---	--

Erläuterung:

↑↑, ↓↓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt für DON vs. RIV
 ↑, ↓ = Hinweis für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt für DON vs. RIV
 ⇔ = kein Hinweis auf Unterschied
 () = wenig Daten vorhanden
 DON = Donepezil, GAL = Galantamin, RIV = Rivastigmin
 a: Ergebnisse durch hohe Abbruchraten belastet

Ginkgo biloba 1

Vorläuf. Bewertung 2.0 IQWiG 19.02.2008

Therapieziel	Ginkgohaltiges Präparat
Patientenrelevante Therapieziele	
Aktivitäten des täglichen Lebens	↓↑ +
Psychopathologische Symptome	
• Allgemeine Symptome (NPI)	↓↑ =
• Depression	↓↑ +
Kognitive Leistungsfähigkeit	↓↑ =
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	(⇔)
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	Keine Daten
Mortalität	(⇔)
Unerwünschte Ereignisse	⇔

Ginkgo biloba 2

Vorläuf. Bewertung 2.0 IQWiG 19.02.2008

Angehörigenrelevante Therapieziele	
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	
• Lebensqualität (EQ-VAS)	(⇔)
• Emotionaler Stress (NPI-D)	↓↑ =
Betreuungsaufwand	(⇔)
Ergänzende Information	
Klinischer Gesamteindruck	↑ ^(a)
↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt ⇔ = kein Hinweis auf Unterschied () = wenig Daten vorhanden ↓↑ + = Heterogenität, aber Tendenz zugunsten von Ginkgo biloba ↓↑ = Heterogenität, keine Tendenz zugunsten von Ginkgo biloba oder Placebo UE: unerwünschte Ereignisse a: Es liegt eine quantitative Heterogenität vor, die Stärke des Effekts variiert sehr stark zwischen den Studien.	

http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Vorbericht_V_2_0_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf / Download 29.02.2008

Cochrane Database 9

Ginkgo biloba

3 Studien mit relativ kleiner Teilnehmerzahl

Daten inkonsistent bez. positiver bzw. fehlender Effekte

NW-Rate sehr niedrig

Cochrane Database 10

Mild cognitive impairment (MCI)

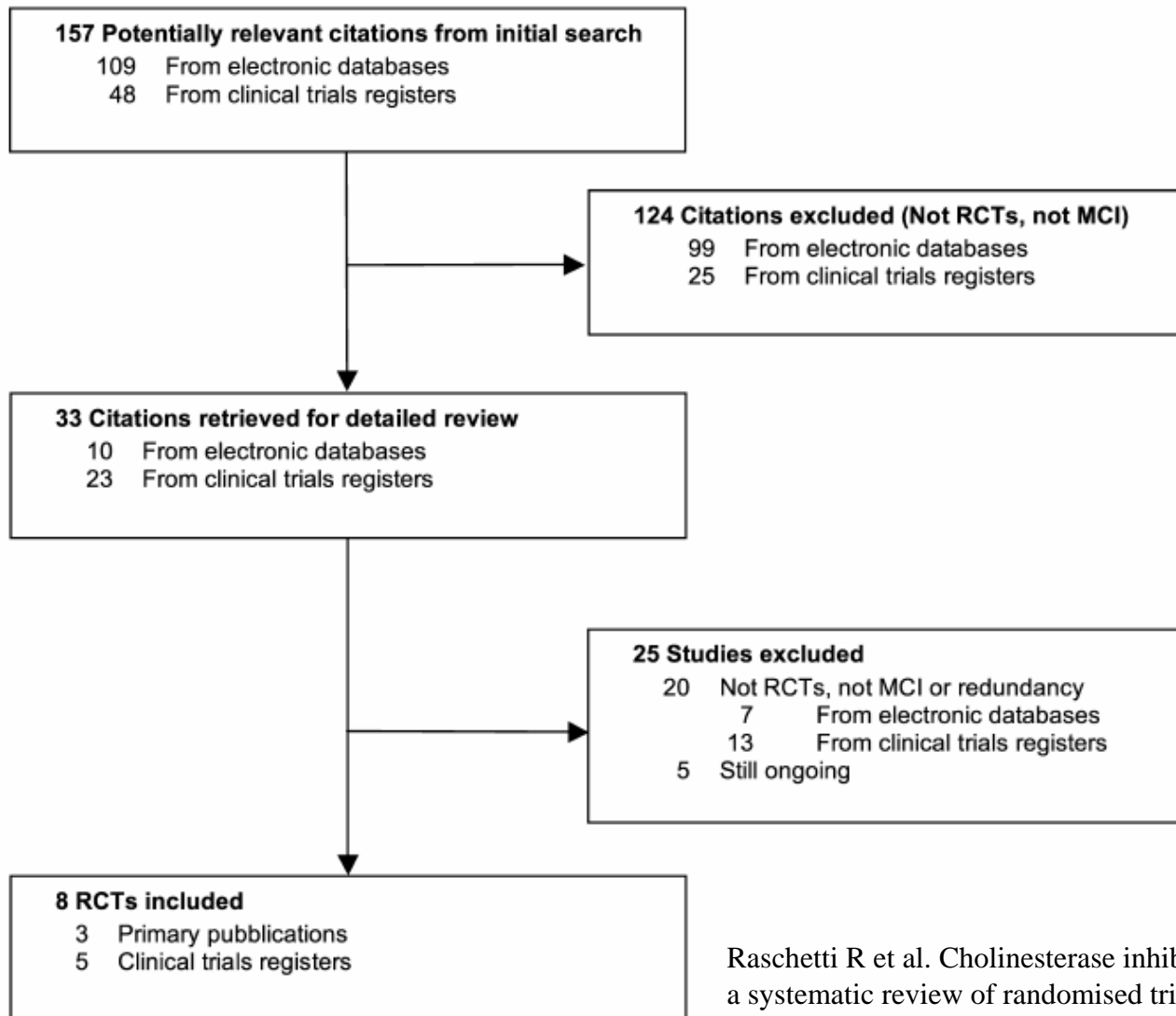
- **Donepezil:** geringe bis inkonsistente Effekte (2 Studien) → keine Therapieempfehlung
- **Galantamin:** 2 Studien ohne positive Effekte, aber erhöhter kardiovasulärer Mortalität

Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment.

Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3

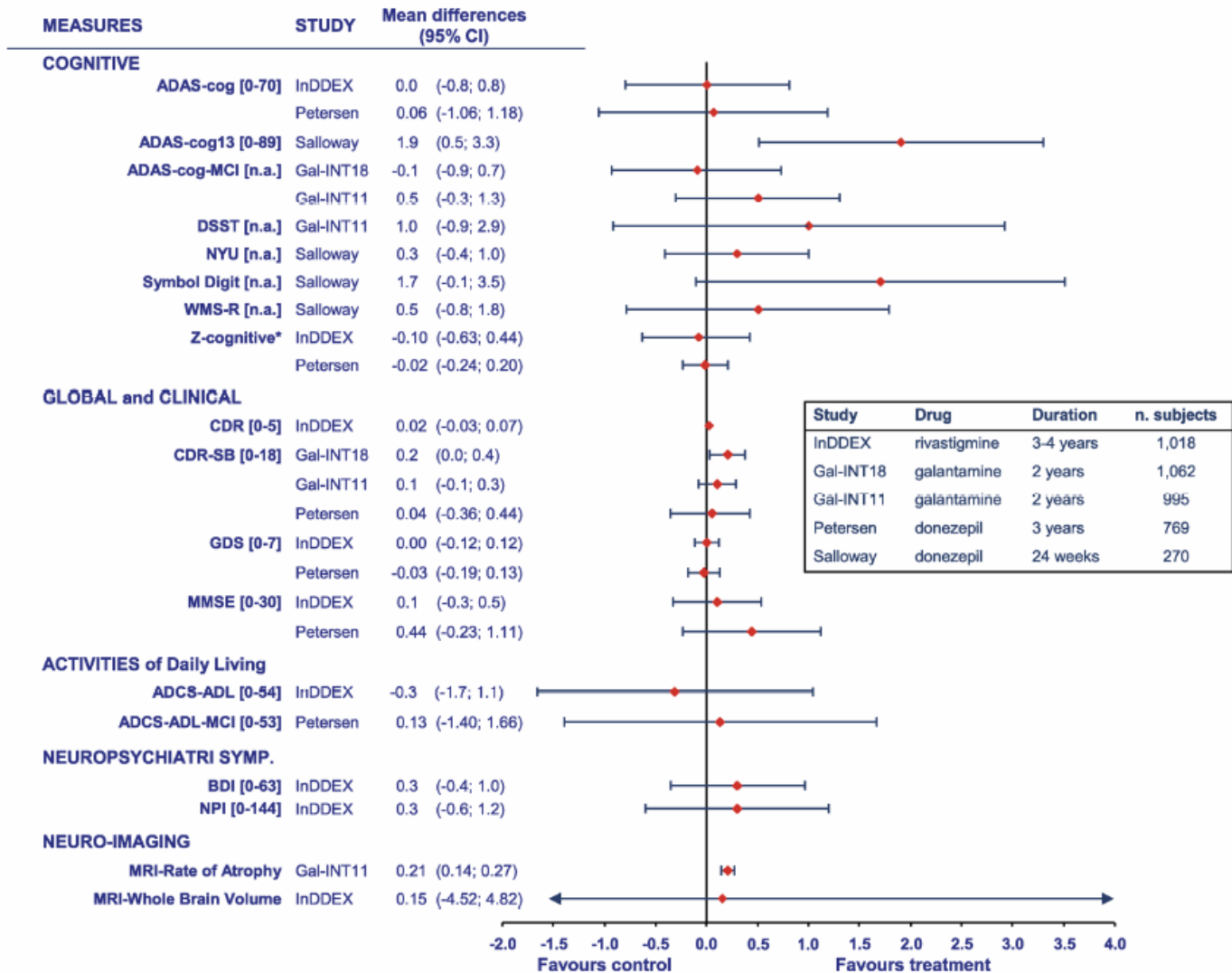
M. Gogel Forum für Geriatrie Bad Hofgastein 04.03.2008

MCI 1



Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in Mild Cognitive Impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007;4(11):e338

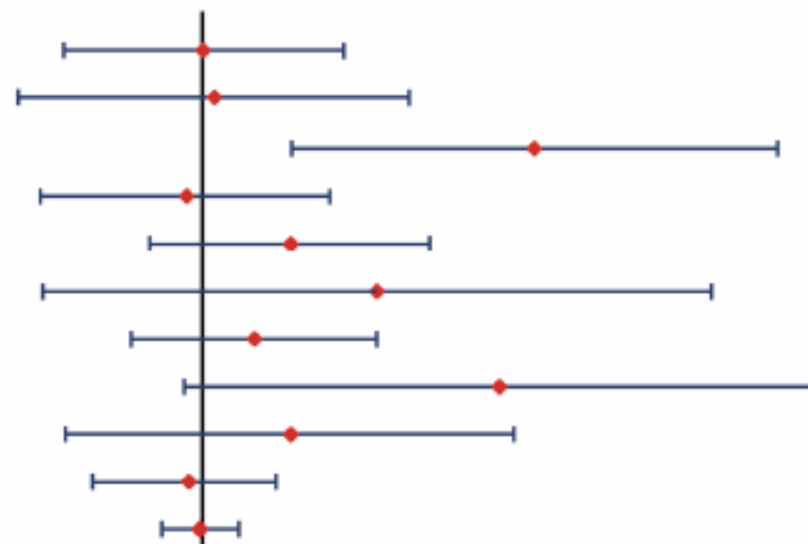
MCI 2



Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in Mild Cognitive Impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007;4(11):e338

MCI 3

MEASURES	STUDY	Mean differences (95% CI)
COGNITIVE		
ADAS-cog [0-70]	InDDEX	0.0 (-0.8; 0.8)
	Petersen	0.06 (-1.06; 1.18)
ADAS-cog13 [0-89]	Salloway	1.9 (0.5; 3.3)
ADAS-cog-MCI [n.a.]	Gal-INT18	-0.1 (-0.9; 0.7)
	Gal-INT11	0.5 (-0.3; 1.3)
DSST [n.a.]	Gal-INT11	1.0 (-0.9; 2.9)
NYU [n.a.]	Salloway	0.3 (-0.4; 1.0)
Symbol Digit [n.a.]	Salloway	1.7 (-0.1; 3.5)
WMS-R [n.a.]	Salloway	0.5 (-0.8; 1.8)
Z-cognitive*	InDDEX	-0.10 (-0.63; 0.44)
	Petersen	-0.02 (-0.24; 0.20)



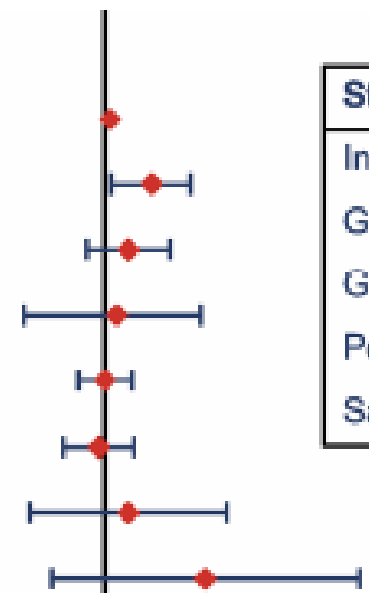
Study	Drug	Duration	n. subjects
InDDEX	rivastigmine	3-4 years	1,018
Gal-INT18	galantamine	2 years	1,062
Gal-INT11	galantamine	2 years	995
Petersen	donepezil	3 years	769
Salloway	donepezil	24 weeks	270

Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in Mild Cognitive Impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007;4(11):e338

MCI 4

GLOBAL and CLINICAL

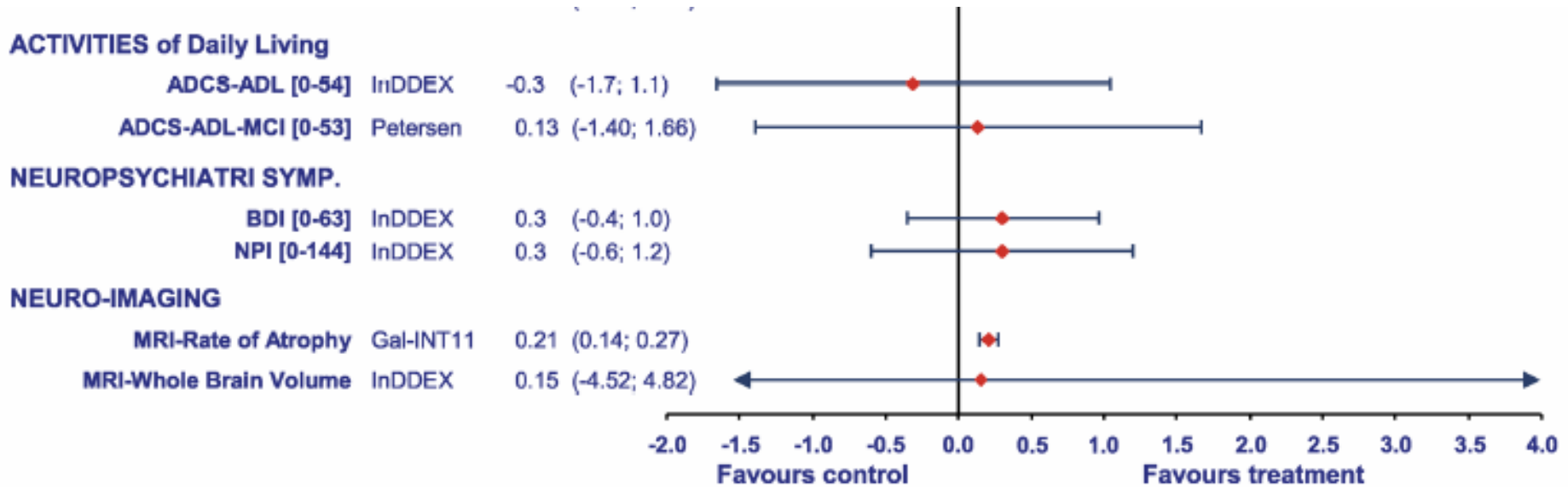
CDR [0-5]	InDDEX	0.02	(-0.03; 0.07)
CDR-SB [0-18]	Gal-INT18	0.2	(0.0; 0.4)
	Gal-INT11	0.1	(-0.1; 0.3)
	Petersen	0.04	(-0.36; 0.44)
GDS [0-7]	InDDEX	0.00	(-0.12; 0.12)
	Petersen	-0.03	(-0.19; 0.13)
MMSE [0-30]	InDDEX	0.1	(-0.3; 0.5)
	Petersen	0.44	(-0.23; 1.11)



Study	Drug	Duration	n. subjects
InDDEX	rivastigmine	3-4 years	1,018
Gal-INT18	galantamine	2 years	1,062
Gal-INT11	galantamine	2 years	995
Petersen	donezepil	3 years	769
Salloway	donezepil	24 weeks	270

Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in Mild Cognitive Impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007;4(11):e338

MCI 5



Study	Drug	Duration	n. subjects
InDDEX	rivastigmine	3-4 years	1,018
Gal-INT18	galantamine	2 years	1,062
Gal-INT11	galantamine	2 years	995
Petersen	donezepil	3 years	769
Salloway	donezepil	24 weeks	270

Raschetti R et al. Cholinesterase inhibitors in Mild Cognitive Impairment: a systematic review of randomised trials. PLoS Med 2007;4(11):e338

IQWiG

Memantine ?

**Nicht-pharmakologische
Interventionen ?**

Zusammenfassung 1

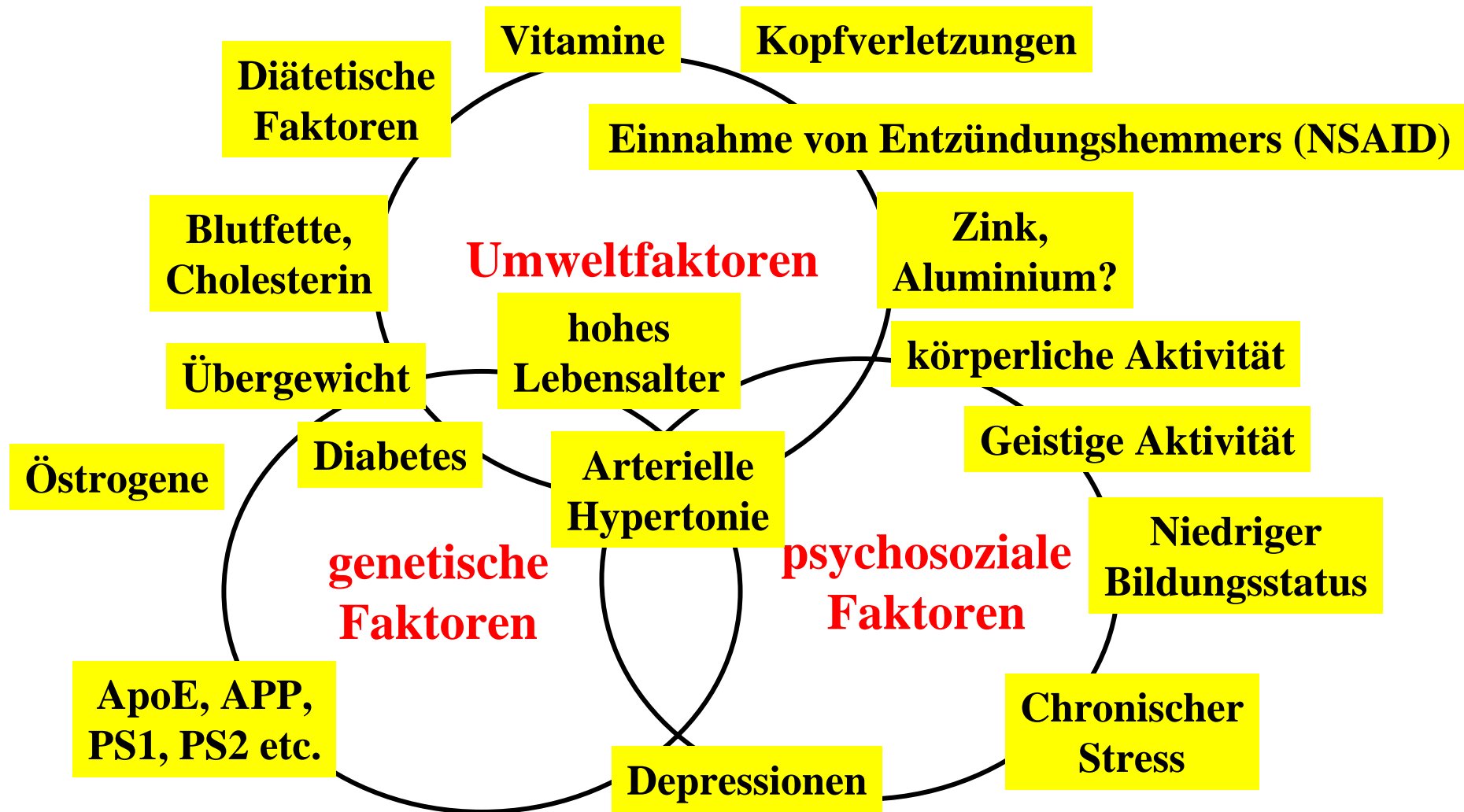
- Cochrane, NICE und IQWiG sehen z.T. erhebliche Einschränkungen in der Datenbasis
- Es gibt wenig Studien mit guter interner Validität
- Es gibt KEINE Studien mit guter externer Validität
- Klinische und Versorgungsforschung bleiben weiter eine dringende Fragenstellung
- AChe-Hemmer können eine Behandlungsoption darstellen
- Gingko biloba kann eine Behandlungsoption darstellen

Zusammenfassung 2

- Die Datenlage ermöglicht eine Behandlung der frühen und mittleren Studien, aber
- sie ist nicht zwingend handlungsgebietend
- Andere Präparate sind nicht ausreichend bewertet - einschließlich Kombinationen
- Aufgrund z.T. erheblicher Interessenskonflikte sind unabhängige Studien dringend gefordert
- Aufgrund des multisyndromalen klinischen Bildes der Demenz müssen ggf. verwertbare Surrogatparameter definiert / konsentiert werden

Ätiologie der Alzheimer-Demenz

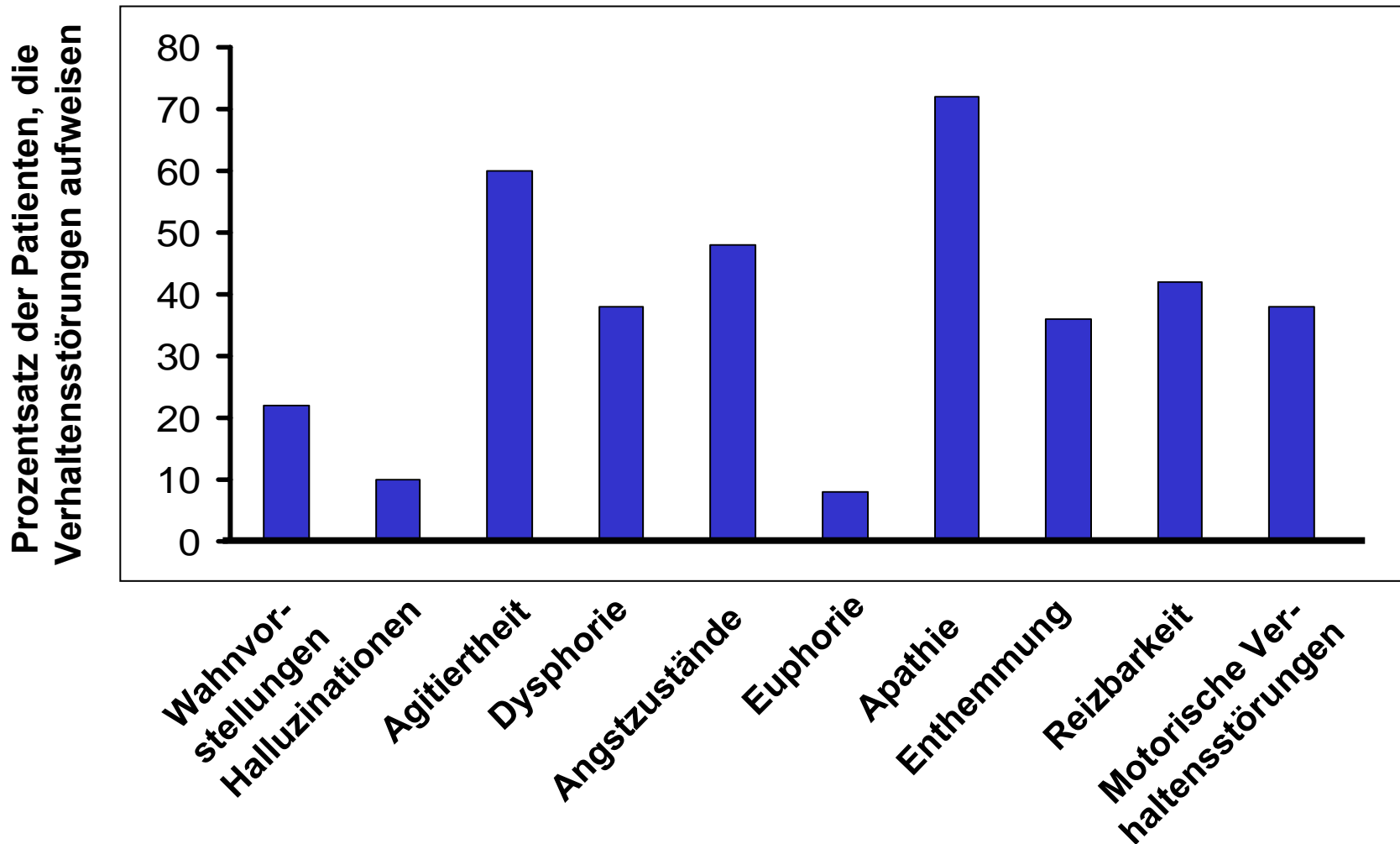
Einfluss-/Risikofaktoren laut epidemiologischen Studien



Symptome der Demenz

- Gedächtnisstörung
 - *Langsam einsetzend, kontinuierlich fortschreitend*
- Stimmungsschwankungen
- Verhaltensstörungen
- Lernstörung
- Aphasie, Apraxie, Orientierungsstörung
- Verlust der Urteilsfähigkeit
- Verlust ADL-Funktionen
- Halluzinationen, Aggressionen
- körperl. Aktivität ↑↓,
- gestörter Tag-Nacht-Rhythmus

Häufigkeit von Verhaltensstörungen bei AD



Geschätzte Kosten für das US-Gesundheitswesen

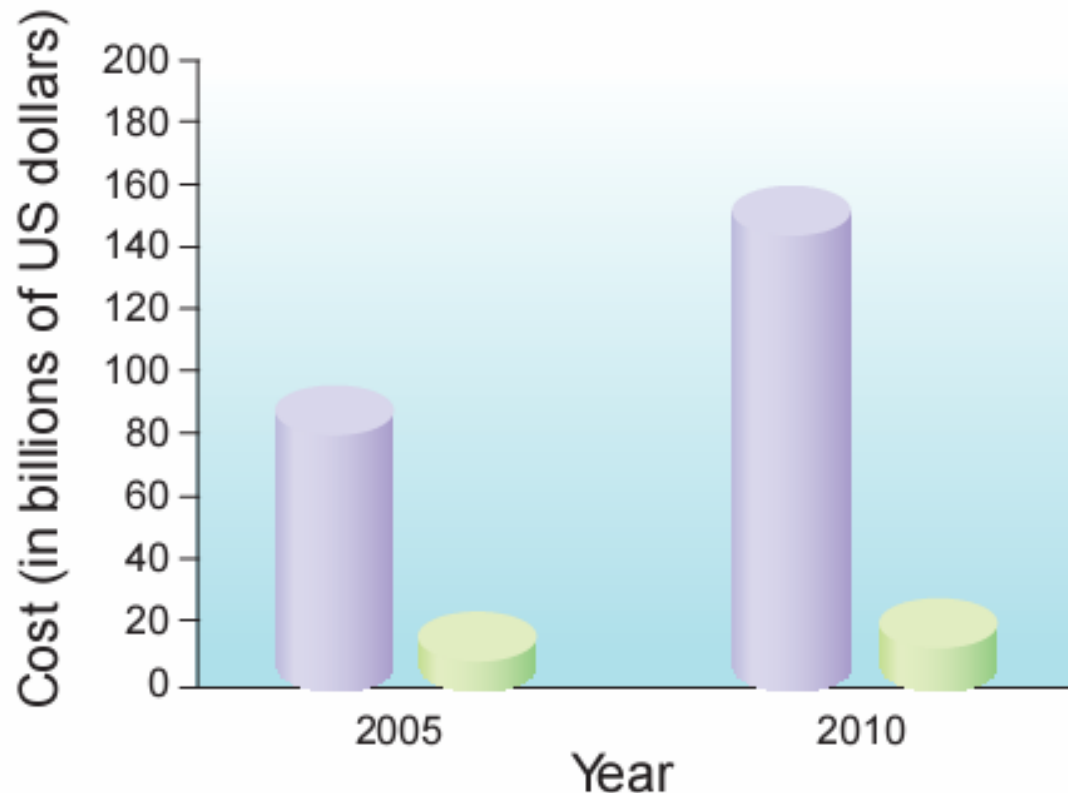
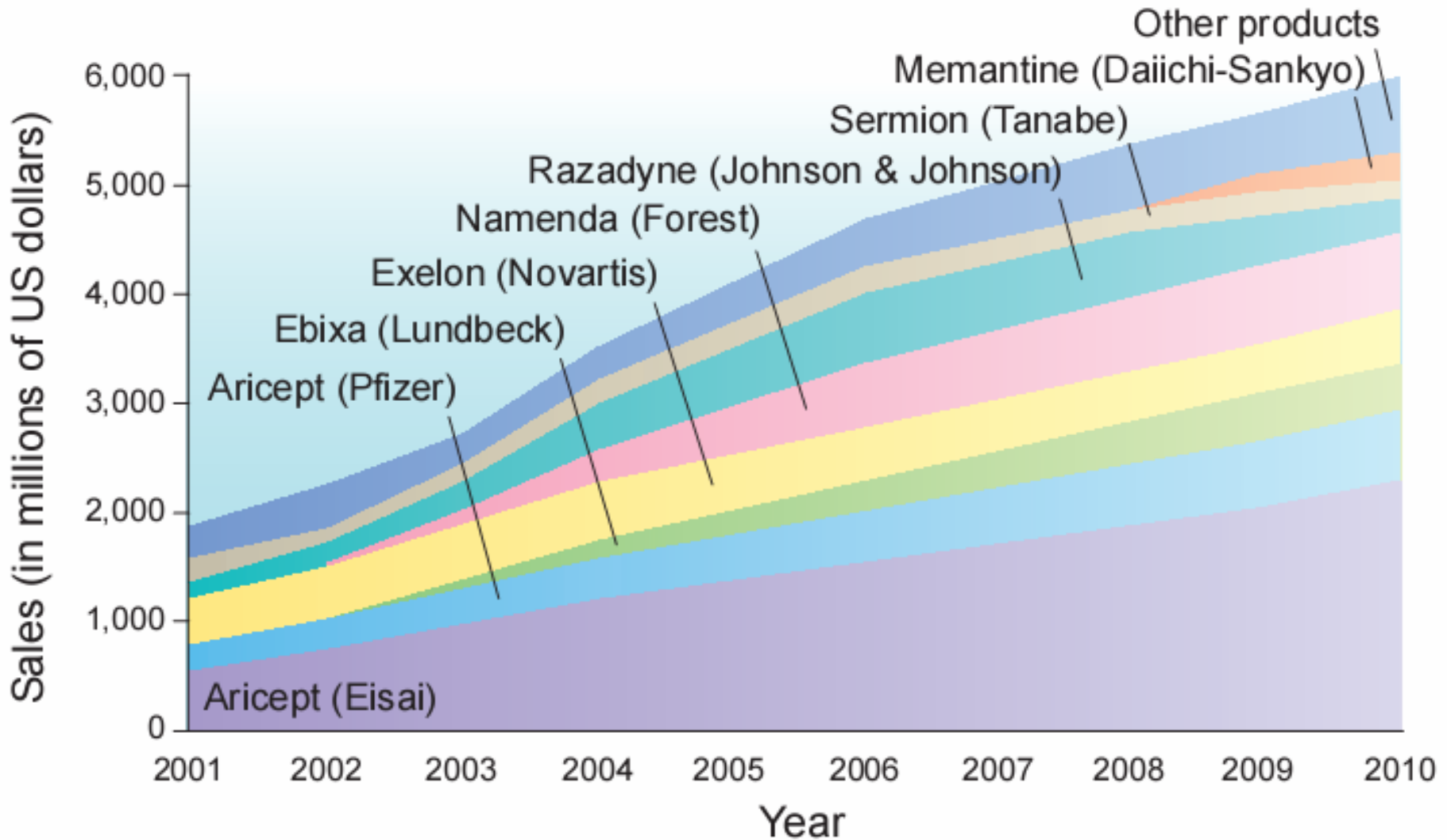


Figure 2 Actual and estimated financial costs of Alzheimer disease in the US⁶. Purple bars, Medicare costs; yellow bars, Medicaid costs.

Mount C, Downton C. Alzheimer disease: progress or profit. *Nature Med* 2006;12(7):780-4

Antidementiva-Markt



Mount C, Downton C. Alzheimer disease: progress or profit. Nature Med 2006;12(7):780-4