

Sind Cholinesterasehemmer wirklich indiskutabel wirksam?

Leserbrief zu: Monsch AU, Hermelink M, Kressig RW, Fisch H-P, Grob D, Hiltbrunner B, Martensson B, Rüegger-Frey B, von Gunten A. Konsensus zur Diagnostik und Betreuung von Demenzkranken in der Schweiz.¹

Nachdem Prof. Andreas Monsch, Leiter der Memory Clinic in Basel, unlängst vor therapeutischem Nihilismus gewarnt und die Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer (ChE-H) als indiskutabel dargestellt hatte, wurde ich über «uptodate» (www.uptodate.com) sehr viel vorsichtiger informiert. Die Aussagen dieser «Practice issues» relativieren zum Teil auch die Empfehlungen im Konsens. Ich zitiere hier aus dem Englischen:

Ausmass des therapeutischen Erfolgs

Der durchschnittliche Erfolg von ChE-H bei Patienten mit Demenz besteht in einer kleinen Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und Alltagsverrichtungen. Ob diese Medikamente die Langzeitprognose verbessern, die Einweisung in ein Pflegeheim verzögern oder die Erhaltung der Selbständigkeit fördern, bleibt unklar. Die Evidenz ist konfliktreich.

In einer Metaanalyse von 29 placebokontrollierten Studien, die bis Dezember 2001 durchgeführt worden waren, konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von ChE-H darin besteht, die Progression einer typischen Alzheimererkrankung um rund zwei Monate/Jahr zu verzögern. In einer anderen Metaanalyse wurde gezeigt, dass zwölf Patienten behandelt werden müssten, damit bei einem Patienten eine minimale Verbesserung oder mehr erreicht werden kann. Zwölf Patienten zu behandeln, bedeutet auch immer, einen Patienten mit behandlungsbedingten Nebenwirkungen (Magen-Darm) zu haben. Die AD2000-Studie, die einzige nicht von der Pharmaindustrie gesponserte Studie über ChE-H, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Donepezil und Placebo, wenn man 1) die Notwendigkeit einer Einweisung in ein Pflegeheim und 2) die Zunahme der Behinderung bei Donepezil versus Placebo vergleicht. Zusätzliche Evidenz legt nahe, dass die Reaktion auf ChE-H sehr variabel sein könnte: Bei 30–50% der Patienten zeigen ChE-H keine Wirkung, während bei einer kleineren Gruppe (bis zu 20%) eine mehr als durchschnittliche Wirkung eintreten könnte.

Dauer der Behandlung

Da ChE-H eine symptomatische und nicht krankheitsverändernde Behandlung darstellen, geben wir die ChE-H während meist acht Wochen und besprechen dann die Wirkung mit dem Patienten und seiner Familie.

Die Behandlung wird fortgesetzt, wenn eine Verbesserung entweder «on bedside testing» oder von der Familie festgestellt wird. Wenn keine Verbesserung festgestellt wird, beenden wir die Therapie. Der MMS ist nicht spezifisch genug für diese Entscheidung: Wir benutzen eine Kombination von Benennen, Erinnern von vier Wörtern nach 30 Sekunden und nach 5 Minuten, semantische Flüssigkeit (z.B. so viele Tiere wie möglich in einer Minute nennen lassen). Manchmal verschlechtert sich der Zustand des Patienten nach Therapiebeendigung. Es ist nicht sicher, ob dies ein Zeichen dafür ist, dass sie von der Therapie profitierten. Wir beginnen aber erneut mit der Therapie, wenn die klinische Verschlechterung mit dem Absetzen der Medikamente in engem zeitlichem Zusammenhang steht.

Was ich mit diesen Auszügen zeigen wollte, ist, dass es offensichtlich verschiedene Meinungen darüber gibt, ob eine frühzeitige Demenzdiagnose und medikamentöse Therapie die Langzeitprognose beeinflussen, und dass die Einschätzungen der Wirksamkeit variieren. Ich glaube nicht, dass es um therapeutischen Nihilismus geht, sondern darum, welche Therapien bei begrenzten Ressourcen mehr gefördert werden sollten: Gedächtnistrainingsgruppen, J.-Dalcroze-Gruppen, Unterstützung der Angehörigen usw. – oder medikamentöse Therapien?

Zwischen dem Kostenspardruck der Krankenkassen und den Interessen der pharmazeutischen Industrie – wem soll ich glauben? Am ehesten dem, was ich und andere Hausärzte täglich sehen: ChE-H wirken manchmal, ein bisschen, manchmal gar nicht; und einigen Patienten wird es übel. Entscheidend sind die Umgebung der Patienten, ihre Unterstützung durch Angehörige und deren Entlastung durch zeitlich angepasste externe Betreuung (z.B. Mittagstische, Tagesspitäler). Medikamentöse Therapien sind erst dann wirklich überzeugend, wenn sie spezifisch sind, d.h. die Genese oder die Auswirkung der Demenz beeinflussen (z.B. Antikörper gegen Amyloidplaques, wenn diese nicht mehr tödlich sind).

Korrespondenz:
Dr. Sylvia Peters
Näfelserstr.12
CH-4055 Basel
sylvia.peters@bluemail.ch

Sylvia Peters Cuénod

¹ Schweiz Med Forum. 2008;8(8):144–9.

Replik

Gemäss einer sehr sorgfältig durchgeführten Untersuchung der Schweizerischen Alzheimervereinigung sind in der Schweiz zwei Drittel der rund 100 000 Demenzpatienten nicht diagnostiziert, 75% erhalten keine medikamentöse und 80% keine nichtmedikamentöse Therapie. Ich glaube, dass hier zu Recht von einem therapeutischen Nihilismus gesprochen werden muss. Allerdings steht diese Aussage nicht im Konsensuspapier, auf welches hier Bezug genommen wird, sondern wurde von uns tatsächlich anlässlich einer – nicht Pharma-unterstützten (!) – Fortbildung für Hausärzte in Basel gemacht.

Im «Konsensus zur Diagnostik und Betreuung von Demenzkranken in der Schweiz», der gemeinsam von 50 Schweizer Experten verfasst wurde, wird die Therapie mit Cholinesterase-Hemmern (Aricept®, Exelon®, Reminyl®) und Memantine (Axura®, Ebixa®) empfohlen. Gleichenorts wird erklärt, dass bereits eine Stabilisierung bzw. eine Verzögerung des kognitiven und/oder funktionellen Abbaus als Therapieerfolg zu werten sei. Auch wenn dieser Erfolg zweifellos bescheiden ist und wir uns alle bessere Therapiemöglichkeiten wünschen, ist eine Vorenthaltung heute ethisch nicht mehr zu rechtfertigen. Dies zeigt sich unter anderem auch daran, dass heute von den ethischen Kommissionen in der Schweiz keine Therapiestudien mit reiner Placebogruppe erlaubt werden. Die am Konsensuspapier arbeitenden Expertinnen und Experten stützten ihre Empfehlung auf mehrere im Konsensuspapier zitierten Cochrane-Reviews der Cochrane Collaboration.

Sie führen die – für 500 US-Dollar pro Jahr auf dem Internet angebotene – Information von «UpToDate» als Ihre Entscheidungsgrundlage an. Eine erste dort aufgeführte und von Ihnen erwähnte – jedoch schon ältere – Metaanalyse [1] spreche von einer Verzögerung der Heimeinweisung nach Gabe von ChE-I von zwei Monaten pro Jahr. Dies hiesse, dass im Schnitt durch die Gabe von ChE-I während sechs Jahren (Kosten: 6 × ca. 2000 Franken = 12 000 Franken) sechs Mal zwei Monate, also ein Jahr Heimkosten (rund 100 000 Franken) gespart würden. Wenn dem so wäre, was die JAMA-Autoren gar nicht wirklich behaupten, wäre dies sehr willkommen. Im JAMA kommen Trinh et al. zu folgendem vorsichtigeren Schluss: «*These results indicate that cholinesterase inhibitors have a modest beneficial impact on neuropsychiatric and functional outcomes for patients with AD.*»

Die zweite von Ihnen aufgeführte – ebenfalls bereits ältere – Metaanalyse in «UpToDate» [2] befasst sich mit der NNT (number needed to treat). Dort wird tatsächlich gesagt, dass die NNT für eine Stabilisierung oder Verbesserung durch Cholinesterase-Hemmer sieben beträgt. Zwölf braucht man, wenn ein Responder als dementer Patient mit mindestens minimaler Verbesserung definiert wird. Um einen neuen Patienten zu haben, der sich deutlich verbessert, sind gar 42 Behandelte nötig. Trotzdem schliessen die Autoren unseres Erachtens zu Recht: «*The numbers needed to treat to benefit 1 additional patient are small*» (siehe auch [3]). Da jedoch in den Cochrane-Reviews die NNTs nicht analysiert wurden, haben wir im Konsensuspapier auf eine entsprechende Diskussion verzichtet.

Die dritte von Ihnen erwähnte Studie ist die sogenannte «AD-2000» [4]. Für Experten ist es bis heute völlig unverständlich, weshalb eine in ihrem Design und der Methodologie so schlechte Studie, die zudem abgebrochen wurde, in einem so renommierten Journal wie dem *Lancet* publiziert werden konnte. Die Tatsache, dass «UpToDate» die massive weltweite Kritik und Entrüstung über diese Studie mit keinem Wort erwähnt, muss die Frage erlauben, wie up-to-date «UpToDate» wirklich ist.

Im Alltag der Schweizer Memory Clinics wird seit jeher die Ansicht vertreten, dass Menschen mit Demenz sowohl medikamentös als auch nichtmedikamentös behandelt werden sollten. Diese Haltung ist ebenfalls sehr klar im Konsensuspapier enthalten und wird von allen Schweizer Experten mitgetragen. Wir haben ausgerechnet, dass ein Alzheimerpatient während des durchschnittlich zehn

Jahre dauernden Krankheitsverlaufs rund 300 000 Franken kostet [5]. An diesen Gesamtkosten haben die Medikamente, würden sie während der gesamten Krankheitsdauer verabreicht, einen Anteil von weniger als 5%. Der Kostenanteil einer umfassenden Demenzabklärung an einer Memory Clinic kommt auf rund 1% zu stehen. Wesentliche Kosteneinsparungen bei der Demenzerkrankung sind demnach vornehmlich durch eine Verlängerung der Patientenunabhängigkeit mit Verzögerung der Institutionalisierung zu realisieren, was mit den heute zur Verfügung stehenden symptomatischen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien möglich ist. Dass dafür jedoch die frühzeitige Diagnosestellung unabdingbar ist, war ein Hauptresultat der durchgeführten Konsensuskonferenz. Sollte in naher Zukunft der Krankheitsverlauf durch neue Immunisierungstherapien gar gestoppt werden können, werden Demenz-Screening und -Frühdiagnostik noch mehr Bedeutung bekommen. Uns allen ist klar, dass Menschen mit Demenz in der Schweiz und der ganzen Welt sehr dringend bessere therapeutische Optionen brauchen. Dieses gemeinsame Ziel zu erreichen, ist jedoch nur durch eine sorgfältige und gewissenhafte Forschung – nicht zuletzt zusammen mit der pharmazeutischen Industrie – möglich.

Andreas U. Monsch, Reto W. Kressig

Literatur

- 1 Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(2):210–6.
- 2 Lanctot KL, Herrmann N et al.: Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169(6):557–64.
- 3 Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:203–7.
- 4 AD 2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's Disease (AD 2000). *Lancet*. 2004;363:2105–15.
- 5 Volz A, Monsch AU, Zahno A, Wettstein A, Stähelin HB, Grünig R. Was kostet die Schweiz die Alzheimer-Krankheit 1998? Eine präliminäre Analyse. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*. 2000;89(19):803–11.

Korrespondenz:
Prof. A.U. Monsch
Memory Clinic
Universitätsspital
CH-4031 Basel
andreas.monsch@unibas.ch

Untauglichkeit bei intrazerebralem Tumor

Leserbrief zu: Supportive Betreuung von Patienten mit Tumoren im ZNS¹

Ich danke den Autoren für den interessanten Beitrag.

Betreffend «Tramchauffeur» (Fall 3) möchte ich Folgendes ergänzen: Diese Berufskategorie unterliegt gemäss Art. 3e, Anhang 1 der Verordnung der UVEK (SR 742.141.142.1) über die Zulassung zum Führen von Triebfahrzeugen der Eisenbahnen. Seit wenigen Jahren bestehen Richtlinien des Bundesamtes für Verkehr. Darin steht unter «Cerebrale Neoplasien»: «Intracerebrale Tumore, ob benigne oder maligne, können mit fokalen Ausfällen assoziiert sein oder zu epileptischen Anfällen führen. Bei Diagnose eines intracerebralen Tumors besteht eine Untauglichkeit» (also mit oder ohne Epilepsie – die Epilepsie wird in den Richtlinien separat erwähnt).

André Bohler

Korrespondenz:
Dr. med. André Bohler
MedicalService, SBB
Bollwerk 4
CH-3000 Bern 65
andre.bohler@sbb.ch

¹ Schweiz Med Forum. 2008;8(21):383–7.