



**Deutsche Gesellschaft
für Neurologie**
German Neurological Society

DGN, Neurologische Uniklinik, Schittenhelmstr. 10, 24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. med. P.T. Sawicki
Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Dillenburger Str. 27
511065 Köln

Absender:
Prof. Dr. med. G. Deuschl

Kiel, den 10.09.2008 / Deu-gr

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

Die Vorstände der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie haben eine Initiativgruppe zur Erarbeitung einer S3-Leitlinie eingerichtet. Konsequenterweise haben sie diese Leitlinien-Initiativgruppe mit der Erarbeitung einer gemeinsamen Stellungnahme zu dem Vorbericht ‚Memantin bei Alzheimer Demenz‘ beauftragt.

Aus dem Steering-Komitee haben die Professoren Deuschl, Maier, Schulz und Jessen stellvertretend für unsere beiden Fachgesellschaften, die nachstehende Stellungnahme erarbeitet. Wir bitten um entsprechende Berücksichtigung.

Prof. Dr. G. Deuschl
1. Vorsitzender der
Deutschen Gesellschaft
Psychiatrie,
für Neurologie

Prof. Dr. W. Gaebel
Präsident der Deutschen
Gesellschaft für
Psychotherapie und
Nervenheilkunde

Vorstand:

Prof. Dr. med. Günther Deuschl
1. Vorsitzender
T +49 (0)431-597 8500
F +49 (0)431-597 8502
Email: g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Johannes Noth
2. Vorsitzender
T +49 (0)241-808 9600
F +49 (0)241-808 2582
Email: jnoth@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
3. Vorsitzender
T +49 (0)351-458 3565
F +49 (0)351-458 4365
Email: kontakt@neuro.med.tu-dresden.de

Prof. Dr. med. Volker Schuchardt
Schriftführer
T +49 (0)7821-932 700
F +49 (0)7821-932 171
Email: volker.schuchardt@klinikum-lahr.de

Prof. Dr. med. Rolf Schneider
Schatzmeister
T +49 (0)6021-32 30 50
F +49 (0)6021-32 30 52
Email: rolf.schneider@klinikum-aschaffenburg.de

Geschäftsstelle der DGN
Reinhardtstr. 16
10117 Berlin

Geschäftsführer
Prof. Dr. med. Otto Busse
Email: Busse-Minden@dgn.org

www.dgn.org

Stellungnahme von DGN und DGPPN zum IQWiG Vorbericht vom 01.08.2008:

„Memantin bei Alzheimer Demenz“ (A05-19C)

Behandlungs- und Therapiemaßnahmen sind von hoher Relevanz für Patienten mit Alzheimer Demenz und ihre Angehörigen. Dabei existieren in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung unterschiedliche Erfordernisse und Bedürfnisse. Als Antidementiva werden pharmakologische Substanzen bezeichnet, die entweder kausal in die Erkrankungs-pathogenese eingreifen, um beispielsweise den vorzeitigen Neuronenuntergang zu verhindern (protektive Therapien) oder helfen, bestehende Symptome zu mildern, indem sie beispielsweise korrigierend in das Neurotransmittersystems des Gehirns eingreifen (symptomatische Therapien). In Deutschland sind zurzeit drei Wirkstoffe aus der Gruppe der Cholinesteraseinhibitoren (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin), der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin und ein Extrakt aus Ginkgoblättern zur symptomatischen Behandlung zugelassen. Wirkliche protektive Therapien existieren derzeit nicht. Nachdem das IQWiG in der Vergangenheit bereits die Cholinesterasehemmer, Ginkgo und nicht-medikamentöse Therapien bewertet hat, wurde nun ein Bericht zur Bewertung von Memantin zur symptomatischen Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer Demenz vorgelegt.

Die Stellungnahme orientiert sich an dem vom IQWiG vorgeschlagenen Fragen:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Es wurden ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien für die Nutzen-Bewertung berücksichtigt. Ferner wurden Studien einer Bewertung der biometrischen Qualität unterzogen. Dabei wurden besonders die Aspekte (1) Randomisierungsprozess und Verdecken der Gruppenzuweisung; (2) Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung; (3) Fallzahlplanung; (4) Beschreibung der Studienabbrecher; und (5) Abreichung von *intention to treat* Prinzip, bewertet.

Unter Anwendung dieser Kriterien wurden 11 Studien als potentiell relevant für die Nutzen-Bewertung identifiziert. Es erfolgte dann eine Prüfung, ob in diesen Studien das Prüfpräparat (Memantin) im Rahmen der in jeweiligen Fachinformationen genannten Bedingungen eingesetzt wurde. Da in vier Fällen Memantin auch zusätzlich

bei leichter Demenz eingesetzt wurde (Studien 99679, Hu 2006, MEM-MD-10, MEM-MD-12), wurden beim Hersteller oder bei den Autoren Subgruppenanalysen der Patienten angefordert, aber nach Angaben des IQWiG nicht oder nur unvollständig zur Verfügung gestellt. Daher fanden diese Studien keine weitere Berücksichtigung. Für zwei weitere Studien wurden keine Studienberichte übermittelt, da noch kein Studienbericht vorlag (MEM-MD-22) bzw. der Lizenznehmer Wert darauf legte, dass der Bericht zu der Studie (IE-2101) vertraulich blieb. Für zwei potentiell relevante Studien (MEDUSA und HU 2006) lag bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort auf einer Anfrage nach einer Vorpublikation bzw. nach einer Subgruppenanalyse vor. Insgesamt wurden daher nur vier Studien zur Bewertung herangezogen. Die Studie MEM-MD-02 wurde zudem kritisch gesehen, da in der Kombinationsbehandlung von Donepezil und Memantin, Donepezil zulassungsüberschreitend auch bei schwerer Alzheimer Demenz eingesetzt wurde.

Im IQWiG Bericht wird auf die Schwierigkeiten der Demenzgradeinteilung mithilfe der MMSE Skala hingewiesen. Dennoch sind in der IQWiG Analyse Studien zu Memantin ausgeschlossen worden, in denen Patienten mit einem MMSE von > 19 (max. 23 Pkt.) eingeschlossen wurden. Dies wurde mit dem Zulassungsstatus von Memantin für die moderate und schwere Alzheimer Demenz begründet. Das IQWiG stützt die Definition der moderaten Alzheimer Demenz auf einen MMSE Wert von ≤ 19 , und bezieht sich dabei auf eine von der EMEA verwendete Konvention, die bei der EMEA ohne weitere Begründung zur Schweregradeinteilung verwendet wird. Diese Konvention findet sich aber in keinem diagnostischen Kriterienkatalog wieder. Weder im ICD-10 noch in DSM-IV oder in den NINCDS/ADRDA wird eine Schweregradeinteilung der Demenz vorgenommen. Die Schwächen des MMSE in der Erfassung des Grades der Beeinträchtigung von Demenzerkrankten sind weithin bekannt. Insbesondere prä-morbides Bildungsniveau, depressive Symptome, sensorische Beeinträchtigungen, Sprachstörungen, Tagesform und Komedikation können die Ergebnisse im MMSE beeinflussen. Aus diesem Grund wird der MMSE auch nicht als primärer Endpunkt in klinischen Prüfungen oder als einziger Verlaufsindikator empfohlen. Somit ist eine Schweregradeinteilung anhand eines MMSE *cut-off* allein hoch problematisch, wenn auch konventionell angewendet. Aus unserer Sicht ist eine klinisch orientierte Einteilung des Schweregrades, die sich an der Alltagskompetenz orientiert, sinnvoller und wird auch allgemein praktiziert (mittelgradig = beginnende Stö-

rung einfacher Alltagskompetenzen). Es ist daher argumentativ schwer nachvollziehbar, dass Studien mit Patienten mit einem mittleren MMSE von ca. 17 Punkten mit der Begründung des Vorliegens einer leichten Demenz bei einigen Patienten (post-hoc MMSE definiert), ausgeschlossen werden. Problematisch ist dieses Vorgehen in besonderem Maße, da das IQWiG seine Analyse explizit auf den Zulassungsstatus in Deutschland bezieht (moderat bis schwer), aber in der deutschen Zulassung eben kein MMSE Kriterium für die moderate Alzheimer Demenz genannt wird, da der MMSE als Kriterium zur Differenzierung zwischen moderat und mild nicht geeignet ist. Das IQWiG führt hier also ein Konventionskriterium ein, welches nicht in der Zulassung benannt ist, obwohl es sich auf die Zulassung bezieht. Nach Ansicht der Autoren ist die Begründung über den MMSE unzureichend, um drei methodisch hochwertige RCT zu Memantin auszuschließen.

Ferner sei auch auf die unglückliche Übersetzung der Stadieneinteilung (Tabelle 6 im IQWiG Bericht) hingewiesen. Im Allgemeinen wird der Bereich einer Alzheimer Demenz mit einem MMSE von 10-19 im Englischen als „moderate“ im deutschen als „mittelschwer“ bezeichnet. Hier wird jetzt „moderate“ mit „moderat“ übersetzt und die Bezeichnung mittelschwere Demenz nur für den Teilbereich „moderately severe“ (MMSE 10-14) verwendet.

Zusätzlich wird dieses Vorgehen dadurch problematisch, dass das IQWiG sich bei der Nutzenbewertung auf Effekte auf Alltagsfunktionen als wichtigstes Kriterium bezieht. Dies ist an sich sinnvoll, da sich in der Alltagsbeeinträchtigung der Schweregrad einer Demenz wesentlich deutlicher abbildet als beim MMSE.

Im Weiteren gewichtet das IQWiG die Outcomemaße der Studien auch anders als die Zulassungsbehörden. Während EMEA und FDA ihre Zulassung auf Effekte auf Kognition (ADAScog) und ADL Leistungen bzw. Globaler Gesamteindruck basieren, bewertet das IQWiG die ADL Funktionen am höchsten und betrachtet zusätzlich noch weitere Domänen. Dem Globaleindruck wird keine Relevanz zugesprochen. Diese Wertung mag sinnvoll sein, lässt aber wieder fragen, warum sich das IQWiG in der sensiblen Frage der Definition von moderater und milder Demenz von dem MMSE Kriterium leiten lässt und sich dabei da dann doch auf die EMEA bezieht, wobei das MMSE-Kriterium in hohem Maße unbrauchbar ist, diese Differenzierung durchzuführen.

Zusammenfassend plädieren wir dafür, bei der anliegenden wichtigen Frage alle vorliegenden Studien einzuschließen, ohne unsachgemäß rigide und der Sache nicht dienliche Ausschlusskriterien anzuwenden.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Den Verfassern sind keine weiteren, nicht genannten Studien bekannt.

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

Die Nutzenbewertung des IQWiG widerspricht in ihrer qualitativen Wertung kurz vorher, hochrangig publizierten Metaanalysen zur Wirksamkeit und Wirkung von Memantin (Winblad et al., 2007), denn diese zitierte Analyse argumentiert zugunsten des Nutzens von Memantin. Diese Diskrepanz ist auf die Selektion von Studien zurückzuführen, die Grundlage des Vorberichts sind (siehe Punkt 1). Wir bitten daher das IQWiG um vollständige Auswertung und die Herstellerfirmen bzw. die Leiter bisher nicht publizierter Studien um Bereitstellung aller zur Verfügung stehenden Studienunterlagen.

4. Anmerkung zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Wie unter Punkt 1 dargestellt ist unseres Erachtens der Ausschluss von 7 randomisierten und plazebokontrollierten Studien nicht gerechtfertigt. Ferner fehlt für den Ausschluß von Studien mit einer Behandlungs- und Beobachtungszeit von weniger als 16 Wochen jedes wissenschaftliche Kriterium. Warum in einem Patientenkollektiv dementer Patienten im mittelschwerem (moderatem) und schwerem Stadium aufgrund einer Abbruchrate von > 20% 3 Studien mit „groben Mängeln“ bewertet werden, bleibt völlig unklar, zumal die Abbruchrate z.T. in der plazebobehandelten Gruppe höher war als in der mit Memantin behandelten Gruppe. Eine solche Einstufung spricht unseres Erachtens für eine fehlende Erfahrung der Gutachtengruppe bei Studien mit dementen Patienten. Abbruchraten mit über 20% finden sich in vielen

Studien. Der Entzug einer Einverständniserklärung ist aus ethischen Gründen auch dann gegeben, wenn der Patient den Sinn der Studie und eine Teilnahme an dieser nicht mehr versteht.

Abschließende Beurteilung

Die abschließende Wertung muss auch berücksichtigen, dass die Therapieoptionen bei der Alzheimer-Erkrankung extrem eng sind. Die grundsätzlich positiv bewerteten ACE-Inhibitoren zeigen zwar einen günstigeren Effekt als Memantin (v. a. auf die kognitiven Leistungen). Sie führen aber bei manchen Patienten zu nicht tolerierten Nebenwirkungen. Das nebenwirkungsärmere Memantin stellt hier v. a. angesichts der auch im Vorbericht festgestellten günstigen Wirkung auf Alltagsfunktionen die einzige und damit nicht verzichtbare Alternative dar. Im Stadium der schweren Demenz ist Memantin derzeit das einzig zugelassene Medikament.

Zitierte Literatur

Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007; 24:20-27.

Steering-Komitee der Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

Prof. Dr. G. Deuschl
1. Vorsitzender der Deutschen
Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Neurologische Klinik der Christian-
Albrechts-Universität Kiel

Prof. Dr. W. Maier
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. J.B. Schulz
Abteilung für Neurodegeneration und
Neurorestaurationsforschung
Zentrum für Neurologische Medizin
Universitätsmedizin Göttingen

PD Dr. Frank Jessen
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Bonn

[Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme, Einträge Seite 1 und Seite 2]