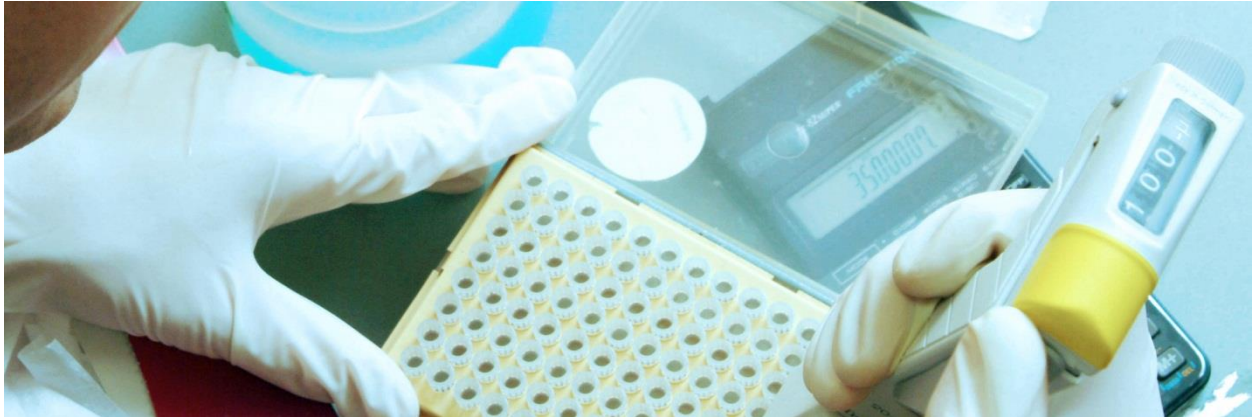


# Kombinationstherapie versus Monotherapie bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit



Kurzversion des Appraisal-Berichts

1. September 2017

Die Alzheimer-Krankheit ist eine der am häufigsten auftretenden Formen von Demenz. Sie zeichnet sich durch einen fortschreitenden Rückgang der kognitiven Funktionen aus, der zum Verlust der Unabhängigkeit bis hin zur Unterbringung in einem Pflegeheim führen kann. Die Erkrankungsstadien reichen von leicht (Mini-Mental State Examination Score 26 bis 21) bis mittelschwer (20 bis 10) und schwer (< 10). Cholinesterasehemmer sind für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Erkrankung zugelassen und Memantin für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Krankheit. In der klinischen Praxis werden beide Arzneimittel häufig in Kombination verschrieben. Die gesetzliche Krankenversicherung deckt derzeit in der Schweiz nur eine Monotherapie entweder mit einem Cholinesterasehemmer oder mit Memantin ab. Zwei Anträge eines Arzneimittelherstellers, auch die Kombinationstherapie zu vergüten, wurden im Jahr 2012 vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) mit der Begründung abgelehnt, dass nicht genügend Evidenz für die Wirksamkeit und Zweckmässigkeit der Kombination vorläge.

Dieser Appraisal-Bericht untersuchte die Evidenz für die Wirksamkeit, Sicherheit und das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit. Er stellte keinen Vergleich zwischen Monotherapie und keiner Behandlung an. Im vorangegangenen Assessment wurden randomisierte kontrollierte Studien für die Wirksamkeit und Sicherheit berücksichtigt und der GRADE-Ansatz für die Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz verwendet. Um alle Einschätzungen und Überlegungen in der Gesamtbewertung (Appraisal) zu dokumentieren und Empfehlungen zu formulieren, wurde das „Evidence to Decision“-Format verwendet. Die Sichtweise der Stakeholder wurde sowohl beim Scoping als auch beim Appraisal berücksichtigt.

Neun randomisierte klinische Studien (RCTs) wurden einbezogen, von denen sieben die Kombinationstherapie mit einer Cholinesterasehemmer-Monotherapie und eine mit einer Memantin-Monotherapie verglichen. Eine umfasste beide Vergleiche. Die meisten RCTs erfassten die Studienendpunkte nach einer kurzen Nachbeobachtungszeit (bis 9 Monate). Aufgrund der spärlichen Daten zum Vergleich zwischen Kombinationstherapie und Memantin-Monotherapie konzentrierten wir uns vor allem auf den Vergleich mit der Cholinesterasehemmer-Monotherapie. Bei kurzen Nachbeobachtungszeiten (bis 9 Monate) zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Kognition, der Aktivitäten des täglichen Lebens, des klinischen Gesamteindrucks und der Belastung oder dem Stress für die betreuenden Angehörigen. Eine längerfristige Nachbeobachtung (9 Monate und länger) fand nur für wenige Studienendpunkte statt. So wurde nur in einer Studie untersucht, ob der Eintritt ins Pflegeheim aufgeschoben werden kann. Dabei wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die Kombinationstherapie hatte mehr Nebenwirkungen während der kurzen, nicht aber während der langen Nachbeobachtung. Studienabbrüche waren mit der Kombinationstherapie häufiger als mit Monotherapie bei der langen, jedoch nicht bei der kurzen Nachbeobachtung. Es lagen keine Daten zur Lebensqualität vor. Die Qualität der Evidenz war insgesamt sehr gering.

In der Kosten-Nutzwert-Analyse war die Kombinationstherapie vorteilhaft, jedoch nur unter der Annahme, dass sie zu einem Aufschub des Pflegeheimeintritts führt. In diesem Zusammenhang betrachtete das Appraisal-Komitee die Evidenz zum Ressourcenbedarf (Kosten) als nicht schlüssig. Darüber hinaus war der potenzielle Zusatznutzen sehr gering. Andere Faktoren, wie die gesundheitsbezogene Chancengleichheit sowie die Machbarkeit und Akzeptanz der Behandlung wurden ebenfalls in die Bewertung einbezogen. Sie haben die Gesamtbewertung allerdings nicht stark beeinflusst, weil ihre Ergebnisse meist auf Annahmen beruhten.

Das ausgeglichene Verhältnis zwischen Vor- und Nachteilen und die geringe Zuverlässigkeit bei der Schätzung von Wirkung und Kosten-Nutzen-Verhältnis bewogen das Appraisal-Komitee zu folgenden Empfehlungen:

## Empfehlungen

Wir empfehlen, die Kombinationstherapie (im Vergleich zur Monotherapie) bei der medikamentösen Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit nicht einzusetzen (bedingte Empfehlung gegen die Intervention). Dies steht im Einklang mit der aktuellen Praxis des BAG.

1. **Begründung:** Die Vor- und Nachteile der Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie liegen eng beieinander und das Vertrauen in die Effektschätzungen ist begrenzt. Das Appraisal-Komitee kam zur Auffassung, dass die geringen kurzfristigen Vorteile, die bei der Kombinationstherapie beobachtet wurden, die potenziellen Nachteile nicht aufwiegen. Falls kein Vorteil durch den Aufschub des Pflegeheimeintritts entsteht, ist die Kombinationstherapie insgesamt sogar teurer.
2. **Überlegungen zur Implementierung:** Die Ärzte sollten sich mit den Patienten oder, falls diese nicht urteilsfähig sind, zusätzlich mit deren Angehörigen besprechen und die möglichen Vor- und Nachteile einer medikamentösen Behandlung abwägen. Bei der gemeinsamen Entscheidungsfindung von Patienten, deren Angehörigen und den Gesundheitsfachpersonen sollten die folgenden Themen erörtert werden: (i) die begrenzte Evidenz zugunsten der Kombinations- als auch der Monotherapie, (ii) die Notwendigkeit, individuelle Belange zu berücksichtigen, wie die Zuverlässigkeit (Adhärenz) der täglichen Medikamenteneinnahme und die Relevanz von möglichen Verbesserungen in Bezug auf die Gesamtlebensqualität sowie (iii) Information zu den Kosten. Manche Patienten oder deren Betreuungspersonen könnten bereit sein, die Kombinationstherapie auszuprobieren, um, zumindest kurzfristig, eine positive Wirkung zu erzielen. Später könnten sie sich dann entscheiden, die Behandlung zu beenden, wenn die Nebenwirkungen den Nutzen überwiegen. Falls die Nebenwirkungen nicht schwerwiegend sind, sollten fallweise auch etwaige Begleiterkrankungen und andere medikamentöse Therapien des Patienten berücksichtigt werden. Es ist denkbar, dass Patienten die Kombinationstherapie fortsetzen möchten, wenn sie bei wichtigen Endpunkten Verbesserungen feststellen, ohne dass grössere Nebenwirkungen auftreten.
3. **Überwachung und Auswertung:** Falls ein Patient mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit eine Kombinationstherapie erhält, sollte das individuelle Ansprechen auf die Therapie regelmässig überwacht und ausgewertet werden, um zu bestimmen, ob sie fortgesetzt oder beendet werden soll.
4. **Forschungsschwerpunkte:** Es bedarf weiterer Langzeitstudien, insbesondere zur Beurteilung der Wirksamkeit hinsichtlich Aufschub des Pflegeheimeintritts und patientenrelevanter Endpunkte wie Kognition und Lebensqualität.