

# Endlich die Wahrheit über Antidementiva?

Die renommierte britische Fachzeitschrift „The Lancet“ veröffentlichte am 26. Juni 2004 eine Langzeitstudie zur Wirksamkeit des weltweit marktführenden Antidementivums Donepezil (Aricept®). Der Beitrag erregte große Aufmerksamkeit, weil die beobachteten Effekte deutlich geringer ausfielen als in früheren, vom Hersteller in Auftrag gegebenen Untersuchungen. Vor allem aber ließen sich die von der Firma vorgelegten Befunde nicht bestätigen, dass die Behandlung zu einer Verzögerung von Heimunterbringungen führt und die gesamten krankheitsbedingten Kosten vermindert. Aus diesen Diskrepanzen ergibt sich die Frage, ob die Wirksamkeit von antidementiven Substanzen aus dem Blickwinkel der pharmazeutischen Industrie bisher zu positiv dargestellt worden ist und ob mit den Ergebnissen der staatlich finanzierten britischen Studie die ernüchternde Wahrheit über diese Medikamentengruppe ans Licht kommt.

## Komplizierter Untersuchungsablauf

In die britische Studie wurden 565 Patienten einbezogen, bei denen die behandelnden Ärzte mit den in ihrer Praxis vorhandenen Möglichkeiten die Diagnose einer leicht- bis mittelgradigen Alzheimer-Krankheit stellten. Gleichzeitig bestehende zerebrovaskuläre Demenzursachen waren kein Ausschlussgrund. Bildgebende Verfahren wie Computertomografie oder Kernspintomografie wurden zur Diagnostik nicht eingesetzt. Die Behandlung erfolgte in mehreren Abschnitten, wobei jeweils die Wirksubstanz Donepezil mit einem unwirksamen Scheinpräparat (Placebo) verglichen wurde. Im ersten Abschnitt erhielten die Patienten über 12 Wochen entweder 5 mg Donepezil (niedrige Dosis) oder Placebo. Unmittelbar anschließend wurde eine zweite zufallsgenerierte Verteilung auf die Behandlung mit 5 mg Donepezil, 10 mg Donepezil (wirksamste Dosis) oder Placebo vorgenommen. Diese Behandlung wurde über 48 Wochen fortgesetzt. Anschließend erhielten die Patienten für 6 Wochen keine Behandlung und konnten sich dann über die Teilnahme an einer weiteren 48-wöchigen Studienphase entscheiden. Dabei blieb die Zuteilung zu den beiden Behandlungsgruppen (Wirksubstanz oder Placebo) erhalten. Daran schlossen sich 4 Wochen ohne Behandlung und die Möglichkeit der Teilnahme an zwei weiteren 48-wöchigen Behandlungssequenzen an.

## Magere Ergebnisse

Wie nicht anders zu erwarten, kam es im Verlauf der Studie zu einer erheblichen Schrumpfung der Stichprobe. Die erste 48-wöchige Behandlungsphase wurde von 293 Patienten abgeschlossen, die zweite von 111, die dritte nur noch von 20. Nach einem Jahr lag die kognitive Leistung der mit Donepezil behandelten Patienten geringfügig über jener der Placebogruppe, die Fähigkeit zur Alltagsbewältigung war besser, Ver-

haltensstörungen geringer. Im weiteren Verlauf kam es in beiden Gruppen zu einer parallel verlaufenden allmählichen Verschlechterung der geistigen Leistungsfähigkeit, der Alltagsbewältigung und der Verhaltensstörungen.



Alexander Kurz

## Die Methodik bestimmt das Resultat

Die Studie hat zwei grundsätzliche Vorzüge. Erstens wurde sie an einer für allgemeinärztliche oder nervenärztliche Praxen typischen Patientengruppe durchgeführt, nicht an hochgradig ausgewählten und daher „übergesunden“ Teilnehmern universitärer Zentren. Bei rund der Hälfte dieser Patienten bestanden Begleitkrankheiten; eine zerebrovaskuläre Demenz wurde bei mehr als 15% festgestellt. Zweitens wurde die Prüfsubstanz über einen sehr langen Zeitraum mit der unwirksamen Scheinsubstanz verglichen. Diesen Pluspunkten stehen einige methodische Nachteile gegenüber. Nur ein Teil der Patienten wurde mit der wirksamsten Dosis von Donepezil (10 mg / Tag) behandelt, so dass im Durchschnitt eine Unterdosierung vorlag. Ferner wurde die Therapie wiederholt für mehrere Wochen ausgesetzt. Man weiß, dass in diesem Fall der

Behandlungseffekt rasch abklingt, so dass die in einer Phase erzielte Wirkung nicht in den nächsten Abschnitt mitgenommen wird. Im Grunde handelte es sich also nicht um eine Langzeituntersuchung, sondern um eine Aufeinanderfolge von mehreren Einjahresstudien.

Schließlich wurden Patienten und Angehörige nach jedem Behandlungsabschnitt vor die Frage gestellt, ob sie eine Fortsetzung wünschten oder nicht. Dieses Vorgehen hat zur Folge, dass Patienten, bei denen der Therapieerfolg ausbleibt oder eine Verschlechterung eintritt, bevorzugt aus der Studie ausscheiden (unabhängig davon, ob sie die Wirksubstanz oder das Placebo erhalten). Umgekehrt verbleiben Teilnehmer, die von der Behandlung profitieren, mit größerer Wahrscheinlichkeit in der Untersuchung. Auf diese Weise kommt es in beiden Behandlungsgruppen zu einer Anreicherung mit Patienten, die positiv auf die Therapie ansprechen und damit zu einer Schmälerung des Unterschieds zwischen Wirkstoff und Scheinsubstanz. Dieses Phänomen zeigt sich unter anderem darin, dass der Leistungsverlust während des ersten Jahres in der Gruppe der mit Placebo behandelten Patienten viel geringer war, als man ihn angesichts des Schweregrades bei Studienbeginn erwartet hätte.

## Fazit

Die britische Studie beschreibt geringere Therapieeffekte von Donepezil als frühere Untersuchungen. Allerdings wurden durch Unzulänglichkeiten in Aufbau und Durchführung Beobachtungsbedingungen geschaffen, in denen die Wirksamkeit der Substanz nicht voll zur Geltung kommen konnte. Deswegen ist die Untersuchung nicht geeignet, das positive Bild der modernen Antidementiva in Frage zu stellen, das sich in zahlreichen methodisch einwandfrei durchgeführten Studien übereinstimmend ergeben hat. Prof. Dr. Alexander Kurz, München