

Memantin bei Alzheimer Demenz

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A05-19C
Version 1.0
Stand: 01.08.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Memantin bei Alzheimer Demenz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-19C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Telefon: +49 (0) 221-35685-0

Fax: +49 (0) 221-35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch - Fünftes Buch - Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offen zu legen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Memantin, Alzheimer, Demenz, Nutzenbewertung, Health Technology Assessment, systematische Übersicht, Memantine, Dementia, Alzheimer's disease, Systematic Review

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05-19C . Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Inhaltsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abbildungsverzeichnis.....	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund.....	1
1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung.....	1
1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz.....	1
1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz.....	2
1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz.....	6
1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz.....	7
2 Ziele der Untersuchung.....	9
3 Projektablauf.....	10
4 Methoden.....	11
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	11
4.1.1 Population.....	11
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung.....	11
4.1.3 Zielgrößen.....	11
4.1.4 Studientypen.....	12
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika.....	12
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien.....	13
4.2 Informationsbeschaffung.....	13
4.2.1 Literaturrecherche.....	14
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	14
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	15
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien.....	16
4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren.....	16
4.3 Informationsbewertung.....	16

4.4	Informationssynthese und -analyse	18
4.4.1	Charakterisierung der Studien	18
4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	18
4.4.3	Meta-Analyse	18
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	19
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	19
4.5	Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....	19
5	Ergebnisse	20
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	20
5.1.1	Literaturrecherche	20
5.1.2	Anfrage an Hersteller	21
5.1.2.1	Übermittlung von Daten.....	22
5.1.2.2	Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller	24
5.1.3	Studienregister.....	25
5.1.4	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	25
5.1.5	Anfrage an Autoren.....	25
5.1.6	Resultierender Studienpool	26
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	30
5.2.1	Demenzgradeinteilung mithilfe der MMSE-Skala.....	30
5.2.2	Studiendesign und Studienpopulationen	31
5.2.3	Studien- und Publikationsqualität	38
5.3	Ergebnisse zu den Zielgrößen	41
5.3.1	Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.....	45
5.3.2	Kognitive Leistungsfähigkeit	49
5.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	53
5.3.4	Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit).....	53
5.3.5	Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	57
5.3.6	Mortalität.....	57
5.3.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	57
5.3.8	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen.....	64
5.3.9	Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en).....	67
5.3.10	Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck.....	68
5.3.11	Subgruppenauswertungen	71

5.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	76
6	Diskussion	82
7	Fazit	91
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	92
9	Literatur.....	94
	Anhang A: Suchstrategien.....	104
	Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	111
	Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen	119
	Anhang D: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlicher Studien.....	122
	Anhang E: Kurzbeschreibung der Ergebnismaße	124
	Anhang F: Autorenanfragen.....	127

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [6].....	3
Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [21].....	4
Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [23]	5
Tabelle 4: Datenübermittlung durch die Hersteller.....	23
Tabelle 5: Studienpool	28
Tabelle 6: Alzheimer Demenzgradeinteilung mit der MMSE-Skala, modifiziert nach [100].	31
Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht.....	34
Tabelle 8: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien.....	35
Tabelle 9: Charakteristika der Studienpopulation.....	37
Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität	40
Tabelle 11: Relevante Zielgrößen und zugeordnete Studienendpunkte.....	42
Tabelle 12: Eingeschlossene Studien mit verwendeten Messinstrumenten, zugeordnet zu den relevanten Zielgrößen	43
Tabelle 13: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo	46
Tabelle 14: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil.....	48
Tabelle 15: Ergebnisse zu kognitiver Leistung: SIB (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo.....	50
Tabelle 16: Ergebnisse zu kognitiver Leistung: SIB (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil.....	52
Tabelle 17: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen: NPI (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo	54
Tabelle 18: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen: NPI (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil.....	56
Tabelle 19: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Memantin vs. Placebo	59
Tabelle 20: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil	63
Tabelle 21: Ergebnisse NPI-D (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo	65
Tabelle 22: Ergebnisse NPI-D (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil	66

Tabelle 23: Ergebnisse RUD: Betreuungsaufwand in Betreuungsstunden / Monat (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo	67
Tabelle 24: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo	69
Tabelle 25: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil	70
Tabelle 26: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach Geschlecht.....	72
Tabelle 27: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach AD-Schweregrad.....	73
Tabelle 28: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach Geschlecht	74
Tabelle 29: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach AD-Schweregrad	75
Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen.....	77
Tabelle 31: Nicht eingeschlossene Studien – Übersicht	84
Tabelle 32: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz	124
Tabelle 33: Unbeantwortete Autorenanfragen	127

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening	21
Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz (CHE-H: Cholinesterasehemmer	27
Abbildung 3: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL-sev): Monotherapie- Studien	47
Abbildung 4: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL-sev): Monotherapie- Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116	47
Abbildung 5: Meta-Analyse kognitive Leistung: (SIB): Monotherapie-Studien.....	51
Abbildung 6: Meta-Analyse kognitive Leistung: (SIB): Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	51
Abbildung 7: Meta-Analyse psychopathologische Symptomatik (NPI): alle Monotherapie- Studien (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung sind die Ergebnisse mit –1 multipliziert.)	55
Abbildung 8: Meta-Analyse psychopathologische Symptomatik (NPI): Monotherapie- Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung sind die Ergebnisse mit –1 multipliziert.)	55
Abbildung 9: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Monotherapie-Studien	60
Abbildung 10: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116	61
Abbildung 11: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Monotherapie-Studien	61
Abbildung 12: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116.....	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A β	β -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale
ADCS-ADL-sev	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment
ADCS-CGIC	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change
ADL	activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
ANCOVA	Analysis of Co-Variance (Kovarianzanalyse)
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATC-Code	Kodierung des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems
BGP	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients
BGP-C	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Cognitive Subscale
BGP-D	Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Care Dependency Subscale
CCT	kraniale Computertomografie
CHE-H	Cholinesterasehemmer
CIBIC	Clinician's Interview-Based Impression of Change
CIBIC-plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
FAST	Functional Assessment Staging
FDA	Food and Drug Administration
GDS	Global Deterioration Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Classification of Diseases
ITT	intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
MCID	minimal clinically important difference (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied)
MMSE	Mini Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Kernspinresonanztomografie)
N	Anzahl
n. g.	nicht genannt
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale
NYU	New York University
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RUD	Resource Utilization in Dementia
SD	Standardabweichung
SIB	Severe Impairment Battery
UE	unerwünschtes Ereignis
Wo	Wochen

1 Hintergrund

1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung

Mit dem Begriff der Demenz wird eine chronische und meist progressive Fehlfunktion des Gehirns bezeichnet, die zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen, zu einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (im Folgenden: ADL [„Activities of Daily Living“]) und zu wechselnd ausgeprägten begleitenden psychopathologischen Symptomen führt [1]. Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit einem Anteil von ca. 60 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt häufig die vaskulär bedingte Demenz, auch als Mischform zusammen mit der AD, vor. Andere Ursachen der Demenz wie Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sowie reversible demenzielle Zustandsbilder im Gefolge anderer Erkrankungen sind deutlich seltener [2-4].

Die AD fällt zwar meist zuerst wegen kognitiver Symptome, insbesondere der Merkfähigkeitsstörung, auf, die Beeinträchtigungen der ADL, besonders der basalen Fähigkeiten (wie zum Beispiel Körperpflege), bestimmen aber den Pflegeaufwand. Daneben spielen begleitende psychopathologische Symptome wie Apathie, Depression, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörung und paranoide Symptome eine wesentliche Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität und können auch die pflegenden Angehörigen in hohem Maß belasten [5].

Demenzerkrankungen unterschiedlicher Genese lassen sich aufgrund des Ausmaßes kognitiver Defizite deskriptiv in mild, moderat und schwer einteilen [6]. Häufig erfolgt diese Zuordnung zu verschiedenen Schweregraden durch Festlegen von Schwellenwerten auf der Mini-Mental-State-Examination(MMSE)-Skala oder der Global-Deterioration-Skala (GDS) [7].

1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz

Das Risiko für das Auftreten einer AD ist nach Korrektur der unterschiedlichen Lebenserwartung bei Frauen größer als bei Männern [8]. Andere in Studien bestätigte Risikofaktoren sind neben dem Alter eine positive Familienanamnese und verschiedene genetische Faktoren [9].

In einer Auswertung europäischer epidemiologischer Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien fanden sich folgende Prävalenzraten für demenzielle Syndrome: 1 % (65- bis 69-Jährige), 4 % (70- bis 74-Jährige), 6 % (75- bis 79-Jährige), 13 % (80- bis 84-Jährige), 22 % (85- bis 89-Jährige) und 32 % (90- bis 94-Jährige) [10]. Die Erkrankung ist fortschreitend und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden [11]. Ab dem Zeitpunkt der Erkennung kognitiver Störungen wird die mediane Überlebenszeit auf 3,1 Jahre geschätzt, ist also mit der bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar [12]. Aufgrund der

zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der AD [13,14], des steigenden Bewusstseins in der Allgemeinbevölkerung und wachsender Angebote in Form von „Gedächtnissprechstunden“ kann eine scheinbare Verlängerung der Krankheitsdauer durch eine vorverlegte Diagnosestellung stattfinden. Bei Diagnosen im Frühstadium findet sich in den ersten 6 Monaten meist nur eine geringe Krankheitsprogression.

In der Pathogenese der AD spielen der Metabolismus des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) und sein Abbau zu β -Amyloid-Peptiden ($A\beta$) eine herausragende Rolle. Die Evidenz hierfür wurde anhand von Mutationen in den humanen Genen des Amyloidmetabolismus und Untersuchungen an transgenen Mäusen gewonnen [15-17]. Neben einem primären Defekt im APP-Stoffwechsel mit einer vermehrten Bildung von $A\beta$ besonders bei früh erkrankten, genetisch belasteten Patienten wird auch ein primärer Defekt im Abbau von $A\beta$ als Ursache der sporadischen Formen der AD diskutiert. Insbesondere im höheren Alter beziehungsweise bei fortschreitender Pathologie scheinen vielfache Vernetzungen zu weiteren gewebeschädigenden Prozessen zu bestehen (oxidativer Stress, Zellschädigung durch glutamaterge Exzitotoxizität, entzündliche Vorgänge, Bildung von Neurofibrillen, neuronale Apoptose). Die Anfänge der neuropathologischen Veränderungen gehen den manifesten kognitiven Störungen um viele Jahre voraus [9].

1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz

Für die Diagnose einer AD sind zurzeit keine ausreichend sensitiven und spezifischen Surrogatparameter in der klinischen Routine verfügbar. Neben dem Nachweis des typischen klinischen Bildes erfolgt die Diagnose auch durch den Ausschluss möglicher Alternativursachen. Eine Differenzierung zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz aufgrund klinischer Kriterien kann jedoch im Einzelfall zu einer Fehldiagnose führen [18]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein [19]. Vor allem bei älteren Patienten lassen sich aber häufig Mischpathologien aus alzheimer-typischen und vaskulären Läsionen zeigen [20]. Die Diagnose einer AD wird international anhand der ICD-10 (Tabelle 1) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien (Tabelle 2) gestellt. Die ICD-9 und das DSM-III-R sind Vorläuferversionen dieser Klassifikationssysteme.

Die ICD-10 und das DSM-IV definieren 2 Subtypen der AD: die AD mit frühem Beginn (Beginn der Demenz vor dem beziehungsweise bis zum 65. Lebensjahr) und die AD mit spätem Beginn (erste klinische Symptome ab dem beziehungsweise nach dem 65. Lebensjahr). Diese Unterscheidung wird allerdings kontrovers diskutiert. Die Diagnose wird durch den postmortalen Nachweis übermäßiger neurofibrillärer Verklumpungen und neuritischer Plaques gesichert [6].

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [6]

Vorliegen einer Demenz	1. Gedächtnisstörung
	2. weitere kognitive Störung
	3. dadurch bedingte Beeinträchtigung im Alltag
	4. Verminderung der Affektkontrolle und des Antriebs oder verändertes Sozialverhalten
	5. Bestehen der kognitiven Symptome seit mehr als 6 Monaten
Ausschluss anderer Erkrankungen	Ausschluss von zum Beispiel zerebrovaskulären und endokrin-metabolischen Erkrankungen
Verschlüsselung	Alzheimer Demenz mit frühem Beginn: G30.0+F00.0* vor dem 65. Lebensjahr mit relativ plötzlichem Beginn und rascher Progredienz <u>oder</u> zusätzlich zur Gedächtnisstörung amnestische / sensorische Schäden Alzheimer Demenz mit spätem Beginn: G30.1+F00.1* ab dem 65. Lebensjahr mit sehr langsamem Beginn und allmählicher Progredienz und Vorherrschen der Gedächtnisstörung

Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [21]

Kriterium A1	Gedächtnisstörung
Kriterium A2	Weitere kognitive Störung A2a Aphasie A2b Apraxie A2c Agnosie A2d exekutive Störung
Kriterium B	Abfall der Leistungen von einem früher erreichten Niveau mit Behinderung der Alltagsaktivität
Kriterium C	Schleichender Beginn und langsame Zunahme
Kriterium D	Die Leistungsminderung ist nicht bedingt durch: D1 andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems D2 systemische Erkrankungen D3 Substanzmissbrauch
Kriterium E	Die Leistungsminderung ist nicht nur im Rahmen eines Delirs vorhanden.
Kriterium F	Die Symptome lassen sich nicht durch eine andere psychiatrische Erkrankung erklären, zum Beispiel eine Depression oder Schizophrenie.
Verschlüsselung	294.1x (F00.x): ohne Verhaltensstörung: 290.10, mit Verhaltensstörung: 290.11 Alzheimer Demenz mit Beginn bis zum 65 Lebensjahr: (F00.0), danach: (F00.1)

Neben den ICD-10- und DSM-IV-Kriterien kommen in klinischen Studien am häufigsten die Kriterien der NINCDS-ADRDA¹ zur Anwendung (Tabelle 3). Danach wird die Diagnose in definitiv („definite“, bei klinischer Diagnose mit histologischer Bestätigung), wahrscheinlich („probable“, bei typischer klinischer Symptomatik ohne histologische Bestätigung) und möglich („possible“, bei atypischen Symptomen, Vorliegen einer im Prinzip möglichen alternativen Ursache, die aber im individuellen Fall nicht für die Demenzursache gehalten wird) unterteilt. Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der wahrscheinlichen AD nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA betragen etwa 0,65 beziehungsweise 0,75 [22].

¹ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association

Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [23]

<u>Klinisch mögliche Alzheimer Demenz („possible AD“)</u>
<ul style="list-style-type: none">▪ demenzielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische oder internistische Demenzursache▪ demenzielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird▪ progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich
<u>Klinisch wahrscheinliche Alzheimer Demenz („probable AD“)</u>
<p>I. notwendige Voraussetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Zeichen einer Demenz in klinischer Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (zum Beispiel MMSE)▪ Defizite in 2 oder mehr kognitiven Bereichen▪ fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen▪ keine Bewusstseinstörung▪ Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr▪ Ausschluss einer anderen körperlichen oder neurologischen Krankheit, die für die Symptomatik verantwortlich gemacht werden kann <p>II. unterstützende Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ fortschreitende Verschlechterung der Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) und Wahrnehmung (Agnosie)▪ Beeinträchtigungen des Alltagslebens und Verhaltensänderungen▪ positive Familienanamnese für Alzheimer Demenz, besonders falls neuropathologisch gesichert▪ Normalbefund einer Liquoranalyse, unspezifische EEG-Veränderungen, CCT-gesicherte Progression einer zerebralen Atrophie <p>III. mit der Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz vereinbar:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Plateaus im Krankheitsverlauf▪ Begleitsymptome wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Wahn, Verkennungen, Halluzinationen, „katastrophisierende Reaktionen“, Störungen des Sexualverhaltens, Gewichtsverlust▪ besonders bei fortgeschrittener Erkrankung: erhöhter Muskeltonus, Myoklonien, Gangstörungen, Krampfanfälle▪ normales CCT <p>IV. Befunde und anamnestische Angaben, die die Diagnose einer Alzheimer Demenz unwahrscheinlich erscheinen lassen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ plötzlicher Beginn (apoplexartig)▪ früh auftretende fokal-neurologische Ausfälle: Hemiparesen, Gesichtsfeldausfälle, Ataxien▪ früh auftretende Krampfanfälle und Gangstörungen
<u>Definitive Diagnose einer Alzheimer Demenz („definite AD“)</u>
<ul style="list-style-type: none">▪ Kriterien einer klinisch wahrscheinlichen Alzheimer Demenz▪ histopathologische Belege

1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

Behandlungs- und Therapiemaßnahmen können angesichts der komplexen und mit zunehmender Krankheitsprogression sich verändernden Bedürfnislage in 3 Bereiche gegliedert werden. Psychopharmakologische Therapien (Antidementiva oder andere psychotrope Medikamente) zielen auf eine direkte Veränderung kognitiver oder psychologischer Leistungen des Demenzerkrankten. Psychologisch-verhaltenstherapeutische Interventionen setzen im Frühstadium der Erkrankung auf modifizierbare Verhaltensmuster oder Ersatzstrategien. Interventionen im Sozialbereich (Angehörigenberatung und -schulung, Tagesstätten, Pflegedienste, betreute Wohnformen) treten ab einem mittleren Erkrankungsstadium in den Vordergrund. Alle 3 Interventionsebenen – die biologische (Antidementiva und Psychopharmaka), die psychologische (zum Beispiel kognitive Strategien) und die soziale Ebene (zum Beispiel Angehörigenarbeit, Pflegeunterstützung) – interagieren dabei in hohem Maße.

In erster Linie gestützt auf Erkenntnisse aus Tierexperimenten zielen vorhandene antidementive pharmakologische Ansätze vor allem auf sekundäre Prozesse der Krankheitsentstehung wie oxidativen Stress, entzündliche Vorgänge und Zellschädigung durch glutamaterge Exzitotoxizität. Außer mit Antidementiva im engeren Sinne wurden entsprechende Versuche mit Antioxidantien, Antiphlogistika und der Hormonersatztherapie gemacht [22].

Explizit als Antidementiva (ATC-Code N06D²) zugelassen sind in Deutschland 3 Wirkstoffe aus der Gruppe der Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin), der N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Antagonist Memantin und ein Extrakt aus Ginkgoblättern. Das in diesem Bericht bewertete Memantin ist zur symptomatischen Behandlung der moderaten bis schweren AD zugelassen [24].

Man nimmt an, dass die Substanz als moderat affiner, nichtkompetitiver Antagonist des NMDA-Rezeptors in das glutamaterge System eingreift. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Gehirn, der mit Lernen, Gedächtnisprozessen und neuronaler Plastizität verbunden ist. Ein Überschuss führt jedoch zu Funktionseinschränkungen sowie letztendlich zum Absterben der entsprechenden Neuronen (Exzitotoxizität) und spielt dadurch in der Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen des Zentralnervensystems eine bedeutende Rolle. Memantin soll demnach die pathologischen Wirkungen des Glutamatüberschusses blockieren, ohne gleichzeitig die physiologischen Neurotransmitterfunktionen zu unterdrücken [9,25].

² Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz

Es bestehen deutliche Probleme, die Beeinträchtigungen und Bedürfnisse der von der AD Betroffenen zu erfassen. Zum einen können Beeinträchtigungen fluktuieren oder nur in bestimmten Situationen in Erscheinung treten, zum anderen können krankheitsbedingte Verhaltens-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen und der krankheitsbedingte Verlust kommunikativer Fähigkeiten die adäquate Äußerung von Bedürfnissen oder Präferenzen durch den Erkrankten beeinträchtigen. Ein weiteres spezielles Problem demenzieller Erkrankungen ist die bei einem Teil der Patienten fehlende Selbstwahrnehmung eigener Defizite und Hilfsbedürftigkeit. Diese krankheitsbedingt fehlende Selbstwahrnehmung kann bei Selbsteinschätzung zu einer von außen gesehen groben Fehleinschätzung möglicher Beeinträchtigungen und Bedürfnisse führen [26].

Die Auswirkungen der AD und die Wirksamkeit einer Therapie können außer vom Betroffenen selbst (mit den oben erwähnten Einschränkungen) vom Kliniker und von den Angehörigen oder Pflegenden beurteilt werden. Die Bewertung der Ausprägung der Krankheitssymptome und der dadurch bedingten Beeinträchtigungen kann aber je nach Bereich und Beurteiler variieren [7,27].

So wird immer noch kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der AD adäquat evaluiert werden kann [26,28]. Von Zulassungsbehörden wird der Nachweis eines positiven Effektes eines Arzneimittels auf mehr als einer Erfassungsebene erwartet, d. h. als primäre Zielgrößen die kognitive Leistungsfähigkeit und zusätzlich der klinische Gesamteindruck oder die ADL [29,30]. Zur Beurteilung der kognitiven Funktion werden zum Beispiel die Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-cog-Skala) [31], die MMSE-Skala [32] oder bei schwer Demenzen die Severe Impairment Battery (SIB) [33] eingesetzt. Als globale Erhebungsskala kommen zum Beispiel verschiedene Versionen der Clinician's Interview-Based Impression of Change (CIBIC) zur Anwendung [34]. Als Beispiel für eine Skala zur Messung der ADL sei die Instrumental Activities of Daily Living-Skala genannt, die unter anderem Fähigkeiten wie Umgang mit Geld und Telefonieren misst [35], oder die Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment (ADCS-ADL-sev), die für Patienten mit fortgeschrittener Demenz entwickelt wurde [36]. Zur Messung der begleitenden Psychopathologie, die über den gesamten Krankheitsverlauf, meist aber erst ab einem mittleren Stadium in den Vordergrund tritt, werden spezielle Interviews mit den Pflegenden geführt, zum Beispiel das Neuropsychiatric Inventory (NPI) [37].

Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben bei den ADL und dem NPI auf Auskünften eines Angehörigen. Idealerweise sollten alle Instrumente zur Wirksamkeitsbeurteilung akzeptable psychometrische Eigenschaften wie Reliabilität, Validität (Konstruktvalidität) und Veränderungssensitivität

haben. Entsprechende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Datenlage zum Teil beschränkt ist [35,38-40].

Es existieren bisher wenige Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der AD, was mit den Schwierigkeiten zusammenhängt, verlässliche Informationen von den Betroffenen direkt zu erhalten. Der negative Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität ist jedoch häufig beschrieben [41], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [42]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht, und dabei wurde ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [26].

Der Einfluss der AD auf Angehörige und Pflegende steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Sowohl die Hilfsbedürftigkeit im Alltag als auch Verhaltensprobleme, Kommunikationsschwierigkeiten und eine mögliche soziale Stigmatisierung können für Angehörige sehr belastend sein. Das Ausmaß der Behinderung des Erkrankten spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider [43]. Der Einfluss der Krankheit auf die Angehörigen kann zum Beispiel mit dem Burden-Interview nach Zarit gemessen werden [44].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele und
- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Memantin bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener Antidementiva beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Memantin zur Behandlung der Alzheimer Demenz. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Um in die Definition der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung auch die Sicht von Angehörigen mit einzubeziehen, fand ein Treffen mit Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft statt. Bei den Vertretern der Deutschen Alzheimer Gesellschaft handelt es sich um Angehörige von an Demenz Erkrankten. Eine direkte Befragung von Betroffenen fand nicht statt. Die abschließende Beratung fand in der internen Projektgruppe im IQWiG statt.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.08.2005, das Amendment 1 vom 12.06.2006 und das Amendment 2 vom 06.08.2007 wurden am 05.09.2005, am 20.06.2006 beziehungsweise am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu diesen Dokumenten konnten vom 14.08.2007 bis zum 11.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Da sich keine unklaren Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung nicht erforderlich. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 11.02.2008) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (Anhörung). Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten mit einer moderaten bis schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit zum Beispiel vaskulärer Demenz, berücksichtigt. Die Diagnosesicherung sollte dabei anhand allgemein akzeptierter Kriterien wie zum Beispiel diejenigen der ICD-10, des DSM-III-R oder der NINCDS-ADRDA, wie in der einschlägigen Publikation der European Medicines Agency (EMA) beschrieben [29], erfolgt sein.

Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeld-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden, wurden nicht berücksichtigt.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention war Memantin in den in Deutschland für die Behandlung einer Alzheimer-Demenz zugelassenen Darreichungsformen und Dosierungen.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung und jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieoption bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens,
- kognitive Leistungsfähigkeit,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit),
- Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung),
- Mortalität,
- unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Zusätzlich wurden auch Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung angehörigenelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Lebensqualität der betreuenden Angehörigen und
- Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en).

Für die in den relevanten Studien erhobenen Endpunkte wurde geprüft, ob sie einer der oben angegebenen Zielgrößen zugeordnet werden können.

Als ergänzende Informationen sollten zudem Ergebnisse berichtet werden, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen.

Ergebnisse zu angehörigenelevanten Therapiezielen und Ergebnisse, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen, sollten nicht primär in die Nutzenbewertung einfließen. Allerdings sollten gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen getroffen werden.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und für alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCT als relevante wissenschaftliche Literatur für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Für die Ersteinstellung von Medikamenten zur Pharmakotherapie kognitiver Störungen wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Kontrolle nach 12 Wochen empfohlen, um einen Therapieerfolg abschätzen zu können [45]. Von der EMA wird eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [29]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da davon ausgegangen wurde, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein mehr als kurzfristig anhaltender Effekt beobachtet werden kann.

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika war nicht vorgesehen.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer moderaten bis schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit zum Beispiel vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA [29] beziehungsweise anhand allgemein akzeptierter Kriterien (ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA).
E2	Vergleich von Memantin, wie unter 4.1.2 definiert, mit Placebo oder einer anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention zur Behandlung der Alzheimer Demenz
E3	Studienendpunkte, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Zielgrößen ableiten
E4	randomisierte kontrollierte Studien (RCT)
E5	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen
A2	Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden
A3	Studien beziehungsweise Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten „open-label“-Follow-up-Phasen enthalten
A4	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A5	keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [46] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die zur Nutzenbewertung von Memantin bei moderater bis schwerer Alzheimer Demenz wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten, veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken: MEDLINE; EMBASE; Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen

Es erfolgten insgesamt 4 Recherchen:

- Erstrecherche am 02.11.2005
- Erste Nachrecherche am 03.08.2006
- Zweite Nachrecherche am 10.01.2007 (Cochrane Library) und 11.01.2007 (MEDLINE; EMBASE)
- Dritte Nachrecherche am 14.12.2007 (MEDLINE) und 17.12.2007 (EMBASE und Cochrane Library)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und Health Technology Assessment Database vorgenommen.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Lundbeck GmbH und Merz Pharmaceuticals GmbH

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung für eine vollständige und geregelte Informationsübermittlung gebeten [47].

- Suche nach Hinweisen auf abgeschlossene Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken sowie in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller
 - <http://www.forestclinicaltrials.com> (letzter Zugriff am 21.01.2008)
 - <http://www.lundbeckclinicaltrials.com> (letzter Zugriff am 21.01.2008)
 - <http://www.clinicalstudyresults.org> (letzter Zugriff am 21.01.2008)
 - <http://www.clinicaltrialresults.org> (letzter Zugriff am 21.01.2008)
 - <http://www.clinicaltrials.gov> (letzter Zugriff am 21.01.2008)
 - <http://clinicaltrials.ifpma.org> (letzter Zugriff am 30.01.2008)
- Suche auf den Internetseiten <http://www.emea.eu.int> (letzter Zugriff am 03.07.2007) und <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff am 25.07.2007) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (Food and Drug Administration – FDA) Zulassungsbehörde.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die, gegebenenfalls nach Diskussion, im Konsens beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt Studien bezeichnet, die, ebenso gegebenenfalls nach Diskussion, im Konsens von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden.

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

Mehrfachveröffentlichungen

Die einzuschließenden Publikationen wurden daraufhin durchgesehen, ob sie Mehrfachveröffentlichungen ein und derselben Studie darstellten. Bei Mehrfachveröffentlichungen wurden alle Publikationen den entsprechenden Studien zugeordnet und alle Daten, die auswertbar waren und Informationen zu den in Abschnitt 4.1.3 aufgeführten Zielgrößen bereitstellten, herangezogen.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden gegebenenfalls durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den gemäß 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht. Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen von Studien beziehungsweise die Hersteller als Sponsoren von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.5 Informationen aus den Anhörungsverfahren

Die an die Veröffentlichung des Berichtsplans sowie des Vorberichts sich jeweils anschließenden Anhörungsverfahren dienen ebenfalls der Informationsbeschaffung. Im Rahmen dieser Verfahren können Stellungnehmende Informationen übermitteln und auf unpublizierte und / oder nicht berücksichtigte Daten verweisen.

Informationen aus der Anhörung werden auf ihre Relevanz geprüft. Relevante Informationen fließen in die Nutzenbewertung ein.

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgten anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Die Bewertung erfolgte auf 2 Wegen:

- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen
- Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Überprüfung der Datenkonsistenz

An die Extraktion der Studiencharakteristika und -ergebnisse schloss sich gegebenenfalls ein Abgleich mit Daten an, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien beziehungsweise entsprechenden zusätzlichen Informationen gewonnen wurden. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse beziehungsweise die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dieses Berichts dargestellt.

Bewertung der biometrischen Qualität der eingeschlossenen Studien

Die biometrische Qualität wurde mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel,
- leichte Mängel,
- grobe Mängel,
- unklar.

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde. Eine Studie wird mit „keine erkennbaren Mängel“ beschrieben, wenn sie höchstens unwesentliche Mängel aufweist. „Unklar“ bedeutet, dass anhand der vorliegenden Unterlagen keine eindeutige Aussage über die biometrische Qualität der Studie getroffen werden kann.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen ab. Deshalb ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation bedingt.

Die Bewertung wurde insbesondere auf Basis folgender Aspekte der Studienqualität bewertet:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)
- Verblindung der Behandelnden, der Behandelten und der Endpunkterhebung

- Fallzahlplanung
- Beschreibung der Studienabbrecher
- Abweichung vom Intention-to-treat(ITT)-Prinzip

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Zahl der randomisierten und ausgewerteten Patienten, relevante Zielgrößen und Endpunkte) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Testintervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der demenziellen Erkrankung (Alzheimer Demenz oder Mischformen, Krankheitsschwere) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und Studienendpunkten geordnet gegenübergestellt und deskriptiv verglichen.

Wurden in den Studien zu einer Zielgröße (zum Beispiel kognitive Fähigkeiten) mehrere Skalen berichtet, wurden für den vorliegenden Bericht die Ergebnisse zu jeweils nur einer Skala (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet (siehe Tabelle 12 auf Seite 43).

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einem Endpunkt sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ.

Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Modelle mit festen Effekten sollten nur begründet Verwendung finden.

Für die statistische Auswertung fanden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, Verwendung.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko sowie dem Odds Ratio durchgeführt. Im Bericht werden die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt. Das Odds Ratio wird zusätzlich präsentiert, wenn die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse des relativen Risikos nennenswert abweichen.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software von SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen waren – soweit durchführbar – bezüglich folgender Faktoren vorgesehen:

- Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität (siehe Abschnitt 4.3),
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen) sowie für die
- Studiendauer (speziell für den 6-Monats-Zeitraum, angelehnt an die entsprechende Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde [EMA] [29]).

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- Dosierung

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (I^2 -Wert $> 50\%$ [48] beziehungsweise $p < 0,2$ bei einem statistischen Interaktionstest [49]) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich keine Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan Version 2.0 vom 11.02.2008 dargestellten Methodik.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die folgenden Abschnitte beschreiben das Ergebnis der systematischen Informationsbeschaffung gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

5.1.1 Literaturrecherche

Aus der Suche in bibliographischen Datenbanken ergaben sich nach Ausschluss von 1571 Duplikaten insgesamt 2434 Treffer. Von diesen wurden 2291 Zitate von beiden Reviewern übereinstimmend bereits aufgrund des Abstracts beziehungsweise Titels als nicht relevant eingestuft. Grund des Ausschlusses war in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle fehlende Themenrelevanz, d. h., es handelte sich nicht um Studien bei Patienten mit AD, es wurde nicht Memantin untersucht oder in der Publikation wurden gar keine Studien beschrieben.

Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 143 potenziell relevante Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Von diesen wurden 98 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate dieser im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit der Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Insgesamt 24 der 98 ausgeschlossenen Zitate wurden von beiden Reviewern übereinstimmend als „keine Vollpublikation“ bewertet. Dabei handelte es sich zumeist um Abstraktpublikationen identifizierter, potenziell relevanter Studien. Lediglich bei 5 weiteren nicht zu beschaffenden Dokumenten war weder durch Autorenanfrage (siehe Anhang F) noch aufgrund der Informationen im Datenbankeintrag auszuschließen, dass es sich um eine noch nicht identifizierte Studie handelt [50-54].

Aus der Sichtung der 32 identifizierten relevanten Sekundärpublikationen (siehe Anhang C) ergaben sich Hinweise auf 2 weitere potenziell relevante, aber laut Angaben in der betreffenden systematischen Übersicht [55] nicht veröffentlichte Studien. Zu einer dieser Studien (MEM-MD-12) wurden weitere Unterlagen vom Hersteller als Sponsor der Studie erbeten (siehe Abschnitt 5.1.2). Bei der zweiten Studie (MEDUSA) wurde durch Kontrolle der angegebenen Quelle (www.controlled-trials.com) festgestellt, dass die Studie inzwischen als abgeschlossen bezeichnet ist [56]. Es wurde eine entsprechende Autorenanfrage durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1.5).

13 Publikationen wurden von beiden Reviewern übereinstimmend als relevant bewertet. Die entsprechende Auflistung findet sich in Abschnitt 5.1.6.

Eine Gesamtübersicht über das Ergebnis der bibliographischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings zeigt Abbildung 1.

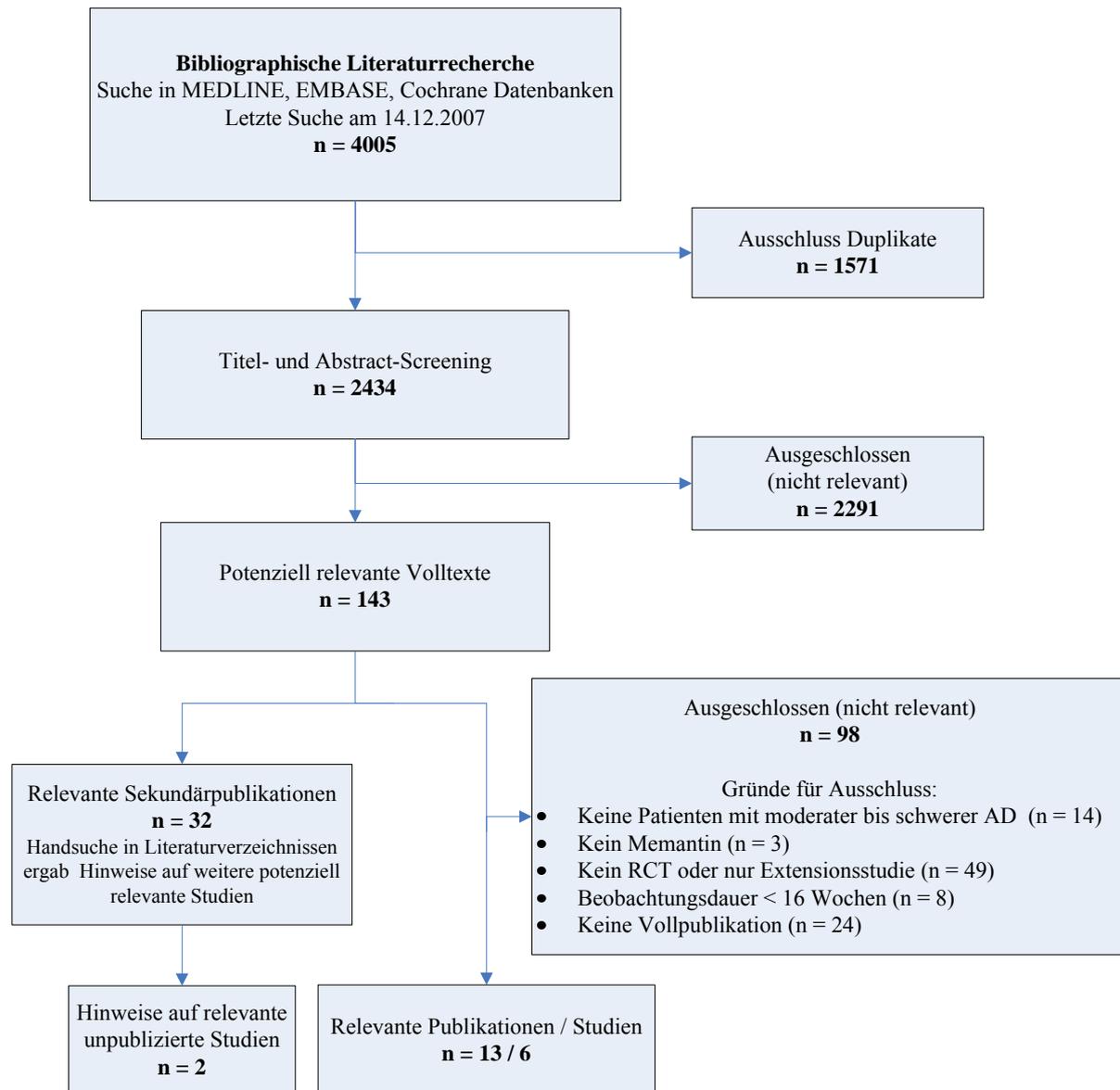


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und Literaturscreening

5.1.2 Anfrage an Hersteller

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Memantinarzneimittel angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer 1. Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Die Vereinbarung, die die Verwendung dieser Informationen in der Nutzenbewertung regelt [47], wurde von beiden Herstellern unterzeichnet.

Firma Merz Pharmaceuticals GmbH & Co. KGaA, Frankfurt am Main

Die Firma Merz Pharmaceuticals, Hersteller von Axura[®] (Memantin), stellte eine Liste publizierter und unpublizierter Studien sowie Zulassungsunterlagen (Clinical Expert Report [57], Clinical Overview [58]) zur Verfügung. Neben den in der Literaturrecherche identifizierten Studien 99679, MEM-MD-01, MEM-MD-02, MEM-MD-10, MEM-MD-12 und MRZ-9605 enthielten die Unterlagen zunächst keinen Hinweis auf weitere potenziell relevante Studien. Im weiteren Verlauf der Korrespondenz wurde noch über den Abschluss der potenziell relevanten Studie IE2101 informiert.

Angefragt wurden mehrere Studienberichte und Subgruppenanalysen (Tabelle 4) einschließlich des Studienberichtes zur Studie MEM-MD-22, die nicht in der Studienliste enthalten war. Diese Studie wurde erst 6 Wochen nach Zusendung der Studienliste durch die Firma Merz beendet [59] und wurde in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.3).

Firma Lundbeck GmbH, Hamburg

In der von der Firma Lundbeck GmbH, dem Hersteller von Ebixa[®] (Memantin), zugesandten Studienliste sowie Zulassungsunterlagen (Clinical Expert Report [57], Clinical Overview [58], Summary of Clinical Efficacy [60]) wurden keine zusätzlichen potenziell relevanten Studien identifiziert.

Angefragt wurde ein Studienbericht (Tabelle 4) zur Studie 10116, die in der Studienregistersuche identifiziert wurde (siehe Abschnitt 5.1.3). Diese Studie war zum Zeitpunkt der Übersendung der Studienliste im Februar 2006 bereits beendet (last patient last visit: 05.04.2005 [61]). Auf Nachfrage wurde diese Studie nach Angaben der Firma Lundbeck nicht in der Studienliste erwähnt, da der Studienbericht noch nicht erstellt war. (Der Studienbericht trägt das Erstellungsdatum 22.09.2006 [62].)

5.1.2.1 Übermittlung von Daten

Tabelle 4 listet die von den Herstellern zu potenziell relevanten Studien übermittelten Dokumente, deren Inhalte hinsichtlich der Nutzenbewertung nicht vertraulich sind und daher Eingang in den vorliegenden Bericht finden können.

Tabelle 4: Datenübermittlung durch die Hersteller

Studie	angefragtes Dokument	übermitteltes Dokument
Firma Merz		
99679	Studienbericht	Studienbericht (ohne Anhang zusätzlicher Tabellen)
	Analyse der zulassungs- konformen Subgruppe (MMSE von ≤ 19)	Publikation: Winblad 2007 [63] ^a unvollständige Subgruppenanalyse
IE2101	Studienbericht	angefragtes Dokument nicht übermittelt
MEM-MD-01	Studienbericht	Studienbericht (ohne RUD- und NPI-D-Ergebnisse)
MEM-MD-02	Studienbericht	Studienbericht (ohne RUD- und NPI-D-Ergebnisse)
	Analyse der zulassungs- konformen Subgruppe (MMSE von ≥ 10)	unvollständige Subgruppenanalyse
MEM-MD-10	Studienbericht	Studienbericht (ohne Anhang zusätzlicher Tabellen)
	Analyse der zulassungs- konformen Subgruppe (MMSE von ≤ 19)	Publikation: Winblad 2007 [63] ^a unvollständige Subgruppenanalyse
MEM-MD-12	Studienbericht	Studienbericht (ohne Anhang zusätzlicher Tabellen)
	Analyse der zulassungs- konformen Subgruppe (MMSE von ≤ 19)	Publikation: Winblad 2007 [63] ^a unvollständige Subgruppenanalyse
MEM-MD-22	Studienbericht	Publikation Portsteinsson 2008 [64] ^b angefragtes Dokument nicht übermittelt
MRZ-9605	Studienbericht	Studienbericht (unvollständige RUD-Ergebnisse)
Firma Lundbeck		
10116	Studienbericht	Studienbericht
a: zum Zeitpunkt der Übermittlung noch im Druck. b: Veröffentlichung erfolgte nach letzter Recherche. MMSE: Mini Mental State Examination, RUD: Resource Utilization in Dementia, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale		

5.1.2.2 Konsequenzen der Übermittlung von Daten seitens der Hersteller

Firma Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt am Main

Die von der Firma Merz zur Verfügung gestellten Studienberichte zu den Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 wurden bei der Bewertung dieser Studien berücksichtigt.

Bei der Studie MEM-MD-02 wurde der Cholinesterasehemmer Donepezil zulassungsüberschreitend auch bei schwerer AD eingesetzt. Deshalb wurde eine Subgruppenanalyse für Studienteilnehmer mit einem MMSE-Wert ≥ 10 angefragt entsprechend dem Vorgehen bei der Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern bei AD [65]. Für diese Studie wurde keine dem CONSORT-Statement entsprechende Subgruppenanalyse (unvollständige Angaben zu unerwünschten Ereignissen) zur Verfügung gestellt. Da lediglich die Begleitmedikation Donepezil in beiden Behandlungsarmen nicht zulassungskonform angewandt wurde, wurde die Studie dennoch eingeschlossen und sowohl die vorliegenden Publikationen und der Studienbericht als auch die vorhandenen Daten der Subgruppenanalyse ausgewertet (siehe Abschnitt 5.1.6 „Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen“).

Die in den Studien MEM-MD-01, MRZ-9605 und MEM-MD-02 erhobenen Endpunkte Resource Utilization in Dementia (RUD) und Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D) konnten wegen fehlender Daten nur zum Teil ausgewertet werden, wie im Folgenden erläutert wird (siehe auch Tabelle 12 auf Seite 43):

- Bei Studie MEM-MD-01 fanden sich zu beiden Endpunkten weder im zugesandten Studienbericht noch in einer Publikation Daten.
- Bei Studie MRZ-9605 fanden sich zur RUD im Studienbericht keine Daten. Von den RUD-Daten wurden lediglich Angaben zum Betreuungsaufwand, nicht aber zur Institutionalisierungsrate in einer Publikation identifiziert.
- Bei Studie MEM-MD-02 fanden sich zu beiden Endpunkten im Studienbericht keine Daten. Lediglich zur NPI-D wurden publizierte Daten identifiziert.

Für die Studien MEM-MD-10, MEM-MD-12 und 99679 wurde eine Analyse der zulassungskonformen Subgruppen angefragt. Als Kriterium zur Auswahl der Patienten diente der entsprechende MMSE-Wert von ≤ 19 aus den Memantin-Zulassungsdokumenten der EMEA [66,67]. Daraufhin sandte die Firma Merz einen Vorabdruck der Publikation von Winblad [63], welche nach Angaben der Firmenvertreter entsprechende Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsparameter darstellt. Zusätzlich wurden die Basisdaten der Subgruppen und die Gründe für Studienabbruch zugesandt, die in der Publikation nicht enthalten sind. Es wurden aber keine weiteren subgruppenspezifischen Daten zu unerwünschten Ereignissen zur Verfügung gestellt. Damit wurden für diese zulassungskonformen Subgruppen keine dem

CONSORT-Statement entsprechenden Analysen bereitgestellt. Deshalb konnten die 3 Studien nicht in die Nutzenbewertung einfließen (siehe Abschnitt 5.1.6 „Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen“). Die in der Publikation von Winblad enthaltenen Subgruppen-Daten waren zudem für die Bewertung nur eingeschränkt geeignet, da lediglich Observed-Cases-Werte, nicht jedoch ITT-LOCF (last observation carried forward)-Daten berichtet wurden. Auf eine entsprechende Anfrage wurde aufgrund der Nichtbereitstellung der Daten zu unerwünschten Ereignissen verzichtet.

Nach Angaben der Firma Merz wurden für die Studien IE-2101 und MEM-MD-22 keine Studienberichte übermittelt, da zur Studie MEM-MD-22 noch kein Studienbericht vorlag und der Lizenznehmer Daiichi Sankyo Wert darauf legt, dass der Bericht zu der Studie IE-2101 vertraulich bleibt. Deshalb konnten auch diese Studien nicht in die Nutzenbewertung einfließen.

Firma Lundbeck GmbH, Hamburg

Der von der Firma Lundbeck zur Verfügung gestellte Studienbericht zur Studie 10116 wurde in die Nutzenbewertung einbezogen.

5.1.3 Studienregister

In Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken fanden sich neben den bereits in der Literaturrecherche und den Unterlagen der Hersteller identifizierten Studien Studienregisterberichte zu 2 weiteren relevanten Studien [59,61]. Zu diesen Untersuchungen mit den Studiennummern MEM-MD-22 und 10116 wurden weitere Unterlagen von den Herstellern angefragt (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 5.1.2.1).

5.1.4 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

In den Zulassungsdokumenten auf den Webseiten der FDA [68-70] und der EMEA [66,67,71,72] wurden keine weiteren Studien identifiziert.

5.1.5 Anfrage an Autoren

In mehreren Fällen wurden Autoren potenziell relevanter Publikationen kontaktiert, da nur ein Poster oder ein Abstract vorlag, das sich nicht eindeutig einer bereits identifizierten Studie zuordnen ließ. Alle Anfragen wurden kombiniert mit der Frage nach Informationen zu weiteren Studien des Autors zu berichtsrelevanten Themen.

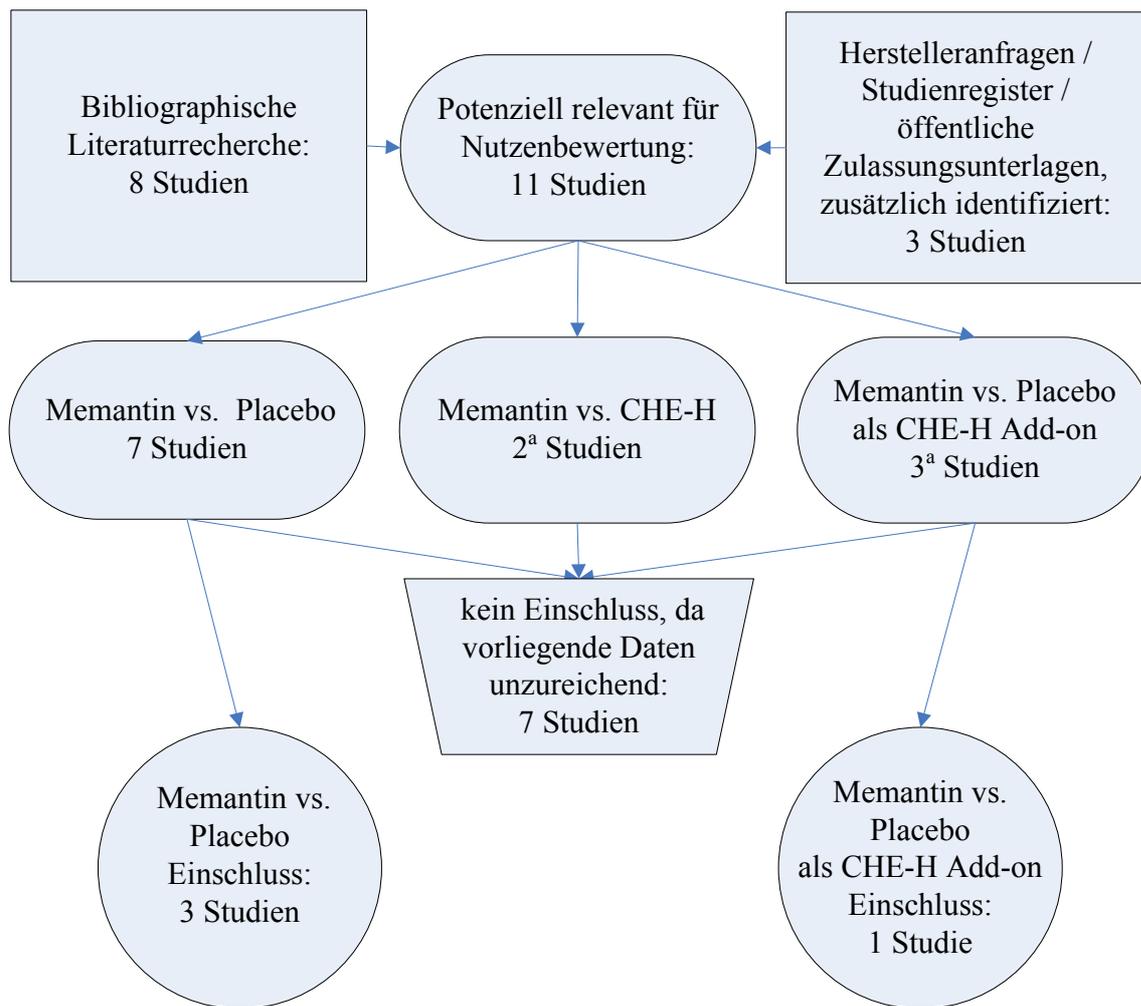
Sofern Autoren antworteten, führte dies lediglich zur Zuordnung von Abstract-beziehungsweise Posterpublikationen zu (bereits identifizierten) Veröffentlichungen beziehungsweise zum Ausschluss der darin beschriebenen Studien. Zusätzliche potenziell relevante Studien wurden nicht identifiziert.

Für 2 potenziell relevante Studien (MEDUSA [56], Hu 2006 [73]) lag bis zur Fertigstellung des vorliegenden Berichts keine Antwort auf eine Anfrage nach einer Vollpublikation beziehungsweise nach einer Subgruppenanalyse vor (siehe Tabelle 5 in Abschnitt 5.1.6).

Eine Übersicht aller ungeklärt gebliebenen Anfragen an die Autoren ist in Anhang F aufgeführt.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliographischen Datenbanken, Studienregistern und öffentlichen Zulassungsunterlagen sowie Anfragen an Hersteller und Autoren ergaben folgenden Pool aus Studien von sicherer und potenzieller Relevanz, wie er in Tabelle 5 dargestellt ist. Abbildung 2 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien in verschiedene Studienkonzepte. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien mit den berücksichtigten Unterlagen werden nochmals zusammenfassend in Kapitel 8 aufgelistet.



a: mehrarmige MEDUSA-Studie zweimal genannt

Abbildung 2: Studienpool zur Nutzenbewertung von Memantin bei Alzheimer Demenz (CHE-H: Cholinesterasehemmer)

Tabelle 5: Studienpool

Studien- bezeichnung	Relevante Unterlagen		Einschluss in den Bericht
	Publikation	Zusätzliche Unterlagen	
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD			
10116		Studienbericht: Lundbeck 2006 [62] Studienregisterbericht Lundbeck [61]	ja
IE-2101	nein	nein ^a	nein ^b
MEM-MD-01	van Dyk 2007 [74]	Studienbericht: Forest Laboratories 2004 [75] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [76]	ja
MEM-MD-22	nein	Studienregisterbericht Forest Laboratories 2006 ^a [59]	nein ^b
MRZ-9605	Reisberg 2003 [77] Rive 2004 [78] Wimo 2003 [79]	Studienbericht: Merz 2000 [80]	ja
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD			
99679	Backchine 2007 [81] Winblad 2007 [63]	Studienbericht: Lundbeck 2004 [82] Studienregisterbericht Lundbeck 2007 [83] Subgruppenanalyse ^b Merz 2007 [84]	nein ^b
MEM-MD-10	Peskind 2006 [85] Pomara 2007 [86] Winblad 2007 [63]	Studienbericht: Forest Laboratories 2004 [87] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [88] Subgruppenanalyse ^b Merz 2007 [89]	nein ^b
Intervention: Memantin+CHE-H vs. Placebo+CHE-H – Patienten mit moderater bis schwerer AD			
MEM-MD-02	Cummings 2006 [90] Feldman 2006 [91] Schmitt 2006 [92] Tariot 2004 [93]	Studienbericht: Forest Laboratories 2002 [94] Subgruppenanalyse ^b Merz 2007 [95] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [96]	ja ^c
Intervention: Memantin+CHE-H vs. Placebo+CHE-H – Patienten mit (leichter bis moderater) AD			
MEDUSA ^d	nein	nein ^e	nein ^b
MEM-MD-12	Portsteinsson 2008 [64] ^f Winblad 2007 [63]	Studienbericht Forest Laboratories 2004 [97] Studienregisterbericht Forest Laboratories 2005 [98] Subgruppenanalyse ^b Merz 2007 [99]	nein ^b
Intervention: Memantin vs. CHE-H – Patienten mit (leichter bis moderater) AD			
Hu 2006	Hu 2006 [73] ^g	nein ^e	nein ^b
MEDUSA ^d	nein	nein ^e	nein ^b
<p>a: Studienbericht wurde nicht bereitgestellt.</p> <p>b: Kein den Einschlusskriterien und dem CONSORT Statement entsprechendes Dokument vorliegend.</p> <p>c: Einschluss, da lediglich Donepezil-Grundmedikation nicht zulassungskonform (siehe Abschnitt 5.1.2.2).</p> <p>d: Fünfarmige Studie, Schweregrad der AD nicht angegeben [56].</p> <p>e: Entsprechende Anfrage blieb unbeantwortet.</p> <p>f: Zusendung durch Firma Merz, publiziert nach letzter Recherche.</p> <p>g: Publikation auf Chinesisch wurde ins Englische übersetzt.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer.</p>			

Benennung und Verwendung der unterschiedlichen Informationsquellen

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte einschließlich Studienprotokoll und Statistical Report; „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften.

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Vorhandene Studienberichte wurden ebenfalls herangezogen. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht wurden gegebenenfalls dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten. Studienregisterberichte wurden nicht allein als vollwertige Quelle für eine Nutzenbewertung akzeptiert. Sie wurden aber als öffentlich zugängliche Quelle ergänzend ausgewertet.

Bewertung von Studien anhand des Zulassungsstatus der Test- und Vergleichsinterventionen

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Studien eingeschlossen, in denen die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe in Deutschland für das Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassen waren. Für die Prüfmedikation(en) (Interventions- und Kontrollgruppe), auf deren Vergleich die jeweilige Studie ausgerichtet war, wurde der Zulassungsstatus anhand der jeweiligen Fachinformation detailliert geprüft.

Studien, in denen das Prüfpräparat nicht im Rahmen der in der jeweiligen Fachinformation genannten Bedingungen eingesetzt wurde, gingen nicht in die Nutzenbewertung ein. Dies betraf im vorliegenden Fall die Studien 99679, Hu 2006, MEM-MD-10 und MEM-MD-12, bei denen Memantin zulassungsüberschreitend auch bei leichter AD eingesetzt wurde. Zu diesen Studien wurden bei den Herstellern (im Fall der Studie Hu 2006 beim Autor) Subgruppenanalysen der Patienten mit zulassungskonformen Schweregraden angefragt (siehe Abschnitte 5.1.2 und 5.1.5).

Da auf alle Anfragen entweder keine oder nur eine unvollständige Subgruppenanalyse übermittelt wurde, wurden alle genannten Studien mit zulassungsüberschreitendem Einsatz von Memantin ausgeschlossen.

Für etwaige Kombinationspartner, die in allen Studienarmen (Interventions- und Kontrollgruppe) eingesetzt wurden bzw. werden konnten, wurde ebenfalls anhand der jeweiligen Fachinformation geprüft, ob der Einsatz im Rahmen der dort beschriebenen Bedingungen erfolgte. War dies der Fall oder bei weniger als 20 % der Patienten nicht der Fall, erfolgte keine gesonderte Darstellung dieser Studien. War dies bei mindestens 20 % der Patienten nicht der Fall, führte dies nicht zum Ausschluss der Studie, sondern wurde gesondert bei der Ergebnisdarstellung berücksichtigt. Im Falle heterogener Ergebnisse zwischen Studien wurde in einer Sensitivitätsanalyse geprüft, ob der Zulassungsstatus die

aufgetretene Heterogenität möglicherweise erklärt. Darüber hinaus wurde der Umstand, dass in diesen Studien Patienten außerhalb des gültigen Zulassungsstatus behandelt wurden, im Kapitel Diskussion und auch im Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert. Dies betraf die Studie MEM-MD-02, bei der Donepezil zulassungsüberschreitend auch bei schwerer AD eingesetzt wurde. Zu dieser Studie wurde vom Hersteller nur eine unvollständige zulassungskonforme Subgruppenanalyse zur Verfügung gestellt (siehe Abschnitt 5.1.2.2), deshalb wurden nebeneinander sowohl die Daten der Gesamtpopulation als auch, soweit vorhanden, die Daten der Subgruppe dargestellt.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Demenzgradeinteilung mithilfe der MMSE-Skala

Im November 2005 erfolgte eine Indikationserweiterung von Memantin, das zuvor nur für mittelschwere bis schwere AD zugelassen war [66,67]. Seither reicht das Anwendungsspektrum von moderater bis schwerer AD.

Die Begriffe zum Schweregrad der Erkrankung orientieren sich an der häufig verwendeten Einteilung, wie sie beispielsweise in einem Bericht des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) dargestellt ist [100]. Diese definiert die AD-Schweregrade anhand von Schwellenwerten der MMSE-Skala.

Diese Einteilung wirft jedoch 2 Probleme auf. Erstens stellt der Schweregrad „moderately severe“ (mittelschwer) (MMSE 10-14) eine Teilmenge des Grades „moderate“ (moderat) (MMSE 10-20) dar. Zweitens kann es sich bei den festgelegten Schwellenwerten immer nur um Konventionen handeln, für die aber keine einheitliche Definition identifiziert werden konnte.

Diese Probleme dürften zum einen dafür verantwortlich sein, dass die Begriffe „moderate“ und „moderately severe“ in den Studien nicht einheitlich verwendet wurden (siehe Abschnitt 5.2.2). Zum anderen findet sich in den oben erwähnten Zulassungsdokumenten der EMEA [66,67] der Hinweis, dass unter moderater bis schwerer („moderate to severe“) AD der Bereich $MMSE \leq 19$ verstanden wird, also nicht wie bei der oben erwähnten NICE-Einteilung der Bereich $MMSE \leq 20$.

Dieser folglich zulassungsrelevante Schwellenwert von einem MMSE von ≤ 19 wurde im vorliegenden Bericht bei der Anforderung zulassungskonformer Subgruppenanalysen berücksichtigt und auch bei der Begriffswahl beachtet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Alzheimer Demenzgradeinteilung mit der MMSE-Skala, modifiziert nach [100]

MMSE-Wert	AD-Grad, englischer Begriff	AD-Grad, deutsche Übersetzung
20–25	mild	leicht
10–19	moderate	moderat
10–14	moderately severe	mittelschwer
< 10	severe	schwer
AD: Alzheimer Demenz, MMSE: Mini Mental State Examination.		

Der Begriff „mittelschwere AD“ wird in diesem Bericht entsprechend an den Stellen verwendet, an denen sich die Darstellung auf Studienteilnehmer bezieht, bei denen bei Einschluss in die Studie zum überwiegenden Teil ein MMSE-Wert zwischen 10 und 14 gemessen wurde.

5.2.2 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 7 bis Tabelle 9 sind Angaben zum Design sowie zum jeweils untersuchten Studienkollektiv der 4 in den Bericht eingeschlossenen Studien dargestellt.

Design

Alle 4 Studien waren randomisierte Parallelgruppen-Multicenterstudien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Memantin untersuchten. Keine der Studien wurde in Deutschland durchgeführt. 3 wurden in den USA und eine in China durchgeführt (siehe Tabelle 7).

In allen Studien wurde eine Dosierung von täglich 20 mg Memantin verwendet, wobei in den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 die volle Dosis nach den Vorgaben der Fachinformation erst nach einer Titrierungsphase von 3 Wochen erreicht wurde, während diese Dosis bei den Patienten in der Studie 10116 bereits nach 2 Wochen gegeben wurde. Die Medikation wurde in allen Studien oral verabreicht, zweimal täglich 10 mg.

In der Studie MEM-MD-02 wurde Memantin beziehungsweise Placebo als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer (Donepezil) gegeben. Die 3 anderen Studien untersuchten Memantin als Monotherapie. Bei der Studie 10116 betrug die Dauer der Behandlung 16 Wochen, bei den Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 24 Wochen und bei der Studie MRZ-9605 28 Wochen.

Die von den Studien untersuchten Endpunkte werden in Abschnitt 5.3 beschrieben.

Patienten

In allen Studien wurden Patienten eingeschlossen, die älter als 50 Jahre waren und bei denen eine wahrscheinliche Demenz des Alzheimer-Typus nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA bestand (siehe Tabelle 8). Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag je nach Studie zwischen 252 und 403. Insgesamt wurden 1263 Patienten in den Studien randomisiert (634 in der Memantin-Gruppe und 629 in der Placebo-Gruppe, siehe Tabelle 9). Das mittlere Alter lag zwischen 72 (Memantin-Gruppe der Studie 10116) und 78 Jahren (Placebo-Gruppe der Studie MEM-MD-01) und unterschied sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen innerhalb der einzelnen Studien. Der Anteil von Frauen variierte zwischen 54 % in der Memantingruppe der Studie 10116 und 73 % in der Memantingruppe der Studie MEM-MD-01. Innerhalb der einzelnen Studien war die Geschlechterverteilung in den Gruppen vergleichbar.

Die Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien waren in allen Studien mit folgenden Ausnahmen vergleichbar (siehe Tabelle 8):

In der Studie MEM-MD-02 wurden nur Patienten eingeschlossen, die bereits eine Behandlung mit Donepezil durchführten. Die Behandlung mit Donepezil sollte seit mindestens 6 Monaten bestehen und mit einer stabilen Dosierung seit mindestens 3 Monaten (5 – 10mg). In den anderen Studien war die Einnahme von Cholinesterasehemmern ein Ausschlussgrund. Die entsprechende Unterteilung der Studien in Mono- und Add-on-Therapie-Studien kommt in einer getrennten Darstellung und Auswertung zum Ausdruck.

Die Studien schlossen Patienten mit moderater bis schwerer Demenz ein, wobei die verwendeten Begriffe „moderately severe“ und „moderate“ nicht einheitlich verwendet wurden, sowohl zwischen den Studien als auch innerhalb der Dokumente zu einer Studie. So wurde bei der Studie MRZ-9605 im Studienbericht [80] der Begriff „moderately severe“ und in einer Publikation [77] der Begriff „moderate“ verwendet. Umgesetzt wurde dieses Kriterium durch Einschluss von Personen mit MMSE-Werten von 5 – 14 (Studien MEM-MD-10 und MEM-MD-02) und 3 – 14 (Studie MRZ-9605) sowie 5 – 18 (Studie 10116). Zur Verwendung der entsprechenden deutschen Begriffe „mittelschwer“ und „moderat“ in diesem Bericht siehe Abschnitt 5.2.1.

Nur die Studie 10116 erlaubte den Einschluss von institutionalisierten Patienten, falls diese nur von einer Person und über einen Großteil des Tages versorgt wurden, und schloss als einzige nicht explizit Patienten mit anderen neurologischen Erkrankungen aus. Zudem war nur bei dieser Studie die Gehfähigkeit der Patienten kein Einschlusskriterium.

Die Studie MRZ-9605 schloss als einzige Patienten mit Major Depression, mit relevanten, nicht AD-bedingten psychotischen Episoden mit Krankenhausaufenthalt oder mehr als zweiwöchiger Therapie aus sowie Patienten mit epileptischen Anfällen oder solche, die Antiepileptika einnahmen. Zusätzlich zur Demenzstadienauswahl durch die MMSE wurden

bei dieser Studie nur Patienten eingeschlossen, die auf der GDS einen Wert von 5 oder 6 erzielten sowie beim Functional Assessment Staging (FAST) einen Wert von $\geq 6a$. Laut Reisberg 2007 [101] sollte das Erkrankungsstadium der Patienten des eingeschlossenen MMSE-Bereichs innerhalb dieser Spanne der beiden Skalen liegen. Wolfson 2000 [7] empfiehlt jedoch die GDS nicht zur Stadieneinteilung bei Studien, da sich unter anderem psychiatrische und funktionale Störungen bereits in früheren Demenzstadien zeigen können, als dies die GDS abbildet. Die Konsequenz dieses Einschlusskriteriums auf die Vergleichbarkeit der Patienten mit denen der anderen Studien ist unklar.

Entsprechend den Einschlusskriterien bezüglich der MMSE variierte der Schweregrad der Demenz zwischen den Studien (siehe Tabelle 9). Die entsprechenden Werte waren am niedrigsten in der Studie MRZ-9605 (MMSE-Mittelwert um 8), gefolgt von den Studien MEM-MD-01 und -02 (MMSE-Mittelwert ca. 10) und der Studie 10116 mit einem MMSE-Mittelwert von über 11. Innerhalb der einzelnen Studien gab es keine wesentlichen Unterschiede im MMSE-Wert zwischen den Interventions- und Placebogruppen. Die Werte der 3 zentralen Domänen ADL, Kognition und psychopathologische Symptomatik zu Studienbeginn (gemessen mit ADCS-ADL-sev, SIB und NPI) waren in den einzelnen Studien zwischen Interventions- und Placebogruppe vergleichbar. Im Vergleich aller Studien untereinander zeigte sich, dass diese Basiswerte nur zum Teil mit den MMSE-Basiswerten korrelierten. So zeigten zwar die Patientengruppen mit dem niedrigsten MMSE (Studie MRZ-9605) gemessen an allen 3 anderen Skalen die stärkste Demenzsymptomatik. Andererseits gilt dies z. B. nicht umgekehrt für das Patientenkollektiv der Studie 10116, die die höchsten Basiswerte für den MMSE erreichten, aber in keiner der anderen Skalen die niedrigste Demenzsymptomatik demonstrierten.

Ebenfalls in Tabelle 9 gelistet sind die Charakteristika der vom Hersteller zur Verfügung gestellten zulassungskonformen MEM-MD-02-Subgruppe der Patienten mit einem MMSE von 10 bis 14. Die abgebildeten Merkmale zeigen, abgesehen vom Unterschied in der Patientenzahl (19 % größere Placebogruppe), keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Entsprechend den höheren MMSE-Werten bilden auch die Basiswerte der anderen Skalen die geringere Demenzsymptomatik der Subgruppe gegenüber der Gesamtgruppe ab.

Bei den Studien MRZ-9605 und MEM-MD-02 war die Abbruchrate in der Placebogruppe deutlich erhöht gegenüber der Memantingruppe. Mögliche Ursachen dieses Unterschieds werden in Abschnitt 5.2.3 untersucht.

Tabelle 7: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Design	Hypothese	Studien- dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score
Intervention: Memantin vs. Placebo - Patienten mit moderater bis schwerer AD						
10116	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits studie	16 Wochen	Memantin 20 mg: n = 128 Placebo: n = 130	China (8)	„moderate to severe“ 5–18
MEM-MD-01	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits studie	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 178 Placebo: n = 172	USA (37)	„moderate to severe“ 5–14
MRZ-9605	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits studie	28 Wochen	Memantin 20 mg: n = 126 Placebo: n = 126	USA (32)	„moderately severe to severe“ 3–14
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil - Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD						
MEM-MD-02	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	Überlegenheits studie	24 Wochen	Memantin 20 mg + Donepezil 5–10 mg: n = 202 ^a Placebo + Donepezil 5–10 mg: n = 201	USA (37)	„moderate to severe“ 5–14
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)				<i>Memantin 20 mg + Donepezil 5–10 mg: n = 106</i>		<i>mittelschwer 10–14</i>
				<i>Placebo + Donepezil 5–10 mg: n = 126</i>		
<i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht beziehungsweise zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse.						
a: 203 Patienten randomisiert, ein Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation.						
AD: Alzheimer Demenz, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination.						

Tabelle 8: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD		
10116	<ul style="list-style-type: none"> – Alter \geq 50 Jahre – wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV) – CCT / MRI in den letzten 30 Monaten kompatibel mit AD – MMSE: 5–18 – <i>stabiler klinischer Zustand</i> – <i>nicht institutionalisierte Patienten und institutionalisierte, falls von nur einer Person versorgt, die Großteil des Tages mit Patient verbringt</i> – <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – vaskuläre Demenz^a – <i>signifikante internistische Begleiterkrankungen</i> – <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i>
MEM-MD-01	<ul style="list-style-type: none"> – Alter \geq 50 Jahre – wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA) – CCT / MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD – MMSE: 5–14 – <i>stabiler klinischer Zustand</i> – nicht institutionalisiert – <i>gefähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i> – <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – vaskuläre Demenz^a – <i>signifikante internistische Begleiterkrankungen</i> – <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i> – <i>andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen</i> – <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i>
MRZ-9605	<ul style="list-style-type: none"> – Alter \geq 50 Jahre – wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA, DSM-IV) – CCT / MRI in den letzten 12 Monaten <i>kompatibel mit AD</i> – MMSE: 3–14 – GDS: Stadium 5 oder 6^b – FAST: Stadium \geq 6a^c – nicht institutionalisiert – <i>gefähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe</i> – <i>Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann</i> 	<ul style="list-style-type: none"> – vaskuläre Demenz^a – <i>signifikante internistische Begleiterkrankungen</i> – <i>Einnahme von Cholinesterasehemmern</i> – <i>andere neurologische Erkrankungen</i> – <i>Major Depression</i> – <i>relevante, nicht AD-bedingte psychotische Episoden mit Krankenhausaufenthalt oder mehr als zweiwöchiger Therapie</i> – <i>epileptische Anfälle oder Einnahme von Antiepileptika</i> – <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien (Fortsetzung)

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD		
MEM-MD-02	<ul style="list-style-type: none"> – Alter \geq 50 Jahre, – wahrscheinliche AD (NINCDS-ADRDA) – CCT/MRI in den letzten 12 Monaten kompatibel mit AD – MMSE: 5–14 – stabiler klinischer Zustand – nicht institutionalisiert – gehfähig, gegebenenfalls mit Gehhilfe – Verfügbarkeit einer geeigneten pflegenden Person, die zu allen Assessment-Besuchen mitkommen kann – bestehende Donepezil-Therapie seit mind. 6 Monaten, stabile Dosierung seit mind. 3 Monaten (5–10 mg/d) 	<ul style="list-style-type: none"> – vaskuläre Demenz^a – signifikante internistische Begleiterkrankungen – andere psychiatrische oder neurologische Erkrankungen – <i>unter Risiko einer Institutionalisierung innerhalb der nächsten 6 Monate</i>
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>a: Hachinski Score > 4.</p> <p>b: klinischer Demenzgrad, entspricht Einschränkungen bedingt durch mittelschwere bis schwere kognitive Leistungseinbußen.</p> <p>c: klinischer Demenzgrad, entspricht der Funktionseinschränkung, bei der bei manchen alltäglichen Dingen Hilfe benötigt wird (z. B. Kleidung anziehen).</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, CCT: kraniale Computertomografie, DSM-IV: Diagnostic Statistic Manual –4th Edition, FAST: Functional Assessment Staging, GDS: Global Deterioration Scale, MMSE: Mini Mental State Examination, MRI: Magnetic Resonance Imaging, NINCDS-ADRA: National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke-Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association.</p>		

Tabelle 9: Charakteristika der Studienpopulation

Studie Studienarme	N ^a	Alter [Jahre] ^b	Geschlecht weiblich N (%)	MMSE ^b	ADCS-ADL-sev ^b	NPI ^b	SIB ^b	Studien- abbruch N (%)
Intervention: Memantin vs. Placebo - Patienten mit moderater bis schwerer AD								
10116								
Memantin	128	71,9 (9,0)	69 (53,9)	11,5 (4,2)	30,0 (11,9) [n = 124]	16,2 (15,9) [n = 124]	70,9 (21,0) [n = 124]	11 (8,6)
Placebo	130	72,7 (8,6)	81 (62,3)	11,8 (4,1)	30,2 (12,2) [n = 125]	12,5 (11,7) [n = 125]	71,1 (17,8) [n = 125]	11 (8,5)
MEM-MD-01								
Memantin	178	78,1 (8,2)	129 (72,5)	10,0 (2,8)	33,1 (11,0) [n = 171]	20,3 (15,7) [n = 171]	77,2 (16,5) [n = 170]	44 (24,7)
Placebo	172	78,3 (7,6)	121 (70,3)	10,3 (3,1)	33,6 (10,6) [n = 165]	17,5 (16,4) [n = 165]	75,6 (19,7) [n = 165]	46 (26,7)
MRZ-9605								
Memantin	126	75,9 (8,40)	91 (72,2)	7,72 (3,72)	26,84 (9,17)	21,44 (15,83)	65,86 (22,54)	29 (23,0)
Placebo	126	76,3 (7,76)	79 (62,7)	8,05 (3,57)	27,43 (10,93)	19,53 (15,55)	68,33 (20,83)	42 (33,3)
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD								
MEM-MD-02								
Memantin +Donepezil	202 ^c	75,5 (8,45)	128 (63,4)	9,9 (3,13)	35,9 (9,75) [n = 198]	13,7 (14,11) [n = 198]	77,8 (15,46) [n = 198]	30 (14,9)
Placebo +Donepezil	201	75,5 (8,73)	134 (66,7)	10,2 (2,98)	36,2 (9,32) [n = 197]	13,8 (12,83) [n = 197]	79,8 (14,18) [n = 197]	51 (25,4)
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)								
Memantin +Donepezil	104	77,3 (7,95)	72 (69,2)	12,3 (1,43)	38,3 (8,27)	12,8 (13,94)	86,4 (8,77)	11 (10,4)
Placebo +Donepezil	124	76,6 (8,40)	86 (69,4)	12,2 (1,42)	38,4 (8,47)	13,9 (13,23)	86,0 (9,29)	33 (26,2)
<i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht beziehungsweise zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse.								
a: Zahl randomisierter Patienten b: Mittelwert (Standardabweichung), c: 203 Patienten randomisiert, ein Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation.								
AD: Alzheimer Demenz, ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, MMSE: Mini Mental State Examination, NPI: Neuropsychiatric Inventory.								

5.2.3 Studien- und Publikationsqualität

Tabelle 10 fasst die Informationen zur Studien- beziehungsweise Publikationsqualität der 4 eingeschlossenen Studien zusammen, die die Grundlage für die abschließende Qualitätsbewertung bildeten.

Bei keiner der Studien war im Bereich Randomisierungsprozess, Zuteilungsverdeckung, Verblindung, Fallzahlplanung und bezüglich der Transparenz von Studienabbrüchen ein Mangel zu erkennen.

Bei den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 fallen die Abbruchraten von über 20 % auf, wobei in den beiden letztgenannten Studien der Anteil der Studienabbrecher in der Placebogruppe den in der Memantingruppe deutlich übersteigt (vergleiche Tabelle 9). Bei der Studie MRZ-9605 lässt sich diese Diskrepanz den Angaben im Studienbericht zufolge in erster Linie auf Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zurückführen. Bei der Studie MEM-MD-02 lassen sich neben unerwünschten Ereignissen die Begründung „Rückzug der Einverständniserklärung“ als Ursache für die Differenz feststellen. (Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse siehe Abschnitt 5.3.7.)

In allen Studien erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse nach dem ITT-Prinzip, wobei die Imputation für fehlende Werte immer dem LOCF-Prinzip folgte.

In der Studie MRZ-9605 wurde laut Studienbericht [80] die ITT-Population als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert. In der Publikation [77] wurden jedoch nur Patienten ausgewertet, die an mindestens einer Erhebung der Zielparameter nach der Baseline-Erhebung teilgenommen hatten. Deshalb werden in diesem Bericht ausschließlich die Werte aus dem Studienbericht dargestellt, abgesehen von der RUD, die ausschließlich in einer Publikation [79] und nicht im Studienbericht verfügbar war (siehe Abschnitt 5.3.9).

Alle anderen Studien schlossen durchgängig in alle ITT-Analysen nur die Patienten ein, die an mindestens einer Erhebung der Zielparameter nach der Baseline-Erhebung teilgenommen hatten. Nach dieser Definition blieben im Höchstfall 10 % der randomisierten Patienten in den Analysen der primären Endpunkte unberücksichtigt (NPI bei Studie MEM-MD-01). Zwischen den Behandlungsarmen einer Studie betrug die Differenz der Anteile nichtausgewerteter Patienten maximal 3 %-Punkte.

Damit liegt grundsätzlich keine relevante Abweichung vom ITT-Prinzip in den Studien vor. Trotzdem wurde in diesem Punkt bei der Studie 10116 aus folgendem Grund ein grober Mangel konstatiert. Bei der Analyse der Daten nach Entblindung wurde in der Studie 10116 festgestellt, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag, da sich die Messwerte statistisch signifikant von denen aller anderen Zentren unterschieden. Die Ergebnisse einer gerechtfertigten und wünschenswerten Post-hoc-ITT-LOCF-Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums wurden aber

nicht im Studienbericht dargestellt. Präsentiert wurde lediglich eine Post-hoc-Completer-Analyse, bei der zusätzlich noch Ausreißer und Patienten mit einem MMSE-Wert >14 ausgeschlossen wurden.

Bei den Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 war die Erhebung der Endpunkte RUD und NPI-D geplant, die Ergebnisse sind jedoch nicht in den zur Verfügung gestellten Studienberichten dargestellt. Publiziert wurde lediglich ein Teil der Resultate der NPI-D-Erhebung der Studie MEM-MD-02, allerdings ohne NPI-D-Basiswerte der Behandlungsarme [90].

Auch bei der Studie MRZ-9605 findet sich im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt das Instrument RUD. Im zur Verfügung gestellten Studienbericht fehlen die dazugehörigen Ergebnisse, und in der entsprechenden Publikation werden weder die ITT-Werte für den Unterschied in der Institutionalisierungsquote noch die RUD-Basiswerte der Behandlungsarme für die Institutionalisierungsquote und die benötigte Pflegezeit präsentiert [79].

Die aus diesen Dateninkonsistenzen und den Abbruchraten von über 20 % resultierende Ergebnisunsicherheit führte zur Bewertung der Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 mit „grobe Mängel“.

Tabelle 10: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierung prozess / Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkter- hebung					
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD									
10116	ja/ja	ja	ja	ja	ja	ja/ja	ja ^a	nein	grobe Mängel ^a
MEM- MD-01	ja/ja	ja	ja	ja	ja	ja/ja	nein	ja ^b	grobe Mängel ^{bc}
MRZ- 9605	ja/ja	ja	ja	ja	ja	ja/ja	nein	ja ^d	grobe Mängel ^{cd}
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit moderater bis schwerer AD									
MEM- MD-02	ja/ja	ja	ja	ja	ja	ja/ja	nein	ja ^e	grobe Mängel ^{cc}
<p><i>kursiv:</i> Bewertung anhand des Studienberichtes</p> <p>a: Siehe Beschreibung im Text.</p> <p>b: Ergebnisse zu den geplanten Endpunkten RUD- und NPI-D- weder publiziert noch in zur Verfügung gestelltem Studienbericht enthalten.</p> <p>c: Gesamtabbruchrate > 20 %.</p> <p>d: Ergebnisse zu geplantem Endpunkt RUD fehlen im zur Verfügung gestellten Studienbericht und sind lediglich partiell in Wimo 2003 [79] publiziert, leichte Diskrepanzen zwischen den Werten im Studienbericht und in den Publikationen aufgrund unterschiedlicher ITT-Set-Definition.</p> <p>e: Ergebnisse zu den geplanten Endpunkten RUD- und NPI-D nicht im zur Verfügung gestellten Studienbericht enthalten und nur NPI-D-Ergebnisse partiell in Cummings 2006 [90] publiziert.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, ITT: intention-to-treat.</p>									

5.3 Ergebnisse zu den Zielgrößen

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Zielgrößen aus den eingeschlossenen Studien berichtet. Da jedoch lediglich 4 von 11 potenziell relevanten Studien in die Bewertung einfließen konnten (siehe Abschnitt 5.1.6), sind alle Aussagen, die sich aus den vorliegenden Informationen ergeben, grundsätzlich unter Vorbehalt zu stellen.

Die Darstellung folgt der unter 4.1.3 gewählten Reihenfolge der Zielgrößen. Es wird angegeben, ob die berichtete Zielgröße beziehungsweise der Endpunkt als primäre oder sekundäre Größe geplant wurde. Es werden, sofern vorhanden, nur die entsprechenden Ergebnisse der ITT-Analysen dargestellt.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Endpunkte, die in den eingeschlossenen Studien erhoben worden sind und sich den Zielgrößen gemäß Abschnitt 4.1.3 zuordnen lassen. Tabelle 12 listet die eingeschlossenen Studien mit allen entsprechenden Studienendpunkten. Die bei Vorliegen mehrerer Skalen zu einer Zielgröße aus Gründen der Redundanz (siehe Abschnitt 4.4.2) jeweils nicht in die Auswertung eingeflossenen Endpunkte sind in runde Klammern gesetzt. In den Studien erhobene Endpunkte, die im vorliegenden Bericht nicht ausgewertet werden konnten, da die Ergebnisse weder aus Publikationen noch aus Studienberichten entnommen werden konnten, sind in eckigen Klammern aufgeführt.

Tabelle 11: Relevante Zielgrößen und zugeordnete Studienendpunkte

Zielgröße	Studienendpunkte / Operationalisierung
Patientenrelevante Zielgrößen	
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	<ul style="list-style-type: none"> • Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment (ADCS-ADL-sev) • Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (BGP) • Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Care Dependency Subscale (BGP-D)
kognitive Leistungsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Severe Impairment Battery (SIB) • Mini Mental State Examination (MMSE) • Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients – Cognitive Subscale (BGP-C)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	○ keine Daten vorhanden
begleitende psychopathologische Symptome ^a	• Neuropsychiatric Inventory (NPI)
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	• Resource Utilization in Dementia (RUD)
Mortalität	• Dokumentation im Rahmen der Sicherheitsevaluation
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse, insgesamt • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • medikamentenassoziierte relevante unerwünschte Ereignisse
Ergänzende Informationen	
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	• Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	• Resource Utilization in Dementia (RUD)
klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck	<ul style="list-style-type: none"> • Clinician's Interview-based Impression of Change (mit Input des Betreuenden (CIBIC-plus) in den Versionen der Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) und der New York University (NYU)) • Global Deterioration Scale (GDS) • Functional Assessment Staging Scale (FAST)
a: Verkürzter Begriff für die Zielgröße „andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)“.	

Tabelle 12: Eingeschlossene Studien mit verwendeten Messinstrumenten, zugeordnet zu den relevanten Zielgrößen

	Aktivitäten des täglichen Lebens^a	Kognitive Leistungsfähigkeit^a	Psychopathologische Symptome^a	Notwendigkeit vollstationärer Pflege^a	Lebensqualität der betreuenden Angehörigen^b	Betreuungsaufwand^b	Klinisches Krankheitsstadium^c
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
10116	ADCS-ADL-sev	SIB (MMSE)	NPI				
MEM-MD-01	ADCS-ADL-sev (BGP) (BGP-D)	SIB (BGP-C)	NPI	[RUD]	[NPI-D]	[RUD]	ADCS-CGIC-CIBIC-plus (FAST)
MRZ-9605	ADCS-ADL-sev	SIB (MMSE)	NPI	[RUD]	NPI-D	RUD	NYU-CIBIC-plus (GDS) (FAST)
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
MEM-MD-02	ADCS-ADL-sev (BGP) (BGP-D)	SIB (BGP-C)	NPI	[RUD]	NPI-D	[RUD]	ADCS-CGIC-CIBIC-plus (FAST)
<p>Fettdruck: primärer Endpunkt, (): im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt zur Vermeidung von Redundanz, []: im Rahmen der Nutzenbewertung nicht ausgewerteter Endpunkt wegen nicht zur Verfügung stehender Daten, <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht, Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis auf Seite x.</p> <p>a: Patientenrelevante Zielgröße. b: Angehörigenrelevante Zielgröße. c: Ergänzende Information.</p>							

In den meisten Studien wurden 2 Zielgrößen als primäre Zielgrößen für die Bewertung der Wirksamkeit definiert neben mehreren sekundären Zielgrößen. Die kognitive Leistung wurde in allen Studien mit der Severe Impairment Battery (SIB) erfasst und mit Ausnahme von MRZ-9605 als primärer Endpunkt erhoben. In 3 Studien (MEM-MD-01, MRZ-9605 und MEM-MD-02) wurden auch die alltagspraktischen Fähigkeiten der Patienten als primäre Zielgröße untersucht, und zwar mit dem für schwerere Demenzen modifizierten Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Life (ADCS-ADL-sev) Instrument. Dies gilt auch für die Studie 10116, in der die ADL eine sekundäre Zielgröße waren. In allen Studien wurde die begleitende Psychopathologie mithilfe des Neuropsychiatric Inventory (NPI) als sekundärer Endpunkt erhoben.

In 3 der Studien (MEM-MD-01, MRZ-9605, MEM-MD-02) wurde der Betreuungsaufwand als sekundäre Zielgröße mithilfe der RUD erhoben. Das gleiche Instrument erfasst zudem die Institutionaliserungsrate, aus der sich Schlüsse auf die Zielgröße „Notwendigkeit vollstationärer Pflege“ ziehen lassen. Diese 3 Studien erfassten als sekundären Endpunkt zusätzlich die NPI-D, die einen Teilaspekt der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen abbildet.

In allen Studien wurden die während der Beobachtungszeit aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (einschließlich Todesfälle) erfasst und berichtet, abgesehen von den entsprechenden Ergebnissen zur Subgruppenanalyse der Studie MEM-MD-02 (siehe Abschnitt 5.1.2.2). In der Studie MRZ-9605 wurde der klinische Gesamteindruck als primäre Zielgröße definiert, in 2 weiteren als sekundäre (MEM-MD-01, MEM-MD-02). Die Änderung des klinischen Zustandes wurde mithilfe der Clinician's Interview-Based Impression of Change with additional caregiver input (CIBIC-plus) erfasst in den Versionen der New York University (NYU) in der Studie MRZ-9605 beziehungsweise der der Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC).

In keiner der Studien wurde die Lebensqualität der Patienten untersucht.

3 der Studien führten zu Studienbeginn ein spezielles Training der Untersucher für einzelne Endpunkterhebungen durch: 10116 (SIB), MEM-MD-02 (ADCS-CGIC-CIBIC-plus) und MRZ-9605 (SIB, ADCS-ADL-sev, NYU-CIBIC-plus). Eine kurze Erläuterung aller ausgewerteten Skalen findet sich in Anhang E.

Für die 3 Monotherapie-Studien 10116, MEM-MD-01 und MZR-9605 wurden, sofern möglich, jeweils Meta-Analysen zu den einzelnen Endpunkten durchgeführt. Die Studie 10116 unterscheidet sich in mehreren Aspekten von den anderen Studien: Studiendurchführung in chinesischem Versorgungskontext, kürzere Studiendauer, verkürzte Dosis-Titrationsphase, Einschluss von Patienten mit MMSE-Werten über 14, kein Ausschluss von Patienten mit psychopathologischen Erkrankungen, invalide Messungen in einem Zentrum, auch Einschluss von institutionalisierten sowie von nicht gehfähigen Patienten.

Deshalb wurden jeweils Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu prüfen. Zudem entsprach dieses Vorgehen den ohnehin vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6 Monaten [29].

Die Ergebnisse der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02, die Memantin als „add-on“ zu Donepezil untersuchte, werden in jedem Ergebnisabschnitt in einem separaten Unterabschnitt dargestellt. Zu dieser Studie wurde vom Hersteller nur eine unvollständige zulassungskonforme Subgruppenanalyse zur Verfügung gestellt. Deshalb wurden neben den vorliegenden Daten dieser Subgruppe auch die Daten der Gesamtpopulation dargestellt (siehe Abschnitt 5.1.2.2).

Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen werden in einem separaten Unterabschnitt am Ende dieses Ergebnisabschnitts dargestellt.

5.3.1 Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Erfassung der Selbstständigkeit bei den Aktivitäten des täglichen Lebens erfolgte in allen Studien anhand des ADCS-ADL-sev-Instrumentes, wobei dieses in 3 Studien (MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605) als primärer Endpunkt definiert wurde.

Memantin-Monotherapie

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse zu den alltagspraktischen Fähigkeiten bei Memantin-Monotherapie-Studien.

Tabelle 13: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo

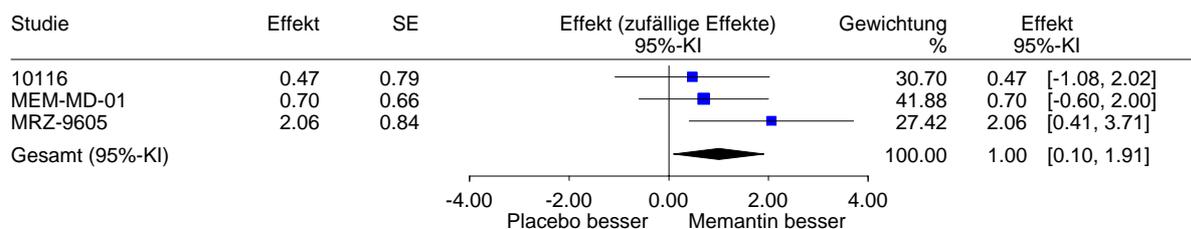
Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
10116 (16 Wochen)	Memantin	ADCS-ADL-sev	124	-0,3 (6,7) [-1,5; 0,8]	0,47 ^b [-1,08; 2,02]	↗	0,55
	Placebo		125	-0,8 (6,2) [-1,9; 0,2]			
MEM-MD-01 (24 Wochen)	Memantin	ADCS-ADL-sev	171	-2,0 (7,85) ^{bc}	0,7 ^b [-0,6; 2,0]	↗	0,282
	Placebo		165	-2,7 (7,71) ^{bc}			
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	ADCS-ADL-sev	126	-3,02 (6,75)	2,06 [0,4; 3,7]	↗	0,022 ^d
	Placebo		126	-5,08 (6,30)			
<p>Fettdruck: Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum. c: SD berechnet aus Standardfehler. d: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung.</p>							

Die Werte für ADCS-ADL-sev nahmen in allen 3 Studien sowohl in den Interventions- als auch in den Placebogruppen ab, entwickelten sich also in Richtung abnehmende Fähigkeiten bei der Verrichtung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Dabei fiel die Veränderung in den Memantin-Gruppen zwar immer numerisch geringer aus als in den Placebo-Gruppen, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war aber nur bei der Studie MRZ-9605 statistisch signifikant.

Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Memantin in der Größenordnung von rund einem Sechstel der Standardabweichungen der Einzelstudien (Abbildung 3). Eine Meta-Analyse ohne die Studie 10116 zeigt als Sensitivitätsanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied (Abbildung 4).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis auf einen Nutzen einer Monotherapie von Memantin in Bezug auf ADL erkennen. Die bei der Studie MRZ.9605 durchgeführten Subgruppenanalysen geben jedoch den Hinweis, dass der beobachtete Effekt auf die mittelschwer erkrankten Patienten beschränkt ist (siehe Abschnitt 5.3.11).

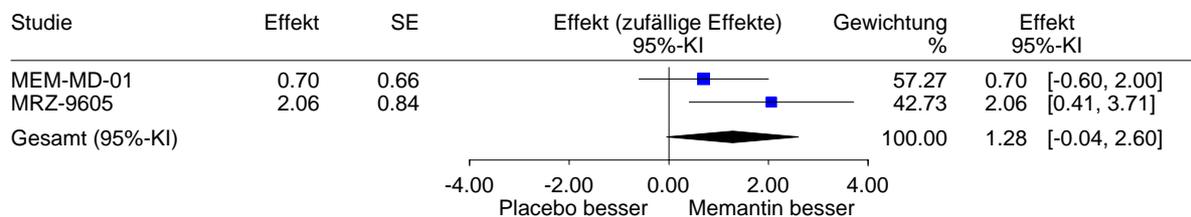
Memantin, alltagspraktische Fähigkeiten
 ADCS-ADL-sev
 Distanzmaß: linear



Heterogenität: $Q=2.24$, $df=2$ ($p=0.326$), $I^2=10.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=2.17 ($p=0.030$), $\tau^2=0.069$

Abbildung 3: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL-sev): Monotherapie-Studien

Memantin, alltagspraktische Fähigkeiten, Sensitivitätsanalyse ohne 10116
 ADCS-ADL-sev
 Distanzmaß: linear



Heterogenität: $Q=1.61$, $df=1$ ($p=0.204$), $I^2=37.9\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.9 ($p=0.057$), $\tau^2=0.350$

Abbildung 4: Meta-Analyse alltagspraktische Fähigkeiten (ADCS-ADL-sev): Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse zu den alltagspraktischen Fähigkeiten bei der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02.

Tabelle 14: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unterschied zu Placebo
					Differenz [95 %-KI]	Rich- tung des Effekts	
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD							
MEM-MD-02 (24 Wochen)	Memantin +Donepezil	ADCS- ADL-sev	198	-2,0 (7,04) ^{bc}	1,4 ^b [0,2; 2,6]	↗	0,028
	Placebo +Donepezil		197	-3,4 (7,16) ^{bc}			
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)							
	Memantin +Donepezil	ADCS- ADL-sev	104	-1,4 (6,73) ^c	1,3 ^b	↗	0,100
	Placebo +Donepezil		124	-2,7 (6,79) ^c			
<p>Fettdruck: Endpunkte, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum. c: SD berechnet aus Standardfehler.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, KI: Konfidenzintervall, MMSE: Mini Mental State Examination, SD: Standardabweichung.</p>							

Die Werte für ADCS-ADL-sev nahmen in der Studie MEM-MD-02 sowohl in der Interventions- als auch in der Placebogruppe ab, entwickelten sich also in Richtung abnehmende Fähigkeiten bei der Verrichtung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Abnahme der Fähigkeiten war unter Placebo stärker ausgeprägt. Der Unterschied zwischen Placebo und Memantin war statistisch signifikant. Der Effekt hat eine Größenordnung von einem Fünftel der Standardabweichung.

In der auch für die Donepezil-Behandlung zulassungskonformen Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer AD zeigte sich ein vergleichbarer Effekt wie in der Gesamtpopulation bei

vergleichbaren Standardabweichungen in den einzelnen Behandlungsgruppen (Tabelle 14). Zwar ist der Effekt bei den Patienten mit mittelschwerer AD nicht statistisch signifikant, dies ist aber durch den verringerten Stichprobenumfang der Subgruppe zu erklären. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die verschiedene Effekte in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtgruppe nahelegen.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis auf einen Nutzen von Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil hinsichtlich alltagspraktischer Fähigkeiten bei Patienten mit mittelschwerer AD erkennen. Die klinische Relevanz der beobachteten Effekte ist aufgrund der Effektgröße fraglich.

5.3.2 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde in allen eingeschlossenen Studien untersucht und mittels SIB erhoben. Mit Ausnahme der Studie MRZ-9605 wurde die SIB als primärer Endpunkt definiert.

Memantin-Monotherapie

Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei Memantin-Monotherapie-Studien.

Bei den Monotherapie-Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 verringerten sich die SIB-Werte aller Studienarme, entwickelten sich also in Richtung einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Studie 10116 zeigte in beiden Patientengruppen gleichermaßen eine dazu gegensätzliche Entwicklung. Die Studie MRZ-9605 zeigte für die Zielgröße kognitive Leistungsfähigkeit einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Memantin, der ungefähr der Hälfte der Standardabweichung entsprach. Die adjustierten Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen der Studien 10116 und MEM-MD-01 betragen weniger als ein Zehntel der Standardabweichungen und waren nicht statistisch signifikant.

Bei der Studie MEM-MD-01 ist zu beachten, dass primär eine Analyse mittels einer für Zentrums- und Baselineeffekte adjustierten Kovarianzanalyse (ANCOVA) geplant war, deren Ergebnisse in diesem Bericht dargestellt sind. Allerdings berichten die Autoren der Studie, dass sich bei der Datenanalyse die Annahme der Normalverteilung der Residuen des ANCOVA-Modells für die SIB-Werte als nicht gerechtfertigt erwies. Eine post hoc durchgeführte explorative Analyse mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests führte zu einem statistisch signifikanten Ergebnis.

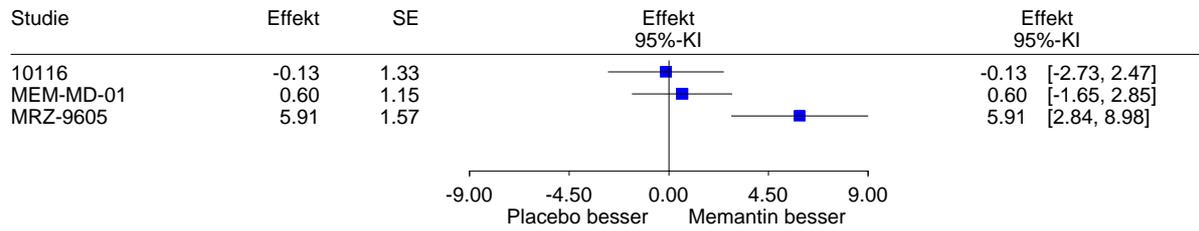
Tabelle 15: Ergebnisse zu kognitiver Leistung: SIB (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
10116 (16 Wochen)	Memantin	SIB	124	1,4 (10,4) [-0,5; 3,3]	-0,13 ^c [-2,73; 2,47]	↘	0,923
	Placebo		125	1,4 (10,9) [-0,6; 3,3]			
MEM-MD-01 (24 Wochen)	Memantin	SIB	170	-2,0 (13,04) ^{bc}	0,6 ^c [-1,7; 2,8]	↗	0,616
	Placebo		165	-2,5 (12,85) ^{bc}			
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	SIB	126	-3,93 (11,26)	5,91 [2,84; 8,99]	↗	<0,001 ^d
	Placebo		126	-9,84 (13,43)			
<p>Fettdruck: Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: SD berechnet aus Standardfehler. c: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum. d: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, KI: Konfidenzintervall, SD: Standardabweichung, SIB: Severe Impairment Battery.</p>							

Die Meta-Analyse der Monotherapie-Studien und die Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss der Studie 10116 verdeutlichen die widersprüchliche Datenlage. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 80\%$ beziehungsweise $86,6\%$) wurde auf die Darstellung von Effektschätzern verzichtet (Abbildung 5 und Abbildung 6).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie in Bezug auf kognitive Leistung erkennen, da die diesbezügliche Datenlage widersprüchlich ist.

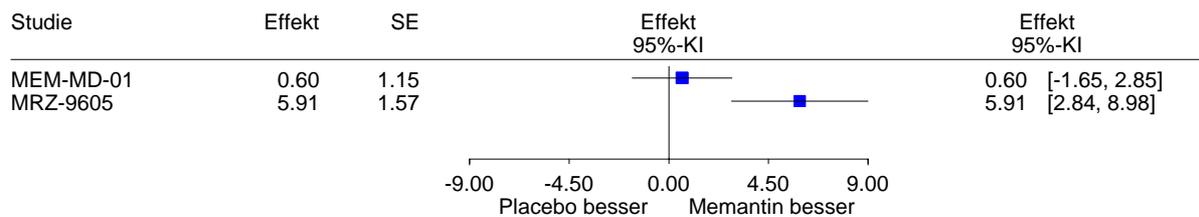
Memantin, kognitive Leistung
SIB
Distanzmaß: linear



Heterogenität: $Q=10.01$, $df=2$ ($p=0.007$), $I^2=80\%$

Abbildung 5: Meta-Analyse kognitive Leistung: (SIB): Monotherapie-Studien

Memantin, kognitive Leistung, Sensitivitätsanalyse ohne 10116
SIB
Distanzmaß: linear



Heterogenität: $Q=7.46$, $df=1$ ($p=0.006$), $I^2=86.6\%$

Abbildung 6: Meta-Analyse kognitive Leistung: (SIB): Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02.

Tabelle 16: Ergebnisse zu kognitiver Leistung: SIB (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD							
MEM-MD-02 (24 Wochen)	Memantin +Donepezil	SIB	198	0,9 (9,43) ^{bc}	3,4 ^b [1,8; 5,1]	↗	<0,001
	Placebo +Donepezil		196	-2,5 (9,66) ^{bc}			
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)							
	Memantin +Donepezil	SIB	104	1,6 (8,06) ^c	1,7 ^b [n. g.]	↗	0,074
	Placebo +Donepezil		123	-0,1 (8,10) ^c			
<p>Fettdruck: Zielparame-ter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse. Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum. c: SD berechnet aus Standardfehler. AD: Alzheimer Demenz, KI: Konfidenzintervall, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung, SIB: Severe Impairment Battery.</p>							

In der Memantingruppe der Studie MEM-MD-02 wurde eine Erhöhung des SIB gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, also in Richtung einer Verbesserung kognitiver Leistung, während der Wert in die Placebogruppe abnahm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Memantin war statistisch signifikant und lag in der Größenordnung von einem Drittel der Standardabweichung.

In der auch für die Donepezil-Behandlung zulassungskonformen Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer AD war der Effekt mit 1,7 Skaleneinheiten nur noch halb so groß wie in der Gesamtgruppe bei geringfügig kleineren Standardabweichungen in den Behandlungsgruppen.

Er wies dabei in dieselbe Richtung wie der Effekt der Gesamtgruppe (Tabelle 16). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war dabei nicht statistisch signifikant. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Effektstärken ist unklar, ob dies allein durch den verringerten Stichprobenumfang zu erklären ist.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen von Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil hinsichtlich kognitiver Leistung bei der zulassungskonformen Subgruppe von Patienten mit mittelschwerer AD erkennen.

5.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität als Zielgröße definiert. Folglich lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen diesbezüglichen Nutzen von Memantin erkennen.

5.3.4 Andere mit der Erkrankung verbundene Symptome (zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)

In allen Studien wurde die psychopathologische Symptomatik der AD als sekundäre Zielgröße mit dem NPI erfasst.

Memantin-Monotherapie

Tabelle 17 zeigt die Ergebnisse zur psychopathologischen Symptomatik bei Memantin-Monotherapie-Studien.

Tabelle 17: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen: NPI (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo

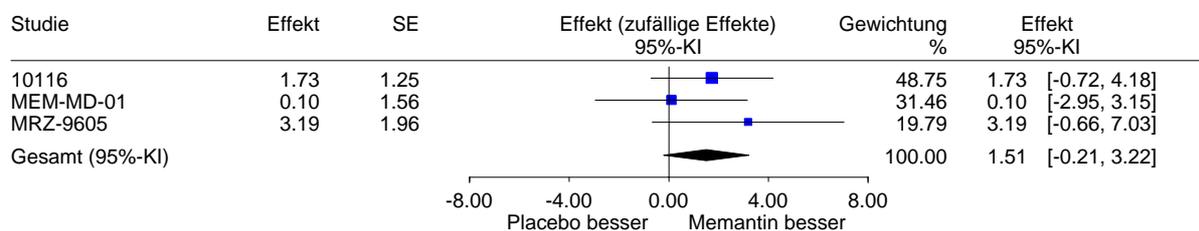
Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
10116 (16 Wochen)	Memantin	NPI	121 ^b	-3,3 (12,6) [-5,6; -1,0]	-1,73 ^c [-4,18; 0,72]	↗	0,169
	Placebo		121 ^b	0,0 (11,0) [-2,0; 2,0]			
MEM-MD-01 (24 Wochen)	Memantin	NPI	161	1,0 (16,50) ^{cd}	-0,1 ^d [-3,1; 3,0]	↗	0,963
	Placebo		154	1,1 (17,37) ^{cd}			
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	NPI	126	0,44 (15,38)	-3,19 ^e [-7,03; 0,66]	↗	0,371 ^f
	Placebo		126	3,63 (15,62)			
<p>Fettdruck: Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: Es wurde im vorliegenden Studienbericht nur die OC-Auswertung der NPI-D berichtet, es fehlen 8,5 % der Patienten gegenüber der LOCF-Auswertung.</p> <p>c: SD berechnet aus Standardfehler.</p> <p>d: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum.</p> <p>e: berechnet als Mittelpunkt des Konfidenzintervalls (Angabe fehlt im Studienbericht).</p> <p>f: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, KI: Konfidenzintervall, NPI: Neuropsychiatric Inventory, SD: Standardabweichung.</p>							

Bei den Monotherapie-Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 erhöhten sich die NPI-Werte aller Studienarme, bewegten sich also in Richtung einer Verschlechterung der psychopathologischen Symptomatik. Die Studie 10116 zeigte keine Veränderung in der Placebogruppe und eine Abnahme der NPI-Werte in der Memantingruppe entsprechend einer Symptomverbesserung.

Es zeigte sich zwar bei allen Monotherapie-Studien ein numerischer Unterschied des NPI-Werts zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Memantin, aber weder bei den einzelnen Memantin-Monotherapie-Studien noch in den entsprechenden Meta-Analysen mit und ohne die Studie 10116 (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8) war dieser Unterschied statistisch signifikant.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie bezüglich begleitender psychopathologischer Symptome erkennen.

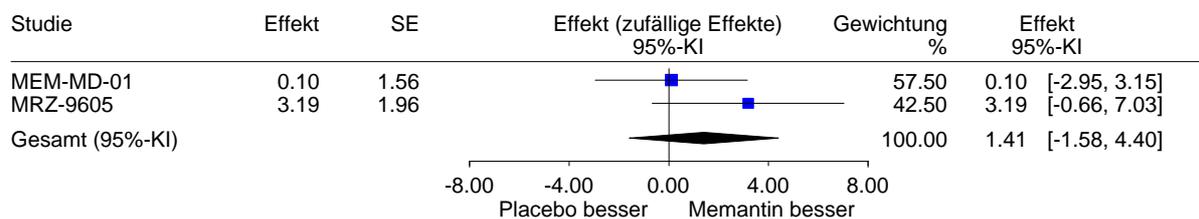
Memantin, begleitende psychopathologische Symptome
 NPI
 Distanzmaß: linear



Heterogenität: $Q=1.58$, $df=2$ ($p=0.454$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.72 ($p=0.085$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 7: Meta-Analyse psychopathologische Symptomatik (NPI): alle Monotherapie-Studien (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung sind die Ergebnisse mit -1 multipliziert.)

Memantin, begl. psychopathol. Symptome, Sensitivitätsanalyse ohne 10116
 NPI
 Distanzmaß: linear



Heterogenität: $Q=1.52$, $df=1$ ($p=0.218$), $I^2=34.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.93 ($p=0.355$), $\tau^2=1.624$

Abbildung 8: Meta-Analyse psychopathologische Symptomatik (NPI): Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 (Aus Gründen der einheitlichen Darstellung sind die Ergebnisse mit -1 multipliziert.)

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Tabelle 18 zeigt die Ergebnisse zur psychopathologischen Symptomatik bei der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02.

Tabelle 18: Ergebnisse zu begleitenden psychopathologischen Symptomen: NPI (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD							
MEM-MD-02 (24 Wochen)	Memantin +Donepezil	NPI	193	-0,1 (11,2) ^b	-3,8 ^b [-6,2; -1,3]	↗	0,002
	Placebo +Donepezil		189	3,7 (14,0) ^b			
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)							
	Memantin +Donepezil	NPI	102	-1,1 (12,73) ^c	-2,7 ^b [n. g.]	↗	0,074
	Placebo +Donepezil		120	1,6 (12,60) ^c			
<p>Fettdruck: Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum. c: SD berechnet aus Standardfehler.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, NPI: Neuropsychiatric Inventory, SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall.</p>							

Während sich in der Studie MEM-MD-02 in der Interventionsgruppe der NPI-Wert verringerte, also in Richtung einer Verbesserung der psychopathologischen Symptome bewegte, nahm dieser in der Placebogruppe zu. Der Unterschied zugunsten von Memantin ist statistisch signifikant und liegt in der Größenordnung von einem Drittel der Standardabweichung.

In der auch für die Donepezil-Behandlung zulassungskonformen Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer AD ist der Effekt etwas geringer als in der Gesamtgruppe bei vergleichbaren

Standardabweichungen in den Behandlungsgruppen (Tabelle 18). Zwar ist der Effekt bei den Patienten mit mittelschwerer AD nicht statistisch signifikant, dies ist aber durch den verringerten Stichprobenumfang der Subgruppe zu erklären. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die verschiedene Effekte in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtgruppe nahelegen.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis auf einen Nutzen von Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil hinsichtlich psychopathologischer Symptome bei Patienten mit mittelschwerer AD erkennen.

5.3.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Im Rahmen der Erhebung des Ressourcenverbrauchs für die Kosten-Analyse mit dem Instrument RUD wird auch die Institutionalisierungsrate miterfasst. In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 wurde die RUD als sekundärer Endpunkt laut jeweiligem Studienbericht erhoben. Die Auswertung sollte laut Studienplanung per ITT-LOCF-Analyse erfolgen. Die entsprechenden Werte der Institutionalisierungsrate waren jedoch weder in den zur Verfügung gestellten Studienberichten noch in einer Publikation vollständig enthalten. Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen diesbezüglichen Nutzen von Memantin erkennen.

5.3.6 Mortalität

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die Mortalität als Zielgröße definiert. Im Rahmen der Bewertung der Sicherheit der Medikation wurden jedoch Todesfälle berichtet.

Insgesamt starben in den 3 Monotherapie-Studien 10 Patienten in den Memantin-Gruppen und 9 Patienten in den Placebogruppen (siehe Tabelle 19 auf Seite 59). Die Meta-Analyse dieser Studien zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis.

In der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02 starb ein Patient in der Memantin/Donepezil-Gruppe und 2 starben in der Placebo/Donepezil-Gruppe (siehe Tabelle 20 auf Seite 63).

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf eine gegenüber Placebo erhöhte Mortalität unter einer Memantin-Therapie erkennen. Allerdings liegen nur wenige Daten und insbesondere keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

5.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Weder die vorliegenden Daten zu den einzelnen Studien noch die entsprechenden Diskussionen in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen gaben einen spezifischen Hinweis auf spezielle, gegebenenfalls entscheidungsrelevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Therapie mit Memantin. Deshalb wird auf eine detaillierte Darstellung des Auftretens einzelner unerwünschter Ereignisse (abgesehen von Mortalität, siehe oben) verzichtet.

Für einen zusammenfassenden Überblick über die Schadensaspekte von Memantin werden im Folgenden die Ergebnisse zu den Werten bezüglich der Abbruchquote aufgrund unerwünschter Ereignisse und der Quote von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis beziehungsweise einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis dargestellt.

Memantin-Monotherapie

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen bei Memantin-Monotherapie-Studien.

Tabelle 19: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Memantin vs. Placebo

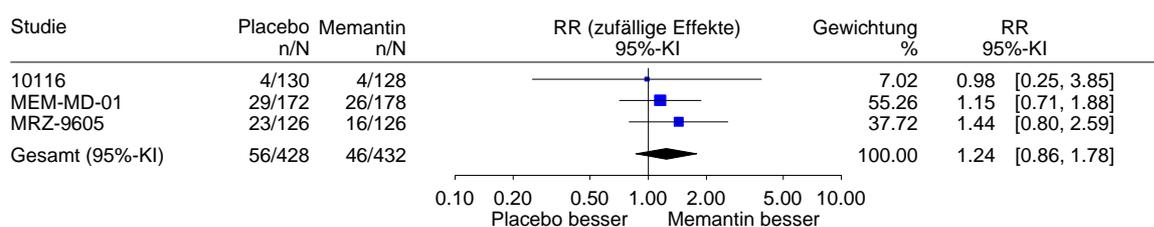
Studie	Dauer	Gruppe	N ^a	Todesfälle N (%)	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%)
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
10116	16 Wo	Memantin	128	3 (2,3)	4 (3,1)	6 (4,7)	19 (14,8)
		Placebo	130	1 (0,7)	4 (3,1)	5 (3,8)	23 (17,7)
MEM-MD-01	24 Wo	Memantin	178	5 (2,8)	26 (14,6)	22 (12,4)	131 (73,6)
		Placebo	172	3 (1,7)	29 (16,9)	23 (13,4)	125 (72,7)
MRZ-9605	28 Wo	Memantin	126	2 (1,6)	16 (12,7)	13 (10,3)	106 (84,1)
		Placebo	126	5 (4,0)	23 (18,3)	22 (17,5)	109 (86,5)
<i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht. a: Anzahl randomisierter Patienten. AD: Alzheimer Demenz, Pat: Patienten, Wo: Wochen.							

Der Anteil von Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis variierte in den Monotherapie-Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 zwischen 73 und 87 %. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bewegte sich zwischen 13 und 18 %; die Abbruchquoten aufgrund unerwünschter Ereignisse variierten zwischen 10 und 18 %. Auffällig ist, dass die entsprechenden Werte der Studie 10116 in allen 3 Bereichen nur bei etwa einem Viertel der Quoten aller anderen eingeschlossenen Studien liegen. Innerhalb der einzelnen Monotherapie-Studien waren die Unterschiede zwischen der Memantin- und der Placebogruppe bis auf 2 Ausnahmen, auf die im Folgenden eingegangen wird, numerisch vergleichbar.

Sowohl beim Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis als auch beim Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen, war der entsprechende Wert bei der Studie MRZ-9605 in der Memantingruppe auffallend niedriger als in der Placebogruppe (um 6 %- beziehungsweise 7 %-Punkte). In beiden Fällen ließ sich aus der detaillierten Untersuchung der Daten schließen, dass in erster Linie psychiatrische Störungen für diese Differenz verantwortlich waren. Erklärbar wäre diese Differenz daher gegebenenfalls dadurch, dass Auswirkungen der Grunderkrankung in der Interventionsgruppe in geringerem Maße auftraten.

Meta-Analysen der Monotherapie-Studien mit und ohne die Studie 10116 zum Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis beziehungsweise derer, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Studie abbrachen, ergaben keinen statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abbildung 9 bis Abbildung 12).

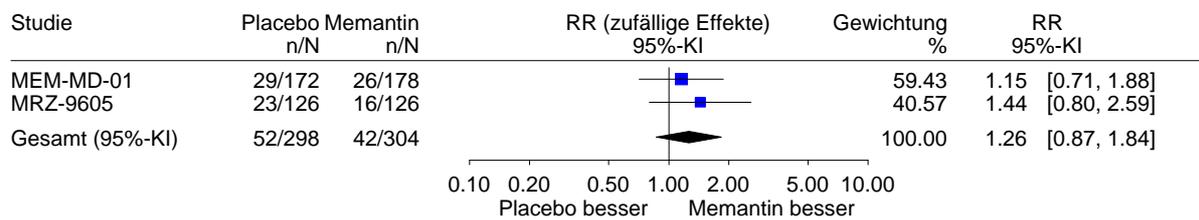
Memantin, mind. 1 schwerwiegendes Ereignis
 Ereignisraten
 Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.44$, $df=2$ ($p=0.804$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.17 ($p=0.243$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Monotherapie-Studien

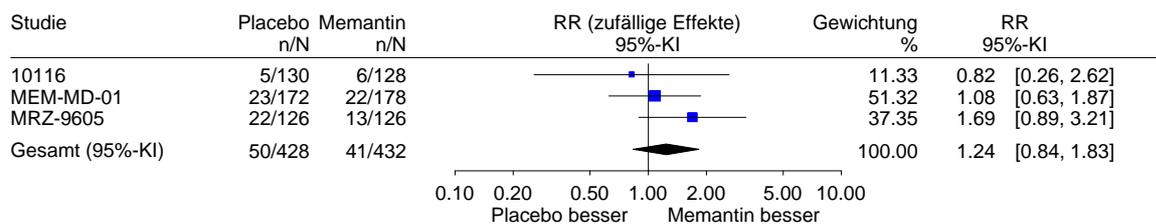
Memantin, mind. 1 schwerwiegendes Ereignis, Sensitivitätsanalyse ohne 10116
 Ereignisraten
 Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität: $Q=0.32$, $df=1$ ($p=0.573$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.22 ($p=0.224$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 10: Meta-Analyse Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin, Abbruch wg UE
 Abbruchraten
 Distanzmaß: relatives Risiko



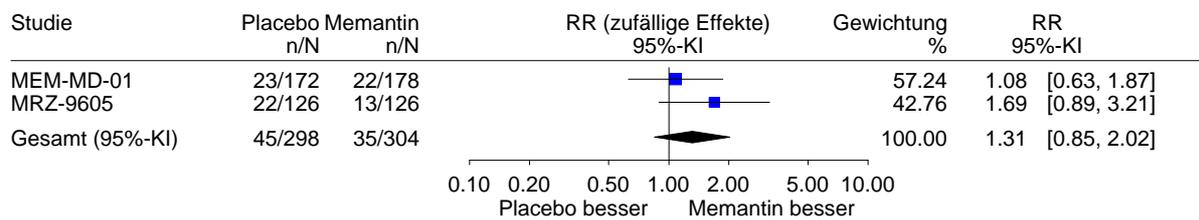
Heterogenität: $Q=1.63$, $df=2$ ($p=0.442$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.08 ($p=0.282$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 11: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Monotherapie-Studien

Memantin, Abbruch wg UE, Sensitivitätsanalyse ohne 10116

Abbruchraten

Distanzmaß: relatives Risiko



Heterogenität: $Q=1.09$, $df=1$ ($p=0.297$), $I^2=8.1\%$

Gesamteffekt: Z Score=1.22 ($p=0.223$), $\tau^2=0.008$

Abbildung 12: Meta-Analyse Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Monotherapie-Studien, Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen bei der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02.

Tabelle 20: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil

Studie	Dauer	Gruppe	N ^a	Todesfälle N (%) [p-Wert] ^b	Pat. mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis N (%) [p-Wert] ^b	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%) [p-Wert] ^b	Pat. mit mindestens einem unerwünschten Ereignis N (%) [p-Wert] ^b
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD							
MEM-MD-02	24 Wo	Memantin+Donepezil	202 ^c	1 (0,5) [0,623]	25 (12,4) [0,524]	15 (7,4) [0,099]	158 (78,2) [0,136]
		Placebo+Donepezil	201	2 (1,0)	20 (10,0)	25 (12,4)	144 (71,6)
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)							
24 Wo	Memantin+Donepezil	106	n. g.	n. g.	6 (5,7) [0,050]	n. g.	
	Placebo+Donepezil	126	n. g.	n. g.	18 (14,3)	n. g.	
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten, <i>kursiv</i>: Angaben laut zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse. b: Vergleich der Behandlungsgruppen mit Fishers exaktem Test. c: 203 Patienten randomisiert, ein Abbrecher vor erster Einnahme der Studienmedikation. AD: Alzheimer Demenz, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, Pat: Patienten, Wo: Wochen.</p>							

Der Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebten, bewegte sich in der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02 in der Memantingruppe (78 %) und der Placebogruppe (72 %) in der gleichen Größenordnung wie in den beiden Monotherapie-Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605. Das Gleiche gilt für den Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (12 % beziehungsweise 10 %). Während 7 % der Patienten der Memantingruppe die Studie MEM-MD-02 wegen unerwünschter Ereignisse abbrachen, taten dies in der Placebogruppe 12 %.

Keine der 3 Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Es fällt aber der numerisch höhere Anteil an Abbrechern aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Placebogruppe auf. Die Untersuchung der Daten ergab, dass sich die unerwünschten Wirkungen keiner spezifischen Kategorie zuordnen ließen.

Zu den unerwünschten Ereignissen wurde von der Firma Merz keine Subgruppenanalyse zur Verfügung gestellt (siehe Abschnitt 5.1.2.2). Es wurden lediglich die Abbruchquoten aufgrund unerwünschter Wirkungen zur Verfügung gestellt, die die Differenz zwischen Memantin und Placebo in der Gesamtgruppe widerspiegeln. Dieser Unterschied erwies sich mit Fishers exaktem Test zwar als statistisch signifikant ($p = 0,050$), aufgrund des Fehlens weiterer Daten war eine abschließende Beurteilung des Schadenspotenzials jedoch nicht möglich.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf ein erhöhtes Schadenspotenzial von Memantin gegenüber Placebo erkennen.

5.3.8 Lebensqualität der betreuenden Angehörigen

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen als Zielgröße definiert. In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 wurde jedoch die Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D) als sekundäre Zielgröße erhoben. Das Instrument erfasst die emotionale beziehungsweise psychische Belastung der Angehörigen, die durch die mit dem NPI abgefragten Verhaltensauffälligkeiten des Patienten bedingt ist. Es bestimmt also zumindest eine Komponente dessen, was zu einer vollständigen Erfassung der Lebensqualität gehört [102]. Deshalb werden im Folgenden die mit diesem Instrument erhaltenen Ergebnisse dargestellt.

Memantin-Monotherapie

Obwohl erhoben, fanden sich die Ergebnisse für die NPI-D der Studie MEM-MD-01 weder im zur Verfügung gestellten Studienbericht [75] noch in der identifizierten Publikation [74].

Das Ergebnis der Studie MRZ-9605 zeigte einen numerisch höheren Wert (entsprechend einer höheren Belastung) in der Memantingruppe, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant war (Tabelle 21).

Tabelle 21: Ergebnisse NPI-D (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unterschied zu Placebo
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
MEM-MD-01 (24 Wochen)	Memantin	NPI-D	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo		n. g.	n. g.			
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	NPI-D	122	1,52 (8,03)	1,52 ^b	↘	0,116
	Placebo		119	0,00 (8,33)	[-0,56; 3,59] ^c		
<p><i>kursiv</i>: Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: berechnet als Mittelpunkt des Konfidenzintervalls (Angabe fehlt im Studienbericht).</p> <p>c: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, SD: Standardabweichung.</p>							

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie in Bezug auf die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen erkennen.

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der NPI-Erhebung bei der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02.

Tabelle 22: Ergebnisse NPI-D (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unterschied zu Placebo
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD							
MEM-MD-02 (24 Wochen)	Memantin +Donepezil	NPI-D	193	0,0 (6,4)	-1,2 ^b [-2,5; 0,0]	↗	0,059
	Placebo +Donepezil		189	1,2 (7,1)			
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)							
	Memantin +Donepezil	NPI-D	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo +Donepezil		n. g.	n. g.			
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert für Baseline und Zentrum. AD: Alzheimer Demenz, KI: Konfidenzintervall, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, SD: Standardabweichung.							

In der Memantingruppe zeigte sich keine Veränderung, unter Placebo ein Anstieg um rund ein Fünftel der Standardabweichung, was einem höheren emotionalen Stress der betreuenden Angehörigen entspricht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant. Für die zulassungskonforme Subgruppe standen keine entsprechenden Werte zur Verfügung.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Add-on-Therapie bezüglich dieser Zielgröße erkennen.

5.3.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)

In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 wurde laut jeweiligem Studienbericht die Resource Utilization in Dementia (RUD) als sekundärer Endpunkt erhoben. Bei diesem Instrument wird unter anderem der Betreuungsaufwand in Stunden im Rahmen der Erhebung des Ressourcenverbrauchs für eine Kostenanalyse erfasst.

Memantin-Monotherapie

Für die Studie MEM-MD-01 fanden sich die RUD-Ergebnisse weder in den identifizierten Publikationen noch im zur Verfügung gestellten Studienbericht.

Letzteres gilt auch für die Studie MRZ-9605. Die Ergebnisse der RUD-Erhebung zum Betreuungsaufwand fanden sich lediglich unvollständig in einer Publikation [79] (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse RUD: Betreuungsaufwand in Betreuungsstunden / Monat (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo

Studie (Dauer)	Gruppe	Endpunkt	N ^a	Betreuungsstunden / Monat (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	p-Wert Gruppenunterschied zu Placebo
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
MEM-MD-01 (24 Wochen)	Memantin	RUD	n. g.	n. g.	n. g.		n. g.
	Placebo	RUD	n. g.	n. g.			
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	RUD	126	n. g.	-45,82 [-81,27; -10,37]	↗	0,01 ^b
	Placebo	RUD	126	n. g.			
Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: ANCOVA adjustiert für Betreuungszeit und Wohnstatus zu Baseline, Geschlecht des Patienten und des betreuenden Angehörigen, Beziehung zwischen betreuendem Angehörigen und Patienten. AD: Alzheimer Demenz, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, RUD: Resource Utilization in Dementia, SD: Standardabweichung.							

Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied von rund 46 Stunden weniger Betreuungsaufwand pro Monat in der Memantingruppe berichtet. Aufgrund des Fehlens der entsprechenden Ergebnisse der zweiten Studie ist die Datenlage jedoch unklar.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie in Bezug auf den zeitlichen Betreuungsaufwand erkennen.

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Für die Studie MEM-MD-02 fanden sich die RUD-Ergebnisse weder im zur Verfügung gestellten Studienbericht noch in den identifizierten Publikationen. Folglich lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen diesbezüglichen Nutzen einer Memantin-Add-on-Therapie erkennen.

5.3.10 Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck

In den Studien MEM-MD-01, MEM-MD-02 und MRZ-9605 wurde eine CIBIC-plus-Skala zur Dokumentation einer klinisch relevanten Veränderung des Krankheitszustandes des Patienten eingesetzt. In der Studie MRZ-9605 wurde die Version der New York University (NYU-CIBIC-plus) als primärer Endpunkt definiert, bei den Studien MEM-MD-01 und MEM-MD-02 die Version Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC-CIBIC-plus) als sekundärer Endpunkt.

Memantin-Monotherapie

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der CIBIC-plus-Erhebung bei Memantin-Monotherapie-Studien.

Tabelle 24: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^a	Mittlerer Score am Studienende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unterschie d zu Placebo
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD							
MEM-MD-01 (24 Wochen)	Memantin	ADCS- CGIC- CIBIC- plus	171	4,3 (1,0)	n. g.	↗	0,182 ^b
	Placebo		163	4,6 (1,0)			
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	NYU- CIBIC- plus	126	4,48 (1,09)	-0,25 [-0,5; 0,0]	↗	0,064 ^c
	Placebo		126	4,73 (1,07)			
<p>Fettdruck: Zielparameter, die in den Studien als primär erklärt wurden, <i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Van-Elteren-Test adjustiert für Zentrum. c: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.</p> <p>AD: Alzheimer Demenz, ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, CIBIC-plus: Clinician's Interview Based Impression of Change with additional caregiver input, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, NYU: New York University, SD: Standardabweichung.</p>							

Die Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 berichteten in allen Studienarmen einen durchschnittlichen Score der CIBIC-plus am Studienende, der in Richtung einer klinischen Verschlechterung wies. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von jeweils rund 0,3 Skalenpunkten zugunsten von Memantin war in beiden Fällen nicht statistisch signifikant.

Bei der Studie MEM-MD-01 wurden neben dem p-Wert des für Zentren adjustierten Van-Elteren-Tests für jede Behandlungsgruppe lediglich die mittleren Scores am Studienende mit Standardabweichungen berichtet. Ein nach Zentren adjustierter Effektschätzer mit 95 %-Konfidenzintervall war aus den berichteten Daten nicht reproduzierbar. Allerdings zeigte ein zum Vergleich durchgeführter t-Test, dass diese Zentrumeffekte einen relevanten Einfluss auf das

Testergebnis haben. Auf eine Meta-Analyse zur Zielgröße Klinisches Globalurteil wurde daher verzichtet.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis erkennen, dass eine Memantin-Monotherapie den klinischen Gesamteindruck verbessert.

Memantin-Donepezil-Add-on-Therapie

Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse der CIBIC-plus-Erhebung bei der Add-on-Therapie-Studie MEM-MD-02.

Tabelle 25: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo als Add-on zu Donepezil

Studie (Dauer)	Gruppe	End- punkt	N ^a	Mittlerer Score am Studienende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts	
Intervention: Memantin+Donepezil vs. Placebo+Donepezil – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD							
MEM-MD-02 (24 Wochen)	Memantin +Donepezil	ADCS- CGIC- CIBIC- plus	198	4,41 (1,05)	n. g.	↗	0,027 ^b
	Placebo +Donepezil		196	4,66 (1,05)			
Subgruppe: Patienten mit mittelschwerer AD (MMSE 10–14)							
	Memantin +Donepezil	ADCS- CGIC- CIBIC- plus	104	4,2 (1,01)	n. g.	↗	0,144 ^b
	Placebo +Donepezil		123	4,5 (0,99)			
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht beziehungsweise zur Verfügung gestellter Subgruppenanalyse. Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes. a: Anzahl ausgewerteter Patienten. b: Van-Elteren-Test adjustiert für Zentrum. AD: Alzheimer Demenz, ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change, CIBIC-plus: Clinician's Interview Based Impression of Change with additional caregiver input, KI: Konfidenzintervall, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>							

Es wurde eine Erhöhung der durchschnittlichen CIBIC-plus-Werte in beiden Behandlungsarmen festgestellt, also in Richtung einer klinischen Verschlechterung. Die Differenz von 0,25 Skaleneinheiten zugunsten von Memantin war statistisch signifikant.

In der auch für die Donepezil-Behandlung zulassungskonformen Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer AD hatten der Effekt und die Standardabweichungen die gleiche Größenordnung wie in der Gesamtgruppe (Tabelle 25). Zwar war der Unterschied bei den Patienten mit mittelschwerer AD nicht statistisch signifikant, dies ist aber durch den verringerten Stichprobenumfang der Subgruppe zu erklären. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die verschiedene Effekte in der Subgruppe im Vergleich zur Gesamtgruppe nahelegen.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Hinweis erkennen, dass Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil bei Patienten mit mittelschwerer AD den klinischen Gesamteindruck verbessert.

5.3.11 Subgruppenauswertungen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen – so wie im Berichtsplan vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4.5) – war nur eingeschränkt möglich, da kaum entsprechende Daten vorlagen.

Nur bei der Studie MRZ-9605 fanden sich vorab geplante Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht, Schweregrad der Demenz und Alter für die Zielgrößen ADL (gemessen mit ADCS-ADL-sev) und Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck (gemessen mit NYU-CIBIC-plus). Diese Subgruppenanalysen werden im Folgenden dargestellt.

Für den Schweregrad wurde je eine Subgruppe von Patienten mit einem MMSE-Wert von unter 10 beziehungsweise ab 10 definiert. Für die Subgruppenanalyse bezüglich des Alters wurde Grenzen von unter 75 Jahren beziehungsweise ab 75 Jahren gewählt, wobei unklar blieb, warum. Da sich zudem für keinen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen fand, wird auf die detailliertere Darstellung der Ergebnisse verzichtet.

Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht und AD-Schweregrad sind in Tabelle 26 und Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach Geschlecht

Studie (Dauer)	Gruppe	Geschlecht der Sub- gruppen	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unter- schied zu Placebo	Inter- aktions- Test
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts		
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD								
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	Männer	35	-2,91 (5,88)	n. g.	↗	n. g.	0,439 ^b
	Placebo		47	-5,81 (6,39)				
	Memantin	Frauen	91	-3,07 (7,09)	n. g.	↗	n. g.	
	Placebo		79	-4,65 (6,25)				
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: berechnet aus Cochranes Q-Statistik.</p> <p>ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>								

Tabelle 27: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten: ADCS-ADL-sev (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie (Dauer)	Gruppe	MMSE- Wert der Subgruppe	N ^a	Mittlere Differenz zu Baseline (SD) [95 %-KI]	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unterschied zu Placebo	Inter- aktions- Test
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts		
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD								
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	<10	81	-4,36 (6,63)	n. g.	↗	n. g.	0,112 ^b
	Placebo		74	-5,54 (6,48)				
	Memantin	≥10	45	-0,62 (6,36)	n. g.	↗	n. g.	
	Placebo		52	-4,42 (6,04)				
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: berechnet aus Cochranes Q-Statistik.</p> <p>ADCS-ADL-sev: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>								

Zum Vergleich der Subgruppen wurde ein Interaktionstest (Signifikanzschwelle von $p < 0,2$) durchgeführt. Dieser war für das Merkmal Geschlecht nicht statistisch signifikant.

Damit lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis darauf erkennen, dass sich der Nutzen von Memantin bezogen auf ADL bei Männern und Frauen unterscheidet.

Für das Merkmal AD-Schweregrad war der Interaktionstest statistisch signifikant. Im Mittel hatten sich in beiden Studienarmen die Patienten mit einem MMSE von < 10 bei Studienende um rund drei Viertel einer Standardabweichung verschlechtert. Der gleiche Effekt wurde im Placeboarm für die Patienten mit einem MMSE von ≥ 10 beobachtet. Demgegenüber lag für die Patienten mit einem MMSE von ≥ 10 im Memantinarms bei Studienende nahezu kein Unterschied im Vergleich zu Studienbeginn vor. Dies zeigt, dass der in der Gesamtgruppe eher kleine Effekt (weniger als ein Drittel der Standardabweichung) im Wesentlichen durch einen mittelgroßen Effekt in der Gruppe der Patienten mit mittelschwerer AD bedingt ist.

Zu den beiden anderen Monotherapie-Studien, die in der Meta-Analyse zusammen mit der Studie MRZ-9605 einen Hinweis auf einen Nutzen von Memantin bezüglich ADL generiert haben

(siehe Abschnitt 5.3.1), lagen keine entsprechenden Subgruppenauswertungen vor. Diese beiden Studien zeigten jedoch in der Gesamtgruppe bei dieser Zielgröße nahezu keinen Effekt.

Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten schließen, dass der Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie in Bezug auf ADL auf Patienten mit mittelschwerer AD beschränkt ist.

Klinisches Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Geschlecht und AD-Schweregrad sind in Tabelle 28 und Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 28: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach Geschlecht

Studie (Dauer)	Gruppe	Geschlecht der Sub- gruppen	N ^a	Mittlerer Score am Studien- ende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unter- schied zu Placebo	Inter- aktions- -Test
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts		
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD								
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	Männer	35	4,57 (1,04)	n. g.	↗	n. g.	0,257 ^b
	Placebo		47	4,60 (1,12)				
	Memantin	Frauen	91	4,45 (1,11)	n. g.	↗	n. g.	
	Placebo		79	4,81 (1,04)				
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: berechnet aus Cochranes Q-Statistik.</p> <p>CIBIC-plus: Clinician's Interview Based Impression of Change with additional caregiver input, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>								

Tabelle 29: Klinisches Globalurteil über Veränderung des Krankheitszustandes: CIBIC-plus (ITT-LOCF), Memantin vs. Placebo, Subgruppen nach AD-Schweregrad

Studie (Dauer)	Gruppe	MMSE- Wert der Subgruppe	N ^a	Mittlerer Score am Studienende (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert Gruppen- unterschied zu Placebo	Inter- aktions- -Test
					Differenz [95 %-KI]	Richtung des Effekts		
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD								
MRZ-9605 (28 Wochen)	Memantin	<10	81	4,63 (1,06)	n. g.	↗	n. g.	0,221 ^b
	Placebo		74	4,76 (1,04)				
	Memantin	≥10	45	4,22 (1,06)	n. g.	↗	n. g.	
	Placebo		52	4,69 (1,11)				
<p><i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht.</p> <p>Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) gegenüber Placebo bedeutet; er enthält keine Informationen über die Größe oder Signifikanz des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten.</p> <p>b: berechnet aus Cochranes Q-Statistik.</p> <p>CIBIC-plus: Clinician's Interview Based Impression of Change with additional caregiver input, KI: Konfidenzintervall, n. g.: nicht genannt, SD: Standardabweichung.</p>								

Zum Vergleich der Subgruppen wurde ein Interaktionstest (Signifikanzschwelle von $p < 0,2$) durchgeführt. Dieser ist bei keinem der beiden Merkmale statistisch signifikant.

Damit lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis darauf erkennen, dass eine Memantin-Monotherapie bei diesen Subgruppen einen unterschiedlichen Einfluss auf die Entwicklung des klinischen Gesamteindrucks hat.

5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Mittels einer elektronischen Literaturrecherche in den relevanten bibliografischen Datenbanken, der Sichtung von Sekundärpublikationen, der Suche in Studienregistern und öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen sowie Kontaktaufnahme zu Herstellern und Autoren wurden 11 relevante Studien identifiziert, die die für den vorliegenden Bericht definierten Einschlusskriterien erfüllten. In einem Großteil der Studien erfolgte der Einsatz von Memantin teilweise nicht zulassungskonform. Für die Bewertung innerhalb der Zulassung lagen jedoch die Daten nicht in ausreichendem Maße vor. Darüber hinaus fehlten für 3 Studien die Informationen vollständig. Insgesamt wurden daher nur 4 Studien mit zusammen 1263 Patienten in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies bedeutet, dass alle Aussagen, die sich aus den vorliegenden Informationen ergeben haben, grundsätzlich unter Vorbehalt zu stellen sind, da ein Großteil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte.

Von den eingeschlossenen Studien verglichen 3 eine Memantin-Monotherapie mit Placebo (10116, MEM-MD-01, MRZ-9605), die Studie MEM-MD-02 untersuchte Memantin gegen Placebo als Add-on zu dem Cholinesterasehemmer Donepezil. Keine der Studien hatte eine Beobachtungsdauer von mehr als 28 Wochen, sodass sich die Bewertung auf diesen Zeitraum beschränkt.

Die Studien- beziehungsweise Publikationsqualität aller 4 Studien muss aus verschiedenen Gründen als mit groben Mängeln behaftet eingestuft werden. Bei den Studien MEM-MD-01, MRZ-9605 und MEM-MD-02 wurden die erhobenen Endpunkte RUD und NPI-D nur zum Teil oder gar nicht publiziert, zudem wiesen diese Studien Abbruchquoten von über 20 % auf. Bei der Studie 10116 wurde festgestellt, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag. Die Ergebnisse einer wünschenswerten Post-hoc-ITT-LOCF-Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums wurden jedoch nicht im Studienbericht dargestellt.

Tabelle 30 fasst die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu den einzelnen Zielgrößen zusammen.

Tabelle 30: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen

Therapieziel	Memantin vs. Placebo bei moderater bis schwerer AD	Memantin vs. Placebo als Donepezil-Add-on bei mittelschwerer AD
<u>Diese Bewertung steht unter Vorbehalt, da ein Großteil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte.</u>		
Patientenrelevante Zielgrößen		
Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	↑ ^a	(↑)
kognitive Leistungsfähigkeit	↓↑	(⇔)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Daten	Keine Daten
begleitende psychopathologische Symptome	⇔	(↑)
Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	Daten erhoben, nicht vorliegend	Daten erhoben, nicht vorliegend
Mortalität	(⇔)	(⇔)
unerwünschte Arzneimittelwirkungen	⇔	(⇔)
Angehörigenrelevante Zielgrößen		
Lebensqualität der betreuenden Angehörigen	(⇔)	(⇔)
Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)	(⇔)	Daten erhoben, nicht vorliegend
Ergänzende Information		
klinisches Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck	⇔	(↑)
<p>↑↑, ↓↓ = Beleg für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↑, ↓ = Hinweis auf einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ⇔ = kein Hinweis auf Unterschied. () = wenig Daten vorhanden. ↓↑ = unklare Datenlage aufgrund von Heterogenität. a: Hinweis beschränkt sich auf Patienten mit mittelschwerer Alzheimer Demenz (AD).</p>		

Memantin-Monotherapie

Bei der Studie 10116 war es aufgrund verschiedener Faktoren, in denen sie sich von den anderen beiden Monotherapie-Studien (MEM-MD-01, MRZ-9605) unterscheidet, unklar, ob ihr Einschluss in die Meta-Analyse gerechtfertigt ist. Deshalb wurden jeweils Sensitivitätsanalysen ohne diese Studie durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu prüfen. Zudem entsprach dieses Vorgehen den ohnehin vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6 Monaten [29].

Für die Zielgröße **Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens** wurde in der Meta-Analyse der 3 Monotherapie-Studien (10116, MEM-MD-01, MRZ-9605) zwar ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Memantin gefunden, das Ergebnis erwies sich jedoch in einer Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 als nicht mehr statistisch signifikant und somit für einen Nutzenbeleg als nicht ausreichend robust. Dieses Ergebnis wurde als Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie bezüglich dieser Zielgröße interpretiert. Die Studie MRZ-9605 zeigte von den 3 Studien als einzige einen statistisch signifikanten Unterschied, während die anderen beiden Studien nahezu keinen Effekt erkennen ließen. Die Ergebnisse einer bei der Studie MRZ-9605 vorab geplanten Subgruppenanalyse wiederum zeigten, dass der in der Gesamtgruppe beobachtete kleine Effekt im Wesentlichen auf einem mittelgroßen Effekt bei den Patienten mit mittelschwerer AD beruhte. Zusammenfassend muss der Hinweis auf Grundlage der vorliegenden Daten auf einen Nutzen von Memantin auf Patienten mit mittelschwerer AD eingeschränkt werden.

Zur Zielgröße **kognitive Leistungsfähigkeit** lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie ableiten. Die Datenlage erwies sich aufgrund der starken Heterogenität der Ergebnisse als unklar.

Zum Therapieziel **gesundheitsbezogene Lebensqualität** lagen keine Daten vor, deshalb liegt kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie bezüglich dieser Zielgröße vor.

Im Hinblick auf die **begleitende Psychopathologie** lässt sich aufgrund der vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie ableiten.

Zum Therapieziel **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege** (Institutionalisierung) standen keine verwertbaren Daten zur Verfügung. In den Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 wurden entsprechende Daten erhoben, aber weder publiziert noch im zur Verfügung gestellten Studienbericht dargestellt. Auf dieser Grundlage lässt sich kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie erkennen.

Es lässt sich kein Hinweis auf eine gegenüber Placebo erhöhte **Mortalität** unter einer Memantin-Monotherapie erkennen. Allerdings liegen nur wenige Daten und insbesondere keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

Die vorliegenden Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Monotherapie ergeben keinen Hinweis auf ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko **unerwünschter Arzneimittelwirkungen**.

In keiner der eingeschlossenen Studien wurde die **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** als Zielgröße definiert. Die vorliegenden Ergebnisse des Instruments NPI-D, das einen Teilaspekt abbildet, ergeben keinen Hinweis auf einen Nutzen bezüglich dieser Zielgröße. Ein Teil erhobener Daten wurde weder publiziert noch zur Verfügung gestellt (Studie MEM-MD-01).

Für die Zielgröße **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)** zeigte sich in der Studie MRZ-9605 zwar ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Memantin, bei der Studie MEM-MD-01 wurden aber die ebenfalls erhobenen Daten weder publiziert noch im zur Verfügung gestellten Studienbericht dargestellt. Auf Grundlage der vorliegenden Daten lässt sich deshalb kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie ableiten.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich kein Hinweis dafür ableiten, dass eine Memantin-Monotherapie das **klinische Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck** verbessert.

Nur für die Studie MRZ-9605 lagen Daten zu vorab geplanten **Subgruppenanalysen** vor. Neben den bereits oben unter der Zielgröße Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens erwähnten Ergebnissen ergeben sich aus den vorliegenden Daten keine weiteren Hinweise auf subgruppenspezifische Effekte einer Memantin-Monotherapie.

Memantin als Add-on zu Donepezil

Für die Nutzenbewertung von Memantin als Add-on zu Donepezil stand allein die Studie MEM-MD-02 zur Verfügung, die für eine Donepezil-Therapie nicht zulassungskonform Patienten mit schwerer AD einschloss. Daher wurde zusätzlich eine entsprechend angeforderte Subgruppenanalyse des Herstellers, d. h. der Patienten mit mittelschwerer AD, einbezogen.

Für die Therapie mit Memantin als Add-on zu Donepezil bei mittelschwerer AD liegt auf Grundlage der vorliegenden Daten für die Zielgröße **Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens** ein Hinweis auf einen Nutzen vor. Die Effektgröße lag bei etwa einem Fünftel der Größenordnung der Standardabweichung und ist damit in ihrer klinischen Relevanz fraglich.

Bei der Zielgröße **kognitive Leistungsfähigkeit** zeigte sich in der Gesamtpopulation ein kleiner statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Memantin. In der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer AD hatte der Effekt nur die halbe Größe. Da es unklar ist, ob die fehlende statistische Signifikanz allein durch den verringerten Stichprobenumfang zu erklären ist, ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Add-on-Therapie bezüglich dieser Zielgröße.

Zum Therapieziel **gesundheitsbezogene Lebensqualität** lagen keine Daten vor, deshalb liegt kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Add-on-Therapie bezüglich dieser Zielgröße vor.

Für die Therapie mit Memantin als Add-on zu Donepezil bei mittelschwerer AD liegt auf Grundlage der vorliegenden Daten für die Zielgröße **begleitende psychopathologische Symptome** ein Hinweis auf einen Nutzen vor. Der Effekt ist bei einer Größenordnung von deutlich unterhalb einer halben Standardabweichung klein.

Zum Therapieziel **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege** (Institutionalisierung) standen keine Daten zur Verfügung. In der Studie MEM-MD-02 wurden entsprechende Daten erhoben, aber weder publiziert noch im zur Verfügung gestellten Studienbericht dargestellt. Deshalb lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Add-on-Therapie ableiten.

Es lässt sich kein Hinweis auf eine gegenüber Placebo erhöhte **Mortalität** unter einer Therapie mit Memantin als Add-on zu Donepezil erkennen. Allerdings liegen nur wenige Daten und insbesondere keine auf diesen Endpunkt ausgerichteten Studien vor.

Die vorliegenden Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Add-on-Therapie zu Donepezil ergeben keinen Hinweis auf ein im Vergleich zu Donepezil-Placebo erhöhtes Risiko **unerwünschter Arzneimittelwirkungen**. Für die auch für Donepezil zulassungskonforme Subgruppe lagen allerdings keine entsprechenden Daten vor.

Die vorliegenden Ergebnisse des Instruments NPI-D, das einen Teilaspekt der **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** abbildet, ergeben keinen Hinweis auf einen Nutzen bezüglich dieser Zielgröße.

Zur Zielgröße **Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person(en) oder Institution(en)** lässt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Add-on-Therapie ableiten, denn die in der MEM-MD-02 erhobenen Daten wurden weder publiziert noch im zur Verfügung gestellten Studienbericht dargestellt.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich ein Hinweis ableiten, dass Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil bei Patienten mit mittelschwerer AD das **klinische Krankheitsstadium gemäß klinischem Eindruck** verbessert.

Zu Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil lagen, neben der zulassungskonformen Subgruppe bezüglich des Schweregrads, keine Subgruppenauswertungen vor.

Vergleiche mit anderen (aktiven) medikamentösen oder nichtmedikamentösen Interventionen

Der Stellenwert von Memantin gegenüber anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen ist mangels direkter Vergleichsstudien unklar.

6 Diskussion

Die im Rahmen dieser Bewertung vorliegenden Daten zeigen keinen Beleg eines Nutzens einer Memantin-Therapie für Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz (AD). Für einzelne Nutzenaspekte ergaben sich allerdings Hinweise auf einen Nutzen von Memantin. Die Ergebnisse stehen unter Vorbehalt, da ein großer Teil erhobener Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte, was nach einer kurzen Beschreibung der Ergebnisse diskutiert wird.

Ergebnisse

Für die Memantin-Monotherapie liegt ein Hinweis auf einen Nutzen bei alltagspraktischen Fähigkeiten für Patienten mit mittelschwerer AD vor. Für die Memantin-Therapie als Add-on zu dem Cholinesterasehemmer Donepezil liegt jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen bei alltagspraktischen Fähigkeiten und begleitenden psychopathologischen Symptomen für Patienten mit mittelschwerer AD vor. Zudem gibt es einen Hinweis, dass die Add-on-Therapie auch den klinischen Eindruck verbessert.

Für weitere Zielgrößen liegen keine Hinweise auf einen Nutzen von Memantin vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in keiner eingeschlossenen Studie untersucht. Während die Datenlage für die kognitive Leistungsfähigkeit unklar ist, zeigten die Erfassung der begleitenden psychopathologischen Symptome (Memantin-Monotherapie) und die Erhebung des NPI-D als Teilaspekt für die Lebensqualität der Angehörigen in der Therapie keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Monotherapie ergeben keinen Hinweis auf ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Fehlende Daten eingeschlossener Studien

Letzteres lässt sich nur eingeschränkt für die Memantin-Add-on-Therapie zu Donepezil sagen, da die Firma Merz im Rahmen der angeforderten zulassungskonformen Subgruppenanalysen keine entsprechenden Sicherheitsdaten der entsprechenden Studie MEM-MD-02 zur Verfügung gestellt hat.

Das Problem unpublizierter Daten trat auch bei 3 weiteren Zielgrößen auf. Zum einen war dies bei dem pharmakoökonomischen Instrument RUD, das 2 patientenrelevante Zielgrößen erfasst und bei 3 der eingeschlossenen Studien (MEM-MD-01, MRZ-9605, MEM-MD-02) eingesetzt wurde, der Fall. Mit einer Ausnahme wurden die im Rahmen dieses Instruments erhobenen Daten zur Institutionalisierungsrate und zum Betreuungsaufwand weder publiziert noch im Rahmen der Bewertung zur Verfügung gestellt. Lediglich die Daten der Studie MRZ-9605 zum

Betreuungsaufwand wurden in einer Publikation identifiziert. Zum anderen standen auch die erhobenen Daten der NPI-D, die einen Teilaspekt der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen abbildet, für die Gesamtpopulation der Studie MEM-MD-01 und für die zulassungskonforme Subgruppe der Studie MEM-MD-02 nicht zur Verfügung.

Fehlende Daten nicht eingeschlossener Studien

Wesentlich schwerwiegender war jedoch die Tatsache, dass insgesamt 7 Studien wegen nicht oder nur unvollständig vorliegender Informationen gar nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten. Tabelle 31 listet Charakteristika der nicht eingeschlossenen Studien und die jeweiligen Gründe für den Nichteinschluss.

Tabelle 31: Nicht eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Design	Studien dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score	Grund für Nichteinschluss
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit moderater bis schwerer AD						
IE-2101	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 10 mg: n= 107 Memantin 20 mg: n = 100 Placebo: n =108	Japan (n. g.)	moderate to severe 5–14	keine Daten zur Verfügung gestellt
MEM- MD-22	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 133 Placebo: n = 132	n. g. (30)	moderate to severe 5–18	keine Daten zur Verfügung gestellt
Intervention: Memantin vs. Placebo – Patienten mit leichter bis moderater AD						
99679	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 318 Placebo: n = 152	Europa (65)	mild to moderate 11–23	unvollständige zulassungskonforme Subgruppenanalyse
MEM- MD-10	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 20 mg: n = 201 Placebo: n = 202	USA (42)	mild to moderate 10–22	unvollständige zulassungskonforme Subgruppenanalyse
Intervention: Memantin+CHE-H vs. Placebo+CHE-H						
MEDUSA	RCT	n. g.	CHE-H: n = 15 CHE-H erhöhte Dosierung: n = 15 Rivastigmin: n = 15 Memantin: n = 15 CHE-H + Memantin: n = 15	n. g.	n. g.	keine Daten zur Verfügung gestellt
MEM- MD-12	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Wochen	Memantin 20 mg + CHE-H: n = 217 Placebo + CHE-H: n = 216	USA (38)	mild to moderate 10–22	unvollständige zulassungskonforme Subgruppenanalyse

(Fortsetzung)

Tabelle 31: Nicht eingeschlossene Studien – Übersicht (Fortsetzung)

Studie	Design	Studien dauer	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung (Zahl der Zentren)	AD-Schweregrad MMSE-Score	Grund für Nichteinschluss
Intervention: Memantin vs. CHE-H						
Hu 2006	RCT, parallel, head-to-head, multizentrisch	16 Wochen	Memantin 20 mg: n = 50 Donepezil 5 mg: n = 50	China (6)	mild to moderate 10–26	keine zulassungskonforme Subgruppenanalyse zur Verfügung gestellt
MEDUSA	RCT	n. g.	CHE-H: n = 15 CHE-H erhöhte Dosierung: n = 15 Rivastigmin: n = 15 Memantin: n = 15 CHE-H + Memantin: n = 15	n. g.	n. g.	keine Daten zur Verfügung gestellt
<i>kursiv:</i> Angaben laut jeweiligem Studienbericht, AD: Alzheimer Demenz, CHE-H: Cholinesterasehemmer, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, MMSE: Mini Mental State Examination, n. g.: nicht genannt.						

In 6 der 11 potenziell relevanten Studien wurde Memantin beziehungsweise die Grundmedikation nicht im Rahmen der deutschen Zulassung eingesetzt. Während bei 2 Studien (MEDUSA, Hu 2006) von den Autoren keine Antwort erfolgte, wurde von der Firma Merz zu den anderen 4 Studien nur ein Teil aller angefragten und benötigten Daten zur Verfügung gestellt.

Bei 3 dieser 4 Studien, 99679, MEM-MD-10 und MEM-MD-12, betraf die Zulassungsüberschreitung Memantin, das in diesen Studien auch bei Patienten mit leichter AD eingesetzt wurde. Da vom Hersteller trotz Anfrage keine entsprechenden Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse zur Verfügung gestellt wurden, wurden sie von der Bewertung ausgeschlossen, da auf dieser Grundlage keine zulassungskonforme Nutzen-Schaden-Abwägung für die Memantin-Therapie möglich war.

Die Tatsache, dass für die Nutzenbewertung nur 4 Studien zur Verfügung standen, führte zwangsläufig zu mehreren Beschränkungen. Zum einen hat von den verbliebenen 4 Studien lediglich die Studie 10116 auch Patienten mit einem MMSE im Bereich von 15 bis 18 (moderate AD) untersucht. Diese Studie zeigte keine signifikanten Ergebnisse, und es lagen auch keine Subgruppenanalysen zu Patienten mit einem MMSE von mehr als 14 vor. Der Nutzen von Memantin für Patienten mit moderater AD muss daher als nicht belegt angesehen werden.

Zum anderen stand für die Bewertung von Memantin als Add-on zu einem Cholinesterasehemmer nur eine Studie (MEM-MD-02) mit rund 400 Patienten zur Verfügung, deren Ergebnisse isoliert nicht als Nutzenbeleg dienen können. Die Aussagekraft der Studie wurde zusätzlich dadurch geschmälert, dass die zulassungskonforme Subgruppe nur halb so groß wie die Gesamtpopulation war.

Auf Anfrage nach zulassungskonformen Subgruppenanalysen zu den 3 Studien wurde von der Firma Merz auf die Publikation von Winblad 2007 [63] verwiesen, die die entsprechenden Daten für die Subgruppe von Patienten mit moderater bis schwerer AD (MMSE < 20) enthalte. Publiziert wurde in diesem Artikel jedoch nur die Observed-Cases-Auswertung. Um abzuschätzen, ob ein relevanter Unterschied zu den vom Standpunkt der Ergebnissicherheit geeigneteren ITT-LOCF-Daten besteht, wurde diese Differenz beispielhaft bei den zur Verfügung stehenden Daten zu den alltagspraktischen Fähigkeiten geprüft. Dazu wurden die entsprechenden Werte aus den 4 eingeschlossenen Studien und, soweit vorhanden, den nicht zulassungskonformen Gesamtpopulationen der 3 aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossenen Studien verglichen. In der Studie MRZ-9605 zeigte sich die größte Differenz der standardisierten Effektgröße zwischen ITT-LOCF- und OC-Daten, sie betrug 0,2.

Zusammenfassend ist es nicht auszuschließen, dass die nicht vorliegenden Daten einen Einfluss auf das Fazit haben.

Umgang mit der Studie 10116, Bewertung der Memantin-Monotherapie

Die Studie 10116 unterscheidet sich in mehreren Aspekten von den anderen beiden Memantin-Monotherapie-Studien: Studiendurchführung in chinesischem Versorgungskontext, kürzere Studiendauer, verkürzte Dosis-Titrationsphase, Einschluss von Patienten mit MMSE-Werten über 14, kein Ausschluss von Patienten mit psychopathologischen Erkrankungen und zusätzlich Einschluss von institutionalisierten sowie von nicht gehfähigen Patienten.

Zudem wurde bei der Analyse der Daten nach Entblindung in der Studie 10116 festgestellt, dass bei der Erhebung der Daten in einem Studienzentrum offensichtlich ein systematischer Fehler vorlag, da sich die Messwerte für die Zielgrößen ADL und Kognition statistisch signifikant von denen aller anderen Zentren unterschieden. Anstatt die Ergebnisse einer Post-hoc-ITT-LOCF-Analyse unter Ausschluss der Daten des besagten Zentrums darzustellen, wurde lediglich eine Post-hoc-Completer-Analyse präsentiert, bei der zusätzlich noch Ausreißer und Patienten mit einem MMSE-Wert > 14 ausgeschlossen wurden. Die Begründung, dass das für die Messung der Kognition verwendete Instrument SIB einen Ceiling-Effekt aufweist, schien zwar begründet, dennoch ist die nachträgliche Festlegung eines Schwellenwertes ebenso wie der Ausschluss von Ausreißern bestimmter Größe willkürlich und für Verzerrungen anfällig. Die Auswertung lediglich des Completers-Set birgt ebenfalls die Gefahr von Verzerrungen. Deshalb blieben zur Auswertung nur die ITT-LOCF-Daten inklusive der fehlerhaften Daten eines Zentrums, die die Validität der Ergebnisse infrage stellen. Deshalb wurde die Studie mit „grobe Mängel“ bewertet, was auch für die Ergebnissicherheit der Zielgrößen ADL und Kognition gilt.

Aufgrund dieser Sonderstellung der Studie 10116 war es unklar, ob es nicht gerechtfertigt ist, die Ergebnisse dieser Studie nur separat zu bewerten. Es wurde entschieden, die Studie in die Meta-Analysen einzubeziehen, aber zusätzlich Sensitivitätsanalysen ohne die Studie 10116 durchzuführen, um die Robustheit des Ergebnisses zu prüfen. Dieses Vorgehen entsprach gleichzeitig den ohnehin vorgesehenen Sensitivitätsanalysen bezüglich der von der EMEA empfohlenen Mindeststudiendauer von 6 Monaten [29].

Im Falle der Zielgröße Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens erwies sich das zuvor statistisch signifikante Ergebnis in der Sensitivitätsanalyse ohne die Studie 10116 als nicht robust. Definitiver Ein- oder Ausschluss der Studie 10116 im Rahmen der Meta-Analyse hätte in diesem Falle zu sehr gegensätzlichen Ergebnissen geführt, d. h. zum Vorliegen eines Nutzenbeleges beziehungsweise zu dem Fehlen eines Hinweises auf einen Nutzen. Deshalb wurde dieses Ergebnis als Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie interpretiert.

Die Ergebnisse einer bei der Studie MRZ-9605 vorab geplanten Subgruppenanalyse zeigten, dass der Effekt der Gesamtgruppe bei den Aktivitäten des täglichen Lebens fast ausschließlich auf dem Effekt bei den Patienten mit mittelschwerer AD beruhte. Ein entsprechender Interaktionstest

war statistisch signifikant. Die Gesamtstudie MRZ-9605 zeigte als einzige von den 3 Monotherapie-Studien in diesem Bereich einen statistisch signifikanten Unterschied. Für die anderen beiden Studien lagen zwar keine entsprechenden Subgruppenanalysen vor, aber bereits das Gesamtergebnis der einzelnen Studien ließ nahezu keinen Effekt erkennen. Selbst wenn man davon ausgeht, dass in diesen Studien kein Effektunterschied zwischen den unterschiedlich stark erkrankten Studienteilnehmern bestand, lässt sich daraus kein Hinweis auf einen Nutzen in der Gruppe der Patienten mit schwerer AD ableiten. Daher beschränkt sich der Hinweis auf einen Nutzen einer Memantin-Monotherapie bei Aktivitäten des täglichen Lebens auf Patienten mit mittelschwerer AD.

Ein sehr heterogenes Ergebnis zeigte die Meta-Analyse der 3 Memantin-Monotherapie-Studien 10116, MEM-MD-01 und MRZ-9605 bei der Zielgröße Kognition. Während die Effektschätzer der ersten beiden Studien quasi am Nullpunkt liegen, bewegt sich die standardisierte Effektgröße der Studie MRZ-9605 bei 0,5. Aus dieser unklaren Datenlage ließ sich kein Hinweis auf einen Nutzen ableiten. Im Vergleich zu den beiden anderen Studien wurden bei der Studie MRZ-9605 die Patienten durch zusätzliche Schwellenwerte mit den Instrumenten GDS und FAS selektiert. Zudem waren nur bei dieser Studie Patienten mit signifikanten psychotischen Episoden beziehungsweise mit Epilepsie ausgeschlossen. Der Einfluss dieser Differenzen auf die Heterogenität ist unklar. Bei der Studie MRZ-9605 wurden zusätzlich auch Patienten mit einem MMSE-Wert von 3 und 4 eingeschlossen. Auch der Vergleich der Werte der Studienpopulationen zu Studienbeginn weist darauf hin, dass die Patienten der Studie MRZ-9605 im Schnitt einen höheren Demenzgrad aufwiesen. Die Erklärung der Heterogenität aufgrund des differierenden Schweregrades der AD ist jedoch nicht unproblematisch, da die oben diskutierte Subgruppenanalyse der Studie MRZ-9605 auf einen gegensätzlichen Einfluss des Schweregrades hinweist, d. h., dass im Bereich ADL in erster Linie die weniger dementen Patienten von einer Memantin-Therapie profitieren. Es wäre aber ein gleichgerichteter Einfluss auf ADL und Kognition zu erwarten.

Die beiden Monotherapie-Studien MEM-MD-01 und MRZ-9605 erhielten aus 2 Gründen ebenfalls die Beurteilung „grobe Mängel“. Zum einen resultiert das Urteil aus der mangelhaften Publikationsqualität, da die Ergebnisse zu den Instrumenten RUD beziehungsweise NPI-D nur partiell oder gar nicht publiziert wurden, was sich in erster Linie in einer Unsicherheit in der Bewertung der entsprechenden Zielgrößen manifestiert. Zum anderen trug die hohe Gesamtabbruchrate von über 20 % zu diesem Urteil bei. Die Auswirkung dieser fehlenden Daten auf die Ergebnissicherheit aller erhobenen Daten ist unklar. Die Tatsache, dass in den Studien der Anteil der Abbrecher in der Placebogruppe höher war, dürfte jedoch unter konsequenter Anwendung des LOCF-Prinzips bei einer progredienten Erkrankung wie der AD eher zu einer Unter- als Überschätzung des Effekts der Intervention führen.

Klinische Relevanz

Gleichbedeutend zum Beleg von Effekten steht die Frage nach der Größenordnung der gemessenen Effekte, d. h. nach ihrer klinischen Relevanz. Für keine der in den eingeschlossenen Studien erhobenen Skalen wurde ein minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference, MCID) identifiziert. Lediglich die beiden als ergänzende Information ausgewerteten CIBIC-plus-Instrumente zur Beurteilung des klinischen Krankheitsstadiums setzen den MCID per Definition gleich 1. Weder für das klinische Krankheitsstadium noch für einen anderen Endpunkt wurde eine Responderanalyse bei den eingeschlossenen Studien vorab geplant. Eine solche Auswertung, wie sie auch von der EMEA empfohlen wird [29], wurde bei den 3 aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossenen Studien (99679, MEM-MD-10, MEM-MD-12) vorab geplant. Auch diese Ergebnisse waren allerdings nur unvollständig übermittelt.

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurde deshalb in Abwesenheit eines anerkannten MCID die Effektgröße in Relation zu der ihr zugrunde liegenden Standardabweichung gesetzt. Das bei Cohen [103] beschriebene Verfahren bezeichnet die Effekte als klein, mittelgroß oder groß („small“, „medium“, „large“) entsprechend den Werten einer standardisierten Effektgröße von 0,2, 0,5 beziehungsweise 0,8.

Der ermittelte standardisierte Effekt für die alltagspraktischen Fähigkeiten ergab in der Meta-Analyse aller 3 Monotherapie-Studien einen Wert von unter 0,2. Der Wert für Patienten mit mittelschwerer AD aus der Subgruppenanalyse der Studie MRZ-9605 lag bei rund 0,5. Der Effekt in dieser Subgruppe war demnach als mittelgroß einzustufen. Da für die beiden anderen Monotherapie-Studien keine entsprechenden Subgruppenanalysen vorlagen, ist die Größenordnung des Effekts bei Patienten mit mittelschwerer AD insgesamt allerdings unklar.

Die Größenordnung der standardisierten Effekte der Memantin-Therapie als Add-on zu Donepezil lag für die beiden patientenrelevanten Endpunkte, bei denen sich ein Hinweis auf einen Nutzen feststellen ließ, bei rund 0,2 (alltagspraktische Fähigkeiten) beziehungsweise 0,3 (begleitende Psychopathologie). Die Effekte sind demnach als klein zu bezeichnen.

Zum Vergleich: In der Nutzenbewertung der Cholinesterasehemmer bei AD wurden standardisierte Effektgrößen von 0,44 (Donepezil) bei den ADL und 0,14 (Galantamin) bei der begleitenden Psychopathologie ermittelt [65].

Bedarf zusätzlicher Daten

Mit Hinblick auf den Erkenntnisbedarf für die Nutzenbewertung von Memantin lassen sich folgende Defizite festhalten: Es fehlen separate Daten über institutionalisierte Patienten und den

Einfluss von den in der typischen Altersgruppe der AD-Patienten verbreiteten Begleiterkrankungen. Es stehen keine Ergebnisse aus randomisierten klinischen Langzeitstudien zur Verfügung, die die derzeitige Unsicherheit bezüglich Nutzen und Schaden beim Einsatz von Memantin über einen Zeitraum von 6 Monaten hinaus beseitigen können. Zudem ist derzeit unklar, ob Patienten mit schwerer Alzheimer Demenz von einer medikamentösen Therapie mit Memantin profitieren, da entsprechende Studien beziehungsweise Subgruppenanalysen fehlen. Der Stellenwert von Memantin gegenüber anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen ist mangels direkter Vergleichsstudien unklar.

Insbesondere ist aber zu bemängeln, dass ein Großteil der für die Behandlung im Rahmen der europäischen Zulassung relevanten Daten nicht publiziert wurde und damit der Fachöffentlichkeit für eine Bewertung nicht zur Verfügung steht.

7 Fazit

Es liegt kein Nutzenbeleg für die Behandlung von moderater bis schwerer Alzheimer Demenz (AD) mit Memantin vor.

Für Patienten mit mittelschwerer Alzheimer Demenz gibt es jedoch für einzelne Endpunkte Hinweise auf einen Nutzen. Die Aussagen stehen jedoch unter dem Vorbehalt, dass ein großer Teil der erhobenen Daten nicht in die Bewertung einfließen konnte, da sie nicht oder nur unvollständig zur Verfügung standen.

Für die Memantin-Monotherapie liegt im Bereich alltagspraktischer Fähigkeiten ein Hinweis auf einen Nutzen bei mittelschwerer AD vor. Die Effektgröße ist unklar.

Für die Therapie mit Memantin als Add-on zu Donepezil liegt im Hinblick auf alltagspraktische Fähigkeiten und begleitende psychopathologische Symptome jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen bei Patienten mit mittelschwerer AD vor.

Es fanden sich für keine weiteren patientenrelevanten Therapieziele Hinweise auf einen Nutzen einer Memantin-Therapie im Vergleich zu Placebo.

Die Daten zu unerwünschten Ereignissen einer Memantin-Monotherapie oder -Add-on-Therapie zu Donepezil ergaben keinen Hinweis auf ein im Vergleich zu Placebo beziehungsweise Donepezil-Placebo erhöhtes Schadenspotenzial. Bei der Add-on-Therapie lagen allerdings nur unvollständige Sicherheitsdaten der auch für Donepezil zulassungskonformen Subgruppe von Patienten mit mittelschwerer AD vor.

Die oben getroffenen Aussagen beschränken sich auf den in allen Studien zugrunde liegenden Zeitraum von bis zu 6 Monaten. Langzeitstudien zu Memantin fehlen.

Der Stellenwert von Memantin gegenüber anderen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen ist mangels direkter Vergleichsstudien unklar.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

10116

1. Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 10116 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 11.10.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf.
2. Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: memantine (Lu 00-800); study 10116; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

MEM-MD-01

1. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-01 [unveröffentlicht]. 2004.
2. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-01 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-01_final.pdf.
3. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(2): 136-143.

MEM-MD-02

1. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67(1): 57-63.
2. Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 263-268.
3. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2002.
4. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-02 [Online]. 2005 [Zugriff am

23.01.2008]. URL:

http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-02_final.pdf.

5. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2007.
6. Schmitt FA, Van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 255-262.
7. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3): 317-324.

MRZ-9605

1. Merz. Efficacy and long-term tolerability of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer`s disease (AD): study MRZ 90001-9605; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.
2. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1333-1341.
3. Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, Francois C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(5): 458-464.
4. Wimo A, Winblad B, Stöffler A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(5): 327-340.

9 Literatur

1. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2005.
2. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 365-375.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991; 30(3): 381-390.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30(6): 817-824.
5. Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(4): 248-253.
6. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
7. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer's disease. II: a review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2000. (Technology Report; Band 9). URL: http://cadth.ca/media/pdf/118_alzheimer2_tr_e.pdf.
8. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 1999; 53(9): 1992-1997.
9. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(1): 3-47.
10. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20(3): 736-748.
11. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62(5): 779-784.
12. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1111-1116.

13. Waldorff FB, Rishoj S, Waldemar G. Identification and diagnostic evaluation of possible dementia in general practice: a prospective study. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(4): 221-226.
14. Barker WW, Luis C, Harwood D, Loewenstein D, Bravo M, Ownby R et al. The effect of a memory screening program on the early diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19(1): 1-7.
15. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 655-664.
16. Carter DB, Dunn E, McKinley DD, Stratman NC, Boyle TP, Kuiper SL et al. Human apolipoprotein E4 accelerates beta-amyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol* 2001; 50(4): 468-475.
17. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S et al. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274(5284): 99-102.
18. Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, Cummings JL, Bowler JV, Pasquier F et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S21-S29.
19. Erkinjuntti T, Bowler JV, DeCarli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S81-S90.
20. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
21. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision; DSM-IV-TR Göttingen: Hogrefe; 2003.
22. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 56-67.
23. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-944.
24. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. DIMDI PharmSearch: Arzneimittelinformationen für Fachkreise [Online]. 16.08.2007 [Zugriff am 26.10.2007]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/pharmsearch.htm>.
25. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; 2(2-3): 85-97.

26. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technol Assess* 2005; 9(10): iii-108.
27. Sands LP, Ferreira P, Stewart AL, Brod M, Yaffe K. What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(3): 272-280.
28. Whitehouse PJ. Harmonization of Dementia Drug Guidelines (United States and Europe): a report of the International Working Group for the Harmonization for Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(Suppl 1): S119-S122.
29. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease [Online]. 09.1997 [Zugriff am 14.08.2007]. URL: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf.
30. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: a regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23(2): 305-314.
31. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
33. Schmitt FA, Cragar D, Ashford JW, Reisberg B, Ferris S, Möbius HJ et al. Measuring cognition in advanced Alzheimer's disease for clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2002; (62): 135-148.
34. Reisberg B, Schneider L, Doody R, Anand R, Feldman H, Haraguchi H et al. Clinical global measures of dementia.: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 3): 8-18.
35. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000; 13(4): 170-180.
36. Galasko D, Schmitt F, Thomas R, Jin S, Bennett D. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2005; 11(4): 446-453.
37. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44(12): 2308-2314.
38. Oremus M, Perrault A, Demers L, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 197-205.

39. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 181-196.
40. Demers L, Oremus M, Perrault A, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: introduction. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 161-169.
41. Albert SM, Jacobs DM, Sano M, Marder K, Bell K, Devanand D et al. Longitudinal study of quality of life in people with advanced Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(2): 160-168.
42. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist* 1993; 33(2): 205-211.
43. Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998; 51(1 Suppl 1): S53-60.
44. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20(6): 649-655.
45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31(Sonderheft Therapieempfehlungen).
46. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [Online]. 19.08.2005 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
48. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
49. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95(Suppl 1): 83-90.
50. Van Dyck C, Ferris SH, Graham SM, Stöffler A, Olin JT, Wirth Y et al. Response to memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease. Annual Scientific meeting of the American Geriatrics Society; 17.-21.05.2004; Las Vegas, USA.
51. Potkin SG, McDonald S, Gergel I, Alva G, Keator DB, Fallon JH. Memantine monotherapy increases brain metabolism (PET) and effectively treats mild to moderate Alzheimer's disease. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
52. Graham SM, Lee SL, Möbius HJ, McDonald S, Winblad B. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with severe dementia of the Alzheimer's type. 43rd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting; 27.-30.05.2003; Boca Raton, USA.

53. Graham SM, Jonas JM, Lee GS, Goetz MA, Stöffler A, Wirth Y. Memantine is safe for short- and long-term treatment of dementia. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04-07.09.2004; Paris, Frankreich.
54. Douglas Institute. Memantine in moderate to advanced Alzheimer disease for patients with behavioural problems [Online]. 2004 [Zugriff am 23.11.2005]. URL: <http://www.douglasrecherche.qc.ca/research/studies/memantine.asp?l=e>.
55. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD003154.
56. Bullock R. Making Evidence-based Decisions Using Alzheimer therapy (MEDUSA Therapy) [Online]. In: UK Clinical Trials Gateway. [Zugriff am 01.02.2008]. URL: <http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/237461>.
57. Stöffler A. Akatinol/Ebixa: memantine hydrochloride in moderately severe to severe Alzheimer's disease; tablets and oral solution; clinical expert report (revised version): [unveröffentlicht]. 2002.
58. Lundbeck. Memantine: clinical overview of memantine for the treatment of mild to severe Alzheimer's disease [unveröffentlicht]. 2004.
59. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [Online]. 2006 [Zugriff am 12.07.2007]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf.
60. Lundbeck. Memantine: clinical summary [unveröffentlicht]. 2004.
61. Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 10116 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 11.10.2006 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf.
62. Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: memantine (Lu 00-800); study 10116; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
63. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 24(1): 20-27.
64. Portsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008; 5(1): 83-89.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Abschlussbericht; Auftrag A05-19A [Online]. 07.02.2007 [Zugriff

am 14.06.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Abschlussbericht_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.

66. European Medicines Agency. Axura: European public assessment report; scientific discussion H-378-II-11 [Online]. 15.11.2005 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/Axura-H-378-II-11-SD.pdf>.

67. European Medicines Agency. Ebixa: European public assessment report; scientific discussion H-C-463-II-15 [Online]. 15.11.2005 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/Ebixa-H-463-II-15-SD.pdf>.

68. Center for Drug Evaluation and Research. Namenda: approval package for application-Number 21-487; medical review(s) [Online]. 16.10.2003 [Zugriff am 25.07.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487_Namenda.htm.

69. Center for Drug Evaluation and Research. Namenda: approval package for application-Number 21-487; statistical review(s) [Online]. 16.10.2003 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487_Namenda_Statr.pdf.

70. Center for Drug Evaluation and Research. Namenda: approval package for application-Number 21-627; medical review(s) [Online]. 18.04.2005 [Zugriff am 13.02.2008]. URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021627s000_Namenda_MedR.pdf.

71. European Medicines Agency. Axura: European public assessment report; scientific discussion H-378 [Online]. 2004 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/axura/094802en6.pdf>.

72. European Medicines Agency. Ebixa: European public assessment report; scientific discussion H-C-463 [Online]. 2004 [Zugriff am 08.02.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/160402en6.pdf>.

73. Hu HT, Zhang ZX, Yao JL, Yu HZ, Wang YH, Tang HC et al. Clinical efficacy and safety of akatinol memantine in treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial [Chinesisch]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2006; 45(4): 277-280.

74. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007; 21(2): 136-143.

75. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-01 [unveröffentlicht]. 2004.

76. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-01 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-01_final.pdf.

77. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(14): 1333-1341.
78. Rive B, Vercelletto M, Damier FD, Cochran J, Francois C. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(5): 458-464.
79. Wimo A, Winblad B, Stöffler A, Wirth Y, Möbius HJ. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(5): 327-340.
80. Merz. Efficacy and long-term tolerability of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): study MRZ 90001-9605; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.
81. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2007; 11(4): 471-479.
82. Lundbeck. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study 99679 [unveröffentlicht]. 2004.
83. Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: clinical trial report summary; study 99679 [Online]. In: Lundbeck Clinical Trial Registry. 15.08.2007 [Zugriff am 22.01.2008]. URL: http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/99679_CTRS_Final%20for%20upload_15Aug2007.pdf.
84. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of HLU-99679 [unveröffentlicht]. 2007.
85. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(8): 704-715.
86. Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(1): 60-64.
87. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-10 [unveröffentlicht]. 2004.
88. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-10 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-10_final.pdf.

89. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-10 [unveröffentlicht]. 2007.
90. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67(1): 57-63.
91. Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 263-268.
92. Schmitt FA, Van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(4): 255-262.
93. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(3): 317-324.
94. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2002.
95. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-02 [unveröffentlicht]. 2007.
96. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-02 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-02_final.pdf.
97. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study MEM-MD-12 [unveröffentlicht]. 2004.
98. Forest Laboratories, Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-12 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-12_final.pdf.
99. Merz. IQWiG request: subgroup analysis of MEM-MD-12 [unveröffentlicht]. 2007.
100. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended) [Online]. 09.2007 [Zugriff am 14.01.2008]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111fullversionamendedSept07.pdf>.
101. Reisberg B. Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. *Int Psychogeriatr* 2007; 19(3): 421-456.

102. Böhmer S. Lebensqualität. In: Schwarzer R, Jerusalem M, Weber H (Ed). Gesundheitspsychologie von A bis Z: ein Handwörterbuch. Göttingen: Hogrefe; 2002. S. 349-352.
103. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: Academic Press; 1977.
104. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease: the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S33-S39.
105. Saxton J, McGonigle-Gibson KL, Swihart AA, Miller VJ, Boller F. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *Psychol Assess* 1990; 2(3): 298-303.
106. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, Saxton J, Schneider LS, Clark CM et al. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease; the Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S51-S56.
107. Panisset M, Roudier M, Saxton J, Boller F. Severe impairment battery: a neuropsychological test for severely demented patients. *Arch Neurol* 1994; 51(1): 41-45.
108. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48(5 Suppl 6): S10-S16.
109. Rush AJ, First MB, Blacker D (Ed). *Handbook of Psychiatric Measures*. American Psychiatric Publishing Inc.: Arlington; 2008.
110. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(2): 210-215.
111. Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B (Ed). *Health economics of dementia*. Chichester: Wiley; 1998.
112. Wimo A, Nordberg G. Validity and reliability of assessments of time: comparisons of direct observations and estimates of time by the use of the resource utilization in dementia (RUD)-instrument. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44(1): 71-81.
113. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(Suppl 2): S22-S32.
114. Cummings JL, Tariot P, Graham SM, Bell JM, Jin J. Effect of memantine on behavioral outcomes in moderate to severe Alzheimer's disease. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.

115. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VN, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial. World Alzheimer Congress; 09.-13.07.2000; Washington DC, USA.
116. Ferris SH, Stöffler A, Wirth Y, Reisberg B, Möbius M. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an analysis of individual response. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04.-07.09.2004; Paris, Frankreich.
117. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 05.-10.05.2001; New Orleans, USA.
118. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18.-23.05.2002; Philadelphia, USA.
119. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stöffler A, Möbius HJ. Treatment of advanced alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist: results of a 6-month multicenter randomized controlled trial. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.
120. Galasko D, Reisberg B, Möbius HJ, Stöffler A. Functional improvement from treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 28 week, randomized, placebo-controlled study in moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference AD/PD; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.
121. Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Van Dyck C, Gergel I, Graham S et al. Memantine/Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.

Anhang A: Suchstrategien

Bei den folgenden Suchstrategien ist exemplarisch die Zahl der Treffer einer Recherche angegeben.

MEDLINE (Ovid)Primärstudien (RCTs)

In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, Ovid Medline Daily Update

Letzte Recherche durchgeführt am: 14.12.2007

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	36656
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	49509
3	exp DEMENTIA/	66955
4	senil\$ dement\$.ti,ab,ot,sh.	2448
5	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	41002
6	exp TAUOPATHIES/	37714
7	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.	466518
8	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.	1010083
9	7 and 8	76761
10	(or/1-6) or 9	149234
11	exp MEMANTINE/	538
12	exp AMANTADINE/	3239
13	exp RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE/	14503
14	exp RECEPTORS, GLUTAMATE/	23615
15	exp EXCITATORY AMINO ACID ANTAGONISTS/	40077
16	memantin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	755
17	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	3388
18	axura.ti,ab,ot,sh.	5
19	ebixa.ti,ab,ot,sh.	12
20	namenda.ti,ab,ot,sh,nm.	8
21	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartic acid or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	25269
22	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	46082

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
23	21 and 22	5247
24	(or/11-20) or 23	58764
25	10 and 24	2196
26	exp RANDOM ALLOCATION/	53944
27	random\$ allocat\$.ti,ab.	9495
28	random\$.ti,ab.	335134
29	exp PLACEBOS/	24102
30	placebo\$.ti,ab.	93466
31	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	39507
32	randomized controlled trial.pt.	207506
33	exp CLINICAL TRIALS/	170619
34	clinical trial.pt.	417627
35	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/	42070
36	controlled clinical trial.pt.	69575
37	exp MULTICENTER STUDIES/	9415
38	multicenter study.pt.	67969
39	COMPARATIVE STUDY/	1226163
40	exp FOLLOW-UP STUDIES/	307089
41	exp RESEARCH DESIGN/	196716
42	research design.ti,ab,ot,sh.	48612
43	exp DOUBLE-BLIND METHOD/	83552
44	((single or double or triple) and (mask\$ or blind\$) and (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.	74813
45	exp CONFIDENCE INTERVALS/	14199
46	(confidence interval or randomi?ation or statistical significance).ti,ab,ot,sh.	89204
47	exp STATISTICS/	977509
48	ot/26-47	2713971
49	25 and 48	549
50	remove duplicates from 49	540

Sekundärpublikationen

In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid Medline, Ovid Medline Daily Update

Letzte Recherche durchgeführt am: 14.12.2007

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	36656
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	49509
3	exp DEMENTIA/	66955
4	senil\$ dement\$.ti,ab,ot,sh.	2448
5	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	41002
6	exp TAUOPATHIES/	37714
7	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.	466518
8	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.	1010083
9	7 and 8	76761
10	(or/1-6) or 9	149234
11	exp MEMANTINE/	538
12	exp AMANTADINE/	3239
13	exp RECEPTORS, N-METHYL-D-ASPARTATE/	14503
14	exp RECEPTORS, GLUTAMATE/	23615
15	exp EXCITATORY AMINO ACID ANTAGONISTS/	40077
16	memantin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	755
17	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,nm.	3388
18	axura.ti,ab,ot,sh.	5
19	ebixa.ti,ab,ot,sh.	12
20	namenda.ti,ab,ot,sh,nm.	8
21	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartic acid or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	25269
22	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	46082
23	21 and 22	5247
24	(or/11-20) or 23	58764
25	10 and 24	2196
26	exp META-ANALYSIS/	6275
27	meta-analysis.pt.	11522
28	exp "REVIEW LITERATURE"/	2607
29	systematic review\$.ti,ab.	8180

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
30	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	41685
31	or/26-30	49689
32	25 and 31	29

EMBASE (Ovid)Primärstudien (RCTs)

1980 to 2007 Week 50

Letzte Recherche durchgeführt am: 17.12.2007

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	45187
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	50466
3	exp DEMENTIA/ or exp DEMENTIA, SENILE/	79434
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	38869
5	senile dementia.ti,ab,ot,sh.	2647
6	exp BRAIN DYSFUNCTION/ or exp MENTAL DEFICIENCY/	47267
7	exp TAUOPATHY/	216
8	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$).ti,ab,ot,sh.	368051
9	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$).ti,ab,ot,sh.	837877
10	8 and 9	72236
11	(or/1-7) or 10	185981
12	exp MEMANTINE/	1506
13	exp AMANTADINE/	6126
14	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR BLOCKING AGENT/	18731
15	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR/	15925
16	exp AMINO ACID RECEPTOR AFFECTING AGENT/	40955
17	memantin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	1533
18	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	6340
19	axura.ti,ab,ot,sh,tn.	35
20	ebixa.ti,ab,ot,sh,tn.	84
21	namenda.ti,ab,ot,sh,tn.	48

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
22	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl dextro aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	26578
23	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	47138
24	22 and 23	5290
25	(or/12-21) or 24	52803
26	11 and 25	4446
27	RANDOMIZATION/	16465
28	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	99670
29	exp RANDOMIZATION/	16465
30	random\$ allocat\$.ti,ab,ot,sh.	8684
31	random\$.ti,ab,ot,sh.	314769
32	placebo\$.ti,ab,ot,sh.	126827
33	CLINICAL TRIAL/	353780
34	((clinical or controlled) and (trial or study)).ti,ab,ot,sh.	422574
35	DOUBLE BLIND PROCEDURE/	57457
36	((single or double or triple) and (mask\$ or blind\$) and (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.	70678
37	MULTICENTER STUDY/	33501
38	COMPARATIVE STUDY/	68226
39	CONFIDENCE INTERVAL/	15940
40	STATISTICAL SIGNIFICANCE/	59437
41	(confidence interval or randomi?ation or statistical significance).ti,ab,ot,sh.	153058
42	exp FOLLOW UP/	169969
43	or/27-42	1134236
44	26 and 43	1006

Sekundärpublikationen

1980 to 2007 Week 50

Letzte Recherche durchgeführt am: 17.12.2007

#	Suchstrategie	Treffer 10.01.2007
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	51095
2	alzheimer\$.ti,ab,ot,sh.	57173
3	exp DEMENTIA/ or exp DEMENTIA, SENILE/	89747
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ab,ot,sh.	43640

#	Suchstrategie	Treffer 10.01.2007
5	senile dementia.ti,ab,ot,sh.	2760
6	exp BRAIN DYSFUNCTION/ or exp MENTAL DEFICIENCY/	51212
7	exp TAUOPATHY/	307
8	(cognit\$ or memory\$ or mental\$ or thought\$.ti,ab,ot,sh.	416001
9	(decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorat\$ or diminish\$ or insufficien\$ or degenerat\$.ti,ab,ot,sh.	920344
10	8 and 9	83015
11	(or/1-7) or 10	208837
12	exp MEMANTINE/	2043
13	exp AMANTADINE/	6817
14	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR BLOCKING AGENT/	20474
15	exp N METHYL DEXTRO ASPARTIC ACID RECEPTOR/	17290
16	exp AMINO ACID RECEPTOR AFFECTING AGENT/	44511
17	memantin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	2078
18	amantadin\$.ti,ab,ot,sh,tn.	7044
19	axura.ti,ab,ot,sh,tn.	55
20	ebixa.ti,ab,ot,sh,tn.	118
21	namenda.ti,ab,ot,sh,tn.	88
22	(nmda or n methyl d aspartic acid or n methyl dextro aspartic acid or n methyl d aspartate or n methyl dextro aspartate).ti,ab,ot,sh.	28661
23	(receptor blocking agent or receptor antagonist).ti,ab,ot,sh.	50734
24	22 and 23	5688
25	(or/12-21) or 24	57714
26	11 and 25	5381
27	META ANALYSIS/	28488
28	exp "SYSTEMATIC REVIEW"/	14522
29	systematic review\$.ti,ab.	9364
30	(metaanaly\$ or (meta and analy\$) or ((review or search\$) and (medical database\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$))).ti,ab.	42723
31	or/27-30	64483
32	26 and 31	189

Cochrane Library (Wiley)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Health Technology Assessment Database (HTA)

Letzte Recherche durchgeführt am: 17.12.2007

#	Suchstrategie	Treffer 02.11.2005
1	MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees in MeSH products	1231
2	alzheimer* in All Fields in CENTRAL	2612
3	demen* in All Fields in CENTRAL	2685
4	cognit* or memory* or mental* or thought* in All Fields in CENTRAL	24993
5	decline* or impair* or los* or deteriorate* or diminish* or insufficien* or degenerat* in All Fields in CENTRAL	45735
6	(#4 AND #5)	7610
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #6)	11537
8	MeSH descriptor Memantine explode all trees in MeSH products	42
9	memantin* in All Fields in CENTRAL	110
10	MeSH descriptor Receptors, N-Methyl-D-Aspartate explode all trees in MeSH products	144
11	nmda* in All Fields in CENTRAL	362
12	glutamat* in All Fields in CENTRAL	481
13	(glutamat*) and (receptor* or antagonist*) in All Fields in CENTRAL	177
14	(#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)	924
15	(#7 AND #14)	193

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Ausschlussgründe E1 und A2: Alzheimer Demenz nicht nach akzeptierten Kriterien diagnostiziert / andere Demenz

1. Dementia trial underway. *Aids Patient Care STDS* 2000; 14(4): 227.
2. Ambrozi L, Danielczyk W. Treatment of impaired cerebral function in psychogeriatric patients with memantine: results of a phase II double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21(3): 144-146.
3. Bavazzano A, Guarducci R, Gestri G, Sala P. Clinical trial with amantadine and hydergine in elderly patients. *Journal of Clinical and Experimental Gerontology* 1980; 2(4): 289-299.
4. Cerullo MA, Nasrallah HA, Eliassen JC, Adler CM, Nasrallah AT, Strakowski SM. Memantine normalizes brain activity in the inferior frontal gyrus: a controlled pilot fMRI study. *Schizophr Res* 2007; 97(1-3): 294-296.
5. Crome P. Multicentre, randomised double blind comparative study of long-term efficacy and tolerability of Memantine versus placebo in patients suffering from dementia of vascular and mixed type [Online]. In: National Research Register. [Zugriff am 11.04.2008]. URL: https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0158124086.
6. Devakumar M. Multicentre, randomised, double-blind, comparative study of long term efficacy and tolerability of memantine versus placebo in patients suffering from probable vascular dementia [Online]. In: National Research Register. [Zugriff am 11.04.2008]. URL: https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=M0022025346.
7. Fleischhacker WW, Buchgeher A, Schubert H. Memantine in the treatment of senile dementia of the Alzheimer type. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986; 10(1): 87-93.
8. Froelich L, Moeller HJ, Heuser I. Two controlled clinical trials on a combination therapy of galantamine plus memantine in Alzheimer's disease and MCI-rationale and design. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.
9. Heuser I. Die aktuelle Therapiestudie im Kompetenznetz Demenzen. *Psychoneuro* 2003; 29(6): 294-295.
10. Johnson SA, Simmon VF. Randomized, double-blind, placebo-controlled international clinical trial of the AMPAKINE CX516 in elderly participants with mild cognitive impairment: a progress report. *J Mol Neurosci* 2002; 19(1-2): 197-200.
11. Lindsay J. Multicentre randomised double-blind comparative study of long-term efficacy and tolerability of memantine versus placebo in patients suffering from probable vascular dementia of mild to moderate severity [Online]. In: National Research Register. [Zugriff am

11.04.2008].

URL:

https://portal.nihr.ac.uk/Profiles/NRR.aspx?Publication_ID=N0121009174.

12. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33(7): 1834-1839.

13. Wilcock G. Cognitive improvement by memantine in a placebo controlled trial in mild to moderate vascular dementia (the MMM500 trial). 6th International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 05.-08-04.2000; Stockholm, Schweden.

14. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(6): 297-305.

Ausschlussgrund E2: Keine Memantin-Intervention

1. Grassby PF, Underhill J, Pegler S, Bane J. Should we forget about using acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease? *Pharmacy in Practice* 2007; 17(7): 247-249.

2. Marcusson J, Rother M, Kittner B, Rössner M, Smith RJ, Babic T et al. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8(5): 320-328.

3. Santos-Neto LLD, De Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P, De Souza GA. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3(4): 441-445.

Ausschlussgründe E4 und A3: Keine randomisierten kontrollierten Studien / unkontrollierte „open-label“-Follow-up-Studien

1. Memantine for dementia? *Drug Ther Bull* 2003; 41(10): 73-76.

2. Memantine bremst die Alzheimer-Demenz: der NMDA-Antagonist wirkt auch in schweren Fällen. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(Suppl 2): 21.

3. Antidementive Therapie lohnt in jedem Krankheitsstadium: Alzheimer-Patienten länger alltagsfit. *MMW Fortschr Med* 2003; 145(Suppl 2): 113.

4. Augy T, Bonin-Guillaume S, Blin O. New therapeutic approaches in Alzheimer's disease [Französisch]. *Encephale* 2006; 32(4-C5): S641-S649.

5. Baudry M. Editorial. *Curr Drug Targets* 2007; 8(5): 571-572.

6. Beatty GE. Shedding light on Alzheimer's. *Nurse Pract* 2006; 31(9): 32-43.

7. Beier MT. Drug treatment for Alzheimer's disease. *Consult Pharm* 2004; 19(9): 827-829.
8. Blaszczyk AT, Mathys M. Treatment of cognitive decline and psychiatric disturbances associated with alzheimer's dementia. *J Pharm Pract* 2007; 20(1): 13-28.
9. Burns A, O'Brien J. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006; 20(6): 732-755.
10. Chiappelli F, Navarro AM, Moradi DR, Manfrini E, Prolo P. Evidence-based research in complementary and alternative medicine III: treatment of patients with Alzheimer's disease. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3(4): 411-424.
11. Cosman KM, Porsteinsson AP. Glutamate in the neurobiology and treatment of dementias. *Prim psychiatry* 2006; 13(10): 48-55.
12. Doggrell SA, Reisberg B, Doody R, Stöffler A. Is memantine a breakthrough in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's disease? *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4(10): 1857-1860.
13. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Memantine treatment is beneficial for functional capacities of patients with moderate to severe Alzheimer's disease . XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
14. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(2): 227-232.
15. Farlow MR. Utilizing combination therapy in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(5): 799-808.
16. Ferris SH, Schmidt F, Doody R, Möbius HJ, Stöffler A, Reisberg B. Long term treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 24-week open-label extension study in moderately severe to severe Alzheimer's disease. 16th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 01.-04.03.2003; Honolulu, USA.
17. Fillit HM, Smith DR, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4(Suppl 1): S9-S24.
18. Finucane TE, Tariot PN. Memantine for patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2004; 291(14): 1695.
19. Gauthier S. Treatment success in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2006; 10(5): 416.
20. Gauthier S. Outcomes for assessment of symptomatic and stabilization/disease modifying drugs. *Can J Neurol Sci* 2007; 34(Suppl 1): S23-S26.
21. Gauthier S, Herrmann N, Ferreri F, Agbokou C. Use of memantine to treat Alzheimer's disease. *CMAJ* 2006; 175(5): 501-502.

22. Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the NeuroPsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20(5): 459-464.
23. Gauthier S, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Behavioural benefit by memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
24. Gauthier S, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine has positive effects on behaviour in moderate to severe Alzheimer's disease. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04.-07.09.2004; Paris, Frankreich.
25. Hirsch CH. Memantine was better than placebo in Alzheimer disease already being treated with donepezil. *ACP J Club* 2004; 141(2): 38.
26. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003; 20(6): 465-476.
27. Joensson L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3(2): 77-86.
28. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine Merz. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(5): 798-806.
29. Lexchin J. Different conclusions about memantine. *Can Fam Physician* 2007; 53(3): 403-404.
30. Llop R, Aguilera C, Bosch M, Espinas J. Updating of the pharmacological treatment of dementia [Spanisch]. *Aten Primaria* 2006; 37(2): 108-112.
31. Maggiore C, Locatelli L, Grandi FC, Pizzolato G. Memantine in the treatment of dementia. *Neuroepidemiology* 2007; 28(2): 118-119.
32. McShane RH. Memantine plus donepezil improves physical and mental health in people with Alzheimer's disease. *Evid Based Ment Health* 2004; 7(3): 76.
33. Melnikova I. Therapies for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(5): 341-342.
34. Möbius HJ, Stöffler A, Wirth Y, Gauthier S. Memantine positively influences behaviour in moderate to severe Alzheimer's disease [O1-05-04]. *Neurobiol Aging* 2004; 25(Suppl 2): S19.
35. Modrego PJ. The effect of drugs for Alzheimer disease assessed by means of neuroradiological techniques. *Curr Med Chem* 2006; 13(28): 3417-3424.
36. Nourhashemi F. Advances in Alzheimer's disease treatment [Französisch]. *Rev Med Interne* 2006; 27(8): 585-587.
37. Potz-Biedermann C. Weniger Verhaltensauffälligkeiten mit Memantin. *Med Monatsschr Pharm* 2005; 28(11): 413-414.

38. Qizilbash N. The Cochrane Dementia and Cognitive Impairment Group. *Rev Clin Gerontol* 1997; 7(2): 183-188.
39. Reisberg B, Möbius HJ, Stöffler A, Schmitt F, Doody R, Ferris S. Long term treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 24-week open-label extension study in moderately severe to severe Alzheimer's disease. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.
40. Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Gunay I, Tracik F. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(5): 258-263.
41. Riepe MW, Frolich L, Gertz HJ, Haupt M, Kohler J, Mielke R et al. Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(13): 705-709.
42. Ringman JM, Cummings JL. Current and emerging pharmacological treatment options for dementia. *Behav Neurol* 2006; 17(1): 5-16.
43. Robles-Bayon A. The action of memantine on the cognitive disorders of patients with dementia: reflections following two years' experience in Spain [Spanisch]. *Rev Neurol* 2006; 42(5): 288-296.
44. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Sampath Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: a review. *Am J Ther* 2006; 13(6): 516-526.
45. Tariot PN, Doody R, Peskind ER, Winblad B, Stöffler A, Graham SM et al. Memantine treatment for mild to severe Alzheimer's disease: clinical trials summary. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.
46. Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol* 2003; 2(8): 503-505.
47. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(1): 20-27.
48. Wirth Y, Doody RS, Schmitt FA, Möbius HJ. Functional benefits of memantine treatment for patients with moderate to severe Alzheimer's disease [P1-375]. *Neurobiol Aging* 2004; 25(Suppl 2): S205.
49. Wolf K. Verhaltensstörungen rechtzeitig behandeln: Memantine bei moderater bis schwerer Alzheimer Demenz *Psychoneuro* 2007; 33(9): 375.

Ausschlussgrund A1: Studiendauer <16 Wochen

1. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome: a double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung* 1991; 41(8): 773-780.

2. Forest Laboratories Inc. A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in non-institutionalised agitated patients with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-23 [Online]. 2006 [Zugriff am 01.02.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-23_final.pdf.
3. Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 1992; 42(7): 904-913.
4. Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Therapy responder analysis of dementia study with memantine. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26(5): 185.
5. Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1993; 6(2): 103-117.
6. Winblad B, Graham SM, Lee SL, Möbius HJ, Ruby J, McDonald S. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with severe dementia of the Alzheimer's type. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.
7. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(2): 135-146.
8. Winblad B, Poritis N, Möbius HJ. Clinical improvement in a placebo controlled trial with memantine in care dependent patients with severe dementias (M-BEST). In: Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM (Ed). *Alzheimer's disease and related disorders: etiology, pathogenesis and therapeutics*. Chichester: Wiley; 1999. S. 634-640.

Ausschlussgrund A5: Keine Vollpublikation verfügbar

1. Memantine in Alzheimer disease. Centerwatch 2000.
2. Cummings J, Van Dyck C, Schmitt F, Graham SM, Olin JT, Jin J et al. Functional and behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease [P1-315]. *Neurobiol Aging* 2004; 25(Suppl 2): S186.
3. Cummings JL, Tariot P, Graham SM, Bell JM, Jin J. Effect of memantine on behavioral outcomes in moderate to severe Alzheimer's disease. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.
4. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM, Bell JM. Meta-analysis of 6-month memantine clinical trials in Alzheimer's disease. 45th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting; 06.-09.06.2005; Boca Raton, USA.

5. Douglas Institute. Memantine in moderate to advanced Alzheimer disease for patients with behavioural problems [Online]. 2004 [Zugriff am 23.11.2005]. URL: <http://www.douglasrecherche.qc.ca/research/studies/memantine.asp?l=e>.
6. Feldman H, Schmitt FA, Doraiswamy PM, Graham SM, Bell JM. Memantine and individual activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. 57th Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 09.-16.04.2005; Miami Beach, USA.
7. Ferris SH, Stöffler A, Wirth Y, Reisberg B, Möbius M. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: an analysis of individual response. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04.-07.09.2004; Paris, Frankreich.
8. Forest Laboratories Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-02 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-02_final.pdf.
9. Forest Laboratories Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type: study no. MEM-MD-01 [Online]. 2005 [Zugriff am 23.01.2008]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-01_final.pdf.
10. Forest Laboratories Inc. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [Online]. 2006 [Zugriff am 12.07.2007]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf.
11. Galasko D, Reisberg B, Möbius HJ, Stöffler A. Functional improvement from treatment with the NMDA antagonist memantine: results of a 28 week, randomized, placebo-controlled study in moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference AD/PD; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.
12. Graham SM, Jonas JM, Lee GS, Goetz MA, Stöffler A, Wirth Y. Memantine is safe for short- and long-term treatment of dementia. 8th Congress of the European Federation of the Neurological Sciences; 04-07.09.2004; Paris, Frankreich.
13. Graham SM, Lee SL, Möbius HJ, McDonald S, Winblad B. Efficacy and tolerability of memantine in nursing home patients with severe dementia of the Alzheimer's type. 43rd Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting; 27.-30.05.2003; Boca Raton, USA.
14. NHS Quality Improvement Scotland. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Glasgow: NHS QIS; 2006.
15. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, McDonald S, Xie Y, Gergel I. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a

randomized controlled trial. 17th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 21.-24.02.2004; Baltimore, USA.

16. Potkin SG, McDonald S, Gergel I, Alva G, Keator DB, Fallon JH. Memantine monotherapy increases brain metabolism (PET) and effectively treats mild to moderate Alzheimer's disease. XXIV CINP Congress; 20.-24.06.2004; Paris, Frankreich.

17. Reisberg B, Ferris S, Sahin K, Windscheif U, Möbius H. Results of a placebo-controlled 6-month trial with memantine in moderate to severe alzheimer's disease (AD) [P.4.021]. Eur Neuropsychopharmacol 2000; 10(Suppl 3): S363-S364.

18. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 05.-10.05.2001; New Orleans, USA.

19. Reisberg B, Stöffler A, Ferris SH, Schmitt F, Doody RS. A placebo-controlled study of memantine in advanced alzheimer's disease. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18.-23.05.2002; Philadelphia, USA.

20. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Hingorani VN, Stöffler A, Möbius HJ. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD): results of a placebo-controlled 6-month trial. World Alzheimer Congress; 09.-13.07.2000; Washington DC, USA.

21. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stöffler A, Möbius HJ. Treatment of advanced alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist: results of a 6-month multicenter randomized controlled trial. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; 10.-14.12.2000; San Juan, Puerto Rico.

22. Tariot P, Farlow M, Grossberg G, Van Dyck C, Gergel I, Graham S et al. Memantine/Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for moderate to severe Alzheimer's disease. 6th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease; 08.-12.05.2003; Sevilla, Spanien.

23. Van Dyck C, Ferris SH, Graham SM, Stöffler A, Olin JT, Wirth Y et al. Response to memantine treatment in moderate to severe Alzheimer's disease. Annual Scientific meeting of the American Geriatrics Society; 17.-21.05.2004; Las Vegas, USA.

24. Wimo A, Winblad B, Stöffler A, Wirth Y, Möbius HJ. Effect of long term treatment with memantine, an NMDA antagonist, on costs associated with advanced Alzheimer's disease: results of a 28-week randomized double-blind, placebo-controlled study. 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 20.-25.07.2002; Stockholm, Schweden.

Anhang C: Liste der gescreenten Sekundärpublikationen

1. Areosa Sastre A, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD003154.
2. Beier MT. Treatment strategies for the behavioral symptoms of Alzheimer's disease: focus on early pharmacologic intervention. *Pharmacotherapy* 2007; 27(3): 399-411.
3. Doody RS, Tariot PN, Pfeiffer E, Olin JT, Graham SM. Meta-analysis of six-month memantine trials in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3(1): 7-17.
4. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7(3): 351-369.
5. Forchetti CM. Treating patients with moderate to severe Alzheimer's disease: implications of recent pharmacologic studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7(4): 155-161.
6. Fox C, Maidment ID, Boustani M, Katona C. Memantine combined with an acetyl cholinesterase inhibitor: hope for the future? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2(2): 121-125.
7. Gold M. Study design factors and patient demographics and their effect on the decline of placebo-treated subjects in randomized clinical trials in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(3): 430-438.
8. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2007; 24(2): 155-167.
9. Heinen-Kammerer T, Rulhoff H, Nelles S, Rychlik R. Added therapeutic value of memantine in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Clin Drug Investig* 2006; 26(6): 303-314.
10. Herrmann N, Gauthier S, Lysy PG. Clinical practice guidelines for severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3(4): 385-397.
11. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 630-646.
12. Kirby J, Green C, Loveman E, Clegg A, Picot J, Takeda A et al. A systematic review of the clinical and cost-effectiveness of memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2006; 23(3): 227-240.
13. Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(6): 983-990.
14. Lingler JH, Schulz R. Do the benefits of anti-dementia drugs extend to caregivers? *Res Pract Alzheimers Dis* 2006; 11: 322-327.

15. Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(10): 919-925.
16. Lopez Arrieta JM. Efficacy of memantine in improving activities of daily living in patients with Alzheimer's disease [Spanisch]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2006; 41(3): 183-189.
17. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006; 10(1): iii-160.
18. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003154.
19. Miller LJ. The use of cognitive enhancers in behavioral disturbances of Alzheimer's disease. *Consult Pharm* 2007; 22(9): 754-762.
20. Müller U, Wolf H, Kiefer M, Gertz HJ. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003; 71(6): 285-295.
21. National Horizon Scanning Centre. Memantine for Alzheimer's disease and vascular dementia [Online]. 01.2001 [Zugriff am 28.11.2005]. URL: http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2001reports/memantine.pdf.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended) [Online]. 09.2007 [Zugriff am 14.01.2008]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA111fullversionamendedSept07.pdf>.
23. Perras C. Memantine for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. (Issues in emerging health technologies; Band 64). URL: http://cadth.ca/media/pdf/311_memantine_cetap_e.pdf.
24. Robinson DM, Keating GM. Memantine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2006; 66(11): 1515-1534.
25. Rossom R, Adityanjee, Dysken M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2(4): 303-312.
26. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D et al. Pharmacological treatment of dementia: AHRQ Publication No. 04-E018-2 [Online]. 04.2004 [Zugriff am 25.10.2005]. URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/dempharmtp.htm#Report>.
27. Schmitt FA, Wichems CH. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006; 8(3): 158-169.
28. Seow D, Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* 2007; 52(10): 620-629.
29. Sink KM. Drugs minimally effective for neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Fam Pract* 2005; 54(5): 407.

30. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293(5): 596-608.
31. Smith M, Wells J, Borrie M. Treatment effect size of memantine therapy in Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20(3): 133-137.
32. Soares Araujo R, Pereira Ponde M. Efficacy of memantine in moderate to severe Alzheimer disease [Portugiesisch]. *J Bras Psiquiatr* 2006; 55(2): 148-153.

Anhang D: Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien

In diesem Anhang werden Studien beschrieben, die bisher nicht in Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, aber als vom Hersteller zur Verfügung gestellte Studienberichte vorlagen. Dies schließt nicht aus, dass hier gelistete Studien nicht auch teilweise als Poster in wissenschaftlichen Tagungen präsentiert, in öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumenten zusammengefasst oder in Studienregistern veröffentlicht wurden.

Kurzbeschreibung der Studie 10116

Die Studie 10116 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, zweiarmige Studie, in der zweimal täglich 10 mg Memantin mit Placebo bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz verglichen wurden.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Kognition, gemessen mit der Severe Impairment Battery (SIB). Sekundäre Ziele waren die Untersuchung des Effekts der Testpräparate auf alltagspraktische Fähigkeiten, die Kognition und die psychopathologische Symptomatik, gemessen mit den Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment, der Mini Mental State Examination beziehungsweise dem Neuropsychiatric Inventory. Bei einer angenommenen Effektgröße des primären Endpunktes (SIB) von 0,4 wurde für einen zweiseitigen t-Test bei einer Power von 80 % und einem Alpha-Level von 0,05 eine Fallzahl von 100 Studienteilnehmern pro Behandlungsarm berechnet.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie von der Firma Lundbeck erstellten zentrumsspezifischen Randomisierungsliste konsekutiv zugeteilt. 3 Sets mit im Umschlag verschlossenen Patientencodes lagen dem Studiendirektor, der Pharmakovigilanzabteilung der Firma Lundbeck und dem jeweiligen Untersucher beziehungsweise Apotheker vor. Bei Studienende waren 4 Umschläge versehentlich geöffnet, die dazugehörige Medikation jedoch unverwendet. Die Studienmedikation bestand aus in beiden Gruppen identisch aussehenden Tabletten, hergestellt von der Firma Lundbeck. Alle Untersuchungen fanden vor Ort statt.

Die Studie bestand aus einer ein- bis zweiwöchigen Lead-in-Phase, einer zweiwöchigen Titrations-Phase, in der die Patienten der Verumgruppe eine Medikation von 10 mg Memantin erhielten, und einer 14-wöchigen Fixdosisphase, in der die Patienten der Verumgruppe 20 mg Memantin erhielten. Die Randomisierung wurde am Ende der Einführungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Lead-in-Phase sowie 4 und 16 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden [61]. Die

wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: vaskuläre Demenz, Gebrauch von Cholinesterase-Hemmern innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn und signifikante internistische Begleiterkrankungen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts.

Anhang E: Kurzbeschreibung der Ergebnismaße

Tabelle 32: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz

Instrument	Beschreibung
<i>Aktivitäten des täglichen Lebens</i>	
Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Severe impairment (ADCS-ADL-sev)	Das in den bewerteten Studien als ADCS-ADL-19 beziehungsweise modifizierte ADCS-ADL bezeichnete Instrument ist ein Inventar von 19 Aktivitäten. Der Grad an Unabhängigkeit bei der Durchführung dieser Aktivitäten wird vom Kliniker mithilfe der Angaben vom Pflegenden beziehungsweise Angehörigen geschätzt. Die einzelnen Wertungen der Items werden zu einem Score addiert, wobei dieser mit abnehmenden Fähigkeiten der Patienten sinkt. Der Score liegt zwischen 0 und 54. Entwickelt wurde das Instrument für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Demenz, d. h. es werden vor allem basale Aktivitäten abgefragt, die für die Messung bei Dementen mit einem MMSE von 0 bis 15 noch zweckmäßig sind. Die Sensitivität, Reliabilität und Validität des Instruments sind etabliert. In der entsprechenden Publikation aus dem Jahr 2005 geben die Autoren dem Instrument den Namen ADCS-ADL-sev [36,104].
<i>Kognitive Leistungsfähigkeit</i>	
Severe Impairment Battery (SIB)	Der SIB wurde entwickelt, um kognitive Funktionen bei Personen zu messen, die für andere neuropsychologische Tests zu schwer beeinträchtigt sind. Die 9 Subskalen erfassen unter anderem Aufmerksamkeit, Orientierung, Sprache, Gedächtnis, räumlich-visuelle, manuelle und soziale Fähigkeiten. Der Test wird als durch Gesten gestütztes Interview des Patienten durchgeführt, bei dem auch nonverbale und nur zum Teil korrekte Antworten bewertet werden [105]. Der Score in den ausgewerteten Studien reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte höhere kognitive Fähigkeiten anzeigen. Zu Reliabilität und Validität bei kognitiv schwer beeinträchtigten Patienten gibt es mehrere Untersuchungen [106,107] ebenso wie zur Verwendbarkeit in klinischen Studien [33].

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der AD (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
<i>Psychopathologische Symptome</i>	
Neuro-Psychiatric Inventory (NPI)	Das NPI ist ein Instrument zur Bewertung des Verhaltens beziehungsweise akzessorischer neuropsychiatrischer Symptome. Die in den bewerteten Studien verwendete Version besteht aus einer Skala mit 12 Punkten, die für Demenzpatienten typische Verhaltensauffälligkeiten erfasst. Schwere und Häufigkeit der Symptomatik jedes Bereichs werden anhand eines Fragebogens ermittelt, den die Pflegeperson des Patienten beantwortet. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 144 und entspricht der Summe der Werte, die sich aus der Multiplikation der Werte für Schwere und Häufigkeit ergeben. Höhere Werte bedeuten schwerere Verhaltensauffälligkeiten [37,108]. Das NPI ist das derzeit meistverwendete Instrument zur Erfassung neuropsychiatrischer Symptome bei kognitiv eingeschränkten Patienten. Bei AD-Erkrankten bewegen sich die Scores im Bereich von 9,8 (SD = 10) bei leichter AD bis zu 21,9 (SD = 9,0) bei schwerer AD. Reliabilität und Validität werden als zufriedenstellend angesehen [7,109].
<i>Notwendigkeit vollstationärer Pflege (Institutionalisierung)</i>	
Resource Utilization in Dementia (RUD)	Bei der weiter unten beschriebenen RUD werden vom Betreuenden auch Änderungen des Wohnstatus (häusliche Umgebung oder Alten- / Pflegeheim) des Patienten abgefragt, aus denen sich der Grad der Institutionalisierung ablesen lässt.
<i>Lebensqualität der betreuenden Angehörigen</i>	
Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)	Das NPI-D verwendet die gleichen 12 neuropsychiatrischen Symptomdomains wie das NPI und erfasst die jeweils damit verbundene Belastung der betreuenden Angehörigen. Dabei bewerten die betreuenden Personen die durch die Verhaltensauffälligkeit jeweils erfahrene emotionale oder psychische Belastung auf einer 6-stufigen Skala, von 0 = nicht belastend bis 5 = extrem belastend. Der Summenscore beträgt durch die 12 Domains entsprechend 0 bis 60. In Verbindung mit der ersten Version des NPI mit 10 Domains [37] wurden Reliabilität und Validität des Instruments geprüft [110].

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Kurzdarstellung der im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewerteten Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der AD (Fortsetzung)

Instrument	Beschreibung
<u>Betreuungsaufwand</u>	
Resource Utilization in Dementia (RUD)	Bei der RUD handelt es sich um ein gesundheitsökonomisches Instrument, bei dem durch ein strukturiertes Interview der Angehörigen/Pflegenden von Demenzzkranken verschiedene Werte zum Ressourcenverbrauch erfasst werden, die der Umrechnung in monetären Gegenwert dienen sollen. Erfragt wird der Betreuungsaufwand, gemessen in Stunden/Monat, Veränderung in der Berufsausübung der Betreuenden / Pflegenden, Inanspruchnahme medizinischer Versorgung (durch Patient und Betreuende / Pflegende) und Änderungen des Wohnstatus des Patienten (häusliche Umgebung oder Alten- / Pflegeheim) [111]. Die Validität der erfragten Pflegezeitschätzung wurde für institutionalisierte Patienten geprüft [112].
<u>Klinisches Krankheitsstadium</u>	
Clinician's Interview-Based Impression of Change mit Input des Betreuenden (CIBIC-plus)	<p>Klinische Globalurteilsskalen sollen klinisch relevante Veränderungen im Verlauf einer Demenz mithilfe von klinischen Markern im Rahmen eines Interviews dokumentieren. Die eine Gruppe von Skalen beurteilt den Demenz-Schweregrad, die andere bewertet die Zustandsänderung des Patienten während der Studie mit einer siebenstufigen Zustandsänderungsskala von „merklich verbessert“ (Score gleich 1) über „keine Veränderung“ (Score gleich 4) bis hin zu „merklich verschlechtert“ (Score gleich 7) [101]. Die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Skalen gehören zur letzteren Gruppe und schließen eine Befragung des Betreuenden ein, man bezeichnet solche Skalen als CIBIC-plus. Ein klinisches Interview zu Beginn der Studie und beim Follow-up untersucht Kognition, Verhalten und funktionale Fähigkeiten mithilfe mehr oder minder strukturierter Vorgaben und Elementen aus bereits validierten Instrumenten, um die Zustandsänderung zu dokumentieren. Die beiden verwendeten Varianten unterscheiden sich in erster Linie in der Ausgestaltung des Assessments [34].</p> <p><i>ADCS-CGIC-CIBIC-plus:</i> Die Interviews verwenden in 15 Bereichen Elemente verschiedener z. T. bekannter Skalen. Im Baseline-Interview stehen dem Untersucher weitere Informationen zur Verfügung, also auch Messergebnisse anderer Instrumente und Meinungen von Kollegen. Im Follow-up-Interview zum Scoring darf der Untersucher nur auf Informationen des Interviews und auf die Aufzeichnungen des Basis-Interviews zurückgreifen. Das Instrument wurde geprüft und wird als valide und reliabel angesehen [113].</p> <p><i>NYU-CIBIC-plus:</i> Bei diesem Instrument ist der Untersucher in allen Interviews nur auf die Ergebnisse des Interviews angewiesen. Die Interviewvorgaben sind wesentlich ausführlicher als bei der ADCS-CGIC-CIBIC-plus und bestehen aus einer Kombination von 4 bereits bekannten Skalen. Die Validität des Instrumentes wird mit der bereits erfolgten Validierung der Einzelinstrumente und seinem erfolgreichen Einsatz in klinischen Studien begründet [34,101].</p>

Anhang F: Autorenanfragen

Tabelle 33 listet die ungeklärten Anfragen an Autoren potenziell relevanter Publikationen.

Tabelle 33: Unbeantwortete Autorenanfragen

Autor	Anfrage
R Bullock	Publikation oder Studienbericht zu MEDUSA-Studie [56]?
JL Cummings	Publikation zu [114]?
SH Ferris	Beziehen sich Poster [50,115-119] auf eine Studie [77]?
SM Graham	Publikation zu [52,53]?
ER Potkin	Publikation zu [51]?
B Reisberg	Publikation zu [120]?
P Tariot	Publikation zu [121]?
NP Vasavan-Nair	Angekündigte „ongoing study“ des Douglas Institute [54] inzwischen abgeschlossen, Publikation ?
ZX Zhang	Subgruppenanalyse von Patienten mit moderater AD zur Studie Hu 2006 [73]?