

Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz

Berichtsplan

Auftrag A05-19B
Version 2.0
Stand: 01.10.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-19B

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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.

Schlagwörter: Alzheimer Demenz, ginkgohaltige Präparate, Ginkgo biloba, EGb 761, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Berichtsplan A05-19B (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung	1
1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz	2
1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz	3
1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz	5
1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz	6
2 Ziele der Untersuchung	9
3 Projektablauf	10
3.1 Verlauf des Projekts	10
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	11
4 Methoden	13
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	13
4.1.1 Population.....	13
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	13
4.1.3 Zielgrößen	13
4.1.4 Studientypen.....	14
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	14
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	15
4.2 Informationsbeschaffung	16
4.3 Informationsbewertung	16
4.4 Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1 Meta-Analyse	17
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	17
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	17
5 Literaturverzeichnis	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	4
Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	4
Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A β	β -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognition subscale
ADEAR	Alzheimer's Disease Education & Referral Center
ADL	Activities of Daily Living
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
bADL	Basale ADL
CCT	Kraniale Computertomographie
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CHID	Combined Health Information Database
CIBIC	Clinician's Interview-based Impression of Change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EMBASE	Excerpta Medica Database
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Global Deterioration Scale
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
iADL	Instrumentelle ADL
ICD	International Classification of Diseases

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild cognitive impairment
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMSE	Mini Mental Status Examination
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PDS	Progressive Deterioration Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB V	Sozialgesetzbuch 5. Buch

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 und zu wechselnd ausgeprägten begleitenden psychopathologischen Symptomen führt. Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit einem Anteil von ca. 60 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt die Alzheimer Demenz auch häufig als Mischform mit der vaskulär bedingten Demenz vor [1-3]. Andere Ursachen der Demenz (Morbus Pick, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Erkrankung u. a.) sowie reversible demenzielle Zustandsbilder im Gefolge anderer Erkrankungen sind deutlich seltener.

Das demenzielle Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Störung in mehreren Bereichen (u. a. Gedächtnis, Denkvermögen, emotionale Kontrolle). Während speziell die Alzheimer Demenz meist zuerst wegen kognitiver Symptome, insbesondere der Merkfähigkeitsstörung auffällt, bestimmen die Beeinträchtigungen der alltagspraktischen Fähigkeiten, besonders der basalen Fähigkeiten, den Pflegeaufwand. Daneben spielen begleitende psychopathologische Symptome wie Apathie, Depression, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Schlafstörung und paranoide Symptome eine wesentliche Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität. Psychopathologische Symptome und Verhaltensänderungen, die gelegentlich auch schon in frühen Erkrankungsstadien auftreten, können sowohl die Betroffenen als auch die pflegenden Angehörigen in hohem Maß belasten.

Als Risikopersonen für die Entwicklung einer Demenz werden Menschen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, „mild cognitive impairment“ (MCI), angesehen. Beim MCI sind die Gedächtnisleistungen beeinträchtigt, ohne dass das Kriterium einer mehr als geringfügigen Einschränkung der alltagspraktischen Fähigkeiten erfüllt ist, somit also noch nicht von einer Demenz gesprochen werden kann (siehe auch die Übersicht bei Petersen RC 2001 [4]).

Angesichts der laufenden Diskussionen um die Abgrenzung des Begriffes „MCI“ sind Studien, die Patienten mit MCI betrachten, nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes. Für die Indikation MCI gibt es keine zugelassenen Medikamente.

Eine Differenzierung zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz kann aufgrund klinischer Kriterien vorgenommen werden, die jedoch im Einzelfall zu einer Fehldiagnose führen können [5,6]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein. Klinisch abgrenzbare Formen einer Demenz vom Alzheimer-Typ oder einer vaskulären Demenz lassen sich häufiger bei jüngeren Patienten erkennen, jenseits des 75. Lebensjahres sind dagegen Mischpathologien aus alzheimerartigen und vaskulären Läsionen häufig [7].

1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz

Das Auftreten einer Alzheimer Demenz ist nach Korrektur der unterschiedlichen Lebenserwartung bei Frauen etwas häufiger als bei Männern [8]. Andere in Studien bestätigte Risikofaktoren sind neben dem Alter und dem Geschlecht eine positive Familienanamnese und das Vorhandensein des E4-Allels des ApoE-Gens.

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) [9]. Die Erkrankung ist kontinuierlich progredient und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung ist deutlich niedriger als bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung und mit derjenigen bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar [10]. Aufgrund der zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der Alzheimer Demenz, des steigenden Bewusstseins in der Allgemeinbevölkerung und wachsender Angebote in Form von „Gedächtnissprechstunden“ kann eine scheinbare Verlängerung der Krankheitsdauer durch eine vorverlegte Diagnosestellung stattfinden [11,12]. Bei Diagnosen im Frühstadium findet sich in den ersten 6 Monaten meist nur eine geringe Krankheitsprogression.

In der Pathogenese der Alzheimer Demenz spielen der Metabolismus des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) und sein Abbau zu β -Amyloid-Peptiden (A β) eine herausragende Rolle. Die Evidenz hierfür wurde anhand von Mutationen in den humanen Genen des Amyloidmetabolismus und Untersuchungen an transgenen Mäusen gewonnen [13-15]. Neben einem primären Defekt im APP-Stoffwechsel mit einer vermehrten Bildung von A β besonders bei früh erkrankten, genetisch belasteten Patienten wird auch ein primärer Defekt im Abbau von A β als Ursache der sporadischen Formen der Alzheimer Demenz diskutiert. Insbesondere im höheren Alter bzw. 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.

Die Alzheimer Demenz wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt, zumeist anhand des Mini Mental State Examination (MMSE) Scores oder der Global Deterioration Scale (GDS). Die meisten Betroffenen werden im Stadium einer leichten bis mittelschweren Demenz diagnostiziert [16]. Eine Verschiebung zu einer früheren Diagnosestellung könnte aufgrund der oben angeführten Gründe (Veränderung des Krankheitsbewusstseins in der Bevölkerung, Erwartung von zunehmenden Behandlungsmöglichkeiten, neue diagnostische Tests) in naher Zukunft stattfinden [11,12].

1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz

Zur Diagnose einer Alzheimer Demenz 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. Die Diagnose einer Alzheimer Demenz wird international anhand der ICD-10 [17] (Tabelle 1) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien [18] (Tabelle 2) gestellt. Die ICD-9 und das DSM-III-R sind Vorläuferversionen der Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV.

Die ICD-10-Kriterien erfordern das Vorliegen eines demenziellen Syndroms mit schleichendem Beginn und langsamer Verschlechterung, den Ausschluss anderer neurologischer oder systemischer Ursachen für die Demenz (wie endokrinologische Erkrankungen, Vitamin-B12-Mangel, Neurosyphilis oder Hydrozephalus) und die Abwesenheit eines plötzlichen Beginns, fokaler neurologischer Symptome wie Hemiparesen und Gesichtsfeldausfällen. Die definitive Diagnose der Alzheimer Demenz kann lediglich post mortem durch eine Autopsie des Gehirns erfolgen, im seltenen Fall einer dominant vererbten Form auch durch eine genetische Mutationsanalyse.

Die ICD-10 und das DSM-IV definieren 2 Subtypen der Alzheimer Demenz: die Alzheimer Demenz mit frühem Beginn (Beginn der Demenz vor dem bzw. bis zum 65. Lebensjahr) und die Alzheimer Demenz mit spätem Beginn (erste klinische Symptome ab dem bzw. nach dem 65. Lebensjahr). Dieser Unterscheidung kommt bzgl. der Symptomatik, des Verlaufs und der Neuropathologie keine Bedeutung zu. Genetisch bedingte Formen der Alzheimer Demenz führen zumeist zu einem frühen Beginn, sind aber selten, auch bei Patienten mit einem frühen Beginn.

Neben den ICD-10- und DSM-IV-Kriterien kommen in klinischen Studien am häufigsten die Kriterien der National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) zur Anwendung [19] (Tabelle 3). Danach wird die Diagnose in definitiv (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 bzw. Spezifität für die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA beträgt etwa 0,65 bzw. 0,75 (Tabelle 3).

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz

Vorliegen einer Demenz	1. Gedächtnisstörung
	2. weitere kognitive Störung
	3. dadurch bedingte Beeinträchtigung im Alltag
	Symptome nicht nur im Rahmen eines Delirs, ein Bestehen der Symptome > 6 Monate erhöht die diagnostische Sicherheit
Verlauf	schleichend, kein plötzlicher Beginn
Andere Erkrankungen	kein Hinweis auf/Ausschluss von z. B. endokrin-metabolischen Erkrankungen, Normaldruckhydrozephalus, subduralem Hämatom
Kein frühzeitiges Auftreten neurologischer Herdzeichen	z. B. Hemiparese, Ataxie, Hemianopsie
Verschlüsselungen	F00.0 AD früher Beginn (< 65. LJ) F00.1 AD später Beginn (≥ 65. LJ)

Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz

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 ZNS-Erkrankungen 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, z. B. eine Depression oder Schizophrenie.
Verschlüsselungen	290.10 AD früher Beginn (< 65. LJ) 290.0 AD später Beginn (≥ 65. LJ)

Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz

<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 der klinischen Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (z. B. MMSE) • Defizite in 2 oder mehr kognitiven Bereichen • fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen • keine Bewusstseinsstrübung • 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 • normale 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

1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

Die Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer Demenz können in die folgenden 4 Bereiche unterteilt werden [20]:

- Aufbau von Aktivitäten zur Aufrechterhaltung und Förderung körperlicher und geistiger Gesundheit,
- Koordination der Zusammenarbeit zwischen Therapeuten, Familienangehörigen und anderen Pflegenden,

- Einsatz von Antidementiva, und zwar Acetylcholinesterasehemmern, NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Antagonisten und Ginkgo biloba in den Demenzstadien, für die jeweils eine Zulassung in Deutschland vorliegt,
- nichtmedikamentöse Strategien und Psychopharmaka zur Behandlung von psychopathologischen Symptomen und Verhaltensstörungen.

Die Früchte und Samen des Ginkgo-biloba-Baums wurden in der traditionellen chinesischen Medizin schon seit mehreren tausend Jahren zur Behandlung verschiedenster Störungen angewendet. 1965 wurden ginkgohaltige Präparate in Deutschland eingeführt, u. a. zur Behandlung von zerebralen Dysfunktionen und der Demenz, wofür sie unabhängig vom Schweregrad und Typ der Demenz auch als Arzneimittel zugelassen sind. In den USA, in Großbritannien und Kanada ist Ginkgo biloba frei erhältlich und wird als Nahrungsergänzungsmittel vermarktet [21].

Ginkgohaltige Arzneimittel sind in phytotherapeutischen und homöopathischen Zubereitungen auf dem Markt verfügbar, zum Teil den standardisierten Trockenextrakt beinhaltend, andererseits auch nicht standardisiert und in Kombination mit einer Vielzahl von weiteren Bestandteilen. Die am häufigsten verwendeten Extrakte der Ginkgo-biloba-Pflanze sind EGb761 und LI 1370 [22].

Als den aus den Ginkgo-biloba-Blättern extrahierten wesentlichen aktiven Komponenten werden den Flavonoiden, Terpenoiden und Lactonen verschiedene pharmakologische Wirkungen zugeschrieben, u. a. auch eine Neuroprotektion. Die Ginkgo-biloba-Extrakte sollen den zerebralen Blutfluss erhöhen, die Viskosität des Blutes verringern, verschiedene Neurotransmittersysteme modifizieren und die Dichte freier Sauerstoffradikale reduzieren. Der Einfluss auf die Blutviskosität wird allerdings kontrovers diskutiert. Es existieren einige Berichte über Blutungen und andere Komplikationen nach Einnahme von Ginkgo biloba sowie über mögliche Wechselwirkungen mit Aspirin und Warfarin [23].

1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz

Es bestehen deutliche Probleme, die Beeinträchtigungen und Bedürfnisse der von der Alzheimer Demenz Betroffenen zu erfassen. Zum einen können Beeinträchtigungen fluktuieren oder nur in bestimmten Situationen in Erscheinung treten, zum anderen kann 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 ebenso zu einer von außen gesehen groben Fehleinschätzung möglicher Beeinträchtigungen und Bedürfnisse führen [24].

Die Auswirkungen der Erkrankung und die Wirksamkeit einer Therapie bei der Alzheimer Demenz können 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 je nach Bereich und Beurteiler variieren [25].

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 (z. B. kognitive Strategien) und die soziale Ebene (z. B. Angehörigenarbeit, Pflegeunterstützung) – interagieren dabei in hohem Maße.

Immer noch wird kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der Alzheimer Demenz adäquat evaluiert werden kann [24,26,27]. In den meisten Therapiestudien wird das Behandlungsergebnis auf der Basis der kognitiven Funktion evaluiert, insbesondere mittels der ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale) [28] oder der MMSE-Skala (Mini Mental State Examination) [29]. Zusätzlich kommen globale Erhebungsskalen wie die CIBIC (Clinician's Interview-based Impression of Change) zur Anwendung [30,31]. Um der Komplexität der Erkrankung gerecht zu werden, werden auch Skalen zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten (Activities of Daily Living: ADL [32]), oft noch zusätzlich unterteilt in basale ADL (bADL) und instrumentelle ADL (iADL) [33], eingesetzt. Instrumentelle ADL-Bereiche (z. B. Umgang mit Geld, Telefonieren) verändern sich besonders zu Beginn der Erkrankung, wogegen basale ADL-Bereiche (z. B. Waschen, Anziehen) eng mit der zunehmenden Pflegebedürftigkeit im mittelschweren Krankheitsstadium verbunden sind. Eine weitere Skala, die die Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst, ist die PDS (Progressive Deterioration Scale). 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 (z. B. Neuropsychiatric Inventory, NPI [34]).

Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben in den ADL, der PDS und dem NPI auf Auskünften eines Angehörigen. Zu

diesen häufig verwendeten Skalen gibt es Untersuchungen zur Validität und Reliabilität, die jedoch zum Teil leicht abweichende Ergebnisse erbrachten [35-38].

Es existieren bisher wenige Verfahren zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der Alzheimer Demenz, 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 [39], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [40]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht und wurde ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [24]. Es zeigte sich, dass Betroffene in der Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität deutlich von ihren Angehörigen oder dem Pflegepersonal abweichen können. Die Übereinstimmung ist höher bei Betroffenen, die eng mit Angehörigen zusammenleben, und niedriger bei starker kognitiver Beeinträchtigung oder ausgeprägten affektiven Symptomen [41].

Der Einfluss der Alzheimer Demenz 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. Die Intensität der Betreuung, insbesondere der Zeitaufwand, spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider. Der Einfluss der Erkrankung auf die Angehörigen kann z. B. mittels Lebensqualitätsskalen gemessen werden.

Die Literatur zur Alzheimer Demenz ist uneinheitlich bezüglich der Kriterien für die Wirksamkeit von Interventionen. Wünschenswert ist eine Änderung auf mehr als einer Erfassungsebene. Von Zulassungsbehörden werden oft die kognitive Leistungsfähigkeit, z. B. gemessen mit der ADAS-cog, der klinische Gesamteindruck und die alltagspraktischen Fähigkeiten als Zielgrößen gefordert. In welchem Ausmaß eine Intervention ein solches Kriterium beeinflussen sollte, damit von einem Nutzen gesprochen werden kann, ist allerdings umstritten.

Idealerweise sollten alle Instrumente zur Wirksamkeitsbeurteilung akzeptable psychometrische Eigenschaften wie Reliabilität, Validität (Konstruktvalidität) und Veränderungssensitivität haben.

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sowie der Verfügbarkeit und dem Zulassungsstatus von ginkgohaltigen Präparaten in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebogabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele

sowie

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

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung und Abwägung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen (Nutzen-Schaden-Abwägung).

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

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 zur Therapie einer Alzheimer Demenz zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von ginkgohaltigen Präparaten. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

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

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 1.0 [42] in der Version vom 24.08.2005 wurde am 07.09.2005 im Internet veröffentlicht. Am 19.06.2006 erfolgte die Veröffentlichung eines Amendments zum Berichtsplan in der Version vom 12.06.2006. Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht 1.0 [43], wurde am 03.01.2007 im Internet publiziert sowie einem externen Review unterzogen. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 01.02.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 27.03.2007 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz diskutiert. Ein Protokoll dieser wissenschaftlichen Erörterung ist in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht.

Im Zuge des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) wurde die Verpflichtung zur Transparenz von Verfahrensschritten neu gefasst. Somit hat das IQWiG nach § 139a Abs. 5 SGB V in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben und diese Stellungnahmen in die Entscheidung einzubeziehen. Für Aufträge, die bereits vor Inkrafttreten des GKV-WSG in Bearbeitung waren, bestand bisher keine formale Möglichkeit zur Stellungnahme zum Berichtsplan. Für diese Projekte wurde eine Übergangsregelung festgelegt.

Für den Auftrag A05-19B bedeutet dies konkret, dass das bereits erfolgte Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht in der Version 1.0 nun dem Berichtsplan zugeordnet wird. Der Vorbericht enthielt neben den Ergebnissen der Bewertung auch die Methodik der Bewertung analog der Darstellung im Berichtsplan. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht wurde explizit zur Stellungnahme zur berichtsspezifischen Methodik (analog dem Berichtsplan) aufgerufen und diese Möglichkeit auch wahrgenommen. Von den eingegangenen Stellungnahmen wurden daher im Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ diejenigen Teilaspekte gewürdigt, die bei einem Anhörungsverfahren eines Berichtsplans relevant sind, d. h. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik und die Benennung relevanter Studien. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet, aufbauend auf der im Vorbericht dargestellten berichtsspezifischen Methodik, diejenigen Änderungen, die sich durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem modifizierten Vorbericht 2.0 veröffentlicht. Im Anschluss an die Veröffentlichung des modifizierten Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der Anhörung zum Vorbericht wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

Der aktualisierte Zeitplan für das Projekt A05-19B wird auf der Internetseite des Instituts unter www.iqwig.de dargestellt.

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Vorbericht 1.0 dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

Änderungen aufgrund des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht Version 1.0

Durch das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht Version 1.0, aus dem die für den Berichtsplan relevanten Punkte gewürdigt wurden, haben sich folgende Änderungen am endgültigen Berichtsplan 2.0 ergeben:

- Sensitivitätsanalyse der Behandlungsdauer, speziell für den 24-Wochen-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) gefordert.

Änderungen im Vergleich zum Vorbericht ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz

- Änderung der Formulierung der Therapieziele und Zielgrößen
- Änderung der Formulierung des Hintergrunds
- Die Begründung für den Ausschlussgrund A1 – Studiendauer – wird in Abschnitt 4.1.5 beschrieben und nicht mehr im Abschnitt „Studientypen“.
- Bei der Sensitivitätsanalyse entfällt der geplante Vergleich eines Modells mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten. In Abschnitt 4.4.1 wird das neue geplante Vorgehen beschrieben: In der Regel wird nur noch ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet, die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedarf einer Begründung.
- Die Behandlungsdauer und die Dosierung werden nicht mehr als Merkmal für Subgruppenanalysen verwendet, sondern vielmehr als Möglichkeit für Sensitivitätsanalysen verstanden.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien berücksichtigt, in die Patienten mit einer leichten, mittelschweren oder schweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz, eingeschlossen wurden. Die Diagnosesicherung sollte anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-10, DSM-III-R oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben [44], erfolgt sein.

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, wurden nicht berücksichtigt.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention war „Ginkgo biloba“ in jeglicher in Deutschland verfügbaren und zugelassenen Darreichungsform und Zubereitung.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebobehandlung und jegliche andere in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

4.1.3 Zielgrößen

Es werden Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

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

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

- Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen
- Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

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

Ergebnisse zu angehörigenelevanten Therapiezielen und zum klinischen Krankheitsstadium gemäß dem klinischen Eindruck fließen nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Allerdings sollten gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen erfolgen.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) 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 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

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 EMEA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [44]. 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 werden alle Studien einbezogen, die

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

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit einer Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMEA [44] oder anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA)
E2	Vergleich von ginkgohaltigen Präparaten mit Placebo oder einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention
E3	Zielgrößen wie in 4.1.3 formuliert
E4	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
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 bzw. Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten „open label“-Follow-up-Phasen enthalten
A4	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A5	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt 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

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) ▪ CHID via ADEAR (Combined Health Information Database via Alzheimer's Disease Education & Referral Center [www.alzheimers.org])
Hersteller	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfrage an Hersteller von Ginkgo biloba in Deutschland bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und von HTA-Berichten; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane-Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database) ▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA ▪ Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/Fachgesellschaften ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Bestandteile auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse im Sinne von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten. Die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedarf einer Begründung.

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die Bewertung der Ergebnissicherheit anhand der biometrischen Qualität und,
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen).
- Behandlungsdauer (speziell für den 24-Wochen-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde [EMA] gefordert)
- Dosierung und/oder unterschiedliche Zubereitungen

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- Charakteristika, die für eine bedeutende Heterogenität verantwortlich sind

5 Literaturverzeichnis

1. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 365-375.
2. 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.
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. Petersen RC, Doody RS, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58(12): 1985-1992.
5. 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.
6. 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.
7. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
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. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. 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.
16. Löppönen M, Rähä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä SL. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care: A more active approach is needed. *Age Ageing* 2003; 32(6): 606-612.
17. World Health Organisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2004.
18. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.
19. 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.
20. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 56-67.
21. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementias [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
22. Beaubrun G, Gray GE. A review of herbal medicines for psychiatric disorders. *Psychiatr Serv* 2000; 51(9): 1130-1134.
23. Diamond B, Johnson S, Torsney K, Morodan J, Prokop B, Davidek D et al. Complementary and alternative medicines in the treatment of dementia: An evidence-based review. *Drugs Aging* 2003; 20(13): 981-998.
24. 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.
25. 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.
26. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: A regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23(2): 305-314.

27. 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.
28. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364.
29. 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.
30. Guy W. Clinical Global Impressions. In: Guy W (Ed). ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville (MD): National Institute of Mental Health; 1976. S. 218-222. (DHEW Publication; vol ADM 76-338).
31. Reisberg B, Ferris SH. CIBIC-Plus interview guide. East Hannover (NJ): Sandoz Pharmaceutical Corporation; 1994.
32. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dementia* 1996; 7(6): 293-303.
33. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271(13): 985-991.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.

40. 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.
41. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR. Patient-proxy response comparability on measures of patient health and functional status. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(11): 1065-1074.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Berichtsplan A05-19B.Köln: IQWiG; 2005.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Vorbericht 1.0, A05-19B.Köln: IQWiG; 2007.
44. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's Disease. London: EMEA; 1997.
45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz: Therapieempfehlungen. Köln: AkdÄ; 2004. (Arzneiverordnung in der Praxis; Vol 31).
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.