



Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz

– Vorbericht –

(vorläufige Nutzenbewertung)

[Auftrag A05/19-A]

Version 1.0

Stand: 01.09.2006

Thema: Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern bei Patienten mit Alzheimer Demenz, auch im Vergleich mit anderen Therapieoptionen

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22.02.2005

Interne Auftragsnummer: A05/19-A als Teil des Auftrags A05-19 „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Internet: www.iqwig.de

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: A05-19A@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 offenzulegen. 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 dreiköpfige 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 der Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05/19-A. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); September 2006.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	v
TABELLENVERZEICHNIS	viii
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	xi
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	xiv
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	xiv
1 HINTERGRUND	1
1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung	1
1.2 Überblick zur 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
4 METHODEN	11
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	11
4.1.1 Population.....	11
4.1.2 Interventionen und Vergleichsbehandlungen.....	11
4.1.3 Zielgrößen	12
4.1.4 Studientypen.....	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	13
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	13
4.2 Informationsbeschaffung	14
4.2.1 Literaturrecherche	14
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	15
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	15
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	16
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht	16
4.3 Informationsbewertung	17
4.4 Informationssynthese und -analyse	20
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	20

4.4.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	20
4.4.3	Meta-Analyse	22
4.4.4	Sensitivitätsanalyse	23
4.4.5	Subgruppenanalyse.....	23
4.5	Abweichungen vom Berichtsplan	24
5	ERGEBNISSE.....	25
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	25
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	25
5.1.2	Anfrage an Hersteller	27
5.1.3	Anfrage an Autoren.....	28
5.1.4	Resultierender Studienpool	28
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	35
5.2.1	Donepezil	35
5.2.2	Galantamin	51
5.2.3	Rivastigmin	63
5.2.4	Vergleiche unterschiedlicher Cholinesterasehemmer	71
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen.....	82
5.3.1	Donepezil	82
5.3.2	Galantamin	110
5.3.3	Rivastigmin	131
5.3.4	Vergleiche unterschiedlicher Cholinesterasehemmer	145
5.3.5	Sensitivitätsanalyse	156
5.3.6	Subgruppenauswertungen	156
5.4	Zusammenfassung.....	159
6	DISKUSSION	165
7	FAZIT	171
8	LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN.....	172
9	LITERATUR	178
ANHANG A - SUCHSTRATEGIE		187
ANHANG B - LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN		198
ANHANG C - LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN		207
ANHANG D - ÜBERBLICK ÜBER DIE IN DEN STUDIEN ERHOBENEN ERGEBNISMAßE.....		209

ANHANG E - KURZBESCHREIBUNG DER ERGEBNISMAßE.....	213
ANHANG F - BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN.....	217
ANHANG G - ZUSÄTZLICHE META-ANALYSEN	218
ANHANG E - WEITERER ZEITPLAN.....	224

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	3
Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	4
Tabelle 3: NINCDS-ADRDA Kriterien für eine Alzheimer Demenz	5
Tabelle 4: Studienpool	29
Tabelle 5: Eingeschlossene Studien zu Donepezil	39
Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Donepezil	41
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen Donepezil	44
Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität Donepezil	49
Tabelle 9: Eingeschlossene Studien zu Galantamin	54
Tabelle 10: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Galantamin	55
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen Galantamin	57
Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität Galantamin	61
Tabelle 13: Eingeschlossene Studien zu Rivastigmin	65
Tabelle 14: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Rivastigmin	66
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen Rivastigmin	67
Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität Rivastigmin	70
Tabelle 17: Eingeschlossene direkte Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern ...	74
Tabelle 18: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der direkten Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern	76
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen zu direkten Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern	78
Tabelle 20: Studien- und Publikationsqualität Vergleichsstudien	81
Tabelle 21: Donepezil: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten	83

Tabelle 22: Donepezil: Ergebnisse zur begleitenden Psychopathologie.....	86
Tabelle 23: Donepezil: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten.....	89
Tabelle 24: Donepezil: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	94
Tabelle 25: Donepezil: unerwünschte Ereignisse	96
Tabelle 26: Donepezil: Ergebnisse zum klinischen Gesamteindruck	109
Tabelle 27: Galantamin: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten.....	112
Tabelle 28: Galantamin: Ergebnisse zur begleitenden Psychopathologie	114
Tabelle 29: Galantamin: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten.....	116
Tabelle 30: Galantamin: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	119
Tabelle 31: Galantamin: unerwünschte Ereignisse	121
Tabelle 32: Galantamin: Ergebnisse zum NPI-D.....	127
Tabelle 33: Galantamin: Ergebnisse zu CIBIC-plus ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung).....	129
Tabelle 34: Rivastigmin: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten.....	132
Tabelle 35: Rivastigmin: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten.....	134
Tabelle 36: Rivastigmin: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	137
Tabelle 37: Rivastigmin: unerwünschte Ereignisse	138
Tabelle 38: Rivastigmin: Ergebnisse zu CIBIC-Plus ≤ 3 (Verbesserung).....	144
Tabelle 39: Rivastigmin vs. Donepezil: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten	148
Tabelle 40: Rivastigmin vs. Donepezil: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten.....	150
Tabelle 41: Rivastigmin vs. Donepezil: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen	152
Tabelle 42: Rivastigmin vs. Donepezil: unerwünschte Ereignisse	153

Tabelle 43: Anzahl eingeschlossener Studien und randomisierter Patienten.....	159
Tabelle 44: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus Placebo- kontrollierten Studien	161
Tabelle 45: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus Vergleichsstudien von Cholinesterasehemmern untereinander.....	163
Tabelle 46: Geschätzter und beobachteter Anteil Responder für den ADAS-cog bei Responsekriterium 4 Scorepunkte	167
Tabelle 47: Gegenüberstellung von Zielkriterien des Berichtsplan und in den Studien verwendeten Ergebnismaßen.....	210

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und sonstiges Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung.....	26
Abbildung 2: Donepezil: Meta-Analyse zu Aktivitäten des täglichen Lebens	85
Abbildung 3: Donepezil: Meta-Analyse zur begleitenden Psychopathologie	87
Abbildung 4: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten.....	90
Abbildung 5: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten – niedrige Dosis	91
Abbildung 6: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten – flexible Dosis	91
Abbildung 7: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten – hohe Dosis.....	92
Abbildung 8: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – niedrige Dosis.....	98
Abbildung 9: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – flexible Dosis.....	98
Abbildung 10: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – hohe Dosis.....	99
Abbildung 11: Donepezil: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen – niedrige Dosis.....	99
Abbildung 12: Donepezil: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen – flexible Dosis	100
Abbildung 13: Donepezil: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen – hohe Dosis.....	100
Abbildung 14: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ – niedrige Dosis	101
Abbildung 15: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ – flexible Dosis	101
Abbildung 16: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ – hohe Dosis.....	101
Abbildung 17: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ – niedrige Dosis.....	102
Abbildung 18: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ – flexible Dosis.....	102

Abbildung 19: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ – hohe Dosis	102
Abbildung 20: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ – niedrige Dosis	103
Abbildung 21: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ – flexible Dosis	103
Abbildung 22: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ – hohe Dosis	103
Abbildung 23: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“ – niedrige Dosis	104
Abbildung 24: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“ – hohe Dosis..	104
Abbildung 25: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ – niedrige Dosis	105
Abbildung 26: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ – flexible Dosis	105
Abbildung 27: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ – hohe Dosis.....	106
Abbildung 28: Galantamin: Meta-Analyse zu Aktivitäten des täglichen Lebens.....	113
Abbildung 29: Galantamin: Meta-Analyse zur begleitenden Psychopathologie	115
Abbildung 30: Galantamin: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten	117
Abbildung 31: Galantamin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	123
Abbildung 32: Galantamin: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen	123
Abbildung 33: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“	124
Abbildung 34: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“.....	124
Abbildung 35: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“	125
Abbildung 36: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“	125
Abbildung 37: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“	126
Abbildung 38: Rivastigmin: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten.....	133
Abbildung 39: Rivastigmin: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten.....	135
Abbildung 40: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	139

Abbildung 41: Rivastigmin: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen.....	139
Abbildung 42: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“	140
Abbildung 43: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“	140
Abbildung 44: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“	141
Abbildung 45: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“	141
Abbildung 46: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“	142
Abbildung 47: Zusammenhang zwischen in den Placebo-kontrollierten Studien beobachtetem Effekt auf die Kognition und Differenz der Abbruchraten von Verum und Placebo.....	169
Abbildung 48: Rivastigmin: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten (mit B351, feste und zufällige Effekte).....	218
Abbildung 49: Rivastigmin: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten (mit B351, feste und zufällige Effekte)	219
Abbildung 50: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (mit B351, feste und zufällige Effekte)	220
Abbildung 51: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ (mit B351, feste und zufällige Effekte)	221
Abbildung 52: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ (mit B351)	222
Abbildung 53: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ (mit B351).....	222
Abbildung 54: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ (mit B351)	223
Abbildung 55: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“ (mit B351)..	223

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ABS	Adaptive Behavior Scale
ACTS	Allocation of Caregiver Time Survey
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADCS-ADL	AD Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory
AD-CVD	Alzheimer Demenz und gleichzeitig vorliegende zerebrovaskuläre Erkrankung
ADEAR	Alzheimer's Disease Education & Referral Center
ADFACS	AD Functional Assessment and Change Scale
ADL	Activities of Daily Living
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
APP	Amyloid-Precursor-Protein
A β	β -Amyloid-Peptid
bADL	Basic Activities of Daily Living
BADLS	Bristol Activities of Daily Living Scale
BEHAVE-AD	Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale
BRDS	Blessed Roth Dementia Scale
CAS	Caregiver Activity Survey
CBS	Caregiving Burden Scale
CDR, CDR-SB	Clinical Dementia Rating Scale, Clinical Dementia Rating Scale – Sum of the Boxes
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHID	Combined Health Information Database
CIBIC	Clinician's Interview-based Impression of Change

Abkürzung	Bedeutung
CIBIC-plus	Clinician's Interview-based Impression of Change with additional caregiver input
CMBT	Computerized Memory Battery Test
CMCS	Caregiver-rated Modified Crichton Scale
CSS	Caregiver Stress Scale
CT	Computertomographie
CVD	Zerebrovaskuläre Erkrankung
DAD	Disability Assessment for Dementia Scale
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DEMQOL	Dementia Quality of Life Instrument
DMR	Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons
DON	Donepezil
DRC	Diagnostic Research Criteria
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
FAST	Functioning Assessment Staging Scale
FRS	Functional Rating Scale
GAL	Galantamin
GAL-PRC	Galantamin Prolonged Release
GAS	Goal Attainment Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBS	Gottfries-Bråne-Steen Scale
GDS	Global Deterioration Scale
HTA	Health Technology Assessment
IADL, iADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD	International Classification of Diseases
IDDD	Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
J-CGIC	Japanese-Clinical Global Impression of Change
k.A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LJ	Lebensjahr
LOCF	Last Observation Carried Forward-Analyse
MCI	Mild Cognitive Impairment
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MENFIS	Mental Function Impairment Scale
MMSE (sMMSE)	(standardized) Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Number
n.g.	nicht genannt
n.s.	nicht statistisch signifikant
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
NOSGER	Nurses’ Observation Scale for Geriatric Patients
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale
NPI-NH	Neuropsychiatric Interview – Nursing Home
OC	Observed Cases
p	p-Wert, Wahrscheinlichkeit
PDS	Progressive Deterioration Scale
PET	Positronenemissionstomographie
PGAS	Patient Global Assessment Scale
PP	Per Protokoll

Abkürzung	Bedeutung
PSMS	Physical Self-Maintenance Scale
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RIV	Rivastigmin
RUD	Resource Utilization in Dementia
SCGB	Screen for Caregiver Burden
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of the Mean
SF-36	36-item Short-Form Health Survey
SIB	Severe Impairment Battery
UE	unerwünschtes Ereignis
VaD	Vaskuläre Demenz
w	weiblich
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

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-Body-Demenz, Creutzfeld-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 die 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]).

Diese Studien sind, angesichts der laufenden Diskussionen um die Abgrenzung des Begriffes „MCI“, nicht Gegenstand des vorliegenden Berichtes. Für die Indikation „MCI“ sind Cholinesterasehemmer nicht zugelassen.

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 finden, jenseits des 75. Lebensjahres sind dagegen Mischpathologien aus alzheimerartigen und vaskulären Läsionen häufig [7].

1.2 Überblick zur Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz

Das Auftreten einer Alzheimer Demenz ist nach Korrektur für die unterschiedliche Lebenserwartung bei Frauen etwas häufiger als bei Männern [8]. Andere in Studien bestätigte Risiken 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. Ab Diagnosestellung beträgt die Überlebenszeit bei Betroffenen mit Alzheimer Demenz im Median 3,3 Jahre [10]. Bei früher Diagnosestellung und im jüngeren Alter liegen zwischen Diagnose und Tod in der Regel 5 bis 8 Jahre. In epidemiologischen Studien wurde eine mittlere Überlebenszeit bei Vorliegen einer Alzheimer Demenz von 6 Jahren ermittelt [11]. Diese mediane Überlebenszeit ist deutlich niedriger als bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung und ist derjenigen bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar. 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 [12,13]. 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 ($A\beta$) eine herausragende Rolle. Die Evidenz hierfür wurde anhand von Mutationen in den humanen Genen des Amyloidmetabolismus und Untersuchungen an transgenen Mäusen gewonnen [14-16]. 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 bei den 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 drei 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 [17]. 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 [12,13].

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- (Tabelle 1) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien (Tabelle 2) gestellt. Die ICD-9 und die 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 endokrinologischer 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.

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [18]

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, subdurales 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)

Die ICD-10 und DSM-IV definieren zwei 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.

Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz [19]

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)

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) [20] zur Anwendung. 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 und Spezifität für die Diagnose der wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA betragen etwa 0,65 bzw. 0,75 (Tabelle 3).

Tabelle 3: NINCDS-ADRDA Kriterien für eine Alzheimer Demenz [20]

<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 zwei 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 <p>*MMSE = Mini Mental State Examination</p>

1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

Die Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz umfassen vier Bereiche [21]:

- 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 Gingko biloba in den Demenzstadien, für die jeweils eine Zulassung in Deutschland vorliegt,
- Nichtmedikamentöse Strategien und Psychopharmaka zur Behandlung von psychopathologischen Symptomen und Verhaltensstörungen.

In den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde in Post-mortem-Untersuchungen von Gehirnen von Patienten mit fortgeschrittener Alzheimer Demenz eine deutlich reduzierte Aktivität zentraler cholinerg Neuronen festgestellt [22]. Diese Befunde wurden mit den kognitiven Defiziten, der Schwere der Alzheimer Demenz [23] und psychischen Symptomen in Zusammenhang gebracht [24]. Zusammen mit der Beobachtung, dass zentral wirksame anticholinerge Substanzen zu einer Reduktion der kognitiven Funktionen führen, folgten daraufhin viele Bestrebungen, durch eine Intensivierung der cholinergen Neurotransmission die demenzielle Symptomatik im Rahmen einer Alzheimer Demenz zu behandeln. Während Acetylcholin-Vorläufersubstanzen als Nahrungsergänzungstoffe keinen Effekt zeigten und cholinerge Agonisten (cholinerg stimulierende Substanzen) bisher zum klinischen Einsatz nicht verfügbar sind, stehen von zahlreichen in klinischen Studien erprobten Cholinesterasehemmern in Deutschland drei Cholinesterasehemmer zur Verfügung (Donepezil, zugelassen 1996, Rivastigmin, zugelassen 1998, Galantamin, zugelassen 2001). Der 1995 in Deutschland unter strengen Auflagen zugelassene Cholinesterasehemmer Tacrin ist hier nicht mehr erhältlich. Die drei Substanzen sind in den meisten anderen europäischen Ländern sowie den USA ebenfalls zugelassen.

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 nach Ansicht einiger Autoren ebenso zu einer von außen gesehen groben Fehleinschätzung möglicher Beeinträchtigungen und Bedürfnisse führen [25].

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 [26].

Behandlungs- und Therapiemaßnahmen können angesichts der komplexen und mit zunehmender Krankheitsprogression sich verändernden Bedürfnislage in drei 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 drei 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 [25,27,28]. In den meisten Therapiestudien wird das Behandlungsergebnis auf der Basis der kognitiven Funktion evaluiert, insbesondere mittels der ADAS-cog-Skala (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale) [29] oder der MMSE-Skala (Mini Mental State Examination) [30]. Zusätzlich kommen globale Erhebungsskalen wie die CIBIC (Clinician's Interview-based Impression of Change) zur Anwendung [31,32]. Um der Komplexität der Erkrankung gerecht zu werden, werden auch Skalen zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten (Activities of Daily Living: ADL [33]), oft noch zusätzlich unterteilt in basale ADL (bADL) und instrumentelle ADL (iADL) [34], eingesetzt. Instrumentelle ADL-Bereiche (Umgang mit Geld, Telefonieren etc.) 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 [35]).

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 [36-39].

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 [40], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [41]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht und ein neues krankheitsspezifisches Instrument entwickelt und validiert [25]. 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 [42].

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. Von Zulassungsbehörden werden oft die kognitive Leistungsfähigkeit, z. B. gemessen mit der ADAS-cog, der klinische Gesamteindruck und die alltagspraktischen Fähigkeiten als Wirksamkeitskriterien gefordert. Wünschenswert ist eine Änderung auf mehr als einer Erfassungsebene. 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 der Cholinesterasehemmer in Deutschland.

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer bei der Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Placebo-Gabe hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele,

sowie

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

Unter „Cholinesterasehemmer“ sind dabei alle diejenigen Wirkstoffe dieser Wirkstoffgruppe zu verstehen, die in Deutschland zur Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassen und erhältlich sind. Dies sind die Wirkstoffe:

- Donepezil
- Galantamin
- Rivastigmin

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

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 zur Therapie einer Alzheimer Demenz zugelassener Medikamente beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern. 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, wurden Vertreter der Deutschen Alzheimer-Gesellschaft konsultiert. 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 wurde am 02.06.2005 fertiggestellt und anschließend nach Weitergabe an den G-BA im Internet veröffentlicht. Am 19.06.2006 erfolgte die Veröffentlichung eines Amendments zum Berichtsplan in der Version vom 12.06.2006. Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können (schriftliche Anhörung). Die Stellungnahmefrist endet vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die auf den Internetseiten des Instituts (www.iqwig.de) dargelegt sind. Substanzielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung 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

Aufgrund der Epidemiologie der Alzheimer Demenz und des Zulassungsstatus der Cholinesterasehemmer sollten Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz und Patienten mit einer Mischform aus Alzheimer Demenz und einer vaskulären Schädigung des Gehirns in die Untersuchung einbezogen werden. Diese Definition erlaubte z. B. auch die gleichzeitige Diagnose einer vaskulären Demenz bei vorliegender Alzheimer Demenz. Die Diagnosesicherung musste anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA), wie in der einschlägigen EMEA-Publikation beschrieben, erfolgen [43]. Für die Bestimmung des Schweregrades wurde die jeweilige Bezeichnung in der Studie herangezogen. Die verwendeten Einteilungen waren nicht zwangsläufig konsistent mit anderen Klassifikationsschemata und auch zwischen den Studien gab es geringe Abweichungen. Grob lässt sich klassifizieren, dass für die Bezeichnung „mittelschwere Demenz“ meist ein Punktwert im MMSE von mindestens 10 gefordert wurde und für die Bezeichnung „leichte Demenz“ mindestens 20 Punkte (bis maximal 26).

Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI), 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 Interventionen und Vergleichsbehandlungen

Die berücksichtigten Interventionen waren die drei Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin in jeglicher Darreichungsform.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebo-Behandlung und jegliche andere medikamentöse (einschließlich eines anderen Cholinesterasehemmers als des in der jeweiligen Interventionsgruppe verwendeten) und nichtmedikamentöse Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Besserung bzw. Verhinderung der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
- Besserung bzw. Normalisierung von begleitenden psychopathologischen Symptomen (z. B. Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit)
- Besserung bzw. Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit
- Besserung bzw. Erhalt der krankheitsbezogenen Lebensqualität
- Vermeidung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)
- Reduktion der Mortalität
- Reduktion der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse

Zusätzlich werden als Zielgrößen auch Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender angehörigenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Besserung bzw. Erhalt der Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen
- Reduktion der Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Als ergänzende Informationen werden zudem Ergebnisse berichtet, die sich auf „die Besserung bzw. den Erhalt des klinischen Krankheitsstadiums gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen.

Ergebnisse zu angehörigenrelevanten Therapiezielen und Ergebnisse, die sich auf „die Besserung bzw. den Erhalt des klinischen Krankheitsstadiums gemäß dem klinischen Eindruck“ beziehen, fließen nicht primär in die Nutzenbewertung ein. Allerdings lassen sich gegebenenfalls Aussagen zum Zusammenhang zwischen Veränderungen dieser Größen und Veränderungen von patientenrelevanten Zielgrößen treffen.

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 Therapieziele 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 [44]. Von der EMA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Cholinesterasehemmern als sinnvoll erachtet [43]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein mehr als kurzfristig anhaltender Effekt beobachtet werden kann.

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 leichten oder mittelschweren Alzheimer Demenz, auch als Mischform mit z. B. vaskulärer Demenz. Diagnosesicherung gemäß EMA [43] oder anhand allgemein akzeptierter Kriterien (z. B. ICD-9, ICD-10, DSM-III-R, DSM-IV oder NINCDS-ADRDA)
E2	Vergleich eines Cholinesterasehemmers (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) mit Placebo oder einer anderen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Intervention (wie unter 4.1.2 beschrieben)
E3	Zielgrößen, die sich aus den in 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen
E4	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

Ausschlusskriterien

A 1	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 ¹
1: 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 [45] 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 Cholinesterasehemmern bei leichter bis mittelschwerer 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 [CENTRAL]; CHID via ADEAR [Combined Health Information Database via Alzheimer's Disease Education & Referral Center], www.alzheimers.org)
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in drei Schritten:

- Erstrecherche am 13.04.2005 (Medline und EMBASE), 14.04.2005 (Cochrane-Datenbanken) und 25.04.2005 (CHID via ADEAR)

- Erste Nachrecherche am 03.11.2005 für den Zeitraum 4/2005 bis 10/2005 (alle Datenbanken)
- Zweite Nachrecherche am 12.06.2006 mittels einer überarbeiteten Suchstrategie in Medline, EMBASE und Cochrane-Datenbanken. Die Datenbank CHID war zum Zeitpunkt der Nachrecherche nicht mehr verfügbar.

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken Medline und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur. Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und HTA Database (HTA) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherchen wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Identifizierung weiterer veröffentlichter und unveröffentlichter Studien wurde eine Anfrage an die Hersteller von Cholinesterasehemmern in Deutschland gestellt. Folgende Unternehmen wurden kontaktiert:

- Eisai GmbH, Frankfurt (Donepezil, Aricept®)
- Novartis Pharma GmbH, Nürnberg (Rivastigmin, Exelon®)
- Janssen-Cilag GmbH, Neuss (Galantamin, Reminyl®)

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 zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Überprüfung potenziell relevanter Volltexte

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von zwei 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 Zielkriterien bereitstellten, herangezogen.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. durch weitere relevante Studien aus den in 4.2.2 beschriebenen Dokumenten ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Darüber hinaus wurden Autoren von Publikationen und 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 der Anhörung zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der

Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Information aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in drei Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Datenextraktion

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Zwei Gutachter führten die Datenextraktion unabhängig voneinander durch. Im Anschluss daran erfolgte ein Abgleich der extrahierten Daten und die Erarbeitung eines konsentierten Extraktionsbogens für jede Studie.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Randomisierungsprozess und Verdeckung der Gruppenzuweisung (allocation concealment)

Der Randomisierungsprozess erhielt die Bezeichnung „unklar“, wenn lediglich der Begriff „randomisiert“ verwendet wurde, und „inadäquat“, wenn das Verfahren in der Publikation beschrieben, jedoch als nicht angemessen anzusehen war. Bei einer Bewertung als „adäquat“ lagen genauere Angaben zu einem angemessenen Vorgehen vor.

Bei der Bewertung der Gruppenzuteilung bedeutet „unklar“, dass keine Angaben dazu gemacht wurden, inwieweit die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Als „adäquat“ wurde sie bezeichnet, wenn ein angemessenes Vorgehen beschrieben wurde, und als „inadäquat“, wenn eine Vorgehensweise beschrieben wurde, die eindeutig als nicht adäquat zu bewerten war. Bei tatsächlich doppelblinden Studien kommt allerdings einer möglichst genauen Beschreibung der Verdeckung der Gruppenzuteilung vermutlich weniger zentrale Bedeutung zu als bei offenen Studien, wenngleich diesbezügliche Erläuterungen in jedem Fall wünschenswert und auch leicht realisierbar wären.

- Verblindung der Behandelnden, der Patienten und der Endpunkterhebung

Da der ganz überwiegende Anteil der Studien doppelblind durchgeführt wurde, wurde hier insbesondere jeweils dargestellt, ob in der Publikation Informationen dazu vorhanden waren, ob diejenigen Personen, die die Endpunkte bei den Patienten erhoben hatten, verblindet waren, auch und besonders im Hinblick auf andere Studienergebnisse und auf das Auftreten von Nebenwirkungen bei diesen Patienten.

- Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung wurde dann als „adäquat“ beurteilt, wenn das Zielkriterium, die Größe des erwarteten Effektes, die Teststärke, das Signifikanzniveau und die ermittelte Fallzahl benannt waren. Als wünschenswert wurden darüber hinaus Informationen zur erwarteten Variabilität in der Stichprobe, zum verwendeten statistischen Testverfahren sowie zur Ein- oder Zweiseitigkeit des Testes angesehen. Wenn die geforderten Angaben vorlagen, jedoch bei der Durchführung der Studie vom geplanten Vorgehen auf relevante Weise abgewichen wurde (bspw. die tatsächliche Fallzahl deutlich kleiner war als die geplante), dann wurde dies mit „(ja)“ gekennzeichnet. Wenn in der Publikation keine Angaben zu einer Fallzahlplanung gemacht wurden, wurde davon ausgegangen, dass keine durchgeführt worden war, und dies mit „nein“ beurteilt; bei Fehlen einiger Aspekte erfolgte die Bewertung „unklar“.

- Beschreibung der Studienabbrecher

Hier wurde jeweils beschrieben, ob sowohl die Anzahl der Studienabbrecher in den verschiedenen Gruppen als auch die jeweiligen Gründe für den Abbruch aus der Publikation hervorgingen.

- Abweichung vom ITT-Prinzip

Hier wurde beurteilt, ob eine wesentliche Verletzung des zugrunde liegenden Prinzips vorlag. Wurde ein kleiner Anteil von Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen, so wurde dies im Rahmen dieses Berichtes nicht als wesentliche Verletzung angesehen. In den Fällen, wo eine „relevante“ Verletzung des ITT-Prinzips konstatiert wurde, lag die Rate der in den primären Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten bei mindestens 10,5 %, oder der Unterschied in den Nichtberücksichtigungsraten zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen betrug mindestens 4,5 Prozentpunkte. In diesen Fällen wurden die Anteile der nicht in die Auswertungen eingehenden Patienten (ITT-Auswertungen, soweit angegeben) dokumentiert, so dass die dargestellten Entscheidungen (relevante Abweichung vom ITT-Prinzip: ja/nein) jeweils nachvollziehbar sind. Die Feststellung einer relevanten Verletzung des ITT-Prinzips führte zur Abwertung der Studien- bzw. Publikationsqualität („grober Mangel“).

Überprüfung der Datenkonsistenz

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

Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten und anderer, im Einzelfall dann jeweils dargestellter, Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines vier Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), 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“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden. 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.

Da wie oben beschrieben die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern gegebenenfalls auch durch die Qualität der zugrunde liegenden Publikation(en) bedingt.

Diese Qualitätsklassifizierung sollte ggf. einer Sensitivitätsanalyse im Rahmen einer Meta-Analyse dienen.

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 Zielkriterien) 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 Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

Therapieziel	Zielgröße
<i>Patientenrelevante Therapieziele:</i>	
Besserung bzw. Verhinderung der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	<ul style="list-style-type: none"> - Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) - Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale (ADFACS) - Blessed-Roth Dementia Scale (BRDS) - Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) - Caregiver-rated Modified Crichton Scale (CMCS) - Disability Assessment for Dementia Scale (DAD) - Instrumental Activities of Daily Living (IADL) - Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia (IDDD) - Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) - Progressive Deterioration Scale (PDS)
Besserung bzw. Normalisierung von begleitenden psychopathologischen Symptomen	<ul style="list-style-type: none"> - Neuropsychiatric Inventory (NPI) - Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) - Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD)

Therapieziel	Zielgröße
<i>Patientenrelevante Therapieziele:</i>	
Besserung bzw. Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-cog) - Mini Mental State Examination (MMSE) - Severe Impairment Battery (SIB)
Besserung bzw. Erhalt der krankheitsbezogenen Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of Life Scale (QoL Scale)
Vermeidung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)	<ul style="list-style-type: none"> - Zeitdauer bis zur Übersiedlung in ein Pflegeheim - Anteil von Patienten mit Übersiedlung in ein Pflegeheim nach bestimmter Behandlungsdauer
Reduktion der Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - Anteil verstorbener Patienten innerhalb eines bestimmten Zeitraums
Reduktion der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - Häufige unerwünschte Ereignisse
<i>Angehörigenrelevante Therapieziele:</i>	
Besserung bzw. Erhalt der Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	<ul style="list-style-type: none"> - Caregiving Burden Scale (CBS) - Caregiver Stress Scale (CSS) - Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D) - Screen for Caregiver Burden (SCGB)
Reduktion der Höhe des Betreuungsaufwands durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en	<ul style="list-style-type: none"> - Allocation of Caregiver Time Survey (ACTS) - Caregiver Activity Survey (CAS) - Resource Utilization in Dementia (RUD)
<i>Ergänzende Information zu:</i>	
Besserung bzw. Erhalt des klinischen Krankheitsstadiums	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical Dementia Rating Scale (CDR) - Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) - Clinician's Interview-Based Impression of Change (mit Input des Betreuenden: CIBIC-plus) - Global Deterioration Scale (GDS) - Gottfries-Bråne-Steen-Skala (GBS)

Die Tabelle in Anhang D gibt einen Überblick über alle in den eingeschlossenen Studien verwendeten Zielgrößen, die sich einem der Therapieziele zuordnen lassen.

Wenn in den Studien zu einem Therapieziel (z. B. kognitive Fähigkeiten) mehrere Skalen berichtet wurden, wird in der folgenden Nutzenbewertung im Allgemeinen jeweils nur eine (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) dargestellt und ausgewertet. In den Tabellen zur Beschreibung der eingeschlossenen Studien sind deshalb (zusätzlich zum jeweiligen primären Zielkriterium der Studie) nur diejenigen Zielkriterien aufgelistet, die zur Nutzenbewertung im vorliegenden Bericht herangezogen wurden.

Eine kurze Erläuterung aller ausgewerteten Skalen findet sich in Anhang E.

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. So erfolgte eine Meta-Analyse, wenn mindestens drei Studien mit validen statistischen Maßzahlen vorlagen oder zumindest hinreichend genau berechenbar oder anhand der Abbildungen einschätzbar waren. Abweichend davon wurden zur genaueren Beschreibung von Daten zu unerwünschten Ereignissen auch Meta-Analysen berechnet, wenn mindestens zwei Studien wie oben beschrieben vorlagen.

Im ersten Schritt wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienresultate ($I^2 > 50\%$ bzw. $p < 0.2$ für Heterogenitätstest) erfolgte in einem zweiten Schritt die Berechnung anhand eines Modells mit zufälligen Effekten und es wurden diese Ergebnisse dargestellt. Relevante Abweichungen von den Ergebnissen bzgl. des Modells mit festen Effekten wurden im Text diskutiert.

Für die statistische Auswertung fanden primär die Ergebnisse aus Intention-To-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, Verwendung. Bei Studien mit mehreren Interventionsgruppen unterschiedlicher Dosierung oder Einnahmehäufigkeit wurde beim Vergleich mit Placebo für die meta-analytische Zusammenfassung von Wirksamkeitsparametern – soweit nicht anders gekennzeichnet – die Gruppe mit der höchsten Dosierung bzw. häufigeren Einnahme gewählt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Cohen's d) als Effektmaß eingesetzt, um Scores verschiedener Skalen vergleichen zu können. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen anhand der absoluten Risikodifferenz sowie des Odds Ratios durchgeführt. In diesem Bericht werden allerdings nur die Ergebnisse für das Odds Ratio dargestellt, da diese im Vergleich zur absoluten Risikodifferenz wesentlich homogener waren.

Es ergab sich in keiner Meta-Analyse für binäre Daten der Fall, dass in beiden Behandlungsgruppen kein Ereignis beobachtet wurde. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen waren laut Berichtsplan Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren geplant:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3),
- in den Publikationen beschriebene Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Demenz
- Dosierungen der Cholinesterasehemmer
- Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen
- Charakteristika, die für eine bedeutsame Heterogenität verantwortlich waren

Für die Merkmale Geschlecht, Alter, Schweregrad der Demenz und Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen fanden sich nie bzw. fast nie differenzierte Analysen, so dass Subgruppenanalysen für diese Merkmale nicht möglich waren.

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität (s. o.) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden. In den Fällen, in denen in der vorliegenden Nutzenbewertung Heterogenität beobachtet wurde, fanden sich jedoch keine erklärenden Merkmale bzw. war die Zahl der Studien zu klein, so dass Subgruppenanalysen innerhalb dieses Studienpools nicht sinnvoll waren.

4.5 Abweichungen vom Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik einschließlich des am 19.06.2006 veröffentlichten Amendments. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen

- Es erfolgte keine Kontaktaufnahme mit der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group zur Identifikation weiterer Studien.

Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz (Spezifikationen des vorab geplanten Vorgehens)

- Die Datenquellen zur Suche nach systematischen Übersichten, Meta-Analysen und HTA-Berichten wurden explizit angegeben.
- Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebo-Behandlung und jegliche andere medikamentöse (einschließlich eines anderen Cholinesterasehemmers als des in der jeweiligen Interventionsgruppe verwendeten) und nichtmedikamentöse Therapieoptionen bei der Alzheimer Demenz betrachtet.
- Das Ausschlusskriterium „A5: Reine Abstract-Publikationen“ wurde dahingehend spezifiziert, dass ausschließlich Vollpublikationen berücksichtigt wurden („A5: Keine Vollpublikation“). 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 [45] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

5 ERGEBNISSE

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

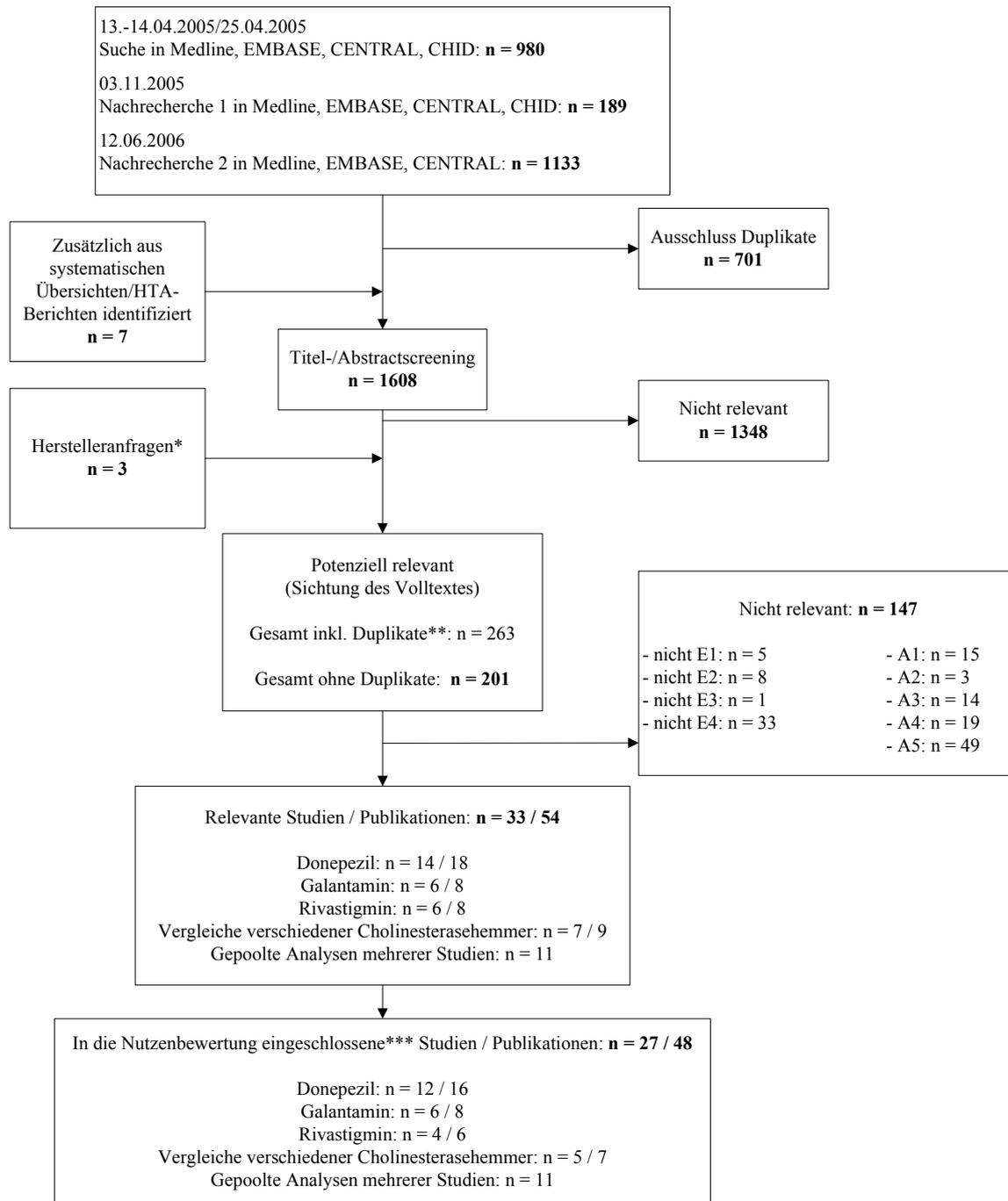
Das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß Ein-/Ausschlusskriterien ist in Abbildung 1 dargestellt.

Nach Ausschluss von 701 Duplikaten ergaben sich durch die Primärrecherche, die erste und die zweite Nachrecherche sowie die Suche in systematischen Übersichten und HTA-Berichten insgesamt 1608 Treffer. In der Datenbank CHID wurde mittels der Substanznamen recherchiert. Die in den Datenbanken Medline, EMBASE und CENTRAL verwendeten Suchstrategien sind in Anhang A dargestellt. Im Rahmen der zweiten Nachrecherche zeigte sich, dass die verwendete Suchstrategie u. a. fehlerhafte Verknüpfungen und Feldbezeichnungen enthielt, so dass eine wesentliche Überarbeitung notwendig war. Deshalb wurde die zweite Nachrecherche mittels der überarbeiteten Suchstrategie (siehe Anhang A) für die Datenbanken Medline, EMBASE und CENTRAL ohne Eingrenzung des Zeitraums durchgeführt. Die Datenbank CHID war zum Zeitpunkt der Nachrecherche nicht mehr verfügbar. Von den 1608 Treffern wurden insgesamt 1348 als nicht relevant beurteilt. Die Anfrage bei den Herstellern ergab Hinweise auf drei weitere potenziell relevante Studien.

Somit wurden insgesamt 263 potenziell relevante Referenzen ermittelt. Da die Primärrecherche und die zweite Nachrecherche einen gemeinsamen Zeitraum abdeckten, wurde eine Reihe von Referenzen durch beide Rechenschritte identifiziert. Abzüglich dieser Duplikate wurden 201 Publikationen im Volltext gesichtet, von denen 147 als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Die Zitate der im Volltext gesichteten, nicht relevanten Publikationen finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Aus den gesichteten Arbeiten wurden 54 Publikationen zu 33 Studien als relevant beurteilt. Von diesen konnten 48 Publikationen zu 27 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

22 Studien waren Placebo-kontrolliert (Donepezil 12, Galantamin 6, Rivastigmin 4), 5 Studien beinhalteten direkte Vergleiche verschiedener Cholinesterasehemmer. 11 der eingeschlossenen Publikationen enthielten gepoolte Analysen mehrerer Studien.



* siehe Kapitel 5.1.2 „Anfrage an Hersteller“

** Duplikate ergaben sich dadurch, dass die zweite Nachrecherche den Zeitraum der Primärrecherche mit einschloss. Darüber hinaus wurde durch die Herstelleranfrage eine Studie identifiziert, die bereits in der bibliographischen Literaturrecherche identifiziert worden war (Tai 2000).

*** Für sechs Studien waren die Informationen für die Nutzenbewertung nicht ausreichend (s. Abschnitt 5.1.4).

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche und sonstiges Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

5.1.2 Anfrage an Hersteller

Im Mai 2005 wurden bei der EISAI GmbH, dem Hersteller von Donepezil, bei der Janssen-Cilag GmbH, dem Hersteller von Galantamin, und bei der Novartis Pharma GmbH, dem Hersteller von Rivastigmin, Übersichten zu Studien mit Cholinesterasehemmern angefragt. Alle Unternehmen stellten daraufhin Listen von Studien zur Verfügung. Zwischenzeitlich ergab sich die Notwendigkeit, bezüglich der Übermittlung von Studieninformationen von Seiten pharmazeutischer Unternehmen an das IQWiG, zu einem geregelten, einheitlichen Vorgehen zu kommen. In den folgenden Monaten wurde eine entsprechende generelle Vereinbarung erarbeitet, die vor der Übersendung von Unterlagen zwischen dem IQWiG und den Unternehmen abgeschlossen werden soll. Die Vereinbarung für die Übermittlung und Nutzung von Daten wurde von allen Unternehmen unterzeichnet.

EISAI GmbH

Nach Unterzeichnung der Vereinbarung zur Übermittlung von Unterlagen stellte EISAI auf Anfrage des IQWiG den Expert Report des Zulassungsdossiers für Donepezil zur Verfügung und bestätigte die Vollständigkeit der eingereichten Studienlisten. Ein Review des Expert Reports und der Listen ergab, dass alle relevanten Studien veröffentlicht und bereits in der Literaturrecherche identifiziert waren.

Janssen-Cilag GmbH

Nach Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Unterlagen konnten die bereits im Vorfeld von Janssen-Cilag zur Verfügung gestellten Dokumente für die Nutzenbewertung des IQWiG genutzt werden. Dabei handelte es sich um einen Clinical Expert Report und einen Clinical Overview aus den Zulassungsverfahren von Galantamin, um Studienlisten sowie um Unterlagen, die Janssen-Cilag dem National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien zur Nutzenbewertung von Galantamin vorgelegt hatte [46]. Weiterhin erhielt das IQWiG von Janssen-Cilag auf Nachfrage Erläuterungen zu statistischen Berechnungen aus den Studien zu Galantamin.

Ein Review der Unterlagen ergab keine Hinweise auf unveröffentlichte oder noch nicht identifizierte veröffentlichte Studien.

Informationen aus den Unterlagen, die in die Nutzenbewertung eingeflossen sind und nicht aus den Publikationen zu Galantamin, sondern aus dem NICE-Dossier oder von Janssen-Cilag direkt stammen, wurden im Bericht gesondert gekennzeichnet.

Novartis Pharma GmbH

Nach Unterzeichnung der Vereinbarung zur Übermittlung von Unterlagen konnten der von Novartis zur Verfügung gestellte Expert Report der Zulassung von Rivastigmin sowie eine

Liste der Studien nach Zulassung zur Identifizierung relevanter Studien genutzt werden. Das Review der Unterlagen ergab 3 Studien, die nicht oder nur als Abstract publiziert waren:

<u>Studie</u>	<u>Publikationsstatus</u>
B304	unpubliziert
B351	unpubliziert
Tai 2000	Abstractpublikation [47]

Zu den genannten Studien wurden im März 2006 die Studienberichte bei Novartis angefordert. Der Bericht zu B304 [48] wurde zur Verfügung gestellt, die Studie konnte deshalb in die Nutzenbewertung einfließen. Der Studienbericht zu B351 wurde bis Ende Juli 2006 nicht von Novartis eingereicht, daher konnte die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt und adäquat berücksichtigt werden. Zu B351 sind einzelne Ergebnisse in einem Cochrane Review veröffentlicht [49]. Diese Daten zeigen, dass das Ergebnis dieser Studie negativ war. Für den vorliegenden Vorbericht wurden – soweit möglich – Sensitivitätsanalysen unter Verwendung der Daten von B351 aus dem Cochrane Review durchgeführt, um den Einfluss dieser Studie auf die Gesamtaussage der Bewertung abzuschätzen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in den entsprechenden Kapiteln des Berichts und in Anhang G dargestellt.

Zur Studie von Tai 2000 lag bei Novartis kein Studienbericht vor. Auch diese Studie wurde deshalb nicht berücksichtigt.

Informationen, die aus den von Herstellern zur Verfügung gestellten, nicht öffentlich zugänglichen Dokumenten verwendet wurden, sind in den Tabellen durch Kursivschrift gekennzeichnet.

5.1.3 Anfrage an Autoren

Zu folgenden Studien wurden die Autoren angeschrieben und um Zusatzinformationen zu den identifizierten Volltextpublikationen gebeten: AD2000 (E-Mail am 07.07.2006 und 09.08.2006, schriftliche Anfrage am 09.08.2006), Karaman 2005 (E-Mail am 25.07.2006), Kim 2002 (E-Mail am 25.07.2006), Kemp 2003 (E-Mail am 26.07.2006), Thomas 2001 (E-Mail am 01.08.2006) und Wang 2001 (E-Mail am 31.07.2006).

Eine Antwort wurde lediglich von P. Kemp erhalten (E-Mail vom 31.07.2006).

Anfragen zu Studien, die von Firmen durchgeführt wurden, mit denen eine Vertraulichkeitsvereinbarung besteht, wurden direkt über die Hersteller abgewickelt.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Die Tabelle 4 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Studienpool.

Tabelle 4: Studienpool

Testsubstanz(en) Studie	Zugeordnete Volltextpublikation	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Donepezil vs. Placebo			
AD 2000	Courtney C et al. Lancet 2004; 363: 2105-2115 [50]	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^(a)
Burns 1999	Burns et al. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 237-244 [51]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Gauthier 2002	Gauthier S et al. Curr Med Res Opin 2002; 18: 347-354 [52] Feldman H et al. Neurology 2001; 57: 613-620 [53] Feldman H et al. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 737-744 [54]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Homma 2000	Homma A et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2000; 11: 299-313 [55]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Kemp 2003	Kemp et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1567-1570 [56]	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^(b)
Krishnan 2003	Krishnan KR et al. Am J Psychiatry 2003; 160: 2003-2011 [57]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Mohs 2001	Mohs RC et al. Neurology 2001; 57: 481-488 [58]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Moraes 2006	dos Santos Moraes et al. Sleep 2006: 199-205 [59]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Prasher 2002	Prasher VP et al. Int J Ger Psychiatry 2002; 17: 270-278 [60]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rogers 1998	Rogers et al. Neurology 1998; 50: 136-145 [61]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Seltzer 2004	Seltzer B et al. Arch Neurology 2004; 61: 1852-1856 [62]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Tariot 2001	Tariot PN et al. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 1590-1599 [63]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Tune 2003	Tune L et al. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11: 169-177 [64]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Winblad 2001	Winblad B et al. Neurology 2001; 57: 489-495 [65] Wimo A et al. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1221-1225 [66] Wimo 2003 Dement Geriatr Cogn Disord 2003; 15: 44-54 [67]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Galantamin vs. Placebo			
Brodaty 2005	Brodaty H et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 20: 120-132 [68]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Erkinjuntti 2002	Erkinjuntti T et al. Lancet 2002; 359: 1283-1290 [69]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Studienpool

Testsubstanz(en) Studie	Zugeordnete Volltextpublikation	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Raskind 2000	Raskind MA et al. Neurology 2000; 54: 2261-2268 [70]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rockwood 2006	Rockwood K et al. CMAJ 2006; 174: 1099-1105 [71]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Tariot 2000	Tariot PN et al. Neurology 2000; 54: 2269-2276 [72] Cummings JL et al. Am J Psychiatry 2004; 161: 532-538 [73] Galasko D et al. J Am Geriatr Soc 2004; 52: 1070-1076 [74]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Wilcock 2000	Wilcock GK et al. BMJ 2000; 321: 1445-1449 [75]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Rivastigmin vs. Placebo			
B304 1998	Novartis Pharma AG. Study ENA B304 Final Study Report. 1998 [48]	Anfrage an Hersteller	ja
B351		Anfrage an Hersteller	nein ^(c)
Corey-Bloom 1998	Corey-Bloom J et al. Int J Ger Psychopharmacol 1998; 1: 55-65 [76] Kumar et al. Eur J Neurol 2000; 7: 159-169 [77]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Forette 1999	Forette F et al. Eur J Neurol 1999; 6: 423-429 [78]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Karaman 2005	Karaman et al. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 19: 51-56 [79]	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^(a)
Rösler 1999	Rösler M et al. BMJ 1999; 318: 633-638 [80] Erkinjuntti et al. Int J Clin Pract 2002; 56: 791-796 [81]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Vergleich verschiedener Cholinesterasehemmer			
<i>Galantamin vs. Donepezil</i>			
Wilcock 2003	Wilcock G et al. Drugs Aging 2003; 20: 777-789 [82]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Rivastigmin vs. Donepezil</i>			
Bullock 2005	Bullock R et al. Curr Med Res Opin 2005; 21: 1317-1123 [83] Bullock et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 483-494 [84] Touchon et al. Curr Med Res Opin 2006; 22: 49-59 [85]	Bibliographische Literaturrecherche	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Studienpool

Testsubstanz(en) Studie	Zugeordnete Volltextpublikation	Identifiziert durch	Einschluss in den Bericht
Fuschillo 2001	Fuschillo C et al. Arch Gerontol Geriatr 2001; 7: 151-158 [86]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Kim 2002	Kim et al. Int Psychogeriatr 2002; 14: 187-195 [87]	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^(d)
Thomas 2001	Thomas et al. Clin Neuropharmacol 2001; 24: 31-42 [88]	Bibliographische Literaturrecherche	nein ^(a)
Wang 2001	Wang Y et al. Chinese Journal of Neurology 2001; 34: 210-213 [89]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
<i>Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin</i>			
Cumbo 2005	Cumbo E. Prim Care Comm Psych 2005; 10: 95-102 [90]	Bibliographische Literaturrecherche	ja
Publikationen zu mehreren Studien (gepoolte Analysen)			
Anand et al. Int J Ger Psychopharmacol 2000; 2: 68-72 [91]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Burns et al. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 243-249 [92]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Kurz et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 2004; 18: 123-128 [93]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Marcusson et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003; 17 Suppl 3: S86-S91 [94]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Orgogozo et al. Curr Med Res Opin 2004; 20: 1815-1820 [95]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Potkin et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 713-720 [96]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Pratt et al. Int J Clin Pract 2002; 56: 710-717 [97]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Sano M et al. Int J Ger Psychiatry 2003; 18: 942-950 [98]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Schneider et al. Int J Ger Psychopharmacol 1998; 1: S26-S34 [99]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Whitehead et al. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19: 624-633 [100]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
Wilkinson et al. Int J Clin Pract 2002; 56: 509-514 [101]		Bibliographische Literaturrecherche	ja
a: Studie konnte nicht eingeschlossen werden, da wesentliche Fragen zur Interpretation bis zur Fertigstellung des Vorberichts nicht geklärt werden konnten; eine entsprechende Anfrage an die Autoren blieb bislang unbeantwortet.			
b: Studie konnte nicht eingeschlossen werden, da keine für die vorliegende Fragestellung relevanten Datenauswertungen durchgeführt wurden bzw. zur Verfügung gestellt werden konnten (Auskunft P. Kemp am 31.07.2006).			
c: Diese unveröffentlichte Studie konnte nicht eingeschlossen werden, da der Studienbericht bis Ende Juli 2006 nicht von Novartis zur Verfügung gestellt wurde.			
d: Studie konnte nicht eingeschlossen werden, da die Publikation keine für die vorliegende Fragestellung relevanten Datenauswertungen darstellt; eine entsprechende Anfrage an die Autoren blieb bislang unbeantwortet.			

In die Bewertung eingeschlossen wurden die durch die Suche identifizierten, relevanten und vollständig publizierten Studien. Ausnahmen stellen folgende Studien dar, die (bisher) nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten:

AD2000:

In der AD2000-Studie sind 565 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz zum Vergleich von Donepezil gegenüber Placebo eingeschlossen worden. Die an 22 Zentren in England durchgeführte Studie betrachtete die Patienten über einen Zeitraum von maximal etwa 4 Jahren bis zu einer Heimaufnahme bzw. bis zu einem definierten Grad des Verlustes von alltagspraktischen Fähigkeiten (primäre Zielkriterien). Diese Studie wurde ausschließlich mit Mitteln des englischen Gesundheitssystems (National Health Service) durchgeführt. Sie ist als randomisiert und doppelblind beschrieben und die Ergebnisse zu den primären Endpunkten (Zeitspanne bis zum Eintritt des Ereignisses) sind mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen ausgewertet worden. Im Gegensatz zu den üblichen randomisierten Zweigruppenvergleichen wurden die Patienten in der AD2000-Studie zum Großteil zweimal randomisiert. Zu Studienbeginn erfolgte eine Randomisierung aller eingeschlossenen Patienten in die beiden Gruppen Donepezil 5 mg und Placebo. Nach zwölf Wochen wurden die Patienten erneut randomisiert; diesmal in die drei Gruppen Donepezil 5mg, Donepezil 10mg und Placebo. Die Patienten sind entsprechend dieser Aufteilung in drei Therapiearme bis zu vier Phasen à 48 Wochen lang beobachtet worden, wobei zwischen diesen Phasen jeweils eine vier bis sechswöchige Washout-Phase stattfand. Die ungewöhnliche Rerandomisierung nach zwölf Wochen führte dazu, dass etwa 43 % der Patienten von Donepezil nach Placebo bzw. umgekehrt wechselten, etwa 11 % eine Dosissteigerung von 5mg auf 10mg Donepezil erfuhren und nur bei etwa 32 % der Patienten die ursprünglich begonnene Therapie beibehalten wurde (etwa 14 % sind innerhalb der ersten zwölf Wochen gestorben oder ausgeschieden, die genannten Prozentzahlen entstammen einer eigenen Berechnung anhand der Angaben aus der Publikation).

Es gibt verschiedene Aspekte bezüglich des Studiendesigns und der Darstellung der Ergebnisse in der Publikation [50], die die Aussagekraft der Resultate einschränken:

- **Therapiezuordnung:** Durch das zweimalige Randomisieren entstand eine Mischung der Studienpopulation hinsichtlich der Behandlung, bestehend aus Therapiewechselern, Patienten mit Dosiserhöhung und Patienten, die die Therapie nicht wechselten. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch Überhangeffekte verzerrt sind, insbesondere, da vor der zweiten Randomisierung keine Washout-Phase eingefügt wurde. Auch wenn die Autoren im Methodenteil ihrer Publikation angeben, dass das verwendete Analyseverfahren („standard mixed model techniques“) diese Effekte berücksichtigt, ist dies allenfalls für die sekundären Endpunkte (diverse Merkmale auf einem kontinuierlichen Zahlenniveau) möglich, allerdings auch hierfür in der Publikation nicht nachvollziehbar dargestellt. Bezüglich der Auswertung der primären Endpunkte

muss festgestellt werden, dass die Verwendung von Kaplan-Meier-Schätzern und des Log-Rank-Tests dem Studiendesign nicht gerecht wird. In der Publikation sind sämtliche Ergebnisse lediglich als Zweigruppenvergleich Donepezil vs. Placebo dargestellt, wobei der Beginn der Beobachtung der Zeitpunkt der ersten Randomisierung ist. Es finden sich keine getrennten Ergebnisse für die beiden Dosisstufen unter Donepezil. Auch Analysen, bei denen der Zeitpunkt der zweiten Randomisierung als Basis dient, werden nicht berichtet.

- **Washout-Phasen:** Während eine Washout-Phase nach den ersten 12 Wochen zur Verringerung möglicher Überhangeffekte sinnvoll gewesen wäre, liefern die Autoren für die vier- bis sechswöchigen Washout-Phasen zwischen den Behandlungsphasen keine Begründung.

Zur Klärung dieser Aspekte wurde eine Anfrage per E-Mail an die AD2000 Collaborative Group verschickt mit der Bitte um weitere Details zu Studiendesign und -durchführung sowie zu den Analysen. Diese Bitte wurde sowohl per E-Mail als auch schriftlich wiederholt. Bisher blieben die Anfragen unbeantwortet. Aufgrund der beschriebenen Aspekte ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse so stark eingeschränkt, dass es geboten schien, in diesem Vorbericht auf die Darstellung der Resultate und die Einbeziehung dieser in die Bewertung zu verzichten.

B351:

Ebenfalls nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnte die Studie B351, die (neben der Studie B304) in den Unterlagen der Herstellerfirma Novartis als potenziell relevante Studie identifiziert worden war. Zudem ging aus anderen Veröffentlichungen zu Rivastigmin [49,99] hervor, dass die Studie B351 hinsichtlich des angewendeten Designs und der untersuchten Zielkriterien für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Ergebnisse beinhaltet. Zu beiden Studien wurden am 27.03.2006 die Studienberichte bei der Firma Novartis angefordert. Zu der Studie B304 wurde der Studienbericht von der Firma Novartis zur Verfügung gestellt und konnte somit in die Nutzenbewertung eingehen. Zu der Studie B351 hatte die Firma bis Ende Juli 2006 keine Unterlagen zur Verfügung gestellt.

Karaman 2005:

Die Publikation lässt grundlegende Fragen zum Design offen. So wird u. a. nicht klar beschrieben, ob auch die Placebo-Gabe 12 Monate lang erfolgte. Eine Anfrage an die Autoren blieb bislang unbeantwortet.

Kemp 2003:

In der Publikation wird keine für die vorliegende Fragestellung geeignete Auswertung der Daten dargestellt. Nach Auskunft der Autoren sind die Datensätze nicht mehr verfügbar, so dass keine entsprechenden Auswertungen zur Verfügung gestellt werden konnten.

Kim 2002:

In der Publikation wird keine für die vorliegende Fragestellung geeignete Auswertung der Daten dargestellt. Eine Anfrage an die Autoren blieb bislang unbeantwortet.

Thomas 2001:

Die Publikation lässt grundlegende Fragen zum Design offen. So wird u. a. nicht klar beschrieben, ob die Behandlung in der Rivastigmin- und der Donepezil-Gruppe parallel erfolgte. Eine Anfrage an die Autoren blieb bislang unbeantwortet.

Alle eingeschlossenen Studien stellen einen Vergleich der verschiedenen Cholinesterasehemmer zu Placebo oder untereinander an. Es wurden keine randomisierten Studien identifiziert, die den Nutzen eines Cholinesterasehemmers mit einer anderen medikamentösen Therapie oder einer nichtmedikamentösen Therapie bei der Alzheimer Demenz vergleichen.

Im folgenden Bericht werden die Ergebnisse der Studien getrennt für die verschiedenen Cholinesterasehemmer dargestellt.

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Donepezil

5.2.1.1 Studiendesign, Dosierungen und Studienpopulationen

Insgesamt fanden sich 14 relevante Studien zu Donepezil im Vergleich mit Placebo, von denen 12 in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnten (Tabelle 4). Einzelheiten zum Design und zu den grundsätzlichen Charakteristika der eingeschlossenen Studien finden sich in Tabelle 5. Nachfolgend werden die wesentlichen Aspekte zusammenfassend beschrieben.

Bis auf vier kleinere Studien waren alle Studien multizentrisch angelegt. Die Studiendauer betrug zumeist 24 Wochen. Es fanden sich jedoch auch zwei Studien mit einer kontrollierten und verblindeten Medikamentengabe über einen Zeitraum von einem Jahr (Winblad 2001) bzw. 13,5 Monaten (Mohs 2001). Eingesetzt wurden Dosierungen von 5 und 10 mg Donepezil täglich. Drei Studien, zumeist mit schwerer Erkrankten, erlaubten entweder eine fakultative Höherdosierung auf 10 mg oder eine Dosisreduktion auf 5 mg nach Ermessen des Studienarztes (Winblad 2001) oder eine Dosisreduktion auf 5 mg bei Verträglichkeitsproblemen nach zuvor geforderter Steigerung auf 10 mg (Gauthier 2002, Tariot 2001). Bei den Studien mit höherer Dosierung erfolgte die Dosissteigerung von 5 mg auf 10 mg nach frühestens einer Woche (Burns 1999), zumeist innerhalb von 6 Wochen.

Bei Gauthier 2002 handelt es sich um eine Subgruppenanalyse der Studie von Feldman et al. 2001, in die Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz (MMSE von 5–17) eingeschlossen worden waren. Für diesen Bericht wurden gemäß des Indikationsbereiches von Cholinesterasehemmern lediglich die Daten der Subpopulation mit mittelschwerer Demenz (MMSE von 10–17) herangezogen, die etwa 71 % der Gesamtpopulation ausmacht.

Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten betrug – bis auf vier Fälle mit deutlich kleineren Patientenzahlen – zwischen 153 (Seltzer 2004) und 818 (Burns 1999, dreiarmig). Insgesamt wurden ca. 1700 Patienten mit Donepezil und 1300 Patienten mit Placebo behandelt.

Die Studien unterschieden sich hinsichtlich ihrer Einschluss- und Ausschlusskriterien (Tabelle 6) z. T. wesentlich; diese Unterschiede spiegeln sich auch in den tatsächlich betrachteten Studienpopulationen wider (Tabelle 7) und sind deshalb im Folgenden ausführlich dargestellt.

Die meisten Studien schlossen Patienten mit einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien ein, wobei der MMSE meist zwischen 10 und 26 Punkten lag.

In der Studie von Burns 1999 wiesen über 80 % der Patienten eine leichte Demenz (CDR 1) auf, der durchschnittliche MMSE lag bei 20 Punkten. Vergleichbar mit dieser Studie waren die Patientenpopulationen der Studien von Rogers 1998 und Winblad 2001 sowie der kleineren Studien von Krishnan 2003 und Tune 2003. Die Erkrankungsschwere auf der CDR-Skala (80 % der Teilnehmer im Stadium CDR 1) lag auch für die Patienten bei Mohs 2001 in diesem Bereich, trotz insgesamt schlechterem durchschnittlichem MMSE (17 Punkte). Dies lässt sich aus den höheren Anforderungen an noch zu bewältigende Aktivitäten des täglichen Lebens gemäß den Einschlusskriterien erklären. Bei Homma 2000 wies ein höherer Anteil der Patienten eine bereits mittelschwere Erkrankung auf (ca. 35 % CDR 2, durchschnittlicher MMSE ca. 17). In dieser Studie fand sich eine deutlich geringere kognitive Beeinträchtigung in der Verum-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe zu Studienbeginn (Unterschied der Gruppen im MMSE +1,2 Punkte, $p = 0,035$; im ADAS-cog -3,9 Punkte, $p = 0,001$). Da jedoch die individuelle Progression (Baseline versus Studienende) betrachtet und in einer (zusätzlichen) Kovarianzanalyse (ANCOVA) auch der Baselinewert als Faktor berücksichtigt wurde (und laut Autoren keinen Einfluss auf das Ergebnis hatte), bleiben die Studienergebnisse interpretierbar.

Die Studie von Seltzer 2004 schloss ausschließlich sehr leicht beeinträchtigte Teilnehmer (MMSE 21–26) ein. Bei Patienten am oberen Rand dieses Bereichs (25–26) kann zum Teil vermutlich auch von einem Mild Cognitive Impairment gesprochen werden, wobei die Abgrenzung MCI/leichte AD allerdings nur unscharf ist. Immerhin 32 % der Patienten befanden sich in dem mit einem MCI zu vereinbarenden CDR-Stadium 0,5, die restlichen Patienten hatten eine leichte Demenz (CDR 1). In dieser Studie wurde auch in der Placebo-Gruppe ein lediglich minimales Fortschreiten der kognitiven Beeinträchtigung beobachtet, wie es in Gruppen mit zu Beginn nur leichten kognitiven Beeinträchtigungen häufig ist.

Gauthier 2002 berichtete über die Auswertung der Subgruppe von mittelschwer beeinträchtigten Patienten (MMSE 10–17) im Rahmen einer Studie [53], die auch schwer beeinträchtigte Patienten einschloss. Im Folgenden werden, soweit möglich, lediglich die Daten zu dieser Subgruppe dargestellt. Die jeweiligen Ergebnisse von Sub- und Gesamtgruppe waren im Therapieverlauf vergleichbar. Ähnliches gilt für die Studie Tariot 2001, in der Patienten mit leichter bis schwerer AD (MMSE 5–26) betrachtet wurden, die protokollgemäß alle Pflegeheimbewohner waren. Da 75 % der Patienten eine leichte bis mittelschwere Beeinträchtigung (MMSE 10–26) aufwiesen, ist die Studie hinreichend geeignet, für diese Population Aussagen zu treffen. Soweit separate Auswertungen zur Subgruppe der leicht bis mittelschwer beeinträchtigten Patienten durchgeführt worden sind, werden nur diese im Folgenden dargestellt. Auch hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse

von Sub- und Gesamtgruppe. In diesen beiden Studien war das Vorliegen einer Bildgebung zu Studienbeginn nicht verpflichtend vorgesehen und es ist deshalb mit einer stärkeren zusätzlichen vaskulären Begleitpathologie zu rechnen.

Eine besondere Studienpopulation stellt die Gruppe mit einer Trisomie 21 und einer möglichen Alzheimer Demenz bei Prasher 2002 dar. Zur Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ wurden in dieser Gruppe gesonderte Kriterien angewandt (Diagnostic Research Criteria der WHO), deren Validität unklar ist. Ob bei Trisomie 21 pharmakogenetische Besonderheiten für die Wirkung von Cholinesterasehemmern vorliegen könnten, ist ebenfalls unklar. Angesichts der deutlichen Ungleichverteilung von prognostisch möglicherweise relevanten Merkmalen zwischen den randomisierten Gruppen bleibt die Bedeutung der Studienergebnisse für Menschen mit Trisomie 21 jedoch per se unsicher.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien in den einzelnen Studien waren andere mögliche Ursachen für die Demenz, andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie weitere bedeutende, nicht eingestellte Erkrankungen wie z. B. insulinpflichtiger Diabetes, Atemwegserkrankungen, hämatologische oder onkologische Erkrankungen.

In fünf Studien stellte ADAS-cog und/oder CIBIC-plus das primäre Zielkriterium dar (Tabelle 5). Zwei Studien (Krishnan 2003 und Tune 2003 mit 67 bzw. 28 Teilnehmern) untersuchten jeweils die Veränderungen neurobiologischer Marker mittels apparativer Verfahren als primäre Zielgröße (Magnetresonanztomographie und -spektroskopie, Positronen-Emissions-Tomographie) bzw. die Veränderung des REM-Schlafs unter Donepezilgabe (Moraes 2006 mit 35 Teilnehmern). Allerdings wurden auch Ergebnisse zu vorab definierten patientenrelevanten Therapiezielen dargestellt. In Tabelle 5 sind für alle Studien die jeweils primären Zielkriterien dargestellt. Darüber hinaus sind dort die gemäß Abschnitt 4.1.3 patientenrelevanten Zielkriterien aufgelistet. Bei der überwiegenden Zahl der Studien wurden die verwendeten Skalen primär kontinuierlich ausgewertet, häufig ohne Definition eines Responsekriteriums.

In der kleinen Studie von Tune 2003 findet sich eine (statistisch signifikante) Ungleichverteilung bei einem Baselinecharakteristikum, und zwar beim NPI. Für die Auswertung zu diesem Zielkriterium wurde allerdings die Differenz zu Behandlungsbeginn betrachtet und für die (unterschiedlichen) Baselinewerte adjustiert (ANCOVA). In der ebenfalls kleinen Studie von Moraes 2006 wurde ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen im ADAS-cog von etwa 3 Punkten in der Analyse nicht berücksichtigt. Auch die Gruppenunterschiede im SIB zur Baseline bei den Patienten in der Studie von Prasher 2002 gingen offensichtlich nicht in die Analyse ein.

Ein besonderes Studiendesign wies die Studie von Mohs 2001 auf: Hier wurden die Teilnehmer nicht über einen fixen Zeitraum verfolgt, sondern bis zum Erreichen eines vorher definierten (primären) Endpunktes, der auch als Studienende für die jeweils Betroffenen

herangezogen wurde. Die Ergebnisse wurden im Sinne einer „Überlebenszeitanalyse“ ausgewertet. Dieses Design ließ Ergebnisse außerhalb dieser Überlebenszeitanalysen nicht mehr sicher interpretieren, da entweder sukzessive Patienten für die entsprechenden Auswertungen verloren gingen oder die Werte zum Zeitpunkt des Erreichens des Endpunktes verwendet wurden, womit das Prinzip des „zufälligen Fehlens“ („missing at random“) verletzt ist.

Bei Mohs 2001 wurde das Erreichen einer Verschlechterung der basalen Aktivitäten bzw. von mehreren instrumentellen Aktivitäten (mehr als 20 % der bei Studienbeginn durchführbaren iADL) des täglichen Lebens als klinischer Endpunkt definiert. Eine alternative Formulierung (Zunahme des CDR um einen Punkt) war nur für eine kleine, in beiden Armen ca. gleich große Gruppe ausschlaggebend für das Erreichen des Endpunkts.

Tabelle 5: Eingeschlossene Studien zu Donepezil

Studie und Autor (Weitere Studien- bezeichnungen)	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe)	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung und Zahl der Zentren	Relevante Zielkriterien^(a)
Burns 1999 (E044-304)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Donepezil 5 mg: n=271 2. Donepezil 10 mg: n=273 3. Placebo: n=274	AUS, B, CAN, F, D, GB, IRL, NZ, ZA (Gesamt:82 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus IDDD (modifiziert), QoL, unerwünschte Ereignisse
Gauthier 2002 ^(b) (MSAD; Don-NY-96- 002-324)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	Subgruppe mit mittelschwerer AD: 1. Donepezil (5-) 10 mg: n=102 2. Placebo: n=105	CAN (22), AUS (6), F (4) (Gesamt: 32 Zentren) ^(c)	CIBIC-plus sMMSE, DAD, IADL+, PSMS+, NPI, CSS ^(d) , unerwünschte Ereignisse
Homma 2000	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Donepezil 5 mg: n=136 2. Placebo: n=132 ^(e)	Japan (54 Zentren)	ADAS-J-cog^(f), J-CGIG CMCS, unerwünschte Ereignisse
Krishnan 2003	RCT, parallel, doppelblind, monozentrisch	6 Monate	1. Donepezil 10 mg: n=34 2. Placebo: n=33	USA (1 Zentrum)	N-Acetyl-Aspartat- Konzentration ADAS-cog, unerwünschte Ereignisse
Mohs 2001 (A001-312; The Functional Survival Study)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch, <i>Überlebenszeitanalyse</i>	13,5 Monate	1. Donepezil 10 mg: n=214 2. Placebo: n=217	USA (31 Zentren)	Zeit bis zu einer klinisch feststellbaren funktionellen Verschlechterung^(g) ADFACS, CDR-SB, MMSE, unerwünschte Ereignisse
Moraes 2006	RCT, parallel, doppelblind, bizen-trisch	6 Monate	1. Donepezil 10 mg: n=17 2. Placebo: n=18	Brasilien (2 Zentren)	REM-Schlaf ADAS-cog

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien zu Donepezil

Studie und Autor (Weitere Studien- bezeichnungen)	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe)	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung und Zahl der Zentren	Relevante Zielkriterien ^(a)
Prasher 2002 (UK Down Syndrome Ageing Study)	RCT, parallel, doppelblind, monozentrisch	6 Monate	1. Donepezil 10 mg: n=16 2. Placebo: n=15	GB (1 Zentrum)	DMR SIB, NPI, unerwünschte Ereignisse
Rogers 1998 (A001-302)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Donepezil 5 mg: n=154 2. Donepezil 10 mg: n=157 3. Placebo: n=162	USA (20 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus QoL, unerwünschte Ereignisse
Seltzer 2004 (E2020-A001-402)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Donepezil 10 mg: n=96 2. Placebo: n=57	USA (17 Zentren)	ADAS-cog13 CDR-SB
Tariot 2001 ^(b)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Donepezil (5-) 10 mg: n=103 2. Placebo: n=105 Subgruppe mit leichter bis mittelschwerer AD 1. Donepezil (5-) 10 mg: n=76 2. Placebo: n=80	USA (27 Pflegeheime)	NPI-NH CDR-SB, MMSE, PSMS, unerwünschte Ereignisse
Tune 2003	RCT, parallel, doppelblind, monozentrisch	6 Monate	1. Donepezil 10 mg: n=14 2. Placebo: n=14	USA (1 Zentrum)	Hirnstoffwechsel (PET) ADAS-cog, NPI
Winblad 2001 (DON-NY-96-001)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	12 Monate	1. Donepezil (5-) 10 mg: n=142 2. Placebo: n=144	DK, FIN, N, S, NL (Gesamt: 28 Zentren)	GBS, PDS MMSE, NPI
<p>a: primäre sowie relevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert Fettdruck).</p> <p>b: Alle Angaben beziehen sich – soweit nicht anders gekennzeichnet – auf die Publikation Gauthier 2002 [52], die über die Subgruppe der mittelschwer beeinträchtigten Patienten (MMSE 10–17) der ursprünglichen Studie von Feldman 2001 [53] berichtet.</p> <p>c: Angaben aus Feldman 2001 [53]</p> <p>d: Daten zu CSS sind veröffentlicht in Feldman 2003 [54] für die Gesamtpopulation der ursprünglichen Studie von Feldman 2001 (MMSE 5–17)</p> <p>e: Anzahl der Patienten in den Gruppen erschlossen aus Safety-Angaben auf S. 307 der Publikation.</p> <p>f: japanische Version des ADAS-cog</p> <p>g: „clinically evident decline“: Kriterium aus ADFACS bzw. CDR</p>					

Tabelle 6: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Donepezil

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien^(a)
Burns 1999	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26; CDR: 1-2 - CT oder MRT - insgesamt guter Gesundheitszustand 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen - signifikante, nicht eingestellte gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine oder onkologische Erkrankungen; Asthma
Gauthier 2002 ^(b)	<ul style="list-style-type: none"> - mittelschwere AD (wahrscheinlich oder möglich) - MMSE: 10-17 - FAST: ≤ 6 - CT oder MRT 	<ul style="list-style-type: none"> - andere mögliche Demenzursachen - andere primäre neurologische oder psychiatrische Diagnose - Delir, Depression oder andere Diagnose, die die Studienteilnahme beeinträchtigen könnte - klinische signifikante obstruktive Atemwegserkrankungen oder Asthma, hämatologische oder onkologische Erkrankungen, Vitamin-B12- oder Folatmangel, gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen - Substanzmissbrauch in den letzten 10 Jahren - vollständige Pflegebedürftigkeit <p>Andere Komorbiditäten wie z. B. eingestellter Diabetes, Bluthochdruck oder Schilddrüsenerkrankung waren zulässig.</p>
Homma 2000	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD - MMSE: 10-26; CDR: 1-2 - ADAS-J-cog: ≥ 15 - Hachinski Score^(c): ≤ 4 - CT und MRT - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - neurologische Auffälligkeiten (z. B. Parkinson), frühere Kopfraumata mit Bewusstseinsstörungen - Depression - schwere Komplikationen - Magen-/Darmgeschwür
Krishnan 2003	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26; CDR: 1-2 - Hachinski Score^(c): ≤ 4 - insgesamt guter Gesundheitszustand - Eignung für MRT (z. B. kein Herzschrittmacher) 	<ul style="list-style-type: none"> - zerebrovaskuläre Erkrankung - andere psychiatrische Primärdiagnose - jegliche instabile medizinische Erkrankung

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Donepezil

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien^(a)
Mohs 2001	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE 12-20 bzw. 21; CDR: 1-2 - Hachinski Score^(c): ≤ 4 - Mindestanzahl erhaltener Aktivitäten des täglichen Lebens - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurologische oder psychiatrische Erkrankungen - Komplikationen der Demenzerkrankungen (organische Erkrankungen, Delirium, Depression, Wahnvorstellungen) - frühere Abhängigkeitserkrankung
Moraes 2006	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - CDR: 1-2 	<ul style="list-style-type: none"> - andere Demenzursachen - andere schwerwiegende medizinische oder psychiatrische Erkrankungen - mittlere bis schwere Schlafstörungen - Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 10 und Beinbewegungs-Index (PLMI) > 5 pro Stunde
Prasher 2002	<ul style="list-style-type: none"> - Down-Syndrom - leichte bis mittelschwere AD nach DRC-10 - bei einer Betreuungsperson wohnend 	<ul style="list-style-type: none"> - signifikante Erkrankungen (z. B. insulinpflichtiger Diabetes oder andere unbehandelte Stoffwechselerkrankung, Asthma, obstruktive Atemwegserkrankung, relevante unkontrollierte neurologische, gastrointestinale, hepatische oder kardiovaskuläre Erkrankung, Vitamin-B12- oder Folatmangel) - Eingestellte Epilepsie, behandelte Schilddrüsenerkrankung, stabile psychotrope Medikation waren zulässig.
Rogers 1998	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26; CDR: 1-2 - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - insulinpflichtiger Diabetes oder andere endokrine Störung - Asthma oder obstruktive Atemwegserkrankung - klinisch signifikante, nicht eingestellte gastrointestinale, hepatische oder kardiovaskuläre Erkrankungen
Seltzer 2004	<ul style="list-style-type: none"> - leichte AD (wahrscheinlich) - MMSE: 21-26; CDR: 0,5-1 - Hachinski Score^(c): ≤ 4 - nur geringe Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens 	<ul style="list-style-type: none"> - Gedächtnisstörung möglicherweise aufgrund anderer psychiatrischer oder neurologischer Störung oder nach Schädeltrauma

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Donepezil

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien ^(a)
Tariot 2001	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis schwere^(d) AD (wahrscheinlich oder möglich) mit oder ohne vaskuläre Komponente - MMSE: 5-26 - NPI-NH: mindestens 1 Symptom mehrmals wöchentlich - seit mindestens 1 Monat in Pflegeheim wohnend - medizinisch stabil (Vorerkrankungen zulässig) 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurologische Erkrankungen, Parkinson, vaskuläre Demenz - nicht eingestellte Erkrankungen sowie klinisch signifikante obstruktive Atemwegserkrankung, Asthma, Vitamin-B12-Mangel, hämatologische oder onkologische Erkrankungen, Hemiparese oder Aphasie - Krankenhausaufenthalt in den letzten 3 Monaten - Substanzmissbrauch innerhalb des letzten Jahres, sekundäre Demenz nach Alkoholmissbrauch
Tune 2003	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26; CDR: 1-2 - Hachinski Score^(c): ≤ 4 - CT oder MRT 	keine Angaben
Winblad 2001	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich oder möglich) - MMSE: 10-26 - insgesamt guter Gesundheitszustand - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurologische oder psychiatrische Primärdiagnose (insb. Depression oder vaskuläre Demenz) - klinisch signifikante und nicht eingestellte, aktive gastrointestinale, renale, hepatische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen - Schilddrüsenunterfunktion - Neubildungen, insulinpflichtiger Diabetes, obstruktive Atemwegserkrankung, Asthma, hämatologische/onkologische Erkrankungen, perniziöse Anämie, Vitamin-B12- oder Folatmangel - Substanzmissbrauch innerhalb der letzten 10 Jahre
<p>a: über die üblichen Kontraindikationen (z. B. Wirkstoffunverträglichkeit) bzw. Ausschlusskriterien (z. B. konkurrierende medikamentöse Begleittherapien) hinausgehend</p> <p>b: Angaben aus Feldman 2001 [53]</p> <p>c: Die Hachinski-Skala wird zur Differentialdiagnose zwischen einer Alzheimer Demenz und einer vaskulären Demenz verwendet.</p> <p>d: Der größte Teil der eingeschlossenen Patienten (etwa 75 %) weist eine leichte bis mittelschwere AD auf (MMSE 10–26). Sofern für diese Subgruppe in der Publikation gesonderte Auswertungen berichtet wurden, werden diese dargestellt.</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen Donepezil

Studie und Autor	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	NPI ^(a)	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
Burns 1999						
DON 5 mg	72 (8,2) ^(b)	61	20 (4,9) ^(b)	-		60 (22)
DON 10 mg	72 (8,3) ^(b)	57	20 (3,3) ^(b)	-		72 (26)
Placebo	71 (8,3) ^(b)	55	20 (5,0) ^(b)	-		55 (20)
Gauthier 2002						
DON (5-) 10mg	74 (52-92)	69	14 (2,9) ^(b)	-		19 ^(c) (19)
Placebo	74 (48-90)	57	14 (2,7) ^(b)	-		12 ^(c) (11)
Homma 2000						
DON 5 mg	70 (7,6) ^(d)	68 ^(d)	18 (3,9) ^(d)	-	nur Basisdaten der PP-Gruppe gegeben, Einfluss der Unterschiede in Baseline MMSE und ADAS-cog in ANCOVA untersucht	insgesamt 39 ^(e) (=15 %), nicht nach Gruppen aufgeschlüsselt
Placebo	69 (8,8) ^(d)	66 ^(d)	17 (3,9) ^(d)	-		
Krishnan 2003						
DON 10 mg	74 (7,0)	74	20 (4,8)	-		6 (18)
Placebo	72 (10,1)	70	19 (4,6)	-		10 (30)
Mohs 2001						
DON 10 mg	75 (8,8)	61	17 (2,9)	-		60 (28) ^(f)
Placebo	75 (8,8)	65	17 (3,0)	-		56 (26) ^(f)

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen Donepezil

Studie und Autor	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	NPI ^(a)	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrucher N (%)
Moraes 2006						
DON 10 mg	77 (6,6)	76	-	-	Donepezil-Gruppe etwas weniger stark beeinträchtigt ^(g)	k.A.
Placebo	75 (9,8)	61	-	-		k.A.
Prasher 2002						
DON 10 mg	53 (8,0)	37	-	8 (5,8)	deutliche Unterschiede hinsichtlich Geschlecht und SIB (Kognition)	2 (13) ^(f)
Placebo	55 (4,6)	64	-	8 (7,6)		2 (13) ^(f)
Rogers 1998						
DON 5 mg	73 (7,5) ^(b)	63	19 (5,0) ^(b)	-		23 ^(c) (15)
DON 10 mg	75 (7,5) ^(b)	62	19 (5,0) ^(b)	-		50 ^(c) (32)
Placebo	73 (7,6) ^(b)	61	19 (5,1) ^(b)	-		32 ^(c) (20)
Seltzer 2004						
DON 10 mg	73 (9,6)	50	24 (1,7)	-		26 (27)
Placebo	75 (8,8)	60	24 (1,3)	-		11 (19)
Tariot 2001						
DON (5-) 10mg	85 (64-98)	83	14 (5,4)	21 (14,5) ^(h)		19 (18)
Placebo	86 (65-102)	82	14 (5,8)	21 (14,7) ^(h)		27 (26)
Tune 2003						
DON 10 mg	74 (62-83)	79	21 (3,7)	18 (12,4)	Unterschiede zwischen den Gruppen im NPI; in ANCOVA für Auswertung zum NPI berücksichtigt	0 (0)
Placebo	72 (53-92)	71	21 (4,1)	9 (9,8)		2 (14)

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen Donepezil

Studie und Autor	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	NPI ^(a)	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
Winblad 2001						
DON (5-) 10mg	72 (8,6)	70	19 (4,4)	13 (13,8)		47 (33,1)
Placebo	73 (8,0)	59	19 (4,5)	12 (12,2)		47 (32,6)
<p>Erläuterungen: DON = Donepezil, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, w = weiblich Da lediglich für eine Studie (Gauthier 2002) Baselinedaten zu ADL-Skalen vorliegen, werden diese hier nicht dargestellt.</p> <p>a: Mittelwert mit SD (= Standardabweichung) oder Spannweite b: eigene Berechnung der SD aus Standardfehler c: N berechnet aus Prozentangaben d: Angaben liegen lediglich für die Per-Protokoll-Population vor. e: Angaben widersprüchlich: Die Publikation berichtet über 39 Studienabbrecher, allerdings besteht die Per-Protokoll-Population aus 40 Patienten weniger als die randomisierte Population. f: %-Angabe aus N berechnet g: Donepezil-Gruppe zur Baseline mit ADAS-cog = 36, Placebo-Gruppe zur Baseline mit ADAS-cog = 39 h: NPI-NH</p>						

5.2.1.2 Studien- bzw. Berichtsqualität

Insgesamt war die Studien- bzw. Berichtsqualität mäßig. Einzelheiten hierzu finden sich in Tabelle 8. Die daraus resultierende Bewertung der biometrischen Qualität ergab in sieben Fällen „leichte Mängel“, in fünf Fällen „grobe Mängel“ (s. a. Abschnitt 4.3). Nachfolgend werden die wesentlichen Aspekte zusammenfassend dargestellt.

Alle Studien wurden als randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert beschrieben. Bezüglich des genauen Vorgehens bei der Randomisierung fehlten jedoch in etwa der Hälfte der Studien entsprechende Angaben. In fast allen Studien blieb unklar, ob eine verdeckte Zuteilung (concealment of allocation) gewährleistet war. Da jedoch alle Studien doppelblind waren, wurde dies nicht als gravierender Mangel angesehen, wenngleich diesbezügliche Erläuterungen wünschenswert und auch leicht realisierbar gewesen wären.

Bei den meisten Studien war nicht ersichtlich, ob und inwiefern die Erheber der Zielkriterien im Hinblick auf andere Daten der Patienten verblindet waren. Bei Rogers wurde immerhin erwähnt, dass diejenigen, die den klinischen Eindruck (CIBIC-plus) beurteilten, bezüglich unerwünschter Ereignisse, Ergebnisse anderer Skalen und der Laborwerte verblindet waren. Die Studie von Homma 2000 führte aus, dass der jeweilige Studienleiter („Investigator“) der CIBIC-Rater war, wobei unklar war, ob dieser – wie sonst üblich – auch alle Nebenwirkungen vorgelegt bekam. Bei einem solchen Vorgehen ist die Verblindung wegen besonders charakteristischer Nebenwirkungen der Cholinesterasehemmer möglicherweise nicht mehr vollständig gewährleistet.

Keine Angaben zur Fallzahlplanung fanden sich in den beiden größeren Studien von Seltzer 2004 und Homma 2000 sowie in den beiden kleineren Studien zur Bildgebung (Krishnan 2003, Tune 2003), die jedoch nur Pilotstudiencharakter hatten. In manchen Punkten unklar blieben Angaben zur Fallzahlplanung bei Moraes 2006, Rogers 1998, Tariot 2001 sowie Winblad 2001. Die weiteren Studien enthielten eine Fallzahlberechnung für eine primäre Zielgröße, zumeist den CIBIC-plus. In der Studie von Burns 1999 wurde aufgrund der hohen Varianz der Baselinedaten die Fallzahlschätzung während der laufenden Studie nach oben korrigiert. In keiner der Studien fanden sich Angaben zum Umgang mit dem Problem des multiplen Testens bei Betrachtung zahlreicher Zielgrößen (z. B. eine statistische α -Adjustierung), auch dann nicht, wenn mehrere primäre Zielkriterien formuliert worden waren. Insbesondere für die Patientenpopulation, die der Studie von Gauthier 2002 zugrunde liegt, wurden in verschiedenen Publikationen Ergebnisse von 10 Erhebungsinstrumenten zumeist sowohl in einer kontinuierlichen als auch kategorialen Auswertungsform mit verschiedenen Responderdefinitionen ohne eine Korrektur für multiples Testen berichtet.

Angaben zu Studien- bzw. Therapieabbruchern, Abbruchgründen sowie ein Diagramm zum Patientenfluss waren bei den meisten Studien vorhanden, vereinzelt fanden sich allerdings nur globale Angaben zu Abbrecherraten ohne Nennung von Gründen (z. B. bei Homma 2000).

In fast allen Studien wurde eine von den Autoren als ITT-Analyse bezeichnete LOCF-Auswertung durchgeführt. Dabei wurde meist mindestens eine Postbaseline-Messung zur Aufnahme in die ITT-Population gefordert, was aber größtenteils zum Ausschluss von nur wenigen (< 5 %) der randomisierten Patienten führte. In den meisten Studien wurde somit – unter der Annahme, dass die LOCF-Strategie hier eine angemessene Ersetzungsstrategie für fehlende Werte darstellt – eine „adäquate“ Intention-to-treat-Analyse durchgeführt. Eine als relevant zu bezeichnende Abweichung vom ITT-Prinzip^a war letztlich nur in zwei Studien erkennbar (Homma 2000, Prasher 2002). Bei Burns 1999 blieb es unklar, da lediglich im Methodikteil der Publikation berichtet wurde, dass eine Auswertung gemäß ITT-LOCF erfolgen sollte, sonst aber keine Angaben zu den tatsächlich ausgewerteten Patienten zu finden waren. In der Studie Mohs 2001, bei der die Zeit bis zum Erreichen eines bestimmten Endpunktes betrachtet wurde, muss einschränkend angemerkt werden, dass in den dargestellten Kaplan-Meier-Kurven die Zahl der Patienten unter Risiko nach Behandlungsbeginn fehlte.

Die Studien wiesen kaum relevante Dateninkonsistenzen auf. Die Studie von Prasher 2002 enthielt widersprüchliche Angaben zur Anzahl von schweren Nebenwirkungen.

^a Dies kann in aller Regel nur für die als primär bezeichneten Zielkriterien mit einiger Sicherheit beurteilt werden, und diese Beurteilung impliziert, dass das Vorgehen nach der LOCF-Methode als adäquate Ersetzungsmethode für die hier zu betrachtende klinische Situation und die verwendeten Zielkriterien angesehen wird.

Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität Donepezil

Studie und Autor	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrucher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT- Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität
Burns 1999	unklar/unklar	unklar ^(a)	ja ^(b)	ja/ja	unklar ^(c)	nein	grobe Mängel
Gauthier 2002	ja ^(d) /unklar	unklar ^(a)	ja ^(d,e)	ja/(ja) ^(f)	nein	nein	leichte Mängel
Homma 2000	unklar/unklar	unklar ^(a)	nein	(nein) ^(g) /(ja) ^(h)	ja ⁽ⁱ⁾	nein	grobe Mängel
Krishnan 2003	ja/unklar	unklar ^(a)	nein	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel
Mohs 2001	unklar/ja	ja	ja	(ja) ^(j) /ja	unklar ^(k)	nein	grobe Mängel
Moraes 2006	unklar/unklar	(ja) ^(l)	unklar	unklar	nein	nein	grobe Mängel
Prasher 2002	ja/unklar	(ja) ^(m)	(ja) ⁽ⁿ⁾	ja/ja	ja ^(o)	ja ^(p)	grobe Mängel
Rogers 1998	ja/unklar	(ja) ^(q)	unklar	ja/(ja) ^(h)	nein	nein	leichte Mängel
Seltzer 2004	unklar/unklar	unklar ^(a)	nein	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel
Tariot 2001	ja/unklar	unklar ^(a)	unklar	ja/(ja) ^(h)	nein	nein	leichte Mängel
Tune 2003	unklar/unklar	unklar ^(a)	nein	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität Donepezil

Studie und Autor	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT- Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität
Winblad 2001	ja/unklar	unklar ^(a)	unklar	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel
<p>a: Studie wird als doppelblind beschrieben, keine Angaben zur Art der Verblindung der Endpunkterfasser</p> <p>b: Fallzahlplanung erfolgte für CIBIC-plus, nicht für 2. primären Parameter ADAS-cog; Nachrekrutierung aufgrund hoher Varianz der Baselinewerte im ADAS-cog um ca. 500 Patienten.</p> <p>c: Es fehlen Fallzahlen zu den ITT-Angaben. Es wird zwar eine „klassische“ ITT-Population definiert, jedoch ist unklar, wie mit Patienten verfahren wurde, für die keine zweite Messung vorlag.</p> <p>d: Angaben hierzu liegen in der Publikation Feldman 2001 [53] vor.</p> <p>e: Fallzahlplanung erfolgte nur für CIBIC-plus und nicht für betrachtete Subgruppe (MMSE 10-17), sondern für die der Studie zugrunde liegende Gesamtpopulation (MMSE 5-17).</p> <p>f: Vollständige Auflistung der Abbruchgründe nur für die der Studie zugrunde liegende Gesamtpopulation in der Publikation Feldman 2001 [53]</p> <p>g: Anzahl der Studienabbrecher wird nicht nach Gruppen aufgeschlüsselt angegeben.</p> <p>h: Abbruchgründe nur teilweise genannt</p> <p>i: Insgesamt gingen 11 % der randomisierten Patienten nicht in die ITT-LOCF-Auswertung des primären Zielkriteriums ADAS-cog ein (Donepezil-Gruppe 7 %; Placebo-Gruppe 14 %).</p> <p>j: Für das Hauptzielkriterium fehlen Angaben zur Anzahl der Patienten unter Risiko im Studienverlauf.</p> <p>k: Anzahl Patienten unter Risiko nach Studienbeginn nicht mehr genannt</p> <p>l: Studie wird als doppelblind beschrieben, zur Verblindung der Endpunkterfasser ist lediglich die Verblindung bei der Erfassung der Schlafparameter erwähnt.</p> <p>m: In der Studie wird beschrieben, dass alle an der Studie Beteiligten während der ganzen Studienlaufzeit gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet waren, jedoch wird nicht dargestellt, auf welche Art die Verblindung aufrechterhalten wurde.</p> <p>n: Die geplante Fallzahl wird in der Studie nicht erreicht.</p> <p>o: Insgesamt gingen 13 % der randomisierten Patienten nicht in die ITT-LOCF-Auswertung des primären Zielkriteriums DMR ein (Donepezil-Gruppe 13 %; Placebo-Gruppe 13 %).</p> <p>p: Dateninkonsistenzen bezüglich unerwünschter Ereignisse</p> <p>q: Studie wird als doppelblind beschrieben, zur Verblindung der Endpunkterfasser ist lediglich die Verblindung des CIBIC-plus-Raters gegenüber den Ergebnissen der psychometrischen Tests, der Laborwerte und der unerwünschten Ereignisse erwähnt.</p>							

5.2.2 Galantamin

5.2.2.1 Studiendesign, Dosierungen und Studienpopulationen

Sechs Studien zum Vergleich von Galantamin mit Placebo erfüllten die Einschlusskriterien für die vorliegende systematische Übersicht (Brodaty 2005, Erkinjuntti 2002, Raskind 2000, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000; vgl. Tabelle 4). Design und untersuchte Patientenpopulationen der einbezogenen Studien sind in Tabelle 9 und Tabelle 11 dargestellt. Zusätzlich zu den Publikationen wurden vom Hersteller Janssen-Cilag GmbH Daten zur Verfügung gestellt. Diese nicht publizierten Daten werden jeweils gesondert gekennzeichnet. Im Folgenden werden wesentliche Aspekte der Studien zusammenfassend beschrieben.

Alle Studien waren multizentrisch angelegt. Die kontrollierte Beobachtungszeit in den eingeschlossenen Studien (randomisierte Phasen) variierte zwischen 4 und 6 Monaten. Bei einigen Studien schloss sich eine Nachbeobachtungsphase mit unverblindeter Verummedikation für alle interessierten Teilnehmer der verblindeten Studienphase an (open label follow-up studies). Daten dieser unkontrollierten Studienphase wurden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. In den Studien wurden Dosierungen von 8 mg, 16 mg, 24 mg und 32 mg Galantamin untersucht, wobei die Dosis der unretardierten Darreichungsform immer auf zwei Tabletten verteilt morgens und abends gegeben wurde. Da die Dosierung von 32 mg Galantamin in Deutschland für die Indikation Alzheimer Demenz nicht zugelassen ist, werden die entsprechenden Ergebnisse hier jeweils nicht dargestellt. Die am häufigsten verwendete Dosierung war 24 mg/Tag. Die Medikation wurde unterschiedlich rasch gesteigert, mit Erhöhungen um 8 mg pro Woche (Wilcock 2000, Raskind 2000) bzw. 4 mg pro Woche (Erkinjuntti 2002) bis 8 mg alle 4 Wochen (Brodaty 2005, Tariot 2000, Rockwood 2006). In zwei Studien war eine flexible Dosierung erlaubt (16 oder 24 mg Galantamin) (Brodaty 2005, Rockwood 2006). Bei Brodaty 2005 wurde sowohl die zweimal tägliche Gabe einer Tablette mit konventioneller Galenik als auch ein Galantamin-Präparat mit verzögerter Freisetzung untersucht, das eine morgendliche Einmalgabe ermöglichte (Galantamine prolonged release, GAL-PR).

Die Teilnehmerzahlen schwankten zwischen 130 und 978 pro Studie. Insgesamt wurden ca. 2000 Patienten mit Galantamin und 1200 Patienten mit Placebo behandelt.

Fünf Studien schlossen Patienten mit einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz entsprechend den NINCDS-ADRDA-Kriterien ein (Tabelle 10). Eine Ausnahme stellt die Studie von Erkinjuntti 2002 dar, in der sowohl Patienten mit einer wahrscheinlich vaskulär bedingten Demenz (VaD) als auch solche mit einer Alzheimer Demenz und zusätzlicher zerebrovaskulärer Erkrankung (AD-CVD) eingeschlossen wurden. Für diese letztgenannte Gruppe mit „Mischdemenz“ (AD-CVD) lag sowohl die Diagnose einer möglichen Alzheimer

Demenz nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien als auch eine zerebrale Bildgebung mit signifikanter zerebrovaskulärer Schädigung vor. Diese AD-CVD-Gruppe überschneidet sich nach Angaben der Autoren nicht mit AD-Patienten aus anderen Studien zu Galantamin, in denen aufgrund der Bildgebung ein Ausschluss bei signifikanter vaskulärer Schädigung erfolgte. Einige Auswertungen zu der AD-CVD-Subgruppe wurden gesondert in der Publikation ausgewiesen und hier für die Übersicht herangezogen. Weitere, nicht veröffentlichte Daten dieser Studie wurden von der Firma Janssen-Cilag GmbH auf Anfrage übermittelt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass möglicherweise Unterschiede im Krankheitsverlauf zwischen Patienten mit zusätzlicher zerebrovaskulärer Demenz und reiner Alzheimer Demenz bestehen, z. B. erhöhte Mortalität und Morbidität sowie raschere Progression der Erkrankung [102].

In alle Studien wurden Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz eingeschlossen. Der Schweregrad der Demenz wurde mit der MMSE-Skala gemessen, der Einschlussbereich umfasste einen Skalenbereich von 10-25 Punkten. Gleichzeitig wurde eine Mindestfehlerzahl im ADAS-cog (≥ 12 bzw. ≥ 18) gefordert. Dadurch wurde sichergestellt, dass auch Patienten in den guten Leistungsbereichen (MMSE 24/25) bereits ein Mindestmaß an kognitiven Einschränkungen aufwiesen.

Die sonstigen Ein- und Ausschlusskriterien variierten leicht, im Allgemeinen wurden auch Patienten mit Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz, Typ-2-Diabetes eingeschlossen, wenn die jeweilige Erkrankung gut kontrolliert war. Patienten mit Magengeschwüren, Harnabflussstörungen sowie Herzerkrankungen, die zu einer Synkope führen konnten, wurden in einem Teil der Studien explizit ausgeschlossen. Patienten mit anderen bedeutenden psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen wurden generell nicht eingeschlossen. Eine bestehende psychiatrische Komedikation war zumeist erlaubt.

Entsprechend der Spannweite des Einschluss-MMSE-Scores in den einzelnen Studien unterschieden sich der mittlere MMSE-Score und das mittlere Alter zwischen den Studien nur leicht (Tabelle 11). In der Studie Erkinjuntti 2002 waren die Patienten in der Placebo-Gruppe hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens (DAD) zur Baseline etwas schwerer beeinträchtigt (66 Punkte vs. 71 Punkte in der Galantamin-Gruppe). Es war unklar, ob dieser Unterschied in der Auswertung berücksichtigt wurde. Auch bei Rockwood 2006 wiesen die Patienten der Placebo-Gruppe eine schwerere Beeinträchtigung im DAD und ADAS-cog (27,9 in der Placebo-Gruppe vs. 24,2 in der GAL-Gruppe) auf. Bei Berücksichtigung dieser Unterschiede veränderte sich das Ergebnis nicht.

In fünf Studien waren ADAS-cog und CIBIC-plus primäre Zielkriterien (Tabelle 9), lediglich bei Rockwood 2006 stellte der Grad der Erreichung von individuell festgelegten Zielen, gemessen mit der Goal Attainment Scale (GAS), das primäre Zielkriterium dar. Weitere, sekundäre Endpunkte waren die alltagspraktischen Fähigkeiten, für deren Messung zwei unterschiedliche Skalen verwendet wurden (zwei Studien ADCS-ADL, vier Studien DAD).

Die begleitende Psychopathologie wurde in drei Studien unter Verwendung des NPI erfasst. Aus zwei Studien wurden zusammengefasste Daten zu Pflege- und Betreuungszeiten nachträglich veröffentlicht [98]. In einer Studie wurde die Belastung der betreuenden Personen anhand der Caregiving Burden Scale (CBS) gemessen (Rockwood 2006).

Die sechs Studien sind insgesamt in Bezug auf die Methodik und die Merkmale der Studienteilnehmer vergleichbar.

Tabelle 9: Eingeschlossene Studien zu Galantamin

Studie und Autor (Weitere Studien- bezeichnungen)	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe)	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung und Zahl der Zentren	Relevante Zielkriterien ^(a)
Brodaty 2005 (GAL-INT-10)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Galantamin Prolonged Release (PRC) 16-24 mg: n=320 2. Galantamin nichtretadiert (GAL) 16- 24 mg: n=327 3. Placebo: n=324	USA (66 Zentren), CAN, AUS, ZA, NZ (Gesamt: 93 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus ADCS-ADL, NPI, NPI-D, unerwünschte Ereignisse
Erkinjuntti 2002 ^(b) (GAL-INT-6)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Galantamin 24 mg: n=188 2. Placebo: n=97	CAN, DK, FIN, F, D, IRL, NL, Israel, PL, GB (Gesamt: 62 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus NPI, NPI-D, DAD, unerwünschte Ereignisse
Raskind 2000 (GAL-USA-1)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Galantamin 24 mg ^(c) : n=212 2. Placebo: n=213	USA (33 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus DAD, unerwünschte Ereignisse
Rockwood 2006	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	4 Monate	1. Galantamin 16-24 mg: n=64 2. Placebo: n=66	CAN (14 Zentren)	GAS ADAS-cog, CIBIC-plus, DAD, CBS
Tariot 2000 (GAL-USA-10)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	5 Monate	1. Galantamin 8 mg: n=140 2. Galantamin 16 mg: n=279 3. Galantamin 24 mg: n=273 4. Placebo: n=286	USA (keine Angaben zur Zahl der Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus ADCS-ADL, NPI, NPI-D, unerwünschte Ereignisse
Wilcock 2000 (GAL-INT-1)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	6 Monate	1. Galantamin 24 mg ^(c) : n=220 2. Placebo: n=215	CAN, NOR, FIN, F, D, S, NL, GB (Gesamt: 86 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus DAD, unerwünschte Ereignisse
a: primäre sowie relevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert Fettdruck) b: Subpopulation der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung (AD-CVD), Daten direkt vom Hersteller (Janssen-Cilag GmbH) c: Die Studie beinhaltete auch eine Interventionsgruppe mit 32 mg, die jedoch wegen fehlender Zulassung hier nicht dargestellt wird.					

Tabelle 10: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Galantamin

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien ^(a)
Brodaty 2005	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-24 - ADAS-cog: ≥ 18 - progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Erkrankungen, kognitive Einschränkung anderer Ursache, vaskuläre Demenz - klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen - Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür - Epilepsie
Erkinjuntti 2002	<p>Subpopulation AD+CVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (möglich) - CVD (wahrscheinlich; neuroradiologische Bildgebung) - MMSE: 10-25 - ADAS-cog: ≥ 12 - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Erkrankungen, kognitive Einschränkung anderer Ursache - kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss in Frage stellt - klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale metabolische, endokrine oder kardiovaskuläre Erkrankungen - aktives Magen-/Darmgeschwür - Epilepsie oder früherer Substanzmissbrauch
Raskind 2000	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 11-24 - ADAS-cog: ≥ 12 - progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankung - kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss in Frage stellt - klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen - Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür - früherer Substanzmissbrauch oder Epilepsie <p>Stabile und gut eingestellte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Schilddrüsenunterfunktion waren zulässig.</p>
Rockwood 2006	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten - MMSE: 10-25 - ADAS-cog: ≥ 18 - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere mögliche Demenzursachen - in Pflegeheim wohnend - relevante Kommunikationsschwierigkeiten (Sprach-, Hör-, Sehvermögen) - andere Erkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Galantamin

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien ^(a)
Tariot 2000	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-22 - ADAS-cog: ≥ 18 - CT oder MRT - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Erkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankung - kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss in Frage stellt - klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen - Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür - früherer Substanzmissbrauch oder Epilepsie <p>Stabile und gut eingestellte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Schilddrüsenunterfunktion waren zulässig.</p>
Wilcock 2000	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit ≥ 6 Monaten - MMSE: 11-24 - ADAS-cog: ≥ 12 - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Erkrankungen, Multiinfarkt-Demenz oder zerebrovaskuläre Erkrankung - kardiovaskuläre Erkrankung, die Studienabschluss in Frage stellt - klinisch signifikante psychiatrische, hepatische, renale, pulmonale, metabolische oder endokrine Erkrankungen - Harnabflussstörung, Magen-/Darmgeschwür - früherer Substanzmissbrauch oder Epilepsie <p>Stabile und gut eingestellte Begleiterkrankungen wie z. B. Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Schilddrüsenunterfunktion waren zulässig.</p>
<p>a: über die üblichen Kontraindikationen (z. B. Wirkstoffunverträglichkeit) bzw. Ausschlusskriterien (z. B. konkurrierende medikamentöse Begleittherapien) hinausgehend</p>		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen Galantamin

Studie und Autor	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	NPI ^(a)	ADL ^(a)	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
Brodaty 2005 ^(b)							
GAL PRC 16-24 mg	77 (7,6)	205 (64)	18 (4,0)	11 (13,8) ^(c,d)	53 (15,9) ^(c,d,e,f)		69 (22)
GAL 16-24 mg	77 (7,8)	208 (64)	18 (4,1)	13 (13,4) ^(c,d)	52 (16,4) ^(c,d,e,f)		76 (23)
Placebo	76 (8,0)	205 (64)	18 (4,1)	10 (11,7) ^(c,d)	55 (15,6) ^(c,d,e,f)		58 (18)
Erkinjuntti 2002 ^(c,g)							<i>Gesamtgruppe:</i>
GAL 24 mg	76 (6,8)	99 (53)	21 (4,0)	11 (11,6)	71 (23,6) ^(d,h)	<i>Patienten der Placebo-Gruppe hins. ADL etwas schwerer beeinträchtigt</i>	102 (26) ⁽ⁱ⁾
Placebo	78 (5,9)	49 (51)	20 (3,6)	11 (11,8)	66 (24,3) ^(d,h)		33 (17) ⁽ⁱ⁾
Raskind 2000							
GAL 24 mg	76 (7,3)	139 (66)	20 (4,4)	-	71 (21,8) ^(h)		68 (32)
Placebo	75 (8,8)	131 (62)	19 (4,4)	-	70 (23,4) ^(h)		41 (19)
Rockwood 2006							
GAL 16-24 mg	77 (8)	41 (64)	21 (3,3)	-	76 (19,7) ^(h)	<i>Patienten der Placebo-Gruppe schwerer beeinträchtigt⁽ⁱ⁾</i>	11 (17)
Placebo	78 (8)	41 (62)	20 (4,2)	-	71 (21,4) ^(h)		10 (15)
Tariot 2000							
GAL 8 mg	76 (7,1)	90 (64)	18 (3,6)	13 (14,2)	54 (14,2) ^(e)		32 (23)
GAL 16 mg	76 (8,4)	174 (62)	18 (3,3)	12 (13,4)	52 (15,0) ^(e)		60 (22)
GAL 24 mg	78 (6,6)	183 (67)	18 (3,3)	12 (13,2)	52 (16,5) ^(e)		61 (22)
Placebo	77 (8,5)	178 (62)	18 (3,4)	11 (11,8)	52 (15,2) ^(e)		46 (16)
Wilcock 2000							
GAL 24 mg	72 (8,3)	139 (63)	20 (3,4)	-	70 (21,4) ^(h)		44 (20)
Placebo	73 (7,6)	132 (61)	19 (3,5)	-	67 (22,5) ^(h)		29 (13)

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulationen Galantamin

Erläuterungen:

GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, N = Anzahl, w = weiblich

a: Mittelwert mit SD (= Standardabweichung) oder Spannweite

b: Die Angaben zur Studienpopulation beziehen sich auf die Gruppe der randomisierten und behandelten Patienten (GAL-PRC: n=319, GAL: n=326, Placebo: n=320)

c: Daten direkt von Herstellerfirma (Janssen-Cilag GmbH)

d: Diese Angaben liegen nur für die ITT-LOCF-Population vor.

e: ADCS-ADL

f: Standardabweichung aus Standardfehler errechnet mit Anzahl der randomisierten Patienten, da keine Angaben zur Anzahl der ITT-LOCF-Population vorlagen.

g: Subpopulation der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung

h: DAD

i: Diese Angaben liegen nur für die Gesamtgruppe vor, die Patienten mit ausschließlich vaskulärer Demenz mit einschließt.

j: Unterschied wird in der Auswertung berücksichtigt und verändert das Ergebnis nicht

5.2.2.2 Studien- bzw. Berichtsqualität

Es gab geringfügige Unterschiede in der methodischen Qualität und der Berichtsqualität zwischen den Studien, bis auf eine Ausnahme. Insgesamt kann die Qualität als befriedigend bezeichnet werden. Einzelheiten hierzu sind in Tabelle 12 dargestellt. In fünf Fällen wurde die biometrische Qualität mit „leichte Mängel“ bewertet, in einem Fall mit „grobe Mängel“. Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte zur Studien- bzw. Berichtsqualität zusammenfassend dargestellt.

Alle Studien wurden als randomisiert beschrieben. Die meisten Publikationen berichteten von einer computergenerierten Randomisierung. Inwieweit die Gruppenzuteilung verdeckt wurde (concealment of allocation), blieb in der Hälfte der Studien unklar. Obwohl diesbezüglich nähere Angaben wünschenswert wären, wurde dies wegen der doppelblinden Anlage der Studien nicht als entscheidender Mangel bewertet. Bei Rockwood 2006 war die verdeckte Gruppenzuteilung formal durch eine zentrale Randomisierungsprozedur gewährleistet – allerdings ist hier denkbar, dass die ungewöhnlich kleinen 2er-Randomisierungsblöcke in Zusammenhang mit den typischen cholinergen Nebenwirkungen zu einer teilweisen Aufdeckung der Gruppenzuteilung geführt haben könnten.

Alle Studien wurden in den Publikationen als doppelblind bezeichnet. Die Verblindung der Patienten sowie der Behandler erschien in allen Studien adäquat. Eine Verblindung der CIBIC-Endpunkterfasser wurde bei Wilcock 2001 und Erkinjuntti 2002 explizit erwähnt. Bei Rockwood 2006 wurde darauf hingewiesen, dass die Personen, die sowohl den GAS als auch den CIBIC bewerteten, gegenüber anderen Studienergebnissen und Nebenwirkungen verblindet waren. In den anderen Publikationen wurde das Risiko, dass Endpunkterfasser durch Kenntnisse der typischen cholinergen Nebenwirkungen im Studienverlauf entblindet werden können, nicht problematisiert bzw. diskutiert.

Alle Studien enthielten eine Fallzahlberechnung auf der Basis von früheren Wirksamkeitsstudien. Die Angaben hierzu waren für die meisten Studien vollständig. Die geplanten Fallzahlen wurden zumeist erreicht, nur bei Rockwood 2006 wurden statt der geplanten 152 lediglich 130 Patienten in die Studie eingeschlossen. Eine Begründung dafür findet sich in der Publikation nicht. Bei Erkinjuntti 2002 ist zu beachten, dass die Fallzahlplanung für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die hier betrachtete Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz und zusätzlicher vaskulärer Demenz erfolgte.

In allen Studien wurden eine Last-Observation-Carried-Forward-Auswertung, die als Intention-To-Treat-Analyse bezeichnet wurde (ITT-LOCF), und eine Observed-Cases-Auswertung (OC) vorgenommen. In der Veröffentlichung zur AD-CVD-Subgruppe der Erkinjuntti 2002-Studie finden sich keine Angaben zur ITT-Population, sondern

ausschließlich zu den „Observed Cases“. Für den vorliegenden Bericht wurden daher bislang unveröffentlichte Daten der Firma Janssen-Cilag verwendet, in denen auch die ITT-LOCF-Analysen für die relevante Subpopulation vorlagen. In dieser Studie betrug der Unterschied in der Nichtberücksichtigungsrate im Rahmen der ITT-LOCF-Auswertung des primären Zielkriteriums ADAS-cog zwischen den Gruppen 5 Prozentpunkte (Galantamin-Gruppe 6 %; Placebo-Gruppe 1 %), was als relevante Abweichung vom ITT-Prinzip betrachtet wurde.

In fünf der sechs Studien waren ausreichend Angaben zu der Anzahl der Studienabbrecher und den Gründen für den Studienabbruch zu finden (Brodaty 2005; Raskind 2000; Rockwood 2006; Tariot 2000; Wilcock 2000). Für die Erkinjuntti 2002-Studie liegen die entsprechenden Angaben zur Gesamtpopulation vor, nicht jedoch für die betrachtete Subgruppe.

Die Studien wiesen keine relevanten Dateninkonsistenzen auf. Widersprüchliche Angaben zu den Effekten auf den ADAS-cog durch die Vertauschung eines Vorzeichens bei Raskind 2000 konnten durch die Unterlagen der Herstellerfirma geklärt werden.

Tabelle 12: Studien- und Publikationsqualität Galantamin

Studie und Autor	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrucher genannt/Abbruch gründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT- Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität
Brodaty 2005	ja/ja	(ja) ^(a)	unklar	ja/ja	nein	Angaben zur Fallzahlplanung ^(b)	leichte Mängel
Erkinjuntti 2002	ja/unklar	(ja) ^(c)	unklar ^(d)	(ja/ja) ^(e)	ja ^(f,g)	nein	grobe Mängel
Raskind 2000	ja/unklar	(ja) ^(h)	ja ⁽ⁱ⁾	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel
Rockwood 2006	unklar/ja	(ja) ^(j)	(ja) ^(k)	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel ^(l)
Tariot 2000	ja/unklar	unklar ^(m)	ja ⁽ⁱ⁾	ja/ja	nein ⁽ⁿ⁾	nein	leichte Mängel
Wilcock 2000	ja/ja	(ja) ^(c)	ja ⁽ⁱ⁾	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität Galantamin

- a: In der Studie wird beschrieben, dass alle an der Studie Beteiligten während der ganzen Studienlaufzeit gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet waren, jedoch wird nicht dargestellt, auf welche Art die Verblindung aufrechterhalten wurde.
- b: Angaben zur angestrebten Power sind nicht konsistent mit den berichteten Fallzahlen.
- c: Studie wird als doppelblind beschrieben; zur Verblindung der Endpunkterheber ist lediglich beschrieben, dass die Bewertung im CIBIC-plus durch einen Rater vorgenommen wurde, der gegenüber anderen Aspekten der Studie verblindet war.
- d: Fallzahlplanung erfolgte nicht für die Subgruppe AD+CVD.
- e: Vollständige Darstellung der Abbrecher und Abbruchgründe nur für die Gesamtpopulation der Patienten mit AD+CVD sowie VaD
- f: Daten direkt vom Hersteller (nicht publiziert)
- g: Insgesamt gingen 4 % der randomisierten Patienten (Subgruppe AD+CVD) nicht in die ITT-LOCF-Auswertung des primären Zielkriteriums ADAS-cog ein; der Gruppenunterschied betrug 5 Prozentpunkte (Galantamin-Gruppe 6 %; Placebo-Gruppe 1 %).
- h: In der Studie wird beschrieben, dass die Untersucher während der ganzen Studienlaufzeit gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet waren, jedoch wird nicht dargestellt, auf welche Art die Verblindung aufrechterhalten wurde.
- i: Fallzahlplanung erfolgte ausschließlich für ADAS-cog, obwohl auch CIBIC-plus ein primäres Zielkriterium war. Es fehlen Angaben zur Variabilität.
- j: Die Person, die das Interview mit Patienten und Angehörigen zur Erfassung der Zielerreichung führte, war gegenüber unerwünschten Ereignissen (UEs) und allen anderen Studienergebnissen (außer CIBIC-plus, den sie ebenfalls erhob) verblindet; der behandelnde Arzt war gegenüber den UEs meist nicht verblindet.
- k: Die geplante Fallzahl wird in der Studie nicht erreicht.
- l: Die Mängel bestehen insbesondere darin, dass die Randomisierung in sehr kleinen (2er-)Blöcken erfolgte und das Hauptzielkriterium unklar war (Zielerreichung nach Einschätzung der Ärzte oder der Patienten/Betreuer).
- m: Studie wird als doppelblind beschrieben; keine Angaben zur Verblindung der Endpunkterheber.
- n: 40 Patienten eines Studienzentrums wurden aus der Wirksamkeitsanalyse wegen Verstößen des dortigen Studienleiters gegen das Studienprotokoll ausgeschlossen.

5.2.3 Rivastigmin

5.2.3.1 Studiendesign, Dosierungen und Studienpopulationen

Zum Vergleich von Rivastigmin mit Placebo wurden sechs relevante Studien identifiziert, von denen drei veröffentlichte (Corey-Bloom 1998, Forette 1999 und Rösler 1999) sowie eine unveröffentlichte Studie (B304) in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Die Daten zu der nicht publizierten Studie wurden vom Hersteller Novartis zur Verfügung gestellt und werden jeweils gesondert gekennzeichnet.

Einzelheiten zum Design und zu den allgemeinen Charakteristika der vorliegenden vier Studien sind in Tabelle 13 dargestellt. Die wesentlichen Aspekte der Studien werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

Alle Studien waren multizentrisch angelegt. Die Studiendauer betrug 18 Wochen bei Forette 1999, in den anderen Studien 26 Wochen. Alle Studien umfassten jeweils drei Studienarme. Die Studien Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999 untersuchten jeweils eine Niedrigdosis-Gruppe mit 1 bis 4 mg Rivastigmin und eine Hochdosis-Gruppe mit 6 bis 12 mg täglich im Vergleich zu Placebo. Die Dosis wurde jeweils wöchentlich in den ersten 7 (Corey-Bloom 1998) bzw. 12 (Rösler 1999) Wochen bis zum Zieldosisbereich erhöht; in dieser Zeit war keine Dosisreduktion vorgesehen. Anschließend konnte eine weitere Dosiserhöhung bis zur oberen Grenze oder Dosiserniedrigung bis zur unteren Grenze der jeweiligen Gruppe erfolgen. Falls in der Aufdosierungsphase die untere Zieldosis der jeweiligen Gruppe nicht erreicht wurde, erfolgte bei Corey-Bloom 1998 der Ausschluss der betroffenen Patienten aus der Studie. Im Falle von Nebenwirkungen konnte bei Rösler 1999 eine Dosis ausgelassen oder ein Antiemetikum hinzugegeben werden; für die Studie Corey-Bloom 1998 gibt es diesbezüglich keine Angaben. In der Studie B304 betrug die tägliche Dosis Rivastigmin je nach Verträglichkeit für den einzelnen Patienten zwischen 2 und 12 mg, wobei jeweils eine möglichst hohe Dosierung angestrebt wurde. In einer Gruppe wurde Rivastigmin in zwei täglichen Dosen, in der anderen Gruppe in drei täglichen Dosen verabreicht. Die Titrationsphase dauerte zwischen 10 Tage und 12 Wochen, abhängig davon, wie hoch die vom Patienten vertragene Dosierung war. Auch bei Forette 1999 wurde Rivastigmin in zwei oder in drei täglichen Dosen gegeben. Die tägliche Mindestdosis lag hier jedoch bei 6 mg, die maximale Dosis bei 12 mg täglich. Rivastigmin wurde stets bis zur höchstverträglichen Dosis aufdosiert. Bei Nebenwirkungen wurde ein Antiemetikum gegeben. Patienten, die nicht mindestens 6 mg tolerieren konnten, wurden im Verlauf der Studie ausgeschlossen.

In den Studien B304, Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999 wurden jeweils um die 700 Patienten eingeschlossen. Die Studie Forette 1999, die auch als Phase-II-Studie bezeichnet

wurde, war mit 114 Patienten deutlich kleiner. Insgesamt wurden etwa 1500 Patienten mit Rivastigmin und 700 Patienten mit Placebo behandelt.

In allen Studien wurden ausschließlich Patienten mit einer wahrscheinlichen Alzheimer Demenz nach den NINCDS-ADRDA-Kriterien eingeschlossen, mit einem leichten bis mittleren Schweregrad. Der Schweregrad wurde mit der MMSE-Skala gemessen. In den Studien B304, Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999 wurden Patienten mit einem MMSE-Wert von 10 bis 26 eingeschlossen, bei Forette 1999 lag der MMSE-Wert zwischen 12 und 26. Ausschlussgründe waren insbesondere schwerwiegende bzw. nicht eingestellte Erkrankungen (Tabelle 14).

Die in den vier Studien untersuchten Populationen waren homogen bezüglich des Krankheitsbildes. Einzelheiten zu den Merkmalen der in die Studien eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 15 dargestellt. Innerhalb der Studien waren die Therapiegruppen bezogen auf die Basischarakteristika der Patienten – soweit beurteilbar – vergleichbar, auch wenn bei Corey-Bloom 1998 der Anteil der weiblichen Patienten in der Hochdosis-Gruppe etwas größer war und bei Forette 1999 die Patienten in der Placebo-Gruppe etwas älter waren als die in den Verum-Gruppen. Bei Rösler 1999 lagen Angaben zu den Basischarakteristika lediglich für die gesamte Studienpopulation, nicht jedoch für die einzelnen Gruppen vor.

Die Abbrecherraten betragen in den Placebo-Gruppen zwischen 8 und 15 %, in den Rivastigmin-Gruppen zwischen 14 % (Rösler 1999, Niedrigdosis-Gruppe) und 36 % (Forette 1999, Verabreichung 2x täglich).

In allen drei größeren Studien (B304, Corey-Bloom 1998, Rösler 1999) wurden der ADAS-cog sowie der CIBIC-plus untersucht und zusätzlich die PDS, der MMSE sowie die GDS erhoben. Bei Forette 1999 wurde neben dem ADAS-cog und dem CIBIC-plus die NOSGER eingesetzt. In allen vier Studien wurde der CIBIC-plus dahingehend ausgewertet, wie groß der Anteil der Patienten mit einer „mindestens minimalen Verbesserung“ (Score ≤ 3) ist, statt, wie in den Studien zu anderen Cholinesterasehemmern zumeist üblich, nach dem Anteil der Patienten mit „keiner Verschlechterung oder Verbesserung“ (Score ≤ 4).

Die drei größeren Studien waren in Bezug auf die Methodik und die Merkmale der Studienteilnehmer vergleichbar.

Tabelle 13: Eingeschlossene Studien zu Rivastigmin

Studie und Autor (Weitere Studien- bezeichnungen)	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe)	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung und Zahl der Zentren	Relevante Zielkriterien ^(a)
B304 1998 ^(b)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	26 Wochen	1. Rivastigmin 2x/d (2-12 mg): n=229 2. Rivastigmin 3x/d (2-12 mg): n=227 3. Placebo: n=222	GB, IRL, AUS, CAN, ZA, I (Gesamt: 37 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus PDS, CAS, unerwünschte Ereignisse
Corey-Bloom 1998 (B352)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	26 Wochen	1. Rivastigmin 1-4 mg: n=233 2. Rivastigmin 6-12 mg: n=231 3. Placebo: n=235	USA (22 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus, PDS unerwünschte Ereignisse
Forette 1999 (B104)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch <i>Phase II- Studie</i>	18 Wochen	1. Rivastigmin 2x/d (6-12 mg/d): n=45 2. Rivastigmin 3x/d (6-12 mg/d): n=45 3. Placebo: n=24	B, CAN, F, GB, NOR (Gesamt: 11 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus, NOSGER, unerwünschte Ereignisse ^(c)
Rösler 1999 (B303)	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	26 Wochen	1. Rivastigmin 1-4 mg: n=243 2. Rivastigmin 6-12 mg: n=243 3. Placebo: n=239	Europa und USA (Gesamt: 45 Zentren)	ADAS-cog, CIBIC-plus, PDS unerwünschte Ereignisse
<p>a: primäre sowie relevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert Fettdruck) b: Angaben aus dem Studienbericht des Herstellers c: Bei Forette 1999 waren keine primären Zielkriterien definiert.</p>					

Tabelle 14: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zu Rivastigmin

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien^(a)
<i>B304 1998^(b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26 - Hachinski Score^(c): ≤ 4 - Betreuungsperson - CT oder MRT 	<ul style="list-style-type: none"> - andere mögliche Ursachen für die Demenz, zerebrovaskuläre Erkrankung - fortgeschrittene, schwerwiegende oder nicht eingestellte kardiovaskuläre Erkrankung; gastrointestinale, hepatische oder renale Erkrankungen, Atemwegserkrankungen - Magen-/Darmgeschwür - Epilepsie oder Substanzmissbrauch
Corey-Bloom 1998	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26 - CT oder MRT - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - schwerwiegende und nicht eingestellte Erkrankungen <p>Die meisten Patienten mit Begleiterkrankungen wurden eingeschlossen.</p>
Forette 1999	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 12-26 	<ul style="list-style-type: none"> - signifikante medizinische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
Rösler 1999	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-26 - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - schwerwiegende und nicht eingestellte kardiovaskuläre Erkrankungen, schwere obstruktive Atemwegserkrankung oder andere lebensbedrohliche Erkrankungen wie z. B. rasch fortschreitende bösartige Neubildungen <p>Andere Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck, nicht insulinpflichtiger Diabetes oder Arthritis waren zulässig.</p>
<p>a: über die üblichen Kontraindikationen (z. B. Wirkstoffunverträglichkeit) bzw. Ausschlusskriterien (z. B. konkurrierende medikamentöse Begleittherapien) hinausgehend</p> <p>b: Angaben aus dem Studienbericht des Herstellers</p> <p>c: Die Hachinski-Skala wird zur Differentialdiagnose zwischen einer Alzheimer Demenz und einer vaskulären Demenz verwendet.</p>		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen Rivastigmin

Studie und Autor	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	Kommentar (zur Vergleichbarkeit etc.)	Studienabbrecher N (%)
<i>B304 1998^(b)</i>					
<i>RIV 2x/d (2-12 mg)</i>	<i>71 ± 8,2</i>	<i>57</i>	<i>19 (n.g.)^(c)</i>		<i>54 (24)</i>
<i>RIV 3x/d (2-12 mg)</i>	<i>71 ± 7,9</i>	<i>60</i>	<i>18 (n.g.)^(c)</i>		<i>38 (17)</i>
<i>Placebo</i>	<i>72 ± 8,7</i>	<i>60</i>	<i>19 (n.g.)^(c)</i>		<i>33 (15)</i>
Corey-Bloom 1998					
RIV 1-4 mg	75 (45-89)	57	20 (n.g.)		34 (15) ^(d)
RIV 6-12 mg	74 (50-89)	68	20 (n.g.)		82 (35) ^(d)
Placebo	75 (45-89)	58	20 (n.g.)		39 (17) ^(d,e)
Forette 1999					
RIV 2x/d (6-12 mg)	70 ± 9,9 ^(f)	n.g.	20 ± 4,2 ^(f)		16 (36) ^(d)
RIV 3x/d (6-12 mg)	72 ± 6,8 ^(f)	n.g.	19 ± 3,4 ^(f)		11 (24) ^(d)
Placebo	73 ± 4,8 ^(f)	n.g.	19 ± 3,8 ^(f)		2 (8) ^(d)
Rösler 1999					
RIV 1-4 mg	72 (45-95) ^(g)	59 ^(g)	20 (10-29) ^(g)	laut Text „vergleichbar“	34 (14) ^(d)
RIV 6-12 mg					79 (33) ^(d)
Placebo					31 (13) ^(d)
<p>Erläuterungen: RIV = Rivastigmin, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, w = weiblich Da lediglich für eine Studie (B304) Baselinedaten zu den Aktivitäten des täglichen Lebens und für keine Studie Baselinedaten zum NPI vorliegen, werden hier keine entsprechenden Daten dargestellt.</p> <p>a: Mittelwert mit SD (= Standardabweichung) oder Spannweite b: Daten aus dem Studienbericht des Herstellers c: Angaben liegen lediglich für die ITT-Population (RIV 2x/d: n=227; RIV 3x/d: n=227; Placebo: n=220) vor. d: %-Angabe aus N berechnet e: Für die Placebo-Gruppe sind in Abbildung 1 der Publikation 39 Abbrecher bei 235 randomisierten Teilnehmern genannt. Dies ergibt 196 Teilnehmer, die die Studie abschlossen, und nicht 197, wie in der Tabelle genannt. f: Angaben liegen lediglich für die Per-Protokoll-Population vor. g: Angaben nur für die gesamte Stichprobe vorhanden; nach den zum ADAS-cog vorliegenden Baselinedaten scheinen die Gruppen hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten vergleichbar.</p>					

5.2.3.2 Studien- und Berichtsqualität

Im Rahmen der biometrischen Qualitätsbewertung wurden zwei Studien mit „leichte Mängel“ und zwei mit „grobe Mängel“ beurteilt. Einzelheiten zur Studien- bzw. Berichtsqualität finden sich in Tabelle 16 und sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Alle Studien wurden als randomisiert, doppelblind und Placebo-kontrolliert beschrieben. Informationen bezüglich des genauen Vorgehens bei der Randomisierung fehlten lediglich bei Forette 1999. In drei Studien (B304, Forette 1999, Rösler 1999) blieb unklar, ob eine verdeckte Zuordnung der Patienten zu den Gruppen (concealment of allocation) gewährleistet war. Dies stellt jedoch bei tatsächlich doppelblinden Studien vermutlich keinen gravierenden Mangel dar, auch wenn genauere Angaben hierzu wünschenswert wären.

Alle Studien wurden in den Publikationen als doppelblind bezeichnet. Allerdings war nicht ersichtlich, ob und inwieweit die Erheber der Zielkriterien im Hinblick auf andere Daten der Patienten verblindet waren. Lediglich bei Forette 1999 wurde immerhin erwähnt, dass diejenigen, die den klinischen Gesamteindruck anhand des CIBIC-plus beurteilten, gegenüber den Ergebnissen der psychometrischen Tests und der unerwünschten Ereignisse verblindet waren. Angesichts der hohen Rate an Abbrüchen in den Studien von bis zu 36 %, zumeist aufgrund von unerwünschten Ereignissen, stellt sich die Frage, inwiefern die Verblindung von Patienten, Angehörigen und Behandlern während der Studiendurchführung aufrechterhalten werden konnte.

In den drei größeren Studien (B304, Corey-Bloom 1998, Rösler 1999) wurde jeweils eine adäquate Fallzahlplanung beschrieben. Hier wurden auch die Studienabbrecher sowie die jeweiligen Abbruchgründe angemessen dargestellt. Im Gegensatz dazu liegen bei der Studie Forette 1999 keine Angaben zur Fallzahlplanung vor. Die Anzahl der Studienabbrecher kann zwar nachvollzogen werden, jedoch wurden die Gründe nur unvollständig berichtet.

In der Studie B304 sowie Rösler 1999 wurden die Ergebnisse sowohl zur klassischen ITT-Analyse (jeweils definiert als die Population aller randomisierten Patienten) als auch zur ITT-LOCF-Population (randomisierte Patienten mit mindestens einer Messung während der medikamentösen Behandlung) und der Observed-Cases-Population dargestellt. Bei Corey-Bloom 1998 wurde zwar ein vergleichbares Vorgehen bei der statistischen Auswertung beschrieben, jedoch wurden nicht die Ergebnisse aller Analysepopulationen dargestellt.

In der Studie Forette 1999 erfolgte die Auswertung nicht nach dem ITT-, sondern nach dem Per-Protokoll-Prinzip. In der Publikation wurde explizit darauf hingewiesen, dass dieses Auswertungsverfahren a priori festgelegt worden war, da die Studie in einer frühen Phase der Entwicklung durchgeführt wurde. Die Aussagekraft der Studie ist dadurch jedoch erheblich eingeschränkt, da in den verschiedenen Gruppen bis zu etwa 50 % der ursprünglich

randomisierten Patienten in der Wirksamkeitsanalyse nicht berücksichtigt wurden. Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse zu den Wirksamkeitsergebnissen nicht dargestellt, sondern lediglich zu den unerwünschten Ereignissen, da in diese Auswertung alle randomisierten Patienten eingingen. In der Studie Rösler 1999 betrug der Unterschied in der Nichtberücksichtigungsrate im Rahmen der ITT-LOCF-Auswertung des primären Zielkriteriums CIBIC-plus zwischen den Gruppen 6 Prozentpunkte (Rivastigmin Niedrigdosis-Gruppe 4 %; Rivastigmin Hochdosis-Gruppe 10 %; Placebo-Gruppe 4 %), was als relevante Abweichung vom ITT-Prinzip angesehen wurde.

Die Studien wiesen keine relevanten Dateninkonsistenzen auf, die die Aussage der Studien entscheidend beeinflussen könnten, sondern lediglich kleinere Diskrepanzen.

Tabelle 16: Studien- und Publikationsqualität Rivastigmin

Studie und Autor	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT- Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität
B304 1998	ja/(ja)	unklar ^(a)	ja	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel
Corey-Bloom 1998	unklar/ja	unklar ^(a)	ja ^(b)	ja/ja	nein	nein	leichte Mängel
Forette 1999	unklar/unklar	(ja) ^(c)	nein	ja/(ja) ^(d)	ja ^(e)	nein	grobe Mängel
Rösler 1999	ja/unklar	unklar ^(a)	ja ^(b)	ja/ja	ja ^(f)	nein	grobe Mängel

a: Studie wird als doppelblind beschrieben, Verblindung der Endpunkterheber unklar.
 b: Variabilitätsschätzer für ADAS-cog nicht angegeben, unklare Angabe für CIBIC-plus
 c: Studie wird als doppelblind beschrieben, zur Verblindung der Endpunkterheber ist lediglich die Verblindung des CIBIC-plus-Raters gegenüber den Ergebnissen der psychometrischen Tests und der unerwünschten Ereignisse erwähnt.
 d: Abbruchgründe nur teilweise genannt
 e: Insgesamt gingen 39 % der randomisierten Patienten nicht in die Auswertung des ADAS-cog ein (Rivastigmin 2x/d-Gruppe 49 %; Rivastigmin 3x/d-Gruppe 38 %; Placebo-Gruppe 21 %).
 f: Insgesamt gingen 6 % der randomisierten Patienten nicht in die ITT-Auswertung des primären Zielkriteriums CIBIC-plus ein (Rivastigmin Niedrigdosis-Gruppe 4 %; Rivastigmin Hochdosis-Gruppe 10 %; Placebo-Gruppe 4 %).

5.2.4 Vergleiche unterschiedlicher Cholinesterasehemmer

Es wurden sieben Studien identifiziert, die unterschiedliche Cholinesterasehemmer miteinander verglichen; fünf konnten in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Davon verglich eine Studie Donepezil und Galantamin (Wilcock 2003), drei Studien verglichen Donepezil und Rivastigmin (Bullock 2005, Fuschillo 2001, Wang 2001) und eine Studie verglich alle drei Substanzen untereinander (Cumbo 2005). Einzelheiten zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sind in Tabelle 17 und Tabelle 19 dargestellt und werden im Folgenden zusammenfassend beschrieben.

5.2.4.1 Studiendesign, Dosierungen und Studienpopulationen

5.2.4.1.1 Galantamin vs. Donepezil

In der Studie Wilcock 2003 zum Vergleich von Galantamin und Donepezil wurden 188 Patienten mit MMSE-Werten zwischen 9 und 18 eingeschlossen. Von diesen wiesen etwa 14 % einen MMSE-Wert unter 12 auf. Die Studiendauer betrug 52 Wochen.

In der Galantamin-Gruppe erfolgte die Aufdosierung von Woche 1 bis 12 auf 16 mg pro Tag, danach konnte der Behandler die Dosis je nach Verträglichkeit auf 24 mg steigern (Verabreichung verteilt auf 2 Dosen täglich). In der Donepezil-Gruppe erhielten die Patienten in den ersten 4 Wochen 5 mg und ab der 5. Woche je nach Verträglichkeit 5 mg oder 10 mg (Verabreichung einmal täglich). 71 % der Galantamin-Patienten und 69 % der Donepezil-Patienten erhielten die maximale Dosierung. Die Medikation erfolgte offen, die Erhebung der Endpunkte wurde verblindet durchgeführt.

Als primärer Endpunkt diente die Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) zur Beurteilung der alltagspraktischen Fertigkeiten. Des Weiteren wurden akzessorische Symptome (mittels NPI) und die kognitive Leistung mittels MMSE und ADAS-cog erhoben. Als weiterer Parameter wurde anhand des Screen for Caregiver Burden (SCGB) die objektive und subjektive Belastung der Pflegepersonen erfasst.

Die Patienten in beiden Gruppen erschienen weitgehend vergleichbar, lediglich der Frauenanteil war in der Donepezil-Gruppe etwas höher.

5.2.4.1.2 Rivastigmin vs. Donepezil

Zum Vergleich Rivastigmin vs. Donepezil fanden sich drei Studien, die den Einschlusskriterien entsprachen (Fuschillo 2001, Wang 2001, Bullock 2005).

Die Studie von Bullock 2005 zeichnete sich durch eine lange Beobachtungsdauer und einen großen Stichprobenumfang aus. In dieser doppelblinden Studie über insgesamt 2 Jahre wurden 998 Patienten an 94 europäischen und kanadischen Zentren randomisiert. Die Aufdosierung erfolgte über einen relativ langen Zeitraum von 16 Wochen. Die Medikation mit einer Dosis von maximal 12 mg Rivastigmin bzw. maximal 10 mg Donepezil wurde in identischer Form verkapselt verabreicht. Die Patienten erhielten in der Erhaltungsphase innerhalb des vorgegebenen Rahmens die bezüglich der Verträglichkeit höchstmögliche Dosis. Die durchschnittliche Dosis lag bei 9,4 mg in beiden Gruppen. Damit lagen die Dosierungsstärken für Donepezil und Rivastigmin – verglichen mit anderen Studien – im oberen Bereich. Als primärer Endpunkt diente die Severe Impairment Battery (SIB) als Maß für die kognitive Leistungsfähigkeit. Weiterhin wurden die globale Demenzschwere (mit der GDS), Aktivitäten des täglichen Lebens (mit der ADCS-ADL), akzessorische Symptome (mit dem NPI) und die kognitive Leistung mit dem MMSE erhoben.

Die Teilnehmer der Studie von Bullock 2005 setzten sich aus mittelschwer erkrankten (MMSE 10-20) ambulanten Patienten mit einer möglichen Alzheimer Demenz zusammen. Der Anteil an Patienten mit einer möglichen komorbiden Lewy-Body-Demenz betrug 3,6 % bzw. 4,4 %. Das Durchschnittsalter betrug 76 Jahre, 69 % waren Frauen, die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 34 Monaten.

Die offene Studie von Fuschillo 2001 dauerte 30 Wochen. Rivastigmin wurde in der ersten Woche mit einer Einmaldosierung von 1,5 mg pro Tag verabreicht, dann erfolgte eine wöchentliche Erhöhung der Dosierung um jeweils 1,5 mg pro Tag bis zu 6 bis 9 mg (Verabreichung verteilt auf zwei Dosen täglich), wenn dies vertragen wurde. Donepezil wurde während der gesamten Studienlaufzeit einmal täglich in einer Dosierung von 5 mg gegeben. Die Wirksamkeit der beiden Präparate wurde anhand des ADAS-cog, der Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) sowie des MMSE beurteilt.

Bei Fuschillo 2001 war die Anzahl der Teilnehmer mit 11 Personen in der Rivastigmin- und 16 in der Donepezil-Gruppe gering. Die Studie wurde in einer neuropsychogeriatrischen Station in Italien durchgeführt. Die Patienten wiesen eine leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz auf (MMSE von 10-21). Das Alter der Teilnehmer lag im Durchschnitt bei 68 (Donepezil-Gruppe) bzw. 66 Jahren (Rivastigmin-Gruppe), die mittlere Erkrankungsdauer bei 21 bzw. 22 Monaten. Der Frauenanteil betrug 56 % in der Donepezil- und 55 % in der Rivastigmin-Gruppe.

In der ebenfalls offenen, chinesischen Studie von Wang 2001 wurde Rivastigmin zunächst in einer Dosis von zweimal täglich 1,5 mg verabreicht und, wenn keine relevanten unerwünschten Wirkungen auftraten, nach vier Wochen auf zweimal täglich 3 mg erhöht. Donepezil wurde in einer Einmaldosis zunächst für 4 Wochen mit 5 mg gegeben und dann, wenn dies möglich war, auf 10 mg erhöht. Die Wirksamkeitsbeurteilung erfolgte anhand des MMSE, der Blessed-Roth Dementia Scale (die vor allem soziale Aktivitäten und ADLs erfasst) und der GDS (zur Schweregradbeurteilung der Demenz). Die primäre Wirksamkeitsbeurteilung erfolgte nach 16 Wochen.

In der Studie von Wang 2001 wurden in beiden Gruppen jeweils 62 Patienten randomisiert. Die Teilnehmer hatten eine leichte bis mittelschwere Demenz (MMSE von 10-26). Soziodemographische Daten zur Grundgesamtheit konnten der Publikation nicht entnommen werden, allerdings wurde vermerkt, dass sich die Gruppen bezüglich solcher Daten nicht statistisch signifikant unterschieden.

5.2.4.1.3 Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin

An der 18-monatigen offenen Studie von Cumbo 2005 nahmen insgesamt 101 Patienten teil. 37 Patienten in der Rivastigmin-Gruppe erhielten im Durchschnitt 9 mg Rivastigmin täglich, 31 Patienten in der Donepezil-Gruppe 10 mg täglich und die 33 Patienten in der Galantamin-Gruppe erhielten durchschnittlich 16 mg Galantamin. Über die Aufdosierungsschemata wurden keine Angaben gemacht. Das primäre Zielkriterium war die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit der Demenzerkrankung. Sekundäre Zielkriterien waren die Häufigkeit und Schwere der Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens, gemessen anhand des NPI sowie der NPI-D (NPI Caregiver Distress Scale) und der Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD).

Es wurden Patienten mit einer leichten bis mittelschweren wahrscheinlichen Alzheimer Demenz (MMSE 10-27) eingeschlossen, die eine Erkrankungsdauer von mindestens drei Jahren aufwiesen. Zum Ort der Durchführung wurden keine näheren Informationen gegeben. Die Vergleichbarkeit der Patienten zwischen den drei Behandlungsgruppen war nicht beurteilbar, da hierzu keine separaten Informationen vorlagen.

Tabelle 17: Eingeschlossene direkte Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern

Studie und Autor	Studiendesign	Studiendauer (kontrollierte Dauer der Verumgabe)	Interventionsgruppen und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durchführung und Zahl der Zentren	Relevante Zielkriterien ^(a)
Galantamin vs. Donepezil					
Wilcock 2003	RCT, parallel, offen/raterverblindet, multizentrisch; Pilotstudie	12 Monate	1. Galantamin 16-24 mg: n=97 2. Donepezil 5-10 mg: n=91	GB (18)	BADLS ADAS-cog, NPI, SCGB, unerwünschte Ereignisse
Rivastigmin vs. Donepezil					
Bullock 2005	RCT, parallel, doppelblind, multizentrisch	24 Monate	1. Rivastigmin 3-12 mg: n=498 2. Donepezil 5-10 mg: n=500	AUS, CAN, F, D, I, E, GB Gesamt (94)	SIB ADCS-ADL, GDS, NPI, unerwünschte Ereignisse
Fuschillo 2001	RCT, parallel, offen, monozentrisch	7,5 Monate	1. Rivastigmin 6-9 mg: n=11 2. Donepezil 5 mg: n=16	Italien, 1 Zentrum	ADAS-cog, PSMS, unerwünschte Ereignisse ^(c)
Wang 2001	RCT, parallel, offen, multizentrisch	4 Monate	1. Rivastigmin 3-6 mg: n=62 2. Donepezil 5-10 mg: n=62	China, mehrere Zentren	MMSE, Blessed-Roth Dementia Scale, GDS, unerwünschte Ereignisse ^(c)

(Fortsetzung)

Tabelle 17 (Fortsetzung): Eingeschlossene direkte Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern

Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin					
Cumbo 2005	RCT, parallel, offen	18 Monate	1. Rivastigmin 9 mg: n=37 2. Donepezil 10 mg: n=31 3. Galantamin 16 mg: n=33	keine Angaben	Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit der Demenzerkrankung Häufigkeit und Schwere der Verhaltensauffälligkeiten, unerwünschte Ereignisse
<p>a: primäre sowie relevante Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 (falls in der jeweiligen Studie als „primär“ deklariert Fettdruck) b: Angaben hierzu sind inkonsistent in der Publikation: im Abstract „wahrscheinlich oder möglich“, im Text lediglich „wahrscheinlich“. c: In dieser Studie waren keine primären Zielkriterien definiert. d: erfasst anhand NPI, NPI-D, BEHAVE-AD</p>					

Tabelle 18: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der direkten Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien ^(a)
Galantamin vs. Donepezil		
Wilcock 2003	<ul style="list-style-type: none"> - mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 9-18 - progressiver Abbau von kognitiven Fähigkeiten seit \geq 12 Monaten - CT oder MRT - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Erkrankung, Multiinfarktdemenz oder zerebrovaskuläre Erkrankung, kognitive Einschränkung anderer Ursache - andere medizinische Umstände, die den sicheren Studienabschluss des Patienten fraglich machen
Rivastigmin vs. Donepezil		
Bullock 2005	<ul style="list-style-type: none"> - mittelschwere^(b) AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-20 - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere neurodegenerative Primärerkrankung (einschl. Parkinson) - jegliche fortgeschrittene, schwerwiegende oder nicht eingestellte Erkrankung oder Behinderung - Episode einer Major Depression, nicht eingestellte Epilepsie, Magen-/Darmgeschwür, schwere oder nicht eingestellte Asthmaerkrankung oder kardiovaskuläre Erkrankung, zerebrovaskuläre Erkrankung
Fuschillo 2001	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (möglich oder wahrscheinlich)^(c) - MMSE: 10-21 - CT oder MRT - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - schwerwiegende und nicht eingestellte Erkrankungen
Wang 2001	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD - MMSE: 10-26 	<ul style="list-style-type: none"> - Hachinski Score^(c) \geq 7 - andere mögliche Demenzursachen - aktive Epilepsie oder Magen-/Darmgeschwür - schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung oder Asthma

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der direkten Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern

Studie	wesentliche Einschlusskriterien	wesentliche Ausschlusskriterien ^(a)
Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin		
Cumbo 2005	<ul style="list-style-type: none"> - leichte bis mittelschwere AD (wahrscheinlich) - MMSE: 10-27 - Krankheitsdauer \geq 3 Jahre - keine Verhaltensauffälligkeiten - Betreuungsperson 	<ul style="list-style-type: none"> - andere (frühere) neurologische oder psychiatrische Erkrankung - Substanzmissbrauch - klinisch signifikante medizinische oder chirurgische Störungen (unabhängig von deren Stabilität) - frühere Demenztherapien
<p>a: über die üblichen Kontraindikationen (z. B. Wirkstoffunverträglichkeit) bzw. Ausschlusskriterien (z. B. konkurrierende medikamentöse Begleittherapien) hinausgehend</p> <p>b: In der Publikation wird das Erkrankungsstadium als „moderate to moderately-severe“ bezeichnet.</p> <p>c: Angaben hierzu sind inkonsistent in der Publikation: im Abstract „wahrscheinlich oder möglich“, im Text lediglich „wahrscheinlich“.</p> <p>d: Die Hachinski-Skala wird zur Differentialdiagnose zwischen einer Alzheimer Demenz und einer vaskulären Demenz verwendet.</p>		

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen zu direkten Vergleichsstudien zwischen Cholinesterasehemmern

Studie und Autor	Alter (Jahre) ^(a)	Geschlecht w (%)	MMSE ^(a)	Kommentar zur Vergleichbarkeit	Studien-abbrecher N (%)
Galantamin vs. Donepezil					
Wilcock 2003					
GAL 16-24 mg	74 (53-88)	56	15 (14,5; 15,7) ^(b)		19 (20)
DON 5-10 mg	73 (54-88)	68	15 (14,2; 15,3) ^(b)		20 (22)
Rivastigmin vs. Donepezil					
Bullock 2005					
RIV 3-12 mg	76 (6,6)	69	15 (3,0)		237 (48)
DON 5-10 mg	76 (6,8)	69	15 (2,9)		183 (37)
Fuschillo 2001					
RIV 6-9 mg	66 (9,2)	55	13 (3,3)		unklar ^(c)
DON 5 mg	68 (5,6)	56	14 (3,4)		
Wang 2001				nicht zu beurteilen, da wesentliche Angaben fehlen	
RIV 3-6 mg	n.g.	n.g.	17 (4,1)		2 (3)
DON 5-10 mg	n.g.	n.g.	18 (4,7)		1 (2)
Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin					
Cumbo 2005 ^(d)				nicht zu beurteilen, da keine separaten Angaben vorliegen	
DON 10 mg					unklar ^(c)
RIV 9 mg	76 (66-83)	57	17 (n.g.)		
GAL 16 mg					
<p>Erläuterungen: DON = Donepezil, GAL = Galantamin, n.g. = nicht genannt, RIV = Rivastigmin, w = weiblich Zum NPI liegen Baselinedaten lediglich für eine Studie vor (Bullock 2005); die vorliegenden Baselinedaten zu den Aktivitäten des täglichen Lebens beziehen sich auf drei verschiedene Skalen, so dass sie für die Beurteilung der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nur bedingt hilfreich sind. Diese Daten werden deshalb nicht dargestellt.</p> <p>a: Mittelwert mit SD (= Standardabweichung) bzw. Spannweite b: Konfidenzintervall c: In der Publikation wurde nicht explizit berichtet, ob es Studienabbrüche gab. d: jeweils mittlere Dosierung angegeben</p>					

5.2.4.2 Studien- und Berichtsqualität

Tabelle 20 fasst die Studien- und Publikationsqualität der Studien zum Vergleich verschiedener Cholinesterasehemmer untereinander zusammen.

5.2.4.2.1 Galantamin vs. Donepezil

In der Studie Wilcock 2003 wurde bei der Erstellung des Randomisierungsplans adäquat vorgegangen, allerdings liegen keine Angaben dazu vor, inwieweit die Gruppenzuteilung verdeckt vorgenommen wurde (Concealment of Allocation). Im Unterschied zu tatsächlich doppelblinden Studien stellt dies bei einer offenen Studie einen relevanten Qualitätsmangel dar. Auch die aus praktischen Gründen nicht angestrebte Verblindung der Patienten und Behandler senkt die methodische Qualität der Studie deutlich. Zwar wurde beschrieben, dass alle klinischen Messungen durch verblindete Rater durchgeführt wurden, allerdings wurde nicht dargestellt, wie die Raterverblindung tatsächlich aufrechterhalten wurde. Äußerungen der Patienten oder der pflegenden Personen zur Medikation waren vermutlich nicht immer zu vermeiden. Zudem ist nicht beschrieben, ob die Erfasser gegenüber den unerwünschten Ereignissen verblindet waren.

Aus der Beschreibung der Fallzahlplanung wurde nicht deutlich, ob die Studie eine angemessene statistische Teststärke aufwies. Sie war zudem nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie konzipiert. Hinsichtlich der Studienabbrüche ging zwar aus den Angaben in der Publikation hervor, wie viele Patienten die Studie abbrachen, allerdings lagen keine vollständigen Informationen zu den Gründen für die Studienabbrüche vor. Zur statistischen Analyse wurden die Unterschiede Endpunkt – Baseline in der LOCF-Analyse (ITT-LOCF genannt) nach Kontrolle von Alter und Baseline-MMSE, jedoch ohne Kontrolle der jeweiligen Baselinewerte der Skalen herangezogen.

5.2.4.2.2 Rivastigmin vs. Donepezil

Alle drei Studien sind als randomisiert bezeichnet, eine Studie (Bullock 2005) wurde als doppelblind, die beiden anderen als offen beschrieben (Fuschillo 2001, Wang 201). In der Studie Bullock 2005 erfolgte die Randomisierung adäquat; die verdeckte Gruppenzuordnung war ebenfalls gewährleistet. Auch bei Wang 2001 wurde die Randomisierung angemessen durchgeführt, zu einer Verdeckung der Gruppenzuordnung fehlten allerdings Informationen. In der Studie Fuschillo 2001 blieben beide Aspekte unklar. Auch bei diesen beiden offenen Studien stellt die Unklarheit bezüglich der verdeckten Zuteilung einen wesentlichen Qualitätsmangel dar. Darüber hinaus wurde jeweils nicht berichtet, ob die Erhebung der Endpunkte verblindet erfolgte. In der Studie von Bullock 2005 dagegen wurde dargestellt,

dass alle an der Studie beteiligten Personen über die Studiendauer hinweg gegenüber der jeweiligen Behandlungsgruppe verblindet waren.

Bei Bullock 2005 wurde eine angemessene Fallzahlplanung für die Entdeckung eines Unterschiedes vorgenommen; insgesamt wurden 998 Patienten randomisiert. In den Studien Fuschillo 2001 und Wang 2001 dagegen wurden keine Angaben zu einer Fallzahlplanung gemacht – die betrachtete Patientengruppe war mit 27 randomisierten Patienten insbesondere bei Fuschillo 2001 zu klein, um selbst moderate Unterschiede zwischen den Gruppen aufdecken zu können. Alle drei Studien waren nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert.

Sowohl die Anzahl der Studienabbrüche als auch die jeweiligen Gründe wurden bei Bullock 2005 und bei Wang 2001 dargestellt. In der Studie Fuschillo 2001 wurden hierzu keine Informationen gegeben.

Bei Bullock 2005 stellte die ITT-LOCF-Auswertung die primäre Analyse dar. Über die im Vergleich zu anderen Studien lange Studiendauer von zwei Jahren brach ein relativ großer Teil der Patienten die Studie ab (48 % in der Rivastigmin-Gruppe bzw. 37 % in der Donepezil-Gruppe). In der Studie Fuschillo 2001 blieb unklar, ob jeweils alle 27 Teilnehmer in alle Analysen eingegangen sind.

Relevante Dateninkonsistenzen waren in keiner Publikation vorhanden.

5.2.4.2.3 Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin

Zum direkten Vergleich von Rivastigmin, Donepezil und Galantamin liegt eine als randomisiert bezeichnete offene Studie von Cumbo 2005 vor. Zum Randomisierungsverfahren wurden in der Publikation keine näheren Angaben gemacht. Ebenso blieb unklar, ob die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Es wurde nicht berichtet, ob die Erhebung der Endpunkte verblindet erfolgte. Die Publikation enthielt keine expliziten Informationen darüber, ob eine Fallzahlplanung durchgeführt worden war. Auch diese Studie war offenbar nicht als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudie angelegt. Ebenfalls fehlen Angaben zu möglichen Studienabbrüchen. Es wurde jedoch berichtet, dass alle Patienten wie geplant an den Untersuchungen teilnahmen, was die Annahme zulässt, dass es keine Studienabbrüche gab und dass auch das ITT-Prinzip nicht verletzt wurde. Aufgrund der Unklarheit bezüglich der verdeckten Zuteilung und der nicht erfolgten Verblindung weist die Studie jedoch insgesamt grobe Mängel auf.

Tabelle 20: Studien- und Publikationsqualität Vergleichsstudien

Studie und Autor	Randomisierung/ Concealment adäquat	Verblindete Erhebung der Zielgrößen	Fallzahl- planung adäquat	Studienabbrecher genannt/ Abbruchgründe genannt	Relevante Abweichung vom ITT- Prinzip	Relevante Daten- inkonsistenz innerhalb der Publikation	Studien- und Publikationsqualität
Galantamin vs. Donepezil							
Wilcock 2003	ja/unklar	ja ^(a)	unklar	ja/nein	nein	nein	grobe Mängel
Rivastigmin vs. Donepezil							
Bullock 2005	unklar/ja	ja ^(b)	ja	ja/ja	(nein) ^(c)	nein	leichte Mängel
Fuschillo 2001	unklar/unklar	nein ^(d)	nein	unklar/unklar	unklar	ja ^(e)	grobe Mängel
Wang 2001	ja/unklar	nein ^(d)	nein	ja/ja	nein	nein	grobe Mängel
Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin							
Cumbo 2005	unklar/unklar	nein ^(d)	nein	unklar/unklar	nein	nein	grobe Mängel
<p>a: Lediglich die Erheber der Endpunkte waren in der Studie verblindet.</p> <p>b: Die Studie wird als doppelblind bezeichnet. Es wird beschrieben, dass das an der Studie beteiligte Personal während der ganzen Studienlaufzeit gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet war, jedoch wird nicht dargestellt, auf welche Art die Verblindung aufrechterhalten wurde.</p> <p>c: Auswertung erfolgte nach dem LOCF-Prinzip; allerdings gingen 5,4 % (Rivastigmin) bzw. 3,4 % der Patienten nicht in die Auswertung des Hauptzielkriteriums ein; problematisch ist darüber hinaus der relativ große und vor allem unterschiedlich große Anteil der Therapieabbrüche im Verlauf in den beiden Studiengruppen.</p> <p>d: offene Studie</p> <p>e: Berichtete Prävalenzen zu einzelnen unerwünschten Ereignissen sind nicht vereinbar mit der Zahl der Patienten.</p>							

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Donepezil

In den Studien zu Donepezil wurden zu einzelnen Zielkriterien, z. B. Aktivitäten des täglichen Lebens, oft verschiedene Skalen als Erhebungsinstrumente verwendet. Aufgrund fehlender Textangaben zu Mittelwerten und Streumaßen mussten Angaben zum Teil aus den Abbildungen entnommen werden, wodurch die Daten einer gewissen Unsicherheit unterliegen. Aus Abbildungen geschätzte Werte sind entsprechend gekennzeichnet.

5.3.1.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die alltagspraktischen Fähigkeiten als Zielgröße wurden in sechs Studien mittels verschiedener Erhebungsinstrumente erfasst (Burns 1999, Gauthier 2002, Homma 2000, Mohs 2001, Tariot 2001, Winblad 2001), bei Mohs 2001 erfolgte darüber hinaus eine andere Art der Operationalisierung (Zeit bis zum Erreichen einer definierten Verschlechterung).

Bei Burns 1999 ließen sich zu Studienende unter der 10 mg-Dosis, nicht aber der 5 mg-Dosis, leichte (statistisch signifikante) Effekte im Vergleich zu Placebo in der IDDD-Subskala „complex tasks“ (instrumentelle Aktivitäten) nachweisen, wohingegen die basalen Aktivitäten (Subskala „self care“) im Verlauf nicht beeinflusst wurden (dazu wurden in der Publikation ansonsten keine genaueren Angaben gemacht). Über Ergebnisse zur Gesamtskala (instrumentelle + basale Aktivitäten) wurde nichts berichtet. Aufgrund der selektiv anmutenden Darstellungsweise sind diese Ergebnisse nur sehr eingeschränkt interpretierbar.

In der Studie von Gauthier 2002 wurden sowohl die basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (PSMS-plus) als auch die instrumentellen Aktivitäten (IADL-plus) sowie eine kombinierte, von den beiden isolierten Maßen abhängige Skala eingesetzt (DAD). In dieser Studie hatte Donepezil einen statistisch signifikanten Effekt sowohl auf die instrumentellen Aktivitäten (IADL-plus) als auch (in etwas geringerem Ausmaß) auf die basalen Aktivitäten und das kombinierte Maß DAD.

Eine modifizierte Version der Crichton Scale (Caregiver-rated Modified Crichton Scale – CMCS), die verschiedene Aspekte der Aktivitäten des täglichen Lebens misst, wurde in der Studie Homma 2000 betrachtet. Es wurde eine signifikant geringere Verschlechterung in der Donepezil-Gruppe berichtet, gleichzeitig jedoch darauf hingewiesen, dass die psychometrische Güte dieser Skala bisher noch nicht untersucht worden ist.

Tabelle 21: Donepezil: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Burns 1999 (24 Wochen)	DON 5 mg	IDDD Gesamt- skala	(271) ^(b)	n.g.	n.g.	? ^(c)	n.g.
	DON 10 mg		(273) ^(b)	n.g.	n.g.	(↗) ^(d)	n.g.
	Placebo		(274) ^(b)	n.g.			
Gauthier 2002 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	DAD	92	0 ^(e) (13,4 ^(f))	- 9,25 (n.g.)	↗	<0,001
	Placebo		101	-9,25 ^(e) (14,3 ^(f))			
Homma 2000 (24 Wochen)	DON 5 mg	CMCS	103 ^(g)	1,03 (6,7)	-2,42	↗	0,010
	Placebo		99 ^(g)	3,45 (7,1)			
Tariot 2001 ^(h) (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	PSMS	(103) ^(b,h)	1	n.g.	? ^(c)	„n.s.“
	Placebo		(105) ^(b,h)	1			
Winblad 2001 (52 Wochen)	DON (5-) 10 mg	PDS	89 ⁽ⁱ⁾	-11 ^(e)	4 ^(f)	↗	„<0,05“
	Placebo		94 ⁽ⁱ⁾	-15 ^(e)			
<p>Erläuterung: DON = Donepezil, KI = Konfidenzintervall, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, N = Anzahl, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung, sofern nicht anders angegeben b: Zahl der randomisierten Patienten, da keine genauen Angaben zur Anzahl der Patienten in Auswertung vorliegen c: Da in der Publikation keine Angaben zum beobachteten Gruppenunterschied gemacht werden, bleibt die Richtung der Veränderung unklar. d: Da für die Subskala „complex tasks“ ein statistisch signifikanter Vorteil zu Placebo berichtet wird, ist die Richtung des Effektes für die Gesamtskala vermutlich entsprechend, letztlich aber mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. e: Werte aus Abbildung geschätzt f: eigene Berechnung g: Detaillierte Daten zur Auswertung liegen nur für die Per-Protokoll-Population vor; ITT-Analyse: p = 0,019. h: Dargestellte Patientenpopulation schließt auch Patienten mit schwerer AD ein (MMSE 5-26). i: Daten werden nur für die Observed Cases dargestellt; auch bei der LOCF-Auswertung ist das Ergebnis statistisch signifikant. Die Anzahl der Patienten in Auswertung wurde erschlossen aus den Angaben dazu, für wie viele Patienten Daten zu den Einzelitems der Skala vorlagen (89 bis 93 zu Donepezil, 94 bis 97 zu Placebo, ohne Berücksichtigung des Items zu „Safe Driving“).</p>							

Im Rahmen der Studie von Tariot 2001 fand sich kein statistisch signifikanter Effekt von Donepezil hinsichtlich einer Veränderung auf der Physical Self-Maintenance Scale (PSMS), einer stark an den basalen Fähigkeiten ausgerichteten Skala, zum Studienendpunkt. Genauere Daten wurden in der Studie nicht gegeben. Diese Auswertung bezog sich auf die gesamte Studienpopulation, die auch schwer beeinträchtigte Personen umfasste. Eine Subgruppenanalyse für die leicht und mittelschwer beeinträchtigten Patienten lag nicht vor.

Bei Winblad 2001 wurde berichtet, dass bei den mit Donepezil behandelten Patienten zu allen Messzeitpunkten eine geringere Verschlechterung als bei den Patienten in der Placebo-Gruppe bezüglich der mittels der PDS erfassten Aktivitäten beobachtet werden konnte. Diese Unterschiede waren zum Endpunkt (LOCF) statistisch signifikant, allerdings wurden keine näheren Angaben hierzu gemacht.

Bei Mohs 2001 wurde die Zeit bis zum Erreichen einer klinisch auffälligen funktionellen Verschlechterung betrachtet, die wiederum durch ein bestimmtes Ausmaß der Verschlechterung in den basalen oder den instrumentellen ADL (jeweils gemessen anhand des ADFACS) oder durch die Zunahme des CDR-Wertes um mindestens einen Punkt definiert war. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Endpunktes „funktionelle Verschlechterung“ betrug 357 Tage (untere Grenze 95 %-KI: 280 Tage) für die Verum-Gruppe und 208 Tage (obere Grenze 95 %-KI: 252 Tage) für die Placebo-Gruppe (statistisch signifikanter Unterschied mit $p = 0,005^b$). Dieses Ergebnis ist allerdings nur eingeschränkt interpretierbar, da in der Publikation die Zahl der Patienten unter Risiko nach Behandlungsbeginn nicht angegeben war.

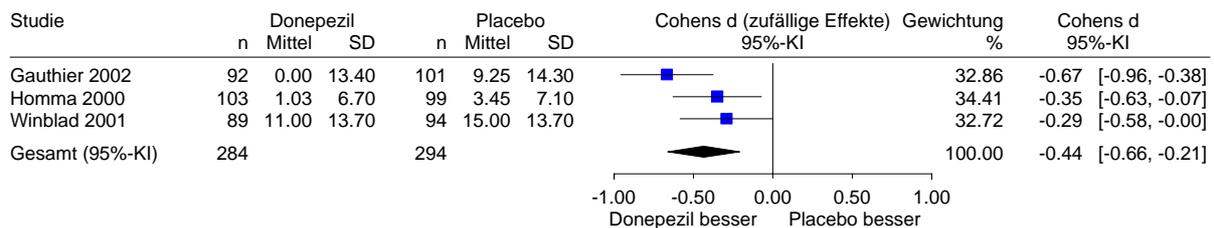
Darüber hinaus enthielt die Studie Mohs 2001 weitergehende Auswertungen hinsichtlich der Unterschiede im ADFACS zwischen Placebo- und Verum-Gruppe beim jeweils letzten Messzeitpunkt sowie Gruppenunterschiede in den Veränderungen über die Studienlaufzeit hinweg. Das Design der Studie lässt Ergebnisse außerhalb der (primären) Überlebenszeitanalyse allerdings nicht mehr sicher interpretieren, da entweder sukzessive Patienten für die entsprechenden Auswertungen verloren gingen („observed cases“ [OC]-Analyse) oder die Werte der Patienten zum Zeitpunkt des Erreichens des Endpunktes verwendet wurden, womit das Prinzip des „zufälligen Fehlens“ (missing at random) verletzt ist.

Die Unterschiedlichkeit in den verwendeten Erhebungsinstrumenten und teilweise divergente Operationalisierung sowie die zum größten Teil unzureichende Darstellung der Ergebnisse (siehe Tabelle 21) ließen eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse nur sehr eingeschränkt zu. In eine Meta-Analyse konnten nur drei der sechs Studien eingeschlossen

^b Dabei handelt es sich um den größeren von zwei angegebenen p-Werten (zu zwei unterschiedlichen statistischen Tests).

werden, für zwei dieser drei Studien lagen darüber hinaus lediglich dezidierte Daten aus OC-Analysen vor, mit einem Datenverlust für 25 % (Homma 2000) bzw. 36 % (Winblad 2001) der randomisierten Patienten. In den Publikationen zu beiden Studien fanden sich jedoch andererseits Aussagen, dass sich die Ergebnisse aus diesen OC-Analysen nicht wesentlich von denen einer LOCF-Analyse unterschieden, so dass sie orientierend für diese Meta-Analyse Verwendung fanden. Die Meta-Analyse zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Donepezil gegenüber Placebo (Abbildung 2; standardisierte Mittelwertsdifferenz: -0,44 [95 %-KI: -0,21 – -0,66], Modell mit zufälligen Effekten) bei moderater Heterogenität ($I^2 = 46,3$ %). Der ermittelte Unterschied von nahezu einer halben Standardabweichung muss als Überschätzung des Effekts angesehen werden, da zum einen das eindeutig negative Ergebnis der Studie von Tariot 2001 hier nicht miteinbezogen werden konnte und zum anderen der in der Studie von Gauthier 2002 beobachtete Unterschied von mehr als 9 Punkten auf der DAD-Skala im Vergleich zu den anderen Cholinesterasehemmern (siehe Abschnitte 5.3.2.1 und 5.3.3.1) ungewöhnlich groß ist. Somit kann in der Gesamtschau und vor dem Hintergrund der diesbezüglich mangelhaften Berichterstattung allenfalls von einem Hinweis auf eine günstige Beeinflussung der alltagspraktischen Fähigkeiten durch Donepezil bei nicht ausreichend sicher schätzbarer Effektstärke ausgegangen werden.

Donepezil - alltagspraktische Fähigkeiten
 Endpunkt: DAD, CMCS, PDS - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=3.72$, $df=2$ ($p=0.156$), $I^2=46.3\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.78 ($p=0.000$), $\tau^2=0.018$

Abbildung 2: Donepezil: Meta-Analyse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

5.3.1.2 Begleitende Psychopathologie

Drei größere Studien nutzten den NPI (Winblad 2001, Gauthier 2002) bzw. den NPI-NH (Neuropsychiatrisches Interview–Nursing Home, Studie von Tariot 2001) zur Beurteilung der Beeinflussung einer begleitenden Psychopathologie. Während Gauthier 2002 einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Donepezil beobachtete, unterschieden sich in den Studien von Winblad 2001 und Tariot 2001 die Gruppen nicht statistisch signifikant. Bei Winblad

2001 fand sich diesbezüglich nur eine cursorische Bemerkung, dass ab der 12. Studienwoche ein günstiger Effekt zugunsten Donepezil zu verzeichnen war; bei Tariot 2001 zeigte sich dagegen ein Effekt in umgekehrter Richtung (Tabelle 22). Die Analyse von Tariot 2001 bezieht sich allerdings auf die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten, die auch schwer beeinträchtigte Patienten einschloss (MMSE 5-26). Für die Subgruppe der Patienten mit leichter bis mittelschwerer Erkrankung wurde bzgl. des NPI-NH keine separate Auswertung berichtet.

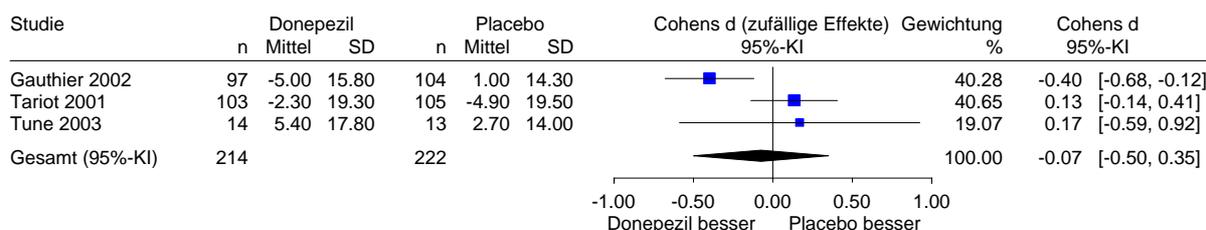
Tabelle 22: Donepezil: Ergebnisse zur begleitenden Psychopathologie

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Gauthier 2002 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	NPI	97	-5,0 (15,8 ^(b))	-5,9 (n.g.)	↗	0,002
	Placebo		104	1,0 (14,3 ^(b))			
Prasher 2002 ^(c) (24 Wochen)	DON 10 mg	NPI	27 ^(d)	-2,2 (n.g.)	+2,2 (n.g.)	↘	n.g. ^(e)
	Placebo			-4,4 (n.g.)			
Tariot 2001 ^(f) (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	NPI- NH	103 ^(g)	-2,3 (19,3 ^(b))	+2,6 (n.g.)	↘	„n.s.“
	Placebo		105 ^(g)	-4,9 (19,5 ^(b))			
Tune 2003 ^(c) (24 Wochen)	DON 10 mg	NPI	14	5,4 (17,8)	+2,8 (-9,9; 15,4)	↘	0,688
	Placebo		13	2,7 (14,0)			
Winblad 2001 (52 Wochen)	DON (5-) 10 mg	NPI	142 ^(g)	n.g.	n.g.	↗	„n.s.“
	Placebo		144 ^(g)	n.g.			
<p>Erläuterung: DON = Donepezil, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in der Auswertung, sofern nicht anders angegeben b: eigene Berechnungen c: unklar, ob berichtete Ergebnisse ITT-LOCF-Analyse darstellen d: Anzahl der Patienten in Auswertung aus Angaben zu Freiheitsgraden in der Publikation erschlossen, die Zuteilung zu den Gruppen ist jedoch unklar. e: In der Publikation wird lediglich ein p-Wert für den Unterschied über den gesamten Zeitraum angegeben. f: Daten gelten für die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten (MMSE 5-26), da keine Subgruppenanalyse für die leicht bis mittelschwer beeinträchtigten Patienten vorliegt. g: Zahl der randomisierten Patienten, da keine genauen Angaben zur Anzahl der Patienten in Auswertung vorliegen.</p>							

Auch in den beiden sehr kleinen Studien Prasher 2002 und Tune 2003 (jeweils ≤ 30 Patienten) wurde der NPI eingesetzt. Bei Prasher 2002 – hier nahmen ausschließlich Menschen mit Down-Syndrom teil – wurde unter Donepezil eine stärkere Verschlechterung beobachtet als unter Placebo ($p = 0,03$); dabei ist jedoch die Berechnungsgrundlage für den angegebenen p-Wert unklar. Bei Tune 2003 waren die Veränderungen im NPI in beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich, allerdings ebenfalls mit einem Trend zuungunsten von Donepezil.

Zusammenfassend geben die Studien keinen eindeutigen Hinweis auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der Psychopathologie durch Donepezil. Eine Meta-Analyse (Abbildung 3) bestätigt diese Einschätzung mit einer standardisierten Mittelwertsdifferenz (Cohen's d) von -0,07 zugunsten Donepezil (95 %-KI: -0,50 – 0,35). Auffällig ist eine stark ausgeprägte Heterogenität ($I^2 = 74,1 \%$), die durch den Unterschied in den Ergebnissen der Studien von Gauthier 2002 und Tariot 2001 hervorgerufen wird. Dieser Unterschied mag in dem besonderen Kollektiv der bei Tariot 2001 eingeschlossenen Patienten aus Pflegeheimen begründet sein; ansonsten fanden sich keine Unterschiede im Studiendesign oder den Patientencharakteristika, die diese Diskrepanz erklären könnten. Aufgrund der Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt. Bei Verwendung von festen Effekten zeigt sich ein etwas günstigerer Effekt zugunsten von Donepezil ohne statistische Signifikanz (Daten nicht dargestellt). In die Meta-Analyse konnte das Ergebnis der Studie von Prasher 2002 nicht aufgenommen werden, da für den relevanten Zeitpunkt 24 Wochen kein Variabilitätsmaß angegeben bzw. ein Variabilitätsmaß nicht eindeutig aus Abbildungen in der Publikation abschätzbar war.

Donepezil - begleitende Psychopathologie
 Endpunkt: NPI - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=7.71$, $df=2$ ($p=0.021$), $I^2=74.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.34 ($p=0.731$), $\tau^2=0.095$

Abbildung 3: Donepezil: Meta-Analyse zur begleitenden Psychopathologie

5.3.1.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

In sieben Studien (Burns 1999, Homma 2000, Krishnan 2003, Moraes 2006, Rogers 1998, Seltzer 2004, Tune 2003) wurde zur Untersuchung der Progression der kognitiven Defizite der ADAS-cog eingesetzt. Für drei Studien (Gauthier 2002, Tariot 2001, Winblad 2001) lagen Daten zum MMSE vor. Die Unterschiede zur Placebo-Gruppe in den ADAS-cog-Veränderungen zum jeweiligen Ausgangswert lagen am Studienendpunkt zwischen 1,5 (Donepezil 5 mg-Gruppe) und 3,1 Punkten (Donepezil 10 mg-Gruppe) zugunsten von Donepezil. Lediglich in der Studie Moraes 2006 war der beobachtete Effekt deutlich größer. Hier lagen auch zur Baseline die Werte in beiden Gruppen deutlich über denen in anderen Studien; darüber hinaus wurde die bereits zu Studienbeginn beobachtete Abweichung zwischen den Gruppen in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es bleibt letztendlich unklar, worauf dieser Unterschied im Vergleich zu den übrigen Studien zurückzuführen ist. Die Wirkungen auf den MMSE bewegten sich zwischen 1,0 (Donepezil [5-] 10 mg-Gruppe) und 2,1 Punkten (Donepezil 10 mg-Gruppe) Unterschied zu Placebo und waren damit kongruent zum ADAS-cog.

In der Studie Prasher 2002 zur Alzheimer Demenz bei Menschen mit Down-Syndrom wurde ausschließlich der SIB zur Erfassung der kognitiven Funktionen verwendet. Der Unterschied zugunsten von Donepezil war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$), was jedoch an der geringen Stichprobengröße liegen mag.

Bei der Studie Mohs 2001, die die Zeit bis zum Erreichen eines definierten Endpunktes als Hauptzielgröße betrachtete, wurde ebenfalls über Veränderungen der kognitiven Funktionsfähigkeit (MMSE) berichtet. Hier wurde dargestellt, dass zum Endpunkt der Studie die Donepezil-Gruppe signifikant bessere MMSE-Werte aufwies. Die Interpretierbarkeit dieses Ergebnisses ist jedoch aufgrund der Besonderheiten im Design (s. o.) stark eingeschränkt.

Zusammenfassend liegen konsistent positive Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der kognitiven Funktionen in den verwendeten Skalen vor. Eine Meta-Analyse (Abbildung 4) zeigt keine Heterogenität in den Effekten und eine moderate, statistisch signifikante, Effektstärke in der Größenordnung einer halben Standardabweichung (Cohen's $d = -0,51$; 95 %-KI: $-0,60 - -0,42$). Für den ADAS-cog entspricht dies etwa 2,5 bis 3 Scorepunkten. Die Studien Moraes 2006 und Prasher 2002 konnten nicht in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, da für den geschätzten Gruppenunterschied, gemessen an der Veränderung zwischen Baseline und Beobachtungsende, kein Variabilitätsmaß angegeben war und dieses sich aus den berichteten p-Werten auch nicht abschätzen ließ.

Tabelle 23: Donepezil: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunter- schied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effektes		
Burns 1999 (24 Wochen)	DON 5 mg	ADAS- cog	271 ^(b)	0,3 (4,9) ^(c)	-1,5 (n.g.)	↗	< 0,001
	DON 10 mg		273 ^(b)	-1,3 (5,0) ^(c)	-2,9 (n.g.)	↗	0,002
	Placebo	274 ^(b)	1,8 (5,0) ^(c)				
Gauthier 2002 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	sMMSE	91	1,5 (4,8) ^(c)	2,1 (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo		100	-0,5 (4,0) ^(c)			
Homma 2000 (24 Wochen)	DON 5 mg	ADAS- J-cog	126	-2,4 (5,1)	-2,5 (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo		113	0,1 (5,2)			
Krishnan 2003 (24 Wochen)	DON 10 mg	ADAS- cog	34	0,1 ^(c) (n.g.)	-3,1 ^(c) (n.g.)	↗	< 0,04
	Placebo		32	3,2 ^(c) (n.g.)			
Moraes 2006 (24 Wochen)	DON 10 mg	ADAS- cog	17	-7,4 ^(d) (n.g.)	-11,2 ^(d) (n.g.)	↗	<0,01 ^(e)
	Placebo		18	3,8 ^(d) (n.g.)			
Prasher 2002 ^(f) (24 Wochen)	DON 10 mg	SIB	27 ^(g)	-5,2 (n.g.)	10,8 (n.g.)	↗	n.g. ^(h)
	Placebo			-16,0 (n.g.)			
Rogers 1998 (24 Wochen)	DON 5 mg	ADAS- cog	152	-0,7 (6,3)	-2,5 (n.g.)	↗	< 0,001
	DON 10 mg		150	-1,1 (6,3)	-2,9 (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo		153	1,8 (6,1)			
Seltzer 2004 (24 Wochen)	DON 10 mg	ADAS- cog ¹³	91	-1,6 (3,3) ^(c)	-2,3 (n.g.)	↗	0,001
	Placebo		55	0,7 (3,2) ^(c)			
Tariot 2001 ⁽ⁱ⁾ (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	MMSE	76	0,0 (4,4) ^(c)	1,0 ^(c) (n.g.)	↗	„n.s.“
	Placebo		79	-1,0 (4,4) ^(c)			
Tune 2003 ^(f) (24 Wochen)	DON 10 mg	ADAS- cog	14	-3,7 (5,0)	-2,1 (-5,2; 1,0)	↗	0,186
	Placebo		13	-1,6 (2,1)			
Winblad 2001 (52 Wochen)	DON (5-) 10 mg	MMSE	135	-0,6 (4,1) ^(c)	1,6 ^(c) (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo		137	-2,2 (2,9) ^(c)			

(Fortsetzung)

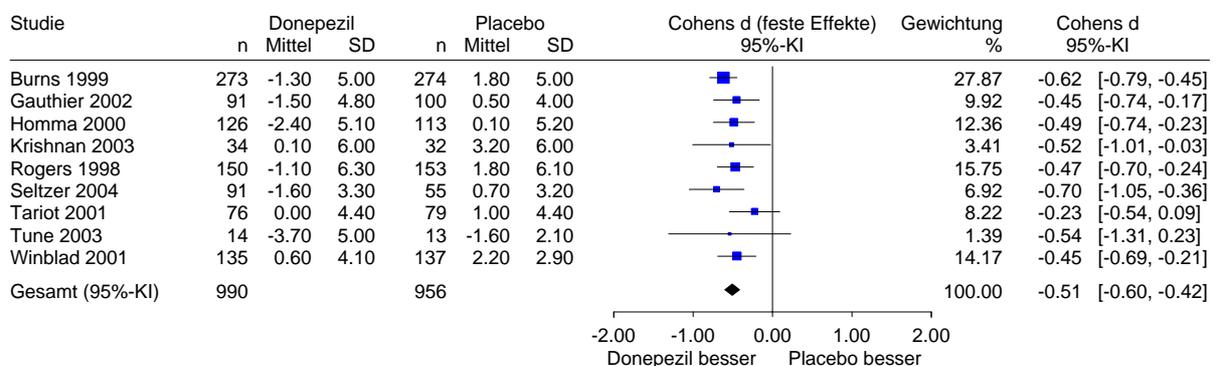
Tabelle 23 (Fortsetzung): Donepezil: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Erläuterung:
 DON = Donepezil, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung
 Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.

a: Zahl der Patienten in Auswertung, sofern nicht anders angegeben
 b: Da keine genauen Fallzahlen vorliegen, wird die ITT-Population angenommen.
 c: Werte aus Abbildung geschätzt, Standardabweichung jeweils eigene Berechnung
 d: eigene Berechnung
 e: p-Wert gilt für den Interaktionsfaktor Behandlung/Zeit in der zweifaktoriellen ANOVA
 f: unklar, ob berichtete Ergebnisse ITT-LOCF-Analyse darstellen
 g: Anzahl der Patienten in Auswertung aus Angaben zu Freiheitsgraden in der Publikation erschlossen, die Zuteilung zu den Gruppen ist jedoch unklar.
 h: In der Publikation wird lediglich ein p-Wert für den Unterschied über den gesamten Zeitraum zu mehreren Messzeitpunkten angegeben.
 i: Daten der Subgruppe MMSE 10-26; siehe auch Gesamtpopulation MMSE: 5-26 (n. sign.)

Eine getrennte Analyse der Studien nach der jeweiligen Dosierung (niedrige Dosis [5 mg], flexible Dosis [5-10 mg], hohe Dosis [10 mg]) zeigt, dass der beobachtete Effekt bei der höheren Dosierung größer ist (Cohen's d = -0,58; 95 %-KI: -0,70 – -0,46) als bei einer niedrigen oder flexiblen Dosierung (Abbildung 5 bis Abbildung 7).

Donepezil - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog, MMSE, SIB - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



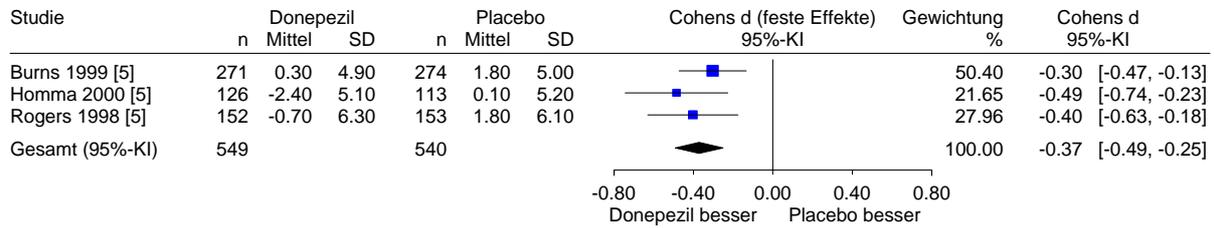
Heterogenität: Q=6.43, df=8 (p=0.600), I²=0%
 Gesamteffekt: Z Score=-10.99 (p=0.000)

Bemerkung:

Vorzeichen bei MMSE und SIB geändert, d. h. kleine Werte entsprechen positiven Effekten
 Krishnan 2003: Standardabweichungen aus p-Wert = 0,04 berechnet

Abbildung 4: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten

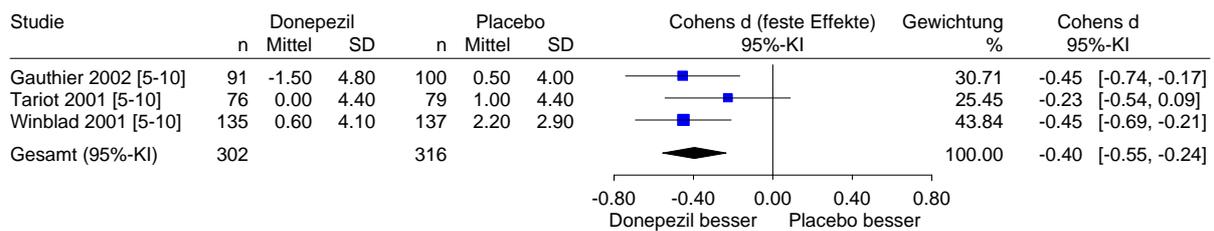
Donepezil - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog, MMSE, SIB - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.46$, $df=2$ ($p=0.482$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-6.06 ($p=0.000$)

Abbildung 5: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten – niedrige Dosis

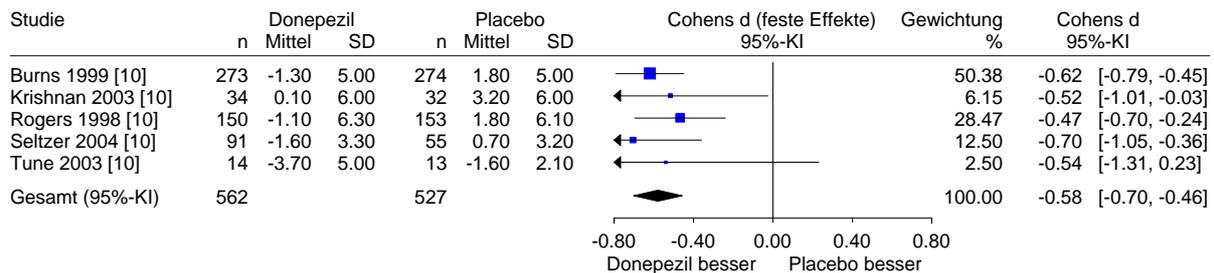
Donepezil - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog, MMSE, SIB - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.46$, $df=2$ ($p=0.483$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-4.86 ($p=0.000$)

Abbildung 6: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten – flexible Dosis

Donepezil - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog, MMSE, SIB - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.72$, $df=4$ ($p=0.788$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-9.32$ ($p=0.000$)

Abbildung 7: Donepezil: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten – hohe Dosis

5.3.1.4 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität der Patienten wurden in den Studien von Rogers 1998 und Burns 1999 eingesetzt. In beiden Studien wurde die QoL-Skala von Blau 1977 [103] verwendet, die allerdings für die Verwendung bei Demenzpatienten nicht validiert ist [104]. In der Studie von Rogers 1998 zeigte sich im Unterschied zur Placebo-Gruppe in beiden Donepezil-Gruppen (5 mg und 10 mg) ein Trend zur Verbesserung der Lebensqualität. Allerdings war der Unterschied zur Placebo-Gruppe nur für die 5 mg-Gruppe und nur in der Woche 24 statistisch signifikant ($p = 0,05$). In der LOCF-Auswertung zum Studienendpunkt ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Studie von Burns 1999 wurden keine Daten dargestellt, allerdings wurde auf fehlende statistisch signifikante Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den Gruppen mit 5 mg Donepezil, 10 mg Donepezil und Placebo bei hoher Antwortvariabilität hingewiesen.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen kein Nachweis für eine günstige Beeinflussung der krankheitsbezogenen Lebensqualität durch Donepezil ableiten.

5.3.1.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zu dem Zielkriterium „Notwendigkeit der vollstationären Pflege (Institutionalisierung)“ wurden in den eingeschlossenen Studien keine Daten berichtet.

5.3.1.6 Mortalität

Insgesamt war die Zahl der Todesfälle in den Studien gering und es zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen. Angaben hierzu finden sich in Tabelle 24.

Einen eindeutigen Hinweis auf einen schädlichen Effekt geben die berichteten Daten nicht.

5.3.1.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wurden im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Patienten mit 10 mg Dosierung in fünf von sechs Studien häufiger beobachtet (Odds Ratio 2,02 [95 %-KI: 1,44 – 2,84]; $p < 0,001$; $I^2 = 0$ %; Abbildung 10), bei Patienten mit flexibler Dosierung war dies in zwei von drei Studien der Fall (Odds Ratio 0,99 [95 %-KI: 0,46 – 2,12]; $p = 0,976$; $I^2 = 46$ %; Abbildung 9) und bei Patienten mit 5 mg-Dosierung in keiner Studie. Ähnlich verhält es sich mit dem Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wobei hier die gepoolten Schätzer etwas niedriger ausfallen und keine statistische Signifikanz auch im Hochdosisbereich mehr vorliegt (Tabelle 24 und Abbildung 11 bis Abbildung 13).

In drei Studien fanden sich keine detaillierten Angaben zu unerwünschten Ereignissen (Krishnan 2003, Moraes 2006 und Tune 2003), bei Prasher 2002 waren die Angaben inkonsistent, so dass sie nachfolgend nicht mit aufgeführt werden. Im Einklang mit dem Wirkprinzip der Acetylcholinesterasehemmer traten typische unerwünschte Wirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) ca. 3- bis 4-mal häufiger in den 10 mg-Verum-Gruppen als in der Placebo-Gruppe auf (Tabelle 25). In der 5 mg-Gruppe dagegen waren unerwünschte Ereignisse nur wenig häufiger als in der Placebo-Gruppe zu verzeichnen. Appetitlosigkeit wurde etwa 3-mal häufiger und Gewichtsverlust ca. doppelt so häufig in der 10 mg-Gruppe wie unter Placebo beobachtet. Weitere unerwünschte Ereignisse, die in den Verum-Gruppen häufiger auftraten, waren Schwindel, Kopfschmerzen und abdominelle Beschwerden.

Meta-Analysen bestätigen die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei den o. g. unerwünschten Ereignissen mit statistisch signifikanter Risikoerhöhung für die Gruppen mit 10 mg-Gabe (Abbildung 8 bis Abbildung 27). Lediglich für Durchfall ist das Risiko auch in den 5 mg-Gruppen statistisch signifikant erhöht. Die Ergebnisse zeigen keine auffällige Heterogenität.

Tabelle 24: Donepezil: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie (Dauer)	Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Studienabbruch N (%)	Todesfälle N	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Gesamte unerwünschte Ereignisse N (%)
Burns 1999 (24 Wochen)	DON 5 mg	271	60 (22)	1	19 (7)	24 (9)	213 (79)
	DON 10 mg	273	72 (26)	2	29 (11)	50 (18)	234 (86)
	Placebo	274	55 (20)	2	25 (9)	27 (10)	207 (76)
Gauthier 2002 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	102	19 ^(b) (19)	k.A.	14 ^(b) (14)	8 ^(b) (8)	84 (82)
	Placebo	105	12 ^(b) (11)	k.A.	13 ^(b) (12)	4 ^(b) (4)	84 (80)
Homma 2000 (24 Wochen)	DON 5 mg	136	gesamt: 39 (15)	k.A.	k.A.	2 (1)	54 (40)
	Placebo	131 ^(c)		k.A.	k.A.	6 (5)	33 (25)
Krishnan 2003 (24 Wochen)	DON 10 mg	34	6 (18)	k.A.	k.A.	0	32 ^(b) (94)
	Placebo	33	10 (30)	k.A.	k.A.	1 (3 ^(d))	28 ^(b) (85)
Mohs 2001 (54 Wochen)	DON 10 mg	214	60 (28)	3	29 ^(e) (12)	20 (9)	k.A.
	Placebo	217	56 (26)	4	23 ^(e) (9)	12 (6)	k.A.
Prasher 2002 (24 Wochen)	DON 10 mg	16	2 (13)	k.A.	Inkonsistenzen	k.A.	k.A.
	Placebo	15	2 (13)	k.A.	Inkonsistenzen	k.A.	k.A.
Rogers 1998 (24 Wochen)	DON 5 mg	154	23 ^(b) (15)	0	7 (5)	9 ^(b) (6)	k.A.
	DON 10 mg	157	50 ^(b) (32)	1	15 (10)	25 ^(b) (16)	k.A.
	Placebo	162	32 ^(b) (20)	1	9 (6)	11 ^(b) (7)	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 24 (Fortsetzung): Donepezil: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie (Dauer)	Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Studienabbruch N (%)	Todesfälle N	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Gesamte unerwünschte Ereignisse N (%)
Seltzer 2004 (24 Wochen)	DON 10 mg	96	26 (27)	k.A.	5 (5)	15 (16)	67 (70)
	Placebo	57	11 (19)	k.A.	3 (5)	5 (9)	37 (65)
Tariot 2001 ^(g) (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	103	19 (18)	3	10 ^(b) (10)	11 (11)	99 (96)
	Placebo	105	27 (26)	7	17 ^(b) (16)	19 (18)	102 (97)
Tune 2003 (24 Wochen)	DON 10 mg	14	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo	14	2 (14 ^(d))	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Winblad 2001 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	142	47 (33)	4	35 (25)	10 (7)	116 (82)
	Placebo	144	47 (33)	3	20 (14)	9 (6)	109 (76)
<p>Erläuterung: DON = Donepezil, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, Wo. = Woche</p> <p>a: Anzahl randomisierter Patienten b: aus Prozentzahl berechnet c: Bei der Safety-Analyse wurde ein Patient in der Placebo-Gruppe ausgeschlossen, der nach Randomisierung zu keiner Untersuchung mehr erschien. d: aus N berechnet e: einschließlich Todesfälle (wurden in der Publikation gesondert berichtet) f: In der Publikation werden inkonsistente Angaben zur Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gemacht; Donepezil-Gruppe: 0, 8 bzw. 12 Patienten, Placebo-Gruppe: 0, 3 bzw. 7 Patienten. g: Daten gelten für die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten (MMSE 5-26), da diese Angaben für die leicht bis mittelschwer beeinträchtigten Patienten nicht vollständig vorliegen.</p>							

Tabelle 25: Donepezil: unerwünschte Ereignisse

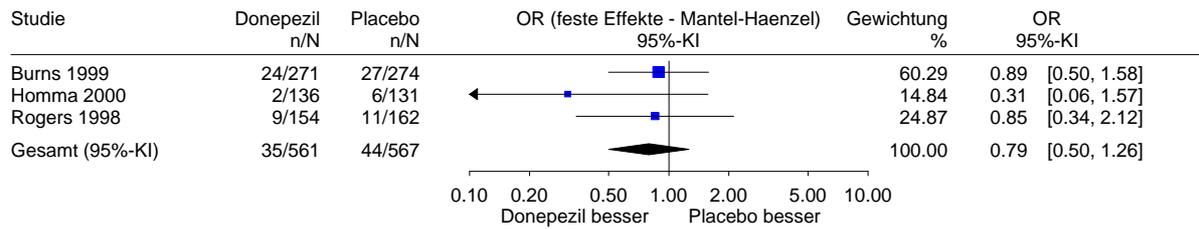
Studie (Dauer)	Auf- dosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein	
														Anteil (%) mit UE
Burns 1999 (24 Wochen)	DON 5 mg	5 mg	271	7	4	10	5	4	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	DON 10 mg	10 mg	273	24	16	16	9	8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		274	7	4	4	5	1	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Gauthier 2002 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	10 mg	102	8	7	13	8	k.A.	8	k.A.	11	7	k.A.	k.A.
	Placebo		105	4	3	6	4	k.A.	4	k.A.	4	8	k.A.	k.A.
Homma 2000 (24 Wochen)	DON 5 mg	5 mg	136	4	1	4	k.A.	1	k.A.	0 ^(c)	3	1	k.A.	k.A.
	Placebo		131 ^(b)	1	2	3	k.A.	2	k.A.	2 ^(c)	1	2	k.A.	k.A.
Mohs 2001 (54 Wochen)	DON 10 mg	5 mg	214	9	k.A.	17	k.A.	6	4	13	9	6 ^(d)	k.A.	k.A.
	Placebo		217	4	k.A.	5	k.A.	2	6	10	3	1 ^(d)	k.A.	k.A.
Rogers 1998 (24 Wochen)	DON 5 mg	5 mg	154	4	3	9	10	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	5	k.A.
	DON 10 mg	10 mg	157	17	10	17	8	7	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	8	k.A.
	Placebo		162	4	2	7	4	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	2	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 25 (Fortsetzung): Donepezil: unerwünschte Ereignisse

Studie (Dauer)	Auf- dosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Anteil (%) mit UE											
			Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein	
Seltzer 2004 (24 Wochen)	DON 10 mg	5 mg bis Wo. 6, dann 10 mg	96	10	k.A.	20	8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		57	4	k.A.	9	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Tariot 2001 ^(c) (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	5 mg	103	9	15	15	8	9	19	10	15	10	k.A.	k.A.
	Placebo		105	4	14	10	8	5	10	8	16	5	k.A.	k.A.
Winblad 2001 (52 Wochen)	DON (5-) 10 mg	5 mg	142	11	k.A.	7	6	k.A.	k.A.	k.A.	8	2	k.A.	k.A.
	Placebo		144	9	k.A.	7	4	k.A.	k.A.	k.A.	6	6	k.A.	k.A.
Erläuterungen: DON = Donepezil, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, UE = unerwünschte Ereignisse, Wo. = Woche														
a: Anzahl randomisierter Patienten														
b: Bei der Safety-Analyse wurde ein Patient in der Placebo-Gruppe ausgeschlossen, der nach Randomisierung zu keiner Untersuchung mehr erschien.														
c: „restlessness“														
d: „dyspepsia“														
e: Daten gelten für die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten (MMSE 5-26), da diese Angaben für die leicht bis mittelschwer beeinträchtigten Patienten nicht vollständig vorliegen.														

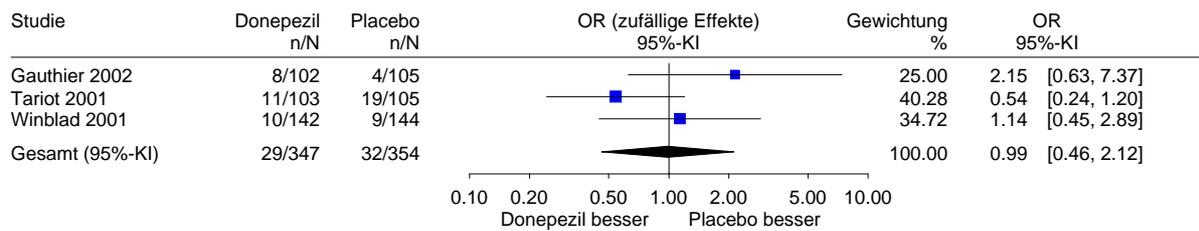
Donepezil - Abbruch wegen UEs
 Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



Heterogenität: $Q=1.46$, $df=2$ ($p=0.482$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.98 ($p=0.328$)

Abbildung 8: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – niedrige Dosis

Donepezil - Abbruch wegen UEs
 Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



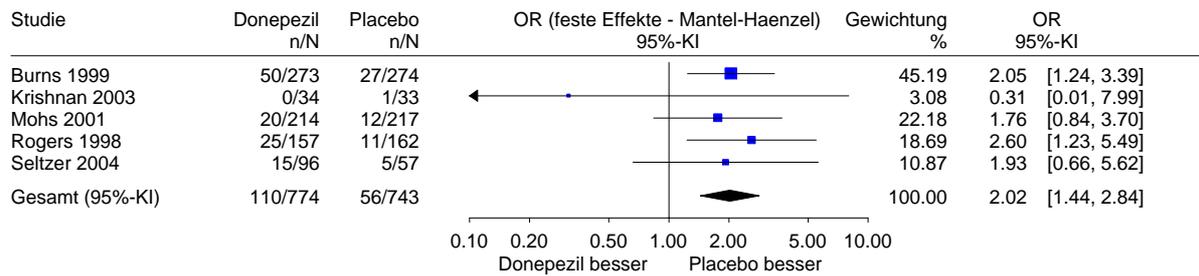
Heterogenität: $Q=3.71$, $df=2$ ($p=0.156$), $I^2=46.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.03 ($p=0.976$), $\tau^2=0.209$

Bemerkung:

Aufgrund der Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt. Ein Modell mit festen Effekten ergibt ähnliche Ergebnisse.

Abbildung 9: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – flexible Dosis

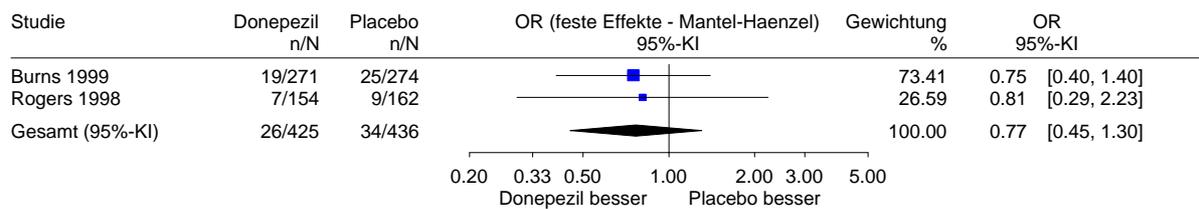
Donepezil - Abbruch wegen UEs
 Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



Heterogenität: $Q=1.85$, $df=4$ ($p=0.763$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=4.06 ($p=0.000$)

Abbildung 10: Donepezil: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse – hohe Dosis

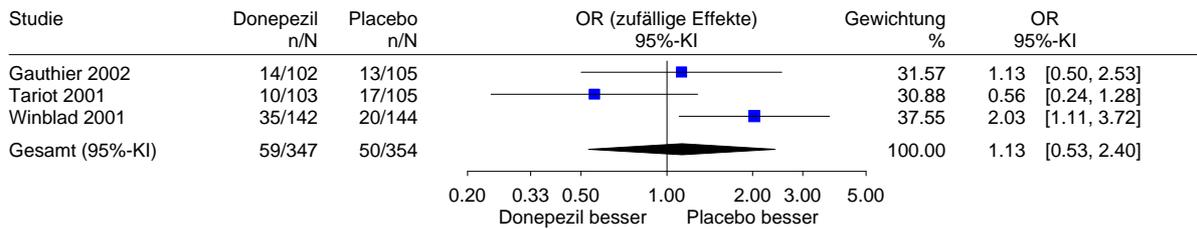
Donepezil - Schwerwiegende UEs
 Endpunkt: SUE erlitten (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit SUE



Heterogenität: $Q=0.02$, $df=1$ ($p=0.901$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-0.98 ($p=0.325$)

Abbildung 11: Donepezil: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen – niedrige Dosis

Donepezil - Schwerwiegende UEs
 Endpunkt: SUE erlitten (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit SUE



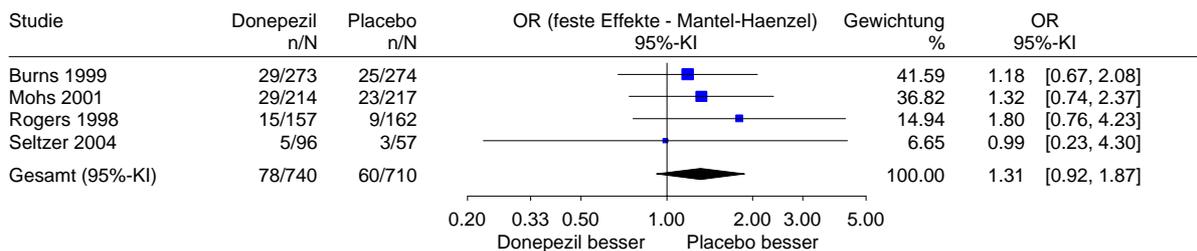
Heterogenität: $Q=6.12$, $df=2$ ($p=0.047$), $I^2=67.3\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.32 ($p=0.751$), $\tau^2=0.298$

Bemerkung:

Aufgrund der Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt. Ein Modell mit festen Effekten ergibt ähnliche Ergebnisse.

Abbildung 12: Donepezil: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen – flexible Dosis

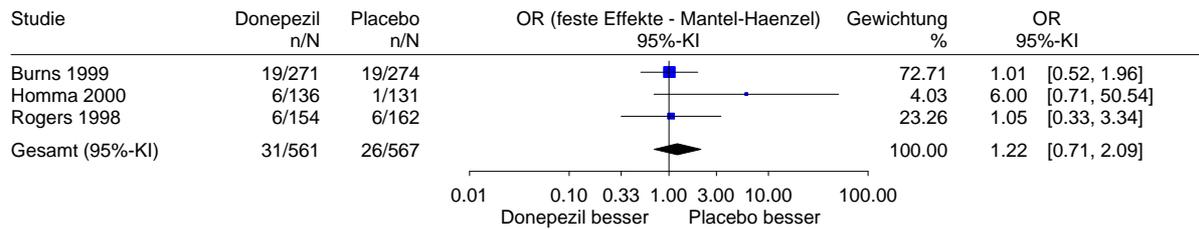
Donepezil - Schwerwiegende UEs
 Endpunkt: SUE erlitten (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit SUE



Heterogenität: $Q=0.79$, $df=3$ ($p=0.853$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.51 ($p=0.132$)

Abbildung 13: Donepezil: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen – hohe Dosis

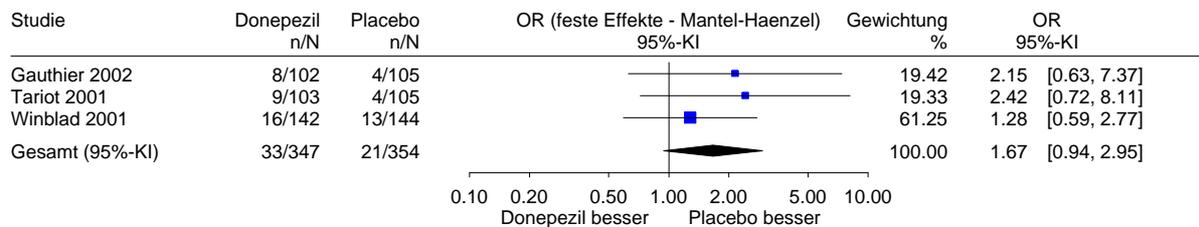
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=2.52$, $df=2$ ($p=0.284$), $I^2=20.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.73 ($p=0.463$)

Abbildung 14: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ – niedrige Dosis

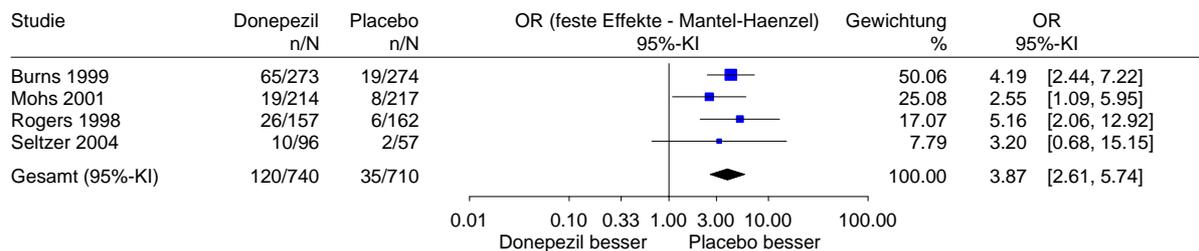
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0.98$, $df=2$ ($p=0.614$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.76 ($p=0.079$)

Abbildung 15: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ – flexible Dosis

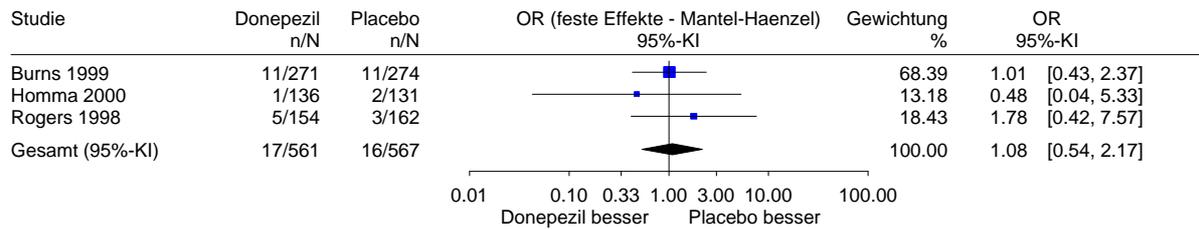
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.46$, $df=3$ ($p=0.693$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=6.72 ($p=0.000$)

Abbildung 16: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ – hohe Dosis

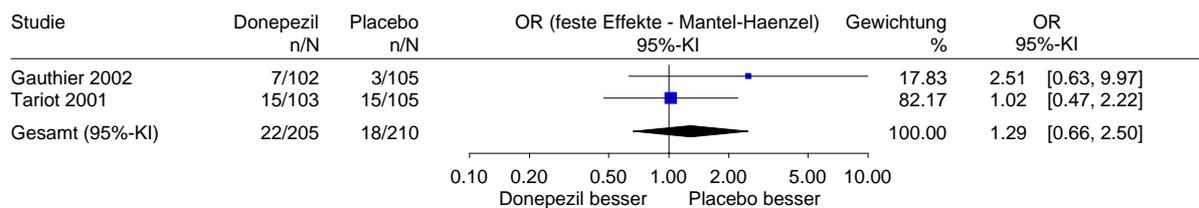
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Erbrechen
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0.92$, $df=2$ ($p=0.632$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.22 ($p=0.823$)

Abbildung 17: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ – niedrige Dosis

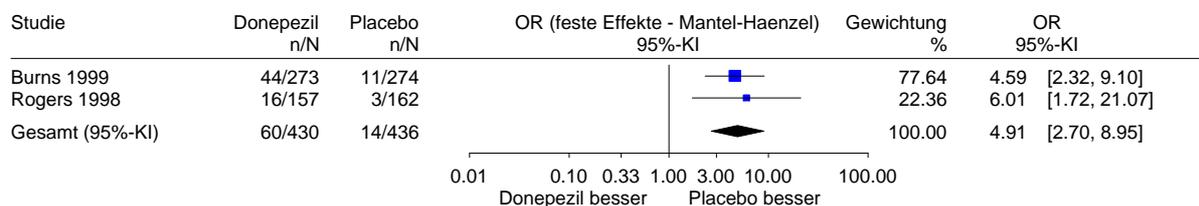
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Erbrechen
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.23$, $df=1$ ($p=0.267$), $I^2=18.9\%$
 Gesamteffekt: Z Score=0.74 ($p=0.456$)

Abbildung 18: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ – flexible Dosis

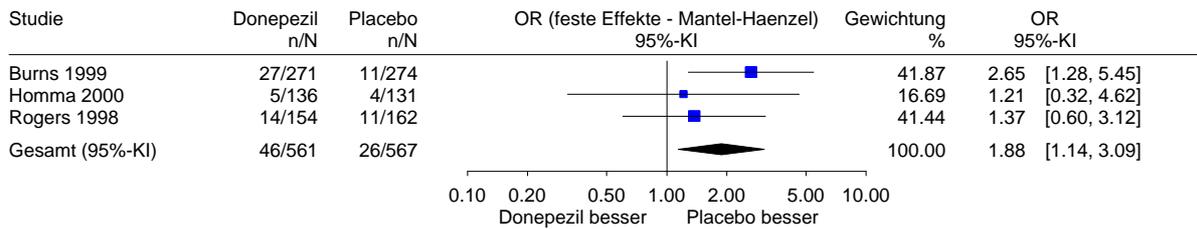
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Erbrechen
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0.14$, $df=1$ ($p=0.711$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=5.2 ($p=0.000$)

Abbildung 19: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ – hohe Dosis

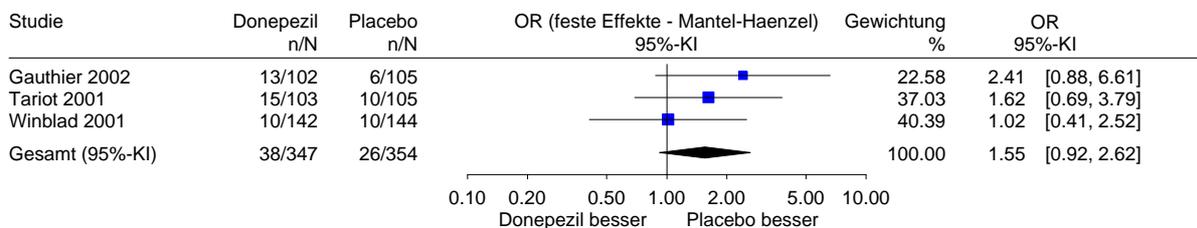
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Diarrhoe
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.83$, $df=2$ ($p=0.400$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=2.49 ($p=0.013$)

Abbildung 20: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ – niedrige Dosis

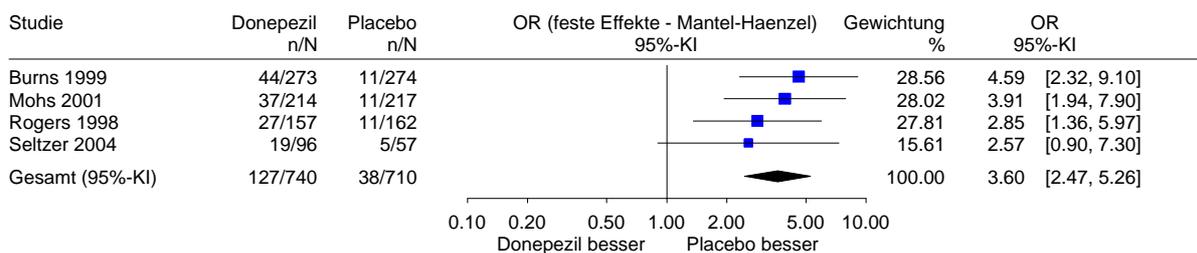
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Diarrhoe
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.58$, $df=2$ ($p=0.454$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.65 ($p=0.099$)

Abbildung 21: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ – flexible Dosis

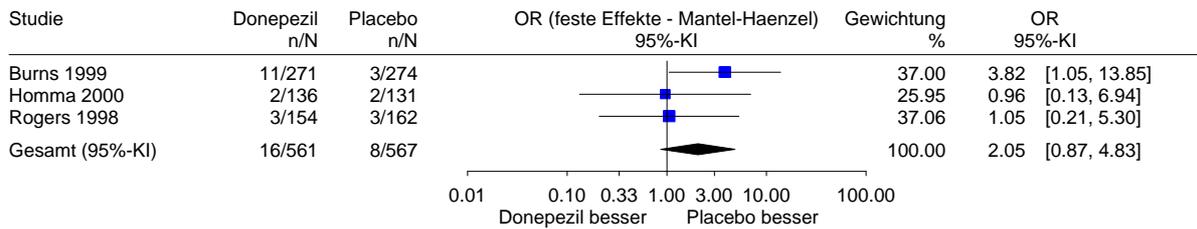
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Diarrhoe
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.33$, $df=3$ ($p=0.723$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=6.62 ($p=0.000$)

Abbildung 22: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ – hohe Dosis

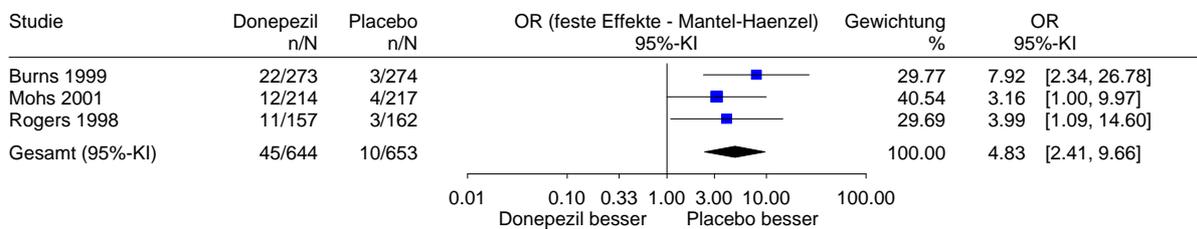
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Appetitlosigkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=2.12$, $df=2$ ($p=0.347$), $I^2=5.5\%$
 Gesamteffekt: Z Score=1.65 ($p=0.099$)

Abbildung 23: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“ – niedrige Dosis

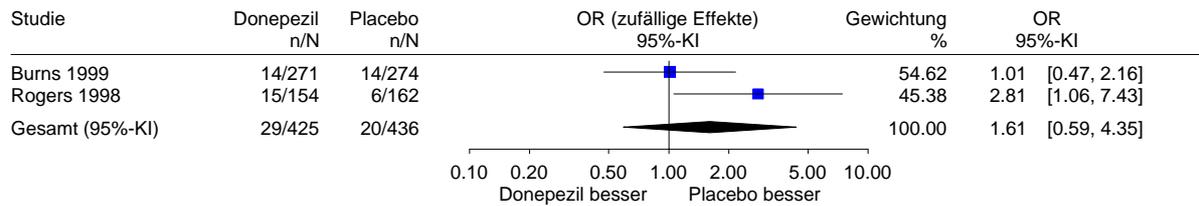
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Appetitlosigkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.24$, $df=2$ ($p=0.539$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=4.45 ($p=0.000$)

Abbildung 24: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“ – hohe Dosis

Donepezil - UEs
 Endpunkt: Schwindel
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



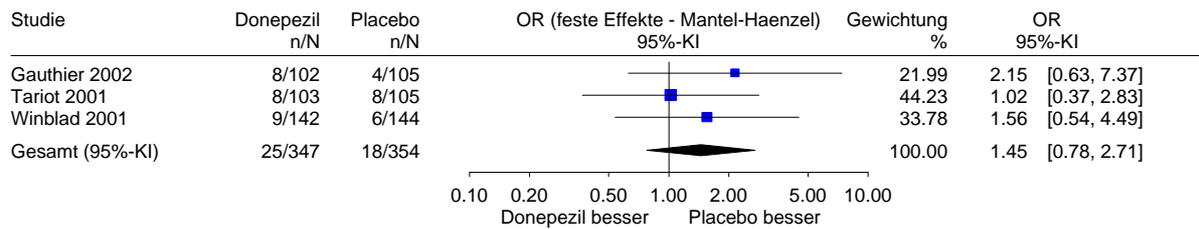
Heterogenität: $Q=2.62$, $df=1$ ($p=0.105$), $I^2=61.9\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 0.93 ($p=0.351$), $\tau^2=0.323$

Bemerkung:

Aufgrund der Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt. Ein Modell mit festen Effekten ergibt ähnliche Ergebnisse.

Abbildung 25: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ – niedrige Dosis

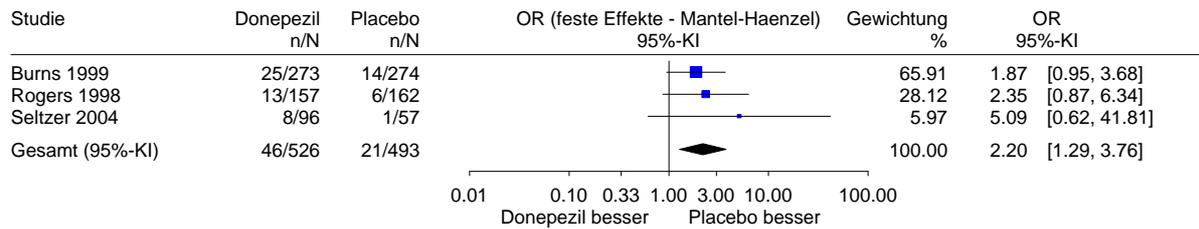
Donepezil - UEs
 Endpunkt: Schwindel
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0.86$, $df=2$ ($p=0.650$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 1.16 ($p=0.244$)

Abbildung 26: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ – flexible Dosis

Donepezil - UEs
 Endpunkt: Schwindel
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0.84$, $df=2$ ($p=0.656$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 2.88 ($p=0.004$)

Abbildung 27: Donepezil: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ – hohe Dosis

5.3.1.8 Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen

Bei Gauthier 2002 wurde in einer Zusatzpublikation zu dieser Studie [54] der durch die Betreuung der Patienten erzeugte Stress für die Angehörigen („caregiver stress“) als Zielkriterium erfasst und dafür als Erhebungsinstrument eine für die Alzheimer Demenz modifizierte Version der Caregiver Stress Scale (CSS) eingesetzt. Einschlusskriterium für Patienten in die Studie war, dass ein betreuender Angehöriger („caregiver“) für mindestens 24 Stunden in der Woche mit dem Erkrankten zusammen sein musste. Auswertungen lagen lediglich für die Gesamtgruppe der Patienten mit mittelschwerer und schwerer Demenz (MMSE 5-17) vor. Zum Studienendpunkt (ITT-LOCF) war in der Donepezil-Gruppe praktisch keine Veränderung im Gesamtscore zu verzeichnen, während es in der Placebo-Gruppe zu einem leichten (Stress-) Anstieg kam; der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch nicht signifikant. Ähnliches spiegelte sich in der Auswertung der 11 Subdomänen des Scores wider: In sechs kam es zu einer günstigen Beeinflussung durch Donepezil (davon in einer statistisch signifikant), in zwei war kein größerer Unterschied erkennbar und in drei war die Placebo-Gruppe besser (ohne statistische Signifikanz).

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen kein Nachweis für eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen durch Donepezil ableiten.

5.3.1.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Bei Gauthier 2002 bzw. der Zusatzpublikation [54] wurde auch die Betreuungszeit durch die pflegenden Angehörigen als Zielkriterium ermittelt. Hierzu gaben die Betreuer an, wie viele Minuten sie pro Tag bei den instrumentellen sowie den basalen Aktivitäten der Patienten (erfasst anhand des IADL-plus bzw. des PSMS-plus) assistierten. Auswertungen lagen wiederum nur für die Gesamtgruppe der Patienten mit mittelschwerer und schwerer Demenz (MMSE 5-17) vor. Die Pflegezeiten für die Hilfe bei den instrumentellen und basalen Aktivitäten waren in der Verum-Gruppe zum Ausgangszeitpunkt zwar deutlich länger als in der Placebo-Gruppe, allerdings wurde dies in der statistischen Analyse berücksichtigt. Zum Studienende (ITT-LOCF) betrug der Gruppenunterschied in der Veränderung der Pflegezeiten etwa 50 Minuten ($p = 0,004$), was ziemlich genau dem zu Beginn beobachteten Unterschied zwischen den Gruppen entsprach (49 Minuten).

Zur Studie von Winblad 2001 wurden ebenfalls Daten zum zeitlichen Pflegeaufwand publiziert [66]. Als Zielgröße wurde die Pflegezeit mit einer Skala, der „Resource Utilization in Dementia“ (RUD), erfasst. Nach 52 Wochen wurde zwar ein statistisch signifikanter Unterschied im Zeitbedarf zugunsten von Donepezil (Differenz ca. 60 Minuten, $p = 0,03$) beobachtet, allerdings beruht diese Analyse auf nur noch etwa 60 % der ursprünglich randomisierten Patienten, so dass das Ergebnis nicht mit ausreichender Sicherheit zu interpretieren ist.

Die Interpretation der dargestellten Ergebnisse wird über die oben dargestellten spezifischen Aspekte hinaus weiter eingeschränkt: Wenn sich Patienten im Krankenhaus befanden, wurde bei Winblad 2001 der zeitliche Bedarf für den Pflegeaufwand für den entsprechenden Zeitraum offenbar auf den Wert 0 gesetzt. Dieses Vorgehen erscheint nicht adäquat, da so ein unerwünschtes Ereignis (Notwendigkeit einer Hospitalisierung) die Schätzung des Pflegeaufwands in eine günstige Richtung beeinflusst. Es wurde nicht berichtet, wie oft und in welchem Umfang ein solches Vorgehen erforderlich war. Bei Gauthier 2002 wurde das zugrunde liegende Problem gar nicht erst dargestellt.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen kein sicherer Hinweis auf eine günstige Beeinflussung des Betreuungsaufwandes durch Donepezil ableiten.

5.3.1.10 Ergänzende Informationen: klinisches Krankheitsstadium

Der klinische Gesamteindruck wurde in vier Studien unter Verwendung des CIBIC-plus bzw. des J-CGIC (Japanese-Clinical Global Impression of Change) ermittelt und war dort jeweils primäres Zielkriterium (Burns 1999, Gauthier 2002, Homma 2000 und Rogers 1998; Tabelle 26). Der Unterschied im Anteil der als unverändert bzw. gebessert beurteilten Patienten

zwischen den Verum- und den Placebo-Gruppen betrug zwischen absolut 8 % (Donepezil 5 mg, Burns 1999) und 24 % (Donepezil 5 mg, Homma 2000) bzw. 23 % (Donepezil 10 mg, Gauthier 2002) zugunsten Donepezil. Die Studie von Rogers 1998 gab nur Veränderungen bezüglich der Anzahl der verbesserten Patienten (nicht unverändert und gebessert) an.

Bei Winblad 2001 wurde die Gottfries-Bråne-Steen-Skala (GBS) zur Einschätzung des Gesamteindrucks verwendet und stellte hier ebenfalls das primäre Zielkriterium dar. Während sich die mittlere Veränderung auf der Skala bei den beobachteten Patienten zwischen den Gruppen in den Wochen 24, 36 und 52 statistisch signifikant zugunsten der Donepezil-Gruppe unterschied ($p < 0,05$), war der Unterschied in der ITT-LOCF-Analyse zum Endpunkt nicht mehr statistisch signifikant ($p = 0,054$). Weiterhin wurde der Anteil von Patienten mit einer Verbesserung des Gesamteindrucks zu den Zeitpunkten 12, 24 und 52 Wochen berichtet. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug zwischen absolut 6 % (24 Wochen) und 10 % (52 Wochen).

In den Studien Seltzer 2004 und Tariot 2001 wurde ebenfalls nicht der CIBIC eingesetzt, sondern der CDR als globales Maß verwendet. In der Studie Seltzer 2004, die ausschließlich leicht beeinträchtigte Patienten (MMSE 21-26) einschloss, wurde lediglich berichtet, dass es hinsichtlich des CDR-SB keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab. Bei Tariot 2001 dagegen zeigte sich in der ITT-LOCF-Analyse nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) im CDR-SB (Nursing Home Version) sowohl für die betrachtete Gesamtpopulation als auch für die Subgruppe der Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz (MMSE 10-26).

Mohs 2001 berichtete, dass die Donepezil-Gruppe zu mehreren Zeitpunkten, jedoch nicht zum Studienende, statistisch signifikant bessere Werte im CDR-SB aufwies. Das Design der Studie lässt Ergebnisse außerhalb der (primären) Überlebenszeitanalyse allerdings nicht mehr sicher interpretieren (siehe Abschnitt 5.2.2.1).

Zusammenfassend zeigt sich, dass Donepezil den klinischen Gesamteindruck im Vergleich zu Placebo verbessert. Eine Meta-Analyse erscheint aufgrund der nicht einheitlichen Instrumente und teilweise unterschiedlichen Operationalisierungen nicht sinnvoll. Einschränkend muss eine mögliche Beeinflussung dieses klinischen Ratings durch eine unzureichende Verblindung im Rahmen von medikamenteninduzierten Nebenwirkungen angemerkt werden (s. Abschnitt 5.2.2.2). Darüber hinaus ist die Validität dieses Surrogats im Hinblick auf die Patientenrelevanz unklar (vgl. Abschnitt 4.5).

Tabelle 26: Donepezil: Ergebnisse zum klinischen Gesamteindruck

Studie (Dauer)	End punkt	N ^(a)	Anteil (%) mit Score ≤ 4 ^(b)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Burns 1999 (24 Wochen)	DON 5 mg	CIBIC- plus	271 ^(c)	57	8% (n.g.)	↗	0,007 ^(d)
	DON 10 mg		273 ^(c)	63	14% (n.g.)	↗	< 0,001 ^(d)
	Placebo		274 ^(c)	49			
Gauthier 2002 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	CIBIC- plus	98	70	23% (n.g.)	↗	< 0,001 ^(d)
	Placebo		105	47			
Homma 2000 (24 Wochen)	DON 5 mg	J-CGIC	133	81	24% (n.g.)	↗	< 0,001 ^(d)
	Placebo		128	57			
Rogers 1998 (24 Wochen)	DON 5 mg	CIBIC- plus	149	26 ^(e)	15% (n.g.)	↗	0,005 ^(d)
	DON 10 mg		149	25 ^(e)	14% (n.g.)	↗	< 0,001 ^(d)
	Placebo		152	11 ^(e)			
Mittlere Differenz zu Baseline (SD)							
Seltzer 2004 (24 Wochen)	DON 10 mg	CDR- SB	96 ^(c)	n.g.	n.g. (n.g.)		„n.s.“
	Placebo		57 ^(c)	n.g.			
Tariot 2001 (24 Wochen)	DON (5-) 10 mg	CDR- SB	76	-0,2 (2,8) ^(f)	-1,0 ^(f) (n.g.)	↗	< 0,05
	Placebo		79	0,8 (2,6) ^(f)			
Winblad 2001 (52 Wochen)	DON (5-) 10 mg	GBS	138	8 (18) ^(f)	-4 ^(f) (n.g.)	↗	0,054
	Placebo		144	12 (18) ^(f)			
<p>Erläuterung: DON = Donepezil, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben b: Stabilität oder Verbesserung c: Anzahl randomisierter Patienten, Anzahl ausgewerteter Patienten in Publikation nicht genannt d: p-Werte beruhen nicht auf einer Auswertung der dichotomisierten Daten. e: Kriterium CIBIC ≤ 3 (nur Verbesserung) f: Werte aus Abbildung geschätzt</p>							

5.3.2 Galantamin

5.3.2.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

In allen sechs Studien zu Galantamin im Vergleich gegen Placebo waren die Aktivitäten des täglichen Lebens sekundäre Zielkriterien (Tabelle 27). In vier Studien war die Veränderung des erreichten Wertes auf der Disability Assessment for Dementia Scale (DAD) das betrachtete Ergebnismaß (Erkinjuntti 2002, Raskind 2000, Rockwood 2006, Wilcock 2000). In zwei Studien (Brodaty 2005, Tariot 2000) kam die AD Cooperative Study Activities of Daily Living-Scale (ADCS-ADL) [105] zur Anwendung. Bei Erkinjuntti 2002 zeigte sich laut bislang unveröffentlichten Daten der Firma Janssen-Cilag auf der DAD-Skala nach 6 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil von Galantamin 24 mg gegenüber Placebo in der Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz und zerebrovaskulärer Erkrankung (AD-CVD-Subgruppe). Zur Studie Raskind 2000 lagen – wie auch zu Erkinjuntti 2002 – zusätzlich zur Publikation Daten des Herstellers Janssen-Cilag vor. Zwischen den Patienten der Placebo-Gruppe und der 24 mg Galantamin-Gruppe ergaben sich zum Studienende keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung des DAD-Wertes. Auch bei Rockwood 2006 wurde berichtet, dass sich die betrachteten Gruppen (Placebo vs. 16–24 mg Galantamin) nach 4 Monaten im primären Auswertungsverfahren (ANOVA) nicht statistisch signifikant unterschieden ($p = 0,13$). In einer Mixed-Effects-Analyse, bei der die Differenzen im Schweregrad der Demenz zwischen den Gruppen zu Studienbeginn berücksichtigt wurden, lag der p-Wert an der Schwelle zur statistischen Signifikanz ($p = 0,051$). In der Studie Wilcock 2000 ergab sich zwischen der 24 mg Galantamin-Gruppe und der Placebo-Gruppe ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Auf der ADCS-ADL-Skala war bei Brodaty 2005 die Behandlung sowohl mit der retardierten (prolonged release) als auch mit der nichtretardierten Form von Galantamin (16–24 mg) in der LOCF-Analyse der Behandlung mit Placebo überlegen. In der Studie von Tariot 2000 waren die Ergebnisse hinsichtlich der ADCS-ADL in der 16 mg- und der 24 mg-Gruppe statistisch signifikant besser als in der Placebo-Gruppe, wobei die 16 mg-Gruppe eine etwas höhere Differenz zu Placebo aufwies. In der 8 mg-Gruppe zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt.

In der Studie Rockwood 2006 stellte der Grad der Erreichung von Behandlungszielen das primäre Ergebniskriterium dar. Hierzu wurden zum einen von Behandlern, zum anderen von den Patienten oder Angehörigen anhand der Goal Attainment Scale (GAS) Ziele in den Bereichen Kognition, Funktion, Verhalten, Freizeit und soziale Aktivitäten definiert und später die Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn beurteilt. Damit stellt die GAS ein

individualisiertes Ergebnismaß dar, das – je nachdem, welche Ziele definiert werden –, unterschiedliche Lebensbereiche abdeckt.^c In der Studie setzten sowohl die Patienten/Angehörigen als auch die Behandler die meisten Ziele im Bereich Kognition und Funktion (67 % bzw. 60 %) und die wenigsten in den Bereichen Freizeit und soziale Aktivitäten (14 % bzw. 19 %). In der ITT-Analyse ergab sich nach vier Monaten für die Galantamin-Gruppe sowohl nach der Beurteilung der Patienten/Angehörigen als auch der der Behandler ein erhöhter GAS-Wert, was einer Verbesserung in den gesetzten Zielen im Vergleich zum Studienbeginn entspricht. Dabei lagen die GAS-Werte in der Galantamin-Gruppe für die von den Behandlern aufgestellten und beurteilten Ziele statistisch signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Cohen's d = 0,451; p = 0,02), nicht jedoch für die von den Patienten bzw. Angehörigen beurteilten Ziele (Cohen's d = 0,20; p = 0,27). Als mögliche Erklärung hierfür wird diskutiert, dass insbesondere hinsichtlich der Beurteilung der Zielerreichung durch die Patienten/Angehörigen sich auch die Placebo-Gruppe in diesem Zeitraum verbesserte. Auch bei Berücksichtigung der Unterschiede im Schweregrad der Demenz zu Studienbeginn zwischen den Gruppen ergab sich hinsichtlich der Patienten/Angehörigen-Ziele kein statistisch signifikanter Unterschied.

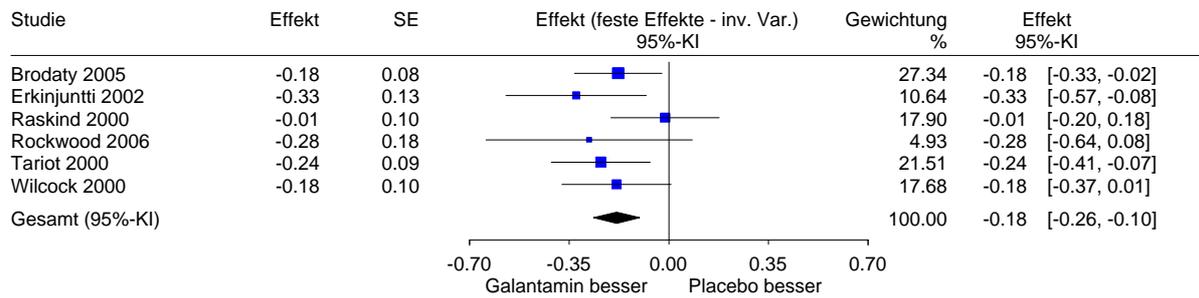
Zusammenfassend liefern die Studien überwiegend, jedoch nicht durchgehend, Hinweise darauf, dass Galantamin die Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zu Placebo verringern kann. Die Meta-Analyse aller Studien mit (16–)24 mg Galantamin als nicht retardierte Form (Abbildung 28) bestätigt die nur geringe Heterogenität in den Ergebnissen ($I^2 = 0,5 \%$) und zeigt einen kleinen, wenn auch statistisch signifikanten gepoolten Effekt in der Größenordnung von einem Fünftel Standardabweichung (Cohen's d = -0,18; 95 %-KI: -0,26 – -0,10). Dies entspricht auf der DAD-Skala etwa 3 Scorepunkten.

^c Da sich die Goal Attainment Scale von den anderen, psychometrischen Verfahren zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens deutlich unterscheidet, werden hier für die Studie Rockwood 2006 sowohl die Ergebnisse aus dem DAD als auch aus der GAS dargestellt.

Tabelle 27: Galantamin: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Brodaty 2005 (6 Monate)	GAL-PRC 16- 24 mg	ADCS -ADL	(320) ^(b)	0,0 (8,6) ^(c)	2,7 (1,1; 3,9)	↗	< 0,001
	GAL 16-24 mg		(327) ^(b)	-1,0 (9,0) ^(c,d)	1,7 (0,2; 3,0)	↗	0,018
	Placebo		(324) ^(b)	-2,7 (10,1) ^(c)			
Erkinjuntti 2002 ^(e,f) (6 Monate)	GAL 24 mg	DAD	172	-1,0 (15,8) ^(c)	5,5 (n.g.)	↗	< 0,01
	Placebo		93	-6,0 (14,5) ^(c)			
Raskind 2000 ^(f) (6 Monate)	GAL 24 mg	DAD	(212) ^(b)	-2,7 (14,9) ^(c)	0,2 (n.g.)	↗	„n.s.“
	Placebo		(213) ^(b)	-2,9 (15,8) ^(c)			
Rockwood 2006 (4 Monate)	GAL 16-24 mg	DAD	(64) ^(b)	n.g.	Cohen's d=0,28 (n.g.)	↗	0,13 ^(g)
	Placebo		(66) ^(b)	n.g.			
Tariot 2000 (5 Monate)	GAL 8 mg	ADCS -ADL	129	-3,2 (9,1) ^(c)	0,6 (n.g.)	↗	„n.s.“
	GAL 16 mg		255	-0,7 (8,0) ^(c)	3,1 (n.g.)	↗	< 0,001
	GAL 24 mg		253	-1,5 (9,5) ^(c)	2,3 (n.g.)	↗	< 0,01
	Placebo		262	-3,8 (9,7) ^(c)			
Wilcock 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	DAD	212	-3,2 (14,9) ^(c)	2,8 (-0,6; 6,1)	↗	0,1
	Placebo		210	-6,0 (15,7) ^(c)			
<p>Erläuterung: GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Anzahl ausgewerteter Patienten, sofern nicht anders angegeben b: Anzahl randomisierter Patienten, Anzahl ausgewerteter Patienten in Publikation nicht genannt c: eigene Berechnung d: Dateninkonsistenz bezüglich SD bzw. SE, in Tabelle 2 angegebener Wert von SE = 0,05 deckt sich nicht mit Wert in der Abbildung und müsste mit hoher Wahrscheinlichkeit SE = 0,5 lauten e: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung f: Angaben direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH g: In einer zusätzlichen Analyse, bei der die Unterschiede im Demenzschweregrad sowie die Abbrecher berücksichtigt wurden, lag der p-Wert bei p = 0,051.</p>							

Galantamin - Aktivitäten des täglichen Lebens
 Endpunkt: ADCS-ADL, DAD - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=5.03$, $df=5$ ($p=0.413$), $I^2=0.5\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-4.46 ($p=0.000$)

Bemerkung:

Rockwood 2006: SE aus p-Wert = 0,13 berechnet

Vorzeichen der Scores geändert, d. h. negative Werte entsprechen positiven Effekten

Darstellung des Gruppenunterschieds inklusive SE, da gruppeninterne Daten für Rockwood nicht publiziert

Abbildung 28: Galantamin: Meta-Analyse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

5.3.2.2 Begleitende Psychopathologie

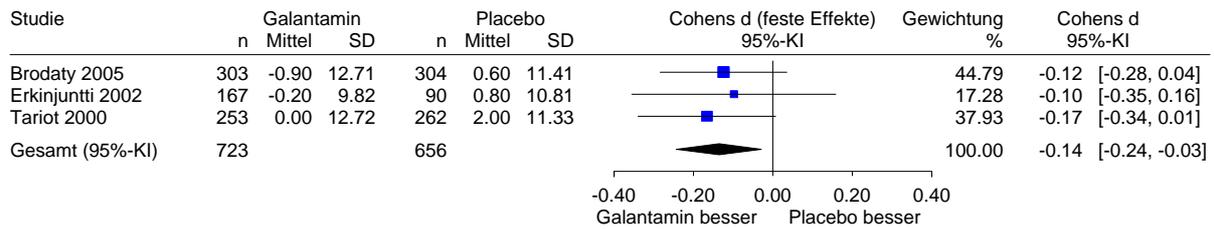
In drei von sechs Studien zu Galantamin wurde die begleitende Psychopathologie mittels des Neuropsychiatric Inventory (NPI) als Ergebnisparameter erhoben (Brodaty 2005, Erkinjuntti 2002, Tariot 2000). Die Durchschnittswerte der Baselinedaten zum NPI in den drei Studien lagen in dem engen Bereich von 10 bis 13 Punkten bei hoher Variabilität zwischen den einzelnen Patienten (Tabelle 11). Bei Brodaty 2005 zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für Galantamin, ebenso wenig in der Subgruppe mit AD-CVD-Patienten der Studie von Erkinjuntti 2002. Tariot 2000 berichtete hingegen über statistisch signifikante Effekte zugunsten der Galantamin 16- und 24 mg-Gruppe, nicht aber in der 8 mg-Gruppe (Tabelle 28).

Zusammenfassend ergeben sich damit Hinweise auf einen Effekt von Galantamin bezüglich der Beeinflussung der neuropsychiatrischen Symptomatik. Die Meta-Analyse (Abbildung 29) bestätigt dies und zeigt einen nur geringfügigen, wenn auch statistisch signifikanten, gepoolten Effekt in der Größenordnung von einem Siebtel Standardabweichung (Cohen's $d = -0,14$; 95 %-KI: -0,24 – -0,03). Dies entspricht auf die NPI-Skala umgerechnet etwa 1 bis 2 Scorepunkten.

Tabelle 28: Galantamin: Ergebnisse zur begleitenden Psychopathologie

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Brodaty 2005 (6 Monate)	GAL-PRC 16- 24 mg	NPI	299 ^(b)	0,6 ^(c) (11,4 ^(d))	0 ^(d) (-1,9; 1,8)	↔	0,941
	GAL 16-24 mg		303 ^(b)	-0,9 (12,7 ^(d))	-1,5 ^(d) (-3,4; 0,2)	↗	0,102
	Placebo		304 ^(b)	0,6 (11,4 ^(d))			
Erkinjuntti 2002 ^(b,e) (6 Monate)	GAL 24 mg	NPI	167	-0,2 (9,8 ^(d))	-1,0 (n.g.)	↗	„n.s.“
	Placebo		90	0,8 (10,8 ^(d))			
Tariot 2000 (5 Monate)	GAL 8 mg	NPI	129	2,3 (11,4) ^(f)	0,3 ^(d) (n.g.)	↘	„n.s.“
	GAL 16 mg		255	-0,1 (11,4) ^(f)	-2,1 ^(d) (n.g.)	↗	< 0,05
	GAL 24 mg		253	0,0 (11,1) ^(f)	-2,0 ^(d) (n.g.)	↗	< 0,05
	Placebo		262	2,0 (11,0) ^(f)			
<p>Erläuterung: GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Angaben direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH c: In der Originalpublikation war hier ein Vorzeichen vertauscht. d: eigene Berechnung e: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung f: Angaben aus Cummings et al. 2004 [73]</p>							

Galantamin - begleitende Psychopathologie
 Endpunkt: NPI - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.22$, $df=2$ ($p=0.895$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-2.49 ($p=0.013$)

Abbildung 29: Galantamin: Meta-Analyse zur begleitenden Psychopathologie

5.3.2.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

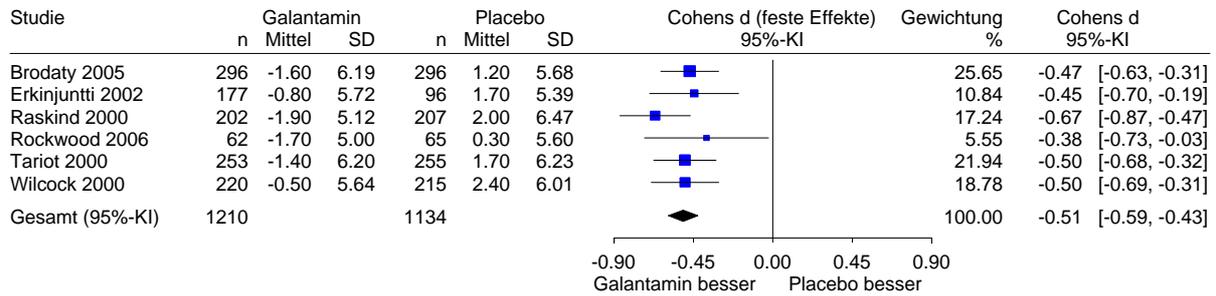
In allen sechs Studien wurde die Wirksamkeit von Galantamin bezüglich der kognitiven Funktionen mit der kognitiven Subskala der ADAS (ADAS-cog) gemessen (Brodaty 2005, Erkinjuntti 2002, Raskind 2000, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000). In allen Studien ergaben sich für die Dosierungen 16 mg und 24 mg statistisch signifikante Vorteile für Galantamin gegenüber Placebo. Die 8 mg-Gruppe aus der Studie von Tariot 2000 dagegen zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt (Tabelle 29).

Insgesamt zeigen die Studien konsistent einen Vorteil von Galantamin im Hinblick auf eine günstige Beeinflussung der kognitiven Funktionsfähigkeit, gemessen mit dem ADAS-cog. Zwischen den Studien zeigte sich keine Heterogenität der Ergebnisse. In der Meta-Analyse (Abbildung 30) über sechs Studien, in die jeweils die mit 24 mg bzw. 16–24 mg behandelten Patienten eingingen, beträgt der durchschnittliche Unterschied in der Verbesserung des ADAS-cog etwa eine halbe Standardabweichung (Cohen's $d = -0,51$; 95 %-KI: -0,59 – -0,43) und damit etwa 3 Punkte auf der ADAS-cog-Skala.

Tabelle 29: Galantamin: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End-punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
				Differenz (95 % KI)	Richtung des Effekts	
Brodaty 2005 (6 Monate)	GAL-PRC 16- 24 mg	291	-1,3 (5,3 ^(b))	-2,5 ^(b) (-3,3; -1,5)	↗	< 0,001
	GAL 16-24 mg	296	-1,6 (6,2 ^(b))	-2,8 ^(b) (-3,7; -1,9)	↗	< 0,01
	Placebo	296	1,2 (5,7 ^(b))			
Erkinjuntti 2002 ^(c,d) (6 Monate)	GAL 24 mg	177	-0,8 (5,7 ^(b))	-2,5 (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo	96	1,7 (5,4 ^(b))			
Raskind 2000 ^(d) (6 Monate)	GAL 24 mg	202	-1,9 ^(e) (5,1 ^(b))	-3,8 (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo	207	2,0 (6,5 ^(b))			
Rockwood 2006 (4 Monate)	GAL 16-24 mg	62	-1,7 (5,0) ^(f)	-2,0 ^(b) (n.g.)	↗	0,04 ^(g)
	Placebo	65	0,3 (5,6) ^(f)			
Tariot 2000 (5 Monate)	GAL 8 mg	126	0,4 (5,8 ^(b))	-1,3 ^(b) (n.g.)	↗	„n.s.“
	GAL 16 mg	253	-1,4 (5,6 ^(b))	-3,1 ^(b) (n.g.)	↗	< 0,001
	GAL 24 mg	253	-1,4 (6,2 ^(b))	-3,1 ^(b) (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo	255	1,7 (6,2 ^(b))			
Wilcock 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	220	-0,5 (5,6 ^(b))	-2,9 ^(h) (-4,1; -1,6)	↗	< 0,001
	Placebo	215	2,4 (6,0 ^(b))			
<p>Erläuterungen: GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung b: eigene Berechnung c: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung d: Angaben direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH e: In der Publikation war (offenbar irrtümlicherweise) +1,9 angegeben, in den von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH bereitgestellten Daten jedoch -1,9. f: Werte aus Abbildung geschätzt g: Ergebnis auch bei Berücksichtigung der Gruppenunterschiede im Demenzschweregrad sowie der Abbrecher statistisch signifikant h: Vorzeichen sind in Originalpublikation vertauscht</p>						

Galantamin - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog/11 - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=3.45$, $df=5$ ($p=0.630$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-12.04 ($p=0.000$)

Bemerkung:

Rockwood 2006: Standardabweichungen aus Abbildung geschätzt

Abbildung 30: Galantamin: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten

5.3.2.4 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Zu dem Zielkriterium „Krankheitsbezogene Lebensqualität“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.2.5 Notwendigkeit der vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zu dem Zielkriterium „Notwendigkeit der vollstationären Pflege (Institutionalisierung)“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.2.6 Mortalität

In den eingeschlossenen Studien wurde über nur wenige Todesfälle innerhalb des Berichtszeitraums berichtet. Dabei zeigte sich keine auffällige Häufung in einer der Behandlungsgruppen (Tabelle 30).

Insgesamt geben die Daten keinen Hinweis auf einen positiven oder schädlichen Effekt von Galantamin im Hinblick auf die Mortalität.

5.3.2.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Bis auf Tariot 2000 wurden in allen Studien deutlich höhere Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse insbesondere in den Studien mit schnelleren Aufdosierungen (24 mg bzw. 16 mg innerhalb des ersten Monats) (Erkinjuntti 2002, Raskind 2000, Wilcock 2000) beobachtet. Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurden nur bei Rockwood 2006 und Tariot 2000 berichtet; hier zeigten sich keine konsistenten Unterschiede zwischen den Verum- und Placebo-Gruppen.

Typische cholinerge Nebenwirkungen traten in der Verum-Gruppe deutlich häufiger auf, besonders während der Aufdosierungsphase. In den Studien, in denen pro Woche um 8 mg aufdosiert wurde (Raskind 2000, Wilcock 2000), litt ca. ein Drittel der Patienten in der Verum-Gruppe unter Übelkeit und ein Fünftel unter Erbrechen (Tabelle 22). Insgesamt trat Übelkeit in allen Studien – bis auf die 8 mg-Gruppe bei Tariot 2000 – ca. 3- bis 4-mal häufiger in der Verum-Gruppe auf; die absoluten Differenzen lagen zwischen 8 % und 25 %, Erbrechen war (absolut) zwischen 5 % und 16 % häufiger (in der 8 mg-Gruppe bei Tariot 2000: 3 %). Unter Schwindel und Appetitlosigkeit litten etwa doppelt so häufig die Patienten in den Verum-Gruppen, in der 24 mg-Gruppe bei Raskind 2000 war Gewichtsverlust besonders ausgeprägt.

Zusammenfassend belegen die Studien ein gehäuftes Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die Einnahme von Galantamin gegenüber Placebo. Die im Folgenden dargestellten Meta-Analysen (Abbildung 31 bis Abbildung 37) zeigen keine auffällige Heterogenität zwischen den Ergebnissen.

Tabelle 30: Galantamin: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie (Dauer)	Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Studien- abbruch N (%)	Todes- fälle N	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Jegliche unerwünschte Ereignisse N (%)	
Brodaty 2005 (6 Monate)	GAL-PRC 16-24 mg	8 mg	(319) ^(b)	68 (21)	3	k.A. ^(c)	28 (9)	253 (79)
	GAL 16-24 mg	8 mg	(326) ^(b)	75 (23)	1	k.A. ^(c)	24 (7)	235 (72)
	Placebo		(320) ^(b)	54 (17)	1	k.A. ^(c)	15 (5)	224 (70)
Erkinjuntti 2002 ^(d,e) (6 Monate)	GAL 24 mg	16 mg	396 ^(d)	102 (26)	7 ^(f)	k.A.	78 (20)	330 ^(g) (83)
	Placebo		196 ^(d)	33 (17)	5 ^(f)	k.A.	16 (8)	133 ^(g) (68)
Raskind 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	24 mg	212	68 (32)	1	k.A. ^(h)	49 (23)	195 (92)
	Placebo		213	41 (19)	1	k.A. ^(h)	16 (8)	168 (79)
Rockwood 2006 (4 Monate)	GAL 16-24 mg	8 mg	64	11 (17) ⁽ⁱ⁾	0	5 (8) ^(i,j)	5 (8) ⁽ⁱ⁾	54 (84)
	Placebo		66	10 (15) ⁽ⁱ⁾	1	10 (15) ^(i,j)	2 (3) ⁽ⁱ⁾	41 (62)
Tariot 2000 (5 Monate)	GAL 8 mg	8 mg	140	32 (23)	1	14 (10)	9 (6)	106 (76)
	GAL 16 mg	8 mg	279	60 (22)	3	28 (10)	19 (7)	206 (74)
	GAL 24 mg	8 mg	273	61 (22)	3	35 (13)	27 (10)	219 (80)
	Placebo		286	46 (16)	4	31 (11)	20 (7)	206 (72)
Wilcock 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	24 mg	220	44 (20)	2 ^(e)	k.A. ^(k)	31 (14)	182 (83)
	Placebo		215	29 (13)	2 ^(e)	k.A. ^(k)	19 (9)	165 (77)

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Galantamin: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Erläuterung:

GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl

- a: Anzahl randomisierter Patienten
- b: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten
- c: Im Text wurde berichtet, dass die Rate der schweren unerwünschten Ereignisse ähnlich war zwischen den Gruppen, jedoch werden keine genauen Zahlen angegeben.
- d: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten, einschließlich der mit ausschließlicher zerebrovaskulärer Demenz, da für die Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung keine separaten Angaben zu den unerwünschten Ereignissen vorliegen.
- e: Angaben direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH
- f: Angaben in der Publikation zu den Todesfällen sind inkonsistent: Im Flussdiagramm auf S. 1286 werden 4 bzw. 5 Todesfälle für die Galantamin- und die Placebo-Gruppe berichtet, auf Seite 1288 9 bzw. 7. Diese Angaben stammen direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH.
- g: aus %-Angabe berechnet
- h: In der Publikation wurde lediglich berichtet, dass die Rate in den Gruppen zwischen 13 % und 16 % betrug (mit 1 Todesfall in jeder Gruppe).
- i: Prozentzahlen aus N berechnet
- j: Zuordnung der Zahlen zu den beiden Gruppen geht aus der Publikation nicht ganz eindeutig hervor und ist hier so dargestellt, wie sie am wahrscheinlichsten zutrifft.
- k: In der Publikation wurde lediglich berichtet, dass die Rate in den Gruppen zwischen 12 % und 13 % betrug.

Tabelle 31: Galantamin: unerwünschte Ereignisse

Studie (Dauer)	Auf- dosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein	
														Anteil (%) mit UE
Brodaty 2005 (6 Monate)	GAL PRC 16- 24 mg	8 mg	(319) ^(b)	17	7	5	10	6	4	7	8	2 ^(d)	4 ^(d)	k.A.
	GAL 16-24 mg	8 mg	(326) ^(b)	14	9	7	7	7	5	6	6	3 ^(d)	4 ^(d)	k.A.
	Placebo		(320) ^(b)	5	2	7	4	3	1	7	6	2 ^(d)	1 ^(d)	k.A.
Erkinjuntti 2002 ^(c, d) (6 Monate)	GAL 24 mg	16 mg	396 ^(c)	24 ^(d)	13 ^(d)	8 ^(d)	9 ^(d)	5 ^(d)	4 ^(d)	3 ^(d)	6 ^(d)	5 ^(d)	4 ^(d)	k.A.
	Placebo		196 ^(c)	7 ^(d)	6 ^(d)	5 ^(d)	5 ^(d)	2 ^(d)	2 ^(d)	4 ^(d)	6 ^(d)	6 ^(d)	5 ^(d)	k.A.
Raskind 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	24 mg	212	37	21	12	14	14	12	11 ^(d)	9 ^(d)	7	6 ^(d)	k.A.
	Placebo		213	13	8	10	11	6	5	16 ^(d)	8 ^(d)	4	4 ^(d)	k.A.
Rockwood 2006 (4 Monate)	GAL 16-24 mg	8 mg	64	23	17	k.A.	k.A.	11	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		66	6	3	k.A.	k.A.	2	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

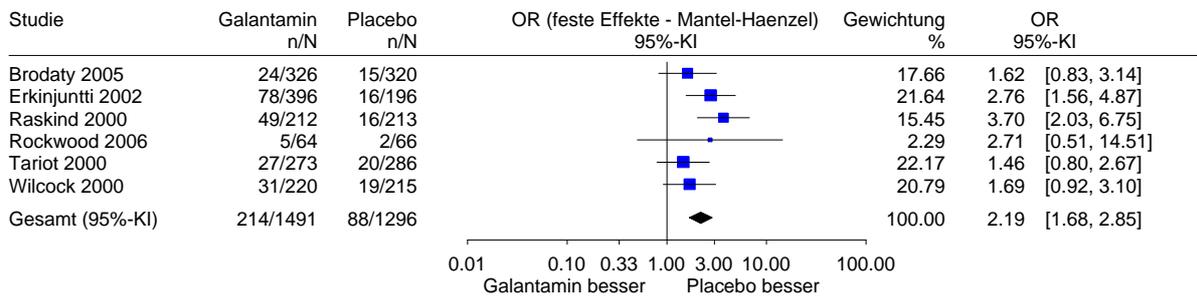
Tabelle 31 (Fortsetzung): Galantamin: unerwünschte Ereignisse

Studie (Dauer)	Auf- dosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein	
														Anteil (%) mit UE
Tariot 2000 (5 Monate)	GAL 8 mg	8 mg	140	6	4	5	k.A.	6	k.A.	15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	GAL 16 mg	8 mg	279	13	6	12	5 ^(d)	7	5 ^(d)	10	7 ^(d)	4 ^(d)	4 ^(d)	k.A.
	GAL 24 mg	8 mg	273	17	10	6	7 ^(d)	9	5 ^(d)	8	5 ^(d)	3 ^(d)	5 ^(d)	k.A.
	Placebo		286	5	1	6	4 ^(d)	3	1 ^(d)	9	5 ^(d)	4 ^(d)	2 ^(d)	k.A.
Wilcock 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	24 mg	220	37	20	7	11	10	8	4 ^(d)	10	8 ^(d)	6 ^(d)	k.A.
	Placebo		215	12	4	7	5	0	1	8 ^(d)	3	5 ^(d)	5 ^(d)	k.A.
<p>Erläuterung: GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, UE = unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben b: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten c: Angaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation der betrachteten Patienten, einschließlich der mit ausschließlicher zerebrovaskulärer Demenz, da für die Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung keine separaten Angaben zu den Nebenwirkungen vorliegen. d: Angaben direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH</p>														

Galantamin - Abbruch wegen UEs

Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)

Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



Heterogenität: $Q=6.86$, $df=5$ ($p=0.231$), $I^2=27.1\%$

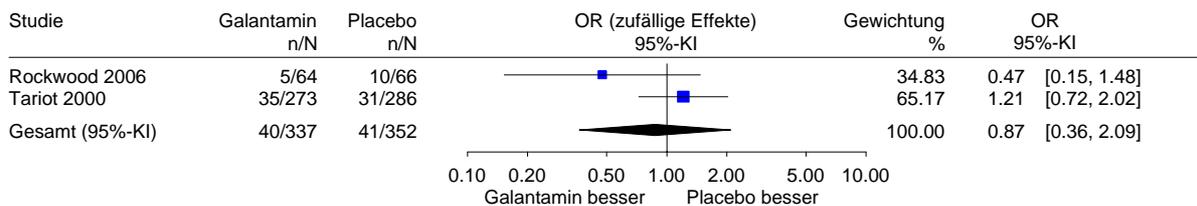
Gesamteffekt: Z Score=5.82 ($p=0.000$)

Abbildung 31: Galantamin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Galantamin - Schwerwiegende UEs

Endpunkt: SUE erlitten (ja, nein)

Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit SUE



Heterogenität: $Q=2.17$, $df=1$ ($p=0.141$), $I^2=53.9\%$

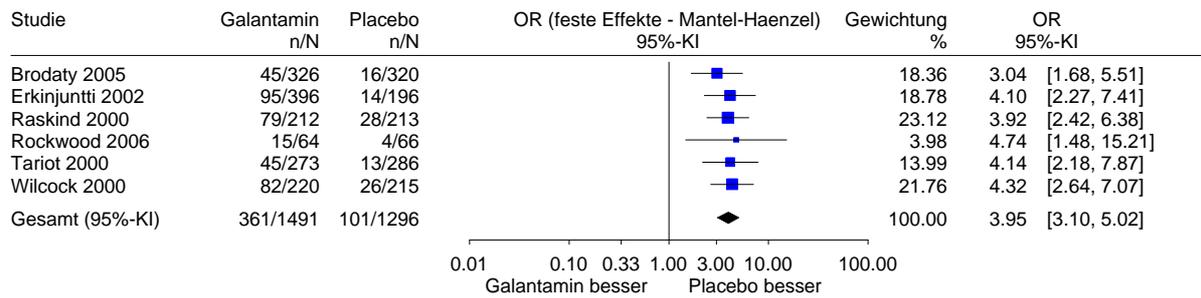
Gesamteffekt: Z Score=-0.3 ($p=0.761$), $\tau^2=0.236$

Bemerkung:

Aufgrund der Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt. Ein Modell mit festen Effekten ergibt ähnliche Ergebnisse.

Abbildung 32: Galantamin: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen

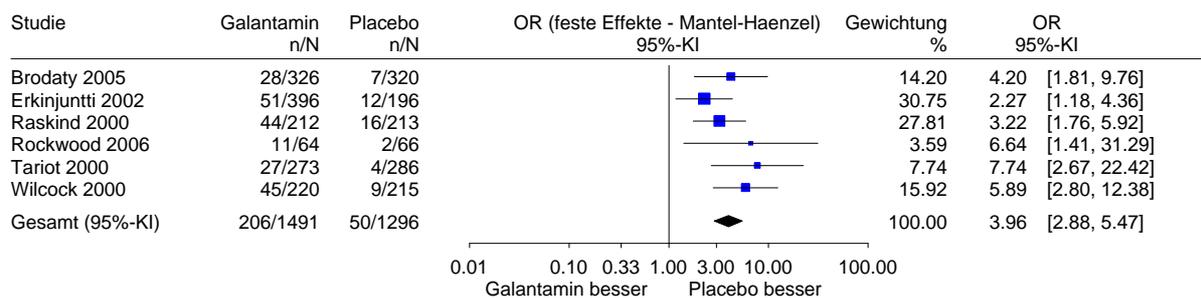
Galantamin - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1$, $df=5$ ($p=0.962$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=11.15 ($p=0.000$)

Abbildung 33: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“

Galantamin - UEs
 Endpunkt: Erbrechen
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



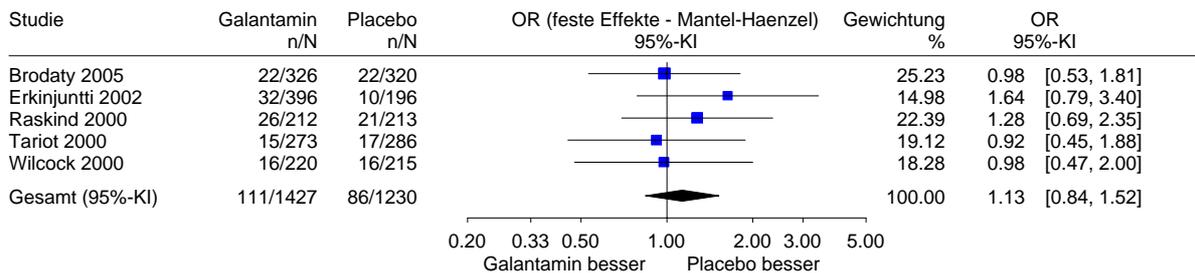
Heterogenität: $Q=6.3$, $df=5$ ($p=0.278$), $I^2=20.6\%$
 Gesamteffekt: Z Score=8.41 ($p=0.000$)

Abbildung 34: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“

Galantamin - UEs

Endpunkt: Diarrhoe

Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



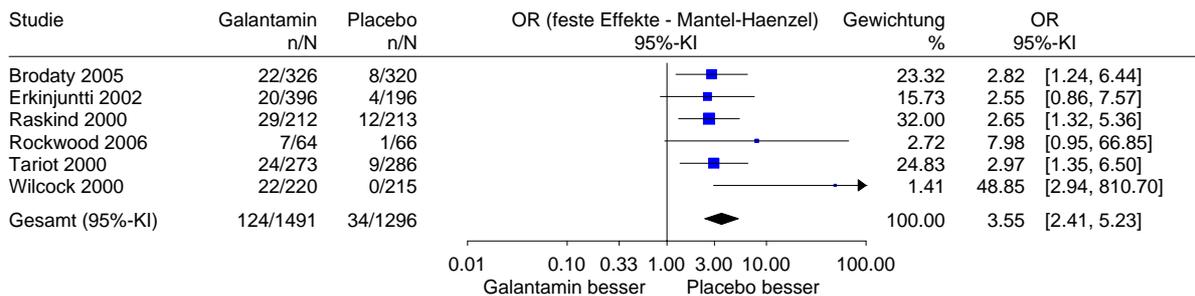
Heterogenität: $Q=1.82$, $df=4$ ($p=0.768$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=0.82 ($p=0.411$)

Abbildung 35: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“

Galantamin - UEs

Endpunkt: Appetitlosigkeit

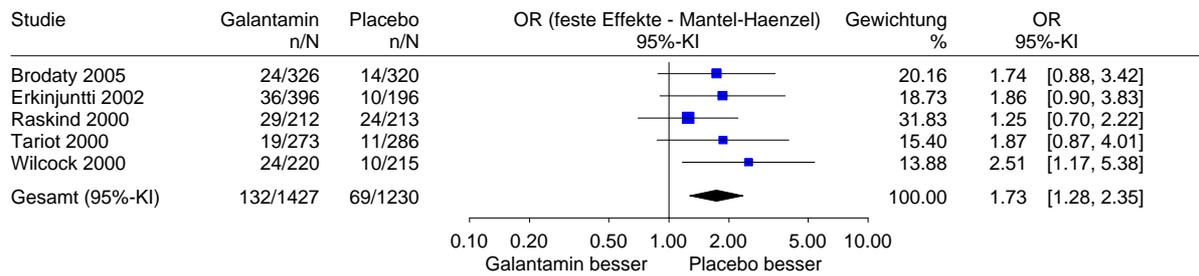
Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=5.41$, $df=5$ ($p=0.367$), $I^2=7.7\%$
Gesamteffekt: Z Score=6.4 ($p=0.000$)

Abbildung 36: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“

Galantamin - UEs
 Endpunkt: Schwindel
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=2.22$, $df=4$ ($p=0.695$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 3.52 ($p=0.000$)

Abbildung 37: Galantamin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“

5.3.2.8 Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen

In der Studie Rockwood 2006 wurde die Belastung der betreuenden Angehörigen anhand der Caregiving Burden Scale (CBS) untersucht. Hier zeigte sich nach vier Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Galantamin- und der Placebo-Gruppe (standardisierte Mittelwertsdifferenz = $-0,17$; $p = 0,38$).

In der Publikation von Cummings 2004 [73] wurde über die Ergebnisse aus der Studie von Tariot 2000 zur Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D) berichtet, die den emotionalen Stress der Angehörigen im Zusammenhang mit den psychopathologischen Symptomen der Alzheimer Erkrankung erfasst. Darüber hinaus lagen zu dieser Skala für die Studien Brodaty 2005, Erkinjuntti 2002 sowie für die beiden mit 16 mg bzw. 24 mg Galantamin behandelten Gruppen aus Tariot 2000 Daten der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH vor. In keiner der Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine meta-analytische Auswertung erschien aufgrund der Diskrepanzen in den Angaben für die Studie Brodaty 2005 nicht sinnvoll.

Tabelle 32: Galantamin: Ergebnisse zum NPI-D

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Brodsky 2005 ^(b) (6 Monate)	GAL-PRC 16-24 mg	NPI-D	299	0,1 (5,7 ^(c))	0,0 ^(d) (n.g.)	↔	„n.s.“
	GAL 16-24 mg		303	-0,4 (6,1 ^(c))	-0,3 ^(d) (n.g.)	↗	„n.s.“
	Placebo		304	0,3 (5,1 ^(c))			
Erkinjuntti 2002 ^(b,e) (6 Monate)	GAL 24 mg	NPI-D	167	0,3 (5,4 ^(c))	0,4 (n.g.)	↘	„n.s.“
	Placebo		90	-0,1 (5,9 ^(c))			
Rockwood 2006 (4 Monate)	GAL 16-24 mg	CBS	(64) ^(f)	n.g.	Cohen's d = -0,17	↗	0,38
	Placebo		(66) ^(f)	n.g.			
Tariot 2000 ^(b) (5 Monate)	GAL 8 mg	NPI-D	116 ^(g)	1,2 (5,9) ^(g)	0,3 ^(c) (n.g.)	↘	„n.s.“ ^(g)
	GAL 16 mg		215	-0,1 (5,9 ^(c))	-1,1 (n.g.)	↗	„n.s.“
	GAL 24 mg		206	-0,2 (7,2 ^(c))	-1,2 (n.g.)	↗	„n.s.“
	Placebo		214	0,9 (5,9 ^(c))			
<p>Erläuterung: GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung, sofern nicht anders angegeben b: Angaben direkt von der Herstellerfirma Janssen-Cilag GmbH c: eigene Berechnung d: Berichtete Differenzen sind diskrepant zu den angegebenen gruppeninternen Schätzern. e: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung f: Anzahl randomisierter Patienten, Anzahl ausgewerteter Patienten in Publikation nicht genannt. g: Angaben aus Cummings et al. 2004 [73]</p>							

Damit lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen kein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität der betreuenden Angehörigen durch Galantamin ableiten.

5.3.2.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Eine gepoolte Analyse zum zeitlichen Pflege- und Betreuungsaufwand auf der Basis der Daten der Studien von Wilcock 2000 und Raskind 2000 wurde von Sano 2003 [98] publiziert. Die Originaldaten wurden in den Ursprungspublikationen nicht berichtet. Die aufgewendete Pflegezeit wurde mittels des Allocation of Caregiver Time Survey (ACTS) erfasst; darüber hinaus wurde erfragt, wie viel Zeit die Patienten täglich ohne Betreuung verbringen konnten. Insgesamt wurden in der Analyse Daten von 411 Verum- und 414 Placebo-Patienten ausgewertet (97 % bzw. 98 % der randomisierten Patienten), wobei der Patientenfluss unklar bleibt. In der berichteten Population erscheinen die Verum- und die Placebo-Gruppe vergleichbar. Es wird berichtet, dass nach 6 Monaten die Betreuer der Patienten, die mit 24 mg Galantamin behandelt wurden, täglich im Mittel 32 Minuten weniger für die Unterstützung bei den alltagspraktischen Tätigkeiten aufwendeten als die Betreuer von Patienten in der Placebo-Gruppe ($p = 0,011$). Bei den Patienten mit mittelschwerer Alzheimer Demenz ($MMSE \leq 18$) lag die Differenz zwischen Verum- und Placebo-Gruppe mit 53 Minuten täglich noch deutlich höher ($p = 0,021$). Das Ergebnis für das Kriterium „Zeit ohne Betreuung“ war ähnlich. Verschiedenartige Auswertungen (kategorielle versus kontinuierliche Betrachtung der Zielkriterien, Adjustierung für Pflegeaufwand bei Baseline) im Sinne von Sensitivitätsanalysen ergaben konsistente Ergebnisse.

Auch in der Studie Rockwood 2006 wurde der ACTS eingesetzt, allerdings werden in der Publikation keine Ergebnisse hierzu berichtet.

Zusammenfassend liefern die vorliegenden Daten lediglich einen Hinweis auf eine günstige Beeinflussung des Betreuungsaufwands durch Galantamin.

5.3.2.10 Ergänzende Information: klinisches Krankheitsstadium

Alle Studien untersuchten Veränderungen im klinischen Gesamteindruck unter Verwendung des CIBIC-plus. In fünf Studien stellte er einen primären Endpunkt dar, und er wurde hier jeweils kategoriell unter Berücksichtigung aller sieben Stufen ausgewertet. In Tabelle 33 ist der Anteil der Responder dargestellt, das heißt der Anteil von Patienten mit einem Wert ≤ 4 (keine Verschlechterung oder Besserung). Der Responderanteil betrug in den Verum-Gruppen (mit Ausnahme der 8 mg-Gruppe) nach 5 bis 6 Monaten zwischen 62 % und 75 %. Der Anteil der Patienten in der Placebo-Gruppe, die als unverändert oder verbessert eingestuft wurden, lag zwischen 49 % und 58 %. In vier dieser fünf Studien war die Verteilung der CIBIC-plus-Werte zwischen den Galantamin- und den Placebo-Gruppen statistisch signifikant unterschiedlich.

Bei Rockwood 2006 stellte der CIBIC-plus einen sekundären Endpunkt dar und wurde lediglich im Rahmen eines Mittelwertsvergleichs ausgewertet. Nach vier Monaten war der CIBIC-plus in der LOCF-Auswertung in der Galantamin-Gruppe ebenfalls statistisch signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe.

Tabelle 33: Galantamin: Ergebnisse zu CIBIC-plus ≤ 4 (Stabilität oder Verbesserung)

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Anteil (%) mit Score ≤ 4	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Brodaty 2005 (6 Monate)	GAL-PRC 16- 24 mg	CIBIC -plus	291	62	+ 5% (n.g.)	↗	„n.s.“ ^(b)
	GAL 16-24 mg		302	63	+ 6% (n.g.)	↗	„n.s.“ ^(b)
	Placebo		301	57			
Erkinjuntti 2002 ^(c) (6 Monate)	GAL 24 mg	CIBIC -plus	172	75	+ 21% (n.g.)	↗	0,001 ^(b)
	Placebo		92	54			
Raskind 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	CIBIC -plus	186	73	+ 16% (n.g.)	↗	< 0,05 ^(b)
	Placebo		196	57			
Tariot 2000 (5 Monate)	GAL 8 mg	CIBIC -plus	128	53	+ 4% (n.g.)	↗	„n.s.“ ^(b)
	GAL 16 mg		256	66	+ 17% (n.g.)	↗	< 0,001 ^(b)
	GAL 24 mg		253	64	+ 15% (n.g.)	↗	< 0,001 ^(b)
	Placebo		261	49			
Wilcock 2000 (6 Monate)	GAL 24 mg	CIBIC -plus	206	62	+ 12% (n.g.)	↗	< 0,05 ^(b)
	Placebo		203	50			
				Mittlere Differenz zu Baseline (SD)			
Rockwood 2006 (4 Monate)	GAL 16-24 mg	CIBIC -plus	61	n.g.	-1,0 ^(e) (n.g.)	↗	0,03
	Placebo		65	n.g.			
<p>Erläuterung: GAL = Galantamin, GAL-PRC = Galantamin Prolonged Release, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Anzahl Patienten in Auswertung b: p-Werte beruhen auf einem Vergleich der Verteilung der Patienten über 7 Kategorien (van Elteren-Test) c: Subgruppe der Patienten mit Alzheimer Demenz plus zerebrovaskulärer Erkrankung d: aus Abbildung geschätzt</p>							

Insgesamt zeigen die Studien, dass Galantamin den klinischen Gesamteindruck im Vergleich zu Placebo verbessert. Eine mögliche Beeinflussung dieses klinischen Ratings durch eine unzureichende Verblindung im Rahmen von medikamenteninduzierten Nebenwirkungen kann jedoch nicht in allen Studien ausgeschlossen werden und muss deshalb als eine Einschränkung angemerkt werden.

5.3.3 Rivastigmin

5.3.3.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

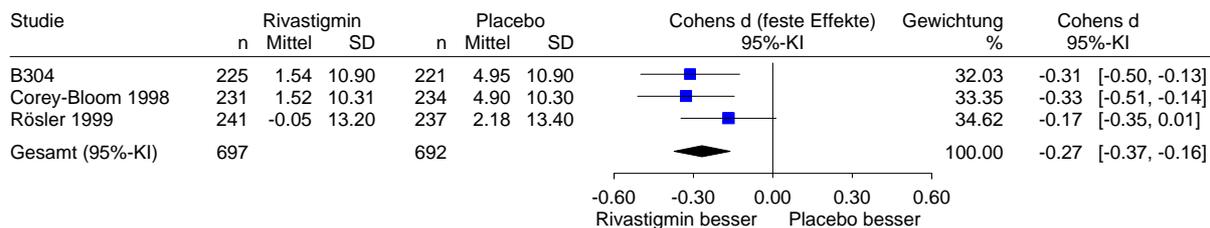
In drei Studien (B304, Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999) wurden die Aktivitäten des täglichen Lebens anhand der Progressive Deterioration Scale (PDS) gemessen. Die Werte beruhen auf Angaben der Angehörigen oder Pflegenden. In der Studie B304, die eine flexible Dosierung bis 12 mg zuließ, wurden sowohl bei zwei- als auch bei dreimaliger Verabreichung pro Tag statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo beobachtet. Dabei war der beobachtete Unterschied zur Placebo-Gabe in der Gruppe mit dreimal täglicher Rivastigmingabe etwas größer. Bei Corey-Bloom 1998 zeigten sich in der PDS statistisch signifikante Effekte für die Hochdosis-Gruppe (6 bis 12 mg), nicht jedoch für die Niedrigdosis-Gruppe. Bei Rösler 1999 ergab sich lediglich für die Hochdosis-Gruppe ein nicht statistisch signifikanter Trend zugunsten Rivastigmin ($p = 0,07$), in der Niedrigdosis-Gruppe (1–4 mg) zeigte sich ein umgekehrter Trend.

Zusammenfassend liefern die Studien den Nachweis für eine günstige Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Rivastigmin in hoher Dosierung bzw. bei dreimal täglicher Gabe. Eine Meta-Analyse (Abbildung 38) zeigt keine Heterogenität in den Effekten und eine moderate, statistisch signifikante, Effektstärke in der Größenordnung einer Viertel Standardabweichung (Cohen's $d = -0,27$; 95 %-KI: $-0,37 - -0,16$). Für den PDS entspricht dies etwa drei Scorepunkten. Die Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Studie B351, die bislang nicht veröffentlicht wurde und für die die Firma Novartis den Studienbericht nicht zur Verfügung gestellt hat, im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, führt zu statistisch auffälliger Heterogenität und verringert den Effektschätzer etwas. Allerdings bleibt die statistische Signifikanz sowohl für ein Modell mit festen ($p < 0,001$) als auch mit zufälligen Effekten ($p < 0,001$) erhalten (Daten in Anhang G dargestellt).

Tabelle 34: Rivastigmin: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (95 %-KI)	Gruppenunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
B304 1998 ^(b) (26 Wochen)	RIV 2-12 mg (2x/d)	PDS	227	-2,7 (n.g.)	2,3 ^(c) (n.g.)	↗	0,030
	RIV 2-12 mg (3x/d)		225	-1,5 (n.g.)	3,4 ^(c) (n.g.)	↗	0,001
	Placebo		221	-5,0 (n.g.)			
Corey- Bloom 1998 (26 Wochen)	RIV Niedrig- Dosis (1-4 mg)	PDS	233	-5,2 [-6,5; -3,9]	-0,3 ^(c) (n.g.)	↘	n.g. ^(d)
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)		231	-1,5 [-2,9; -0,2]	3,4 (1,5; 5,3)	↗	< 0,001
	Placebo		234	-4,9 [-6,2; -3,6]			
Rösler 1999 (26 Wochen)	RIV Niedrig- Dosis (1-4 mg)	PDS	241	-3,4 [-5,0; -1,6]	-1,2 ^(c) (n.g.)	↘	„n.s.“
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)		241	0,1 [-1,6; 1,8]	2,2 ^(c) (n.g.)	↗	0,07 ^(e)
	Placebo		237	-2,2 [-3,9; -0,5]			
<p>Erläuterung: KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, RIV = Rivastigmin, SD = Standardabweichung Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Daten aus dem Studienbericht des Herstellers c: eigene Berechnung d: Aus den Angaben im Text (S. 61: „This same effect was not seen for the low dose ENA 713 group“) kann auf Nichtsignifikanz geschlossen werden. e: Angabe aus Korrektur: BMJ 2001; 322:1456</p>							

Rivastigmin - Aktivitäten des täglichen Lebens
 Endpunkt: PDS - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=1.83$, $df=2$ ($p=0.400$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-4.96 ($p=0.000$)

Bemerkung:

Vorzeichen geändert, d. h. negative Werte entsprechen positiven Effekten

B304: Standardabweichungen aus p -Wert = 0,001 berechnet

Corey-Bloom 1998, Rösler 1999: Standardabweichungen aus Konfidenzintervallen berechnet.

Abbildung 38: Rivastigmin: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

5.3.3.2 Begleitende Psychopathologie

In der Studie Forette 1998 wurden das beobachtbare Verhalten und einzelne Aspekte der Psychopathologie mittels des NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients) erfasst. Die Ergebnisse werden aufgrund des hohen Anteils an Studienabbrechern nicht dargestellt (siehe Abschnitt 5.2.3.2). In den Studien Corey-Bloom et al. 1998 und Rösler et al. 1999 wurde die Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) eingesetzt [92], jedoch in den Originalpublikationen nicht berichtet. Die Firma Novartis teilte mit, dass der BEHAVE-AD in diesen Studien nicht ausgewertet, sondern nur zur Berechnung des CIBIC für die Domäne Verhalten herangezogen worden sei.

Damit liegen keine Hinweise auf eine günstige Beeinflussung des Betreuungsaufwandes durch Rivastigmin vor.

5.3.3.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

In allen vier vorliegenden Studien wurde der ADAS-cog zur Erfassung der kognitiven Defizite verwendet.

Für drei Studien (B304, Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999) wurden ITT-Auswertungen berichtet. Für die beiden Behandlungsgruppen der Studie B304 (2–12 mg mit zwei- bzw.

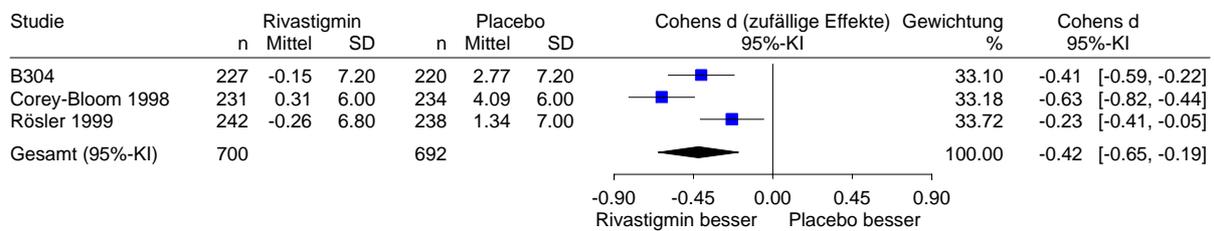
dreimal täglicher Verabreichung) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber der Placebo-Gruppe, ebenso wie in den Hochdosis-Gruppen (6–12 mg) bei Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999. Für die Gruppe mit niedriger Dosierung (1–4 mg) bei Rösler 1999 dagegen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe beobachtet. Auch bei Corey-Bloom 1998 war in der Gruppe mit niedriger Dosierung der Vorteil gegenüber der Placebo-Gruppe deutlich geringer als in der Hochdosis-Gruppe. Hier wurde zwar kein p-Wert angegeben, allerdings deutet der berichtete Unterschied auf statistische Signifikanz hin.

Tabelle 35: Rivastigmin: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (95 % KI)	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
B304 1998 ^(b) (26 Wochen)	RIV 2-12 mg (2x/d)	ADAS- cog	228	1,2 ^(c) (n.g.)	-1,61 ^(d) (n.g.)	↗	0,019
	RIV 2-12 mg (3x/d)		227	-0,2 ^(c) (n.g.)	-2,9 ^(d) (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo		220	2,8 ^(c) (n.g.)			
Corey-Bloom 1998 (26 Wochen)	RIV Niedrig- Dosis (1-4 mg)	ADAS- cog	233	2,4 ^(c) (1,6; 3,1)	-1,7 ^(d) (n.g.)	↗	n.g.
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)		231	0,3 ^(c) (-0,5; 1,1)	-3,8 (-4,9; -2,7)	↗	< 0,001
	Placebo		234	4,1 ^(c) (3,3; 4,9)			
Rösler 1999 (26 Wochen)	RIV Niedrig- Dosis (1-4 mg)	ADAS- cog	242	1,4 ^(c) (0,5; 2,3)	0,1 ^(d) (n.g.)	↘	„n.s.“
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)		242	-0,3 ^(c) (-1,1; 0,7)	-1,6 ^(d) (n.g.)	↗	0,011 ^(e)
	Placebo		238	1,3 ^(c) (0,4; 2,2)			
<p>Erläuterung: KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, n.s. = nicht statistisch signifikant, RIV = Rivastigmin Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Zahl der Patienten in Auswertung b: Daten aus dem Studienbericht des Herstellers c: Vorzeichen sind in Originalpublikation vertauscht d: eigene Berechnung e: Angabe aus Korrektur: BMJ 2001; 322:1456</p>							

Die vorliegenden Studien belegen den Nutzen einer Rivastigmin-Einnahme im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Zudem legen Sie das Vorhandensein einer Dosis-Wirkungsbeziehung nahe. Die Meta-Analyse (Abbildung 39) für die jeweils höchste Dosis-Stufe bzw. die Gruppe mit häufigerer täglicher Einnahme zeigt eine starke Heterogenität in den Ergebnissen, die sich nicht eindeutig durch Unterschiede im Design oder den Patientencharakteristika zwischen den Studien erklären lässt. Der gepoolte Effektschätzer aus einem Modell mit zufälligen Effekten hat einen Wert von -0,42 (Cohens d; 95 %-KI: -0,65 - - 0,19). Dies entspricht etwa drei Scorepunkten auf der ADAS-cog-Skala. Die Hereinnahme der Ergebnisse aus der Studie B351 ändert am Gesamtergebnis nur wenig (Daten in Anhang G dargestellt).

Rivastigmin - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=9.12$, $df=2$ ($p=0.010$), $I^2=78.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.63 ($p=0.000$), $\tau^2=0.032$

Bemerkung:

B304: Angabe zur Standardabweichung für die Placebo-Gruppe aus [49] für beide Gruppen eingesetzt
 Corey-Bloom 1998, Rösler 1999: Standardabweichungen aus Konfidenzintervallen berechnet

Abbildung 39: Rivastigmin: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten

5.3.3.4 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Zu dem Zielkriterium „Krankheitsbezogene Lebensqualität“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.3.5 Notwendigkeit der vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zu dem Zielkriterium „Notwendigkeit der vollstationären Pflege (Institutionalisierung)“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.3.6 Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien nur vereinzelt berichtet (siehe Tabelle 36).

Ein Hinweis auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der Mortalität durch Rivastigmin lässt sich aus diesen Daten nicht entnehmen.

5.3.3.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

In den Studien war die Rate an unerwünschten Ereignissen und die Rate an hierauf zurückzuführenden Studienabbrüchen bei Rivastigmin-Patienten hoch, vor allem in der Hochdosis-Gruppe. Zum Beispiel erlitten in dieser Gruppe bei Corey-Bloom 1998 48 % der Patienten Übelkeit (Niedrigdosis: 14 %, Placebo: 11 %), 27 % Erbrechen (gegenüber 7 % bzw. 3 %), 20 % Appetitlosigkeit (gegenüber 8 % und 3 %) und 24 % Schwindel (gegenüber 15 % und 13 % in der Placebo-Gruppe). Bei Rösler 1999 verloren darüber hinaus 24 % aus der Hochdosis-Gruppe mehr als sieben Prozent ihres Körpergewichts (gegenüber 9 % und 7 %). In der B304-Studie war die Rate der unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Einnahmefrequenz vergleichbar mit derjenigen aus den Hochdosis-Gruppen.

Zusammenfassend belegen die Studien ein gehäuftes Auftreten von unerwünschten Ereignissen durch die Einnahme von Rivastigmin in hoher Dosierung gegenüber Placebo. Die Meta-Analysen (Abbildung 40 bis Abbildung 46) für die jeweils höchste Dosis-Stufe bzw. die Gruppe mit häufigerer täglicher Einnahme zeigen im Hinblick auf Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit ein Odds Ratio von jeweils etwa 8 und damit gegenüber Placebo eine erhebliche Risikoerhöhung. Die Berücksichtigung der in der Studie B351 beobachteten unerwünschten Ereignisse ändert an diesen Ergebnissen nur wenig (Daten in Anhang G dargestellt).

Im Niedrigdosis-Bereich deuten die Ergebnisse aus den beiden zur Verfügung stehenden Studien (Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999) auf ein deutlich niedrigeres Schadenspotenzial hin. Jedoch besteht in diesem Dosisbereich auch kein nachgewiesener Nutzen.

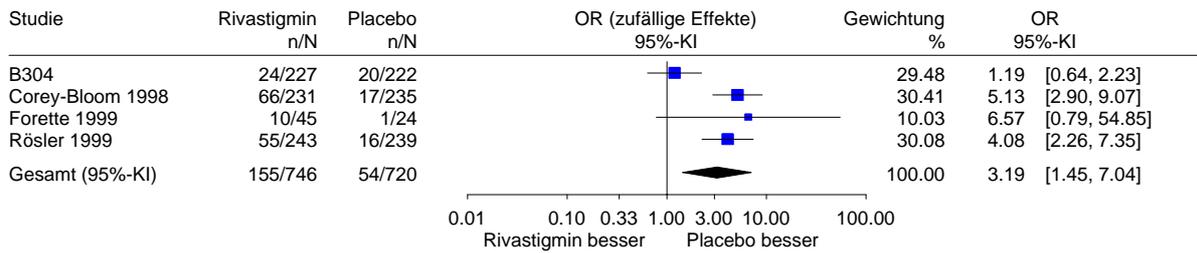
Tabelle 36: Rivastigmin: Studienabbrucher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie (Dauer)	Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Studien- abbruch N (%)	Todes- fälle N	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Jegliche unerwünschte Ereignisse N (%)
B304 1998 ^(b) (26 Wochen)	RIV 2-12 mg (2x/d)	228 ^(c)	54 (24)	1	40 (18)	38 (17)	208 (91)
	RIV 2-12 mg (3x/d)	227	38 (17)	0	40 (18)	24 (11)	208 (92)
	Placebo	222	33 (15)	1	33 (15)	20 (9)	169 (76)
Corey- Bloom 1998 (26 Wochen)	RIV Niedrig-Dosis (1- 4 mg)	233	34 (15) ^(d)	0	k.A.	19 (8) ^(d)	„> 85 %“
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)	231	82 (35) ^(d)	1	k.A.	66 (29) ^(d)	„> 85 %“
	Placebo	235	39 (17) ^(d)	0	k.A.	17 (7) ^(d)	„> 85 %“
Forette 1999 (18 Wochen)	RIV 6-12 mg (2x/d)	45	16 (36) ^(d)	k.A.	gesamt: 13 (14) ^(d)	14 (31) ^(d)	k.A.
	RIV 6-12 mg (3x/d)	45	11 (24) ^(d)	k.A.		10 (22) ^(d)	k.A.
	Placebo	24	2 (8) ^(d)	k.A.		1 (4) ^(d)	k.A.
Rösler 1999 (26 Wochen)	RIV Niedrig-Dosis (1- 4 mg)	243	34 (14)	0	„≈ 18 %“	18 (7)	172 (71)
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)	243	79 (33)	1	„≈ 18 %“	55 (23)	220 (91)
	Placebo	239	31 (13)	0	„≈ 18 %“	16 (7)	172 (72)
Erläuterung: k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, RIV = Rivastigmin							
a: Anzahl randomisierter Patienten, sofern nicht anders angegeben							
b: Daten aus dem Studienbericht des Herstellers							
c: Eine Person der 2x/d-Gruppe weigerte sich, die Studienmedikation einzunehmen und wurde deshalb aus allen Sicherheits-Analysen ausgeschlossen.							
d: %-Angabe aus N berechnet							
e: 2 mg initial, am 4. Tag + 1 mg, alle 4 Tage + 0,5 mg							

Tabelle 37: Rivastigmin: unerwünschte Ereignisse

Studie (Dauer)	Auf- dosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein	
														Anteil (%) mit UE
B304 ^(b) (26 Wochen)	RIV 2-12 mg (2x/d)	2 bis 6 mg	228 ^(c)	54	39	18	18	21	k.A.	9	18	15	5	6
	RIV 2-12 mg (3x/d)	2 bis 6 mg	227	48	30	17	17	19	k.A.	6	16	11	6	7
	Placebo		222	14	6	9	7	3	k.A.	12	10	5	5	3
Corey-Bloom 1998 (26 Wochen) Eindosierungs- phase	RIV Niedrigdosis (1-4 mg)	k.A.	233	14	7	k.A.	15	8	1	k.A.	k.A.	k.A.	5	1
	RIV Hochdosis (6-12 mg)	k.A.	231	48	27	k.A.	24	20	4	k.A.	k.A.	k.A.	10	3
	Placebo		235	11	3	k.A.	13	3	1	k.A.	k.A.	k.A.	4	1
Forette 1999 (18 Wochen)	RIV 6-12 mg (2x/d)	6 mg ^(d)	45	58	38	k.A.	27	18	k.A.	k.A.	16	k.A.	k.A.	k.A.
	RIV 6-12 mg (3x/d)	6 mg ^(d)	45	58	31	k.A.	9	16	k.A.	k.A.	20	k.A.	k.A.	k.A.
	Placebo		24	8	4	n.g.	0	0	k.A.	k.A.	4	k.A.	k.A.	k.A.
Rösler 1999 (26 Wochen)	RIV Niedrigdosis (1-4 mg)	bis zu 4 mg	242 ^(e)	17	8	10	10	3	9 ^(f)	k.A.	7	5	2	1
	RIV Hochdosis (6-12 mg)	bis zu 6 mg	242 ^(e)	50	34	17	20	14	24 ^(f)	k.A.	19	12	10	10
	Placebo		239	10	6	9	7	2	7 ^(f)	k.A.	8	3	3	2
Erläuterung: k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, RIV = Rivastigmin, UE = unerwünschte Ereignisse														
a: Anzahl randomisierter Patienten, sofern nicht anders angegeben														
b: Daten aus dem Studienbericht des Herstellers														
c: Eine Person der 2x/d-Gruppe weigerte sich, die Studienmedikation einzunehmen und wurde deshalb aus allen Sicherheitsanalysen ausgeschlossen.														
d: 2 mg initial, am 4. Tag + 1 mg, alle 4 Tage + 0,5 mg														
e: Die Sicherheitsdaten wurden bei jeweils 242 (statt der randomisierten 243) Patienten in den beiden Verum-Gruppen erhoben.														
f: Gewichtsverlust > 7 % des Körpergewichtes														

Rivastigmin - Abbruch wegen UEs
 Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



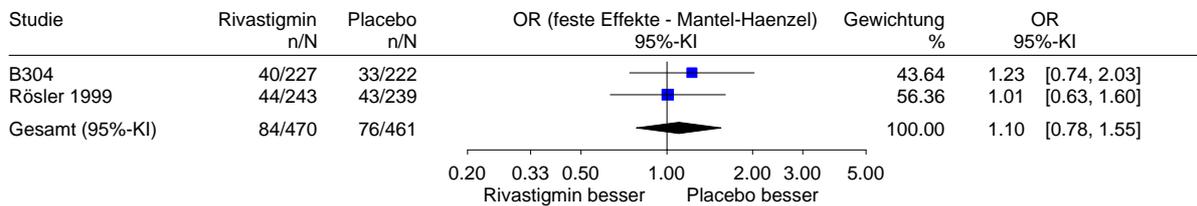
Heterogenität: $Q=13.31$, $df=3$ ($p=0.004$), $I^2=77.5\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 2.88 ($p=0.004$), $\tau^2=0.451$

Bemerkung:

Aufgrund der Heterogenität wurde ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt. Ein Modell mit festen Effekten ergibt ähnliche Ergebnisse.

Abbildung 40: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

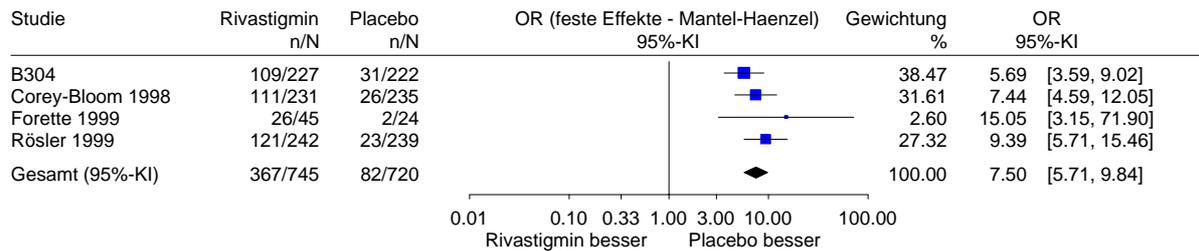
Rivastigmin - Schwerwiegende UEs
 Endpunkt: SUE erlitten (ja, nein)
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit SUE



Heterogenität: $Q=0.31$, $df=1$ ($p=0.576$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 0.56 ($p=0.574$)

Abbildung 41: Rivastigmin: Meta-Analyse zu schweren unerwünschten Ereignissen

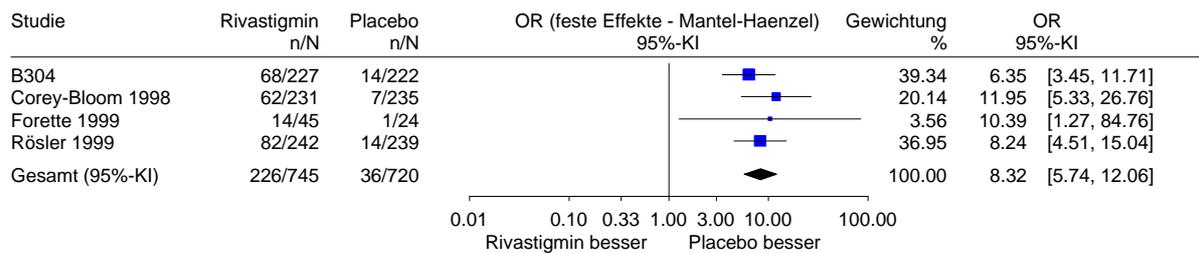
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=2.93$, $df=3$ ($p=0.403$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=14.54$ ($p=0.000$)

Abbildung 42: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“

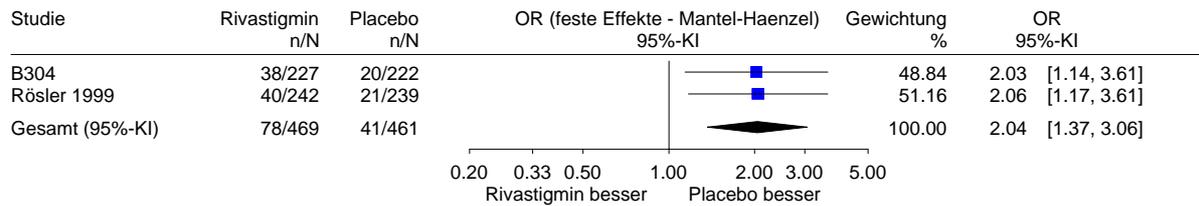
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Erbrechen
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.57$, $df=3$ ($p=0.667$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=11.18$ ($p=0.000$)

Abbildung 43: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“

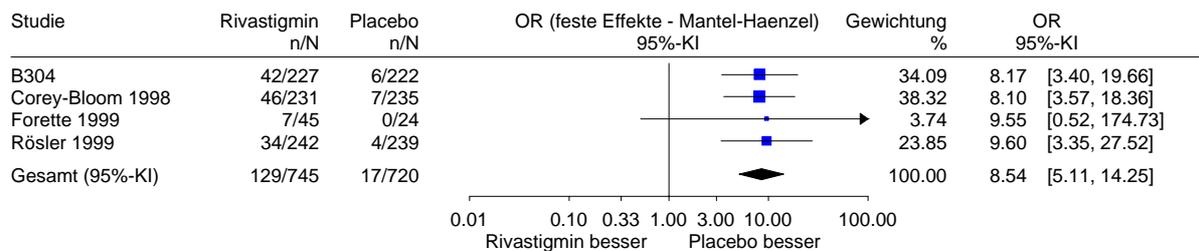
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Diarrhoe
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0$, $df=1$ ($p=0.976$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.48 ($p=0.000$)

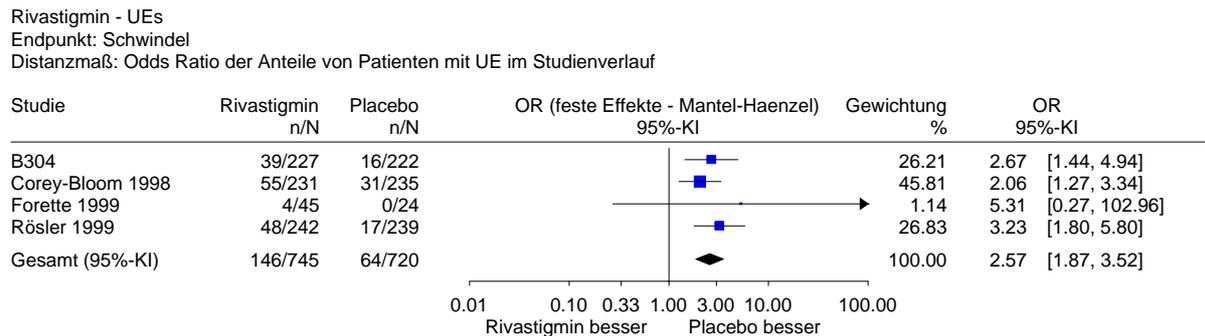
Abbildung 44: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“

Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Appetitlosigkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=0.08$, $df=3$ ($p=0.994$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=8.2 ($p=0.000$)

Abbildung 45: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“



Heterogenität: $Q=1.65$, $df=3$ ($p=0.649$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 5.86 ($p=0.000$)

Abbildung 46: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“

5.3.3.8 Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen

Zu dem Zielkriterium „Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.3.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Insitution/en

Im Studienbericht zur Studie B304 wurde berichtet, dass mit dem Amendment 6 des Studienprotokolls im Mai 1995 der Caregiver Activity Survey (CAS) als weiteres Effektivitätsmaß eingeführt wurde, um den Zusammenhang zwischen Rivastigmingabe und Betreuungszeiten zu erfassen. Im letzten Amendment des Studienprotokolls vom März 1997 wurde jedoch festgelegt, dass die Analyse des CAS nur im Rahmen einer Poolung aller vier Phase-III-Studien erfolgen sollte (S. 56: „Stated that the analysis of the CAS was only to be performed on data pooled from all four phase III studies.“). Es bleibt unklar, ob diese Entscheidung vor oder nach der Entblindung bzgl. der Patientendaten getroffen wurde – der letzte Patient vollendete die Studie im September 1996. Weiterhin lässt diese Anmerkung darauf schließen, dass auch in den drei anderen Phase-III-Studien (B351, Corey-Bloom 1998, Rösler 1999) der CAS eingesetzt worden ist. In den Veröffentlichungen zu Corey-Bloom 1998 sowie Rösler 1999 wurden hierzu jedoch keine Angaben gemacht. Es konnten auch keine Publikationen zu gepoolten Analysen dieser vier Studien zum CAS identifiziert werden. Die Firma Novartis teilte mit, dass es keine Auswertungen zu den CAS-Daten gebe.

Damit liegen keine Hinweise auf eine günstige Beeinflussung des Betreuungsaufwandes durch Rivastigmin vor. Die bislang nicht erfolgte Publikation der Auswertung offenbar diesbezüglich erhobener Daten legt den Schluss nahe, dass ein günstiger Effekt durch Rivastigmin auf dieses Zielkriterium sogar eher unwahrscheinlich ist.

5.3.3.10 Ergänzende Information: klinisches Krankheitsstadium

In allen vier Studien wurde der klinische Gesamteindruck unter Verwendung des CIBIC-plus ermittelt.

Der Unterschied im Anteil der als gebessert beurteilten Personen ($\text{Score} \leq 3$) wurde in zwei Studien mittels einer ITT-Auswertung überprüft (Tabelle 38). In der Studie B304 ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil nur für die Gruppe mit dreimal täglicher Rivastigmingabe (31 %), nicht jedoch für die Gruppe, in der Rivastigmin zweimal täglich verabreicht wurde (23 %; Placebo: 19 %). Bei Rösler 1999 zeigte sich nach 26 Wochen sowohl für die Hoch- als auch für die Niedrigdosis-Gruppe ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten mit einer Besserung des klinischen Gesamteindrucks (37 % bzw. 30 %) als in der Placebo-Gruppe (20 %). Bei Corey-Bloom 1998 wurde als ITT-Analyse nicht der Anteil der als gebessert beurteilten Personen, sondern lediglich die kontinuierliche Auswertung der CIBIC-Skala berichtet. Es zeigte sich sowohl in der Hoch- als auch in der Niedrigdosis-Gruppe eine Verringerung des CIBIC-Scores, d. h. also eine Verbesserung, im Vergleich zu Placebo. Nur für die Hochdosis-Gruppe wurde ein p-Wert angegeben ($p < 0,01$).

Zusammenfassend liegen damit Hinweise vor, dass Rivastigmin den klinischen Gesamteindruck verbessern kann. Als Einschränkung muss hier berücksichtigt werden, dass eine Beeinflussung dieses klinischen Ratings durch eine unzureichende Verblindung gegenüber medikamenteninduzierten Nebenwirkungen für die meisten Studien nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 38: Rivastigmin: Ergebnisse zu CIBIC-Plus ≤ 3 (Verbesserung)

Studie (Dauer)	Dosierung	End- punkt	N ^(a)	Anteil (%) mit Score ≤ 3	Behandlungsunterschied zu Placebo		p-Wert
					Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts	
B304 ^(b) (26 Wochen)	RIV 2-12 mg (2x/d)	CIBIC- plus	222	23	4% ^(c) (n.g.)	↗	0,260
	RIV 2-12 mg (3x/d)		222	31	12% ^(c) (n.g.)	↗	0,002
	Placebo		216	19			
Rösler 1999 (26 Wochen)	RIV Niedrig- Dosis (1-4 mg)	CIBIC- plus	233	30	10% ^(c) (n.g.)	↗	< 0,05
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)		219	37	17% ^(c) (n.g.)	↗	< 0,001
	Placebo		230	20			
Mittlere Differenz zur Baseline (KI)							
Corey- Bloom 1998 (26 Wochen)	RIV Niedrig- Dosis (1-4 mg)	CIBIC- plus	233	0,2 (0,1; 0,4)	-0,3 ^(c) (n.g.)	↗	n.g.
	RIV Hoch-Dosis (6-12 mg)		231	0,2 (0,0; 0,4)	-0,3 (-0,5; -0,1)	↗	< 0,01
	Placebo		234	0,5 (0,3; 0,7)			
<p>Erläuterung: KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, RIV = Rivastigmin Der Pfeil stellt dar, ob die numerische Veränderung auf der jeweiligen Skala eine Verbesserung (↗) oder eine Verschlechterung (↘) darstellt; er enthält keine Informationen über die Größe des Effektes.</p> <p>a: Anzahl Patienten in Auswertung, sofern nicht anders angegeben b: Daten aus dem Studienbericht des Herstellers c: Werte berechnet</p>							

5.3.4 Vergleiche unterschiedlicher Cholinesterasehemmer

5.3.4.1 Galantamin vs. Donepezil

5.3.4.1.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen anhand der BADLS, stellten bei Wilcock 2003 das primäre Zielkriterium dar. Es wurde berichtet, dass die BADLS-Werte in beiden Gruppen bis zum 9. Monat konstant blieben und sich danach verschlechterten. In einer Kovarianzanalyse mit Alter und MMSE-Werten zum Zeitpunkt des Screenings als Kovariaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten unter Galantamin- bzw. Donepezilgabe ($p > 0,5$). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in einer Subgruppenanalyse von Patienten mit einem MMSE-Wert zwischen 12 und 18.

5.3.4.1.2 Begleitende Psychopathologie

Im Hinblick auf Veränderungen im NPI zeigten sich bei Wilcock 2003 keine Unterschiede zwischen den Patienten in der Galantamin- und der Donepezil-Gruppe. Genaue Daten wurden in der Publikation nicht angegeben.

5.3.4.1.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

In der Studie Wilcock 2003 wurden die Effekte von Galantamin bzw. Donepezil auf die kognitive Leistungsfähigkeit anhand von MMSE und ADAS-cog überprüft. Wie auch bei den anderen Vergleichen im vorliegenden Bericht werden an dieser Stelle in erster Linie die Ergebnisse zum ADAS-cog vorgestellt. Nach anfänglichen Verbesserungen im ADAS-cog in beiden Gruppen wiesen die Patienten zum Studienendpunkt nach 52 Wochen in beiden Gruppen eine Verschlechterung im Vergleich zum Ausgangswert auf, die in der Galantamin-Gruppe etwas geringer ausgeprägt war. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war allerdings zum Studienendpunkt statistisch nicht signifikant.

Explorative Analysen legten hinsichtlich des ADAS-cog zwar einen stärkeren Effekt von Galantamin in der Subgruppe der mäßig dementen Patienten (MMSE: 12–18) nahe, allerdings kann der Publikation nicht entnommen werden, ob diese Subgruppenanalyse a priori geplant war. Zudem liegen keine Ergebnisse eines statistischen Interaktionstests vor. Die Ergebnisse zum MMSE entsprachen von der Tendenz her denen zum ADAS-cog.

5.3.4.1.4 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Zu dem Zielkriterium „Krankheitsbezogene Lebensqualität“ wurden in der Studie keine Daten berichtet.

5.3.4.1.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zu dem Zielkriterium „Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)“ wurden in der Studie keine Daten berichtet.

5.3.4.1.6 Mortalität

In der Wilcock 2003-Studie starben unter Galantamin zwei Patienten (2,1 %) und unter Donepezil drei Patienten (3,3 %)

5.3.4.1.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Unter Galantamin und Donepezil kam es bei Wilcock 2003 zu jeweils fast gleich hohen Abbrecherraten wegen unerwünschter Ereignisse (11 % vs. 12 %) und vergleichbaren Abbrecherraten insgesamt (20 % vs. 22 %). Auch der Anteil an Patienten mit jeglichen unerwünschten Ereignissen war in beiden Gruppen etwa gleich hoch (91 % in der Galantamin- vs. 93 % in der Donepezil-Gruppe). Übelkeit (Galantamin 20 %, Donepezil 18 %) und Erbrechen (Galantamin 18 %, Donepezil 14 %) traten in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig auf. Geringe Unterschiede zuungunsten von Galantamin zeigten sich hinsichtlich Agitation (19 % vs. 12 %), Stürzen (17 % vs. 9 %) und Kopfschmerzen (17 % vs. 12 %).

Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen lag bei 19 % unter Galantamin und 20 % unter Donepezil.

5.3.4.1.8 Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen

In der Studie Wilcock 2003 wurden mittels des Screen for Caregiver Burden (SCGB) die objektiven und subjektiven Belastungen der betreuenden Personen ermittelt. Über eine Verbesserung oder Aufrechterhaltung der objektiven Belastung berichteten in der Galantamin-Gruppe zum Studienendpunkt 67 % der Betreuer (von n = 57) bzw. hinsichtlich der subjektiven Belastung 68 % (von n = 85). In der Donepezil-Gruppe lagen die Werte bei 51 % (von n = 41) für die objektiven Belastungen und 49 % (von n = 79) für die subjektiven Belastungen. Über die statistische Signifikanz dieser Unterschiede wurde nichts berichtet. Diese Auswertung ist jedoch nur sehr eingeschränkt interpretierbar, da für bis zur Hälfte der

betroffenen Betreuer keine Angaben vorlagen und es unklar bleibt, inwieweit die Angaben zu den subjektiven Belastungen auf (deutlich) größeren Fallzahlen beruhen als diejenigen zu den objektiven Belastungen, wenn doch die Werte für die subjektiven aus denen für die objektiven Belastungen errechnet wurden.

5.3.4.1.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Zu dem angehörigerelevanten Zielkriterium „Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en“ wurden in der Studie keine Daten berichtet.

5.3.4.1.10 Ergänzende Information: klinisches Krankheitsstadium

Zu dem Zielkriterium „Klinisches Krankheitsstadium“ wurden in der Studie keine Daten berichtet.

5.3.4.2 Rivastigmin vs. Donepezil

5.3.4.2.1 Aktivitäten des täglichen Lebens

In der Bullock 2005-Studie ergab sich nach zwei Jahren in der ITT-LOCF-Auswertung ein statistisch signifikanter Vorteil in der ADCS-ADL-Skala zugunsten von Rivastigmin. So hatten sich nach zwei Jahren die Patienten in der Rivastigmin-Gruppe um 2,1 Punkte weniger verschlechtert als die Patienten in der Donepezil-Gruppe ($p = 0,047$). Die Ergebnisse sind allerdings von eingeschränkter Aussagekraft, da die Rate von Therapieabbrüchen in beiden Gruppen hoch und zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich war. So hatten bis Studienende nahezu 50 % der Rivastigmin- und knapp 37 % der Donepezil-Patienten die Studie bereits vorzeitig beendet. In der Publikation waren lediglich die Least Squares (LS) Means einschließlich Standardfehler für die Veränderung pro Gruppe angegeben. Bei Verwendung des t-Tests ergibt sich ein mehr als doppelt so großer p-Wert ($p = 0,103$; eigene Berechnung). Dies ist auffällig, da es sich um eine randomisierte Studie mit vielen Patienten handelt, bei der ein großer Unterschied zwischen den beiden Auswertungen nicht zu erwarten ist. Eine Anfrage an die Firma Novartis lieferte die unadjustierten Mittelwerte und Standardabweichungen, aus denen sich für den t-Test ein p-Wert von 0,016 ergibt, was wiederum wesentlich kleiner ist als der aus der ANCOVA berechnete p-Wert. Es kann vermutet werden, dass diese Diskrepanzen aufgrund der Abbruchraten zustande kommen. Allerdings ließ sich dies bisher nicht abschließend klären. Schließlich wird in der Publikation bemerkt, dass die Unterschiede in den Per-Protokoll-Auswertungen keine statistische

Signifikanz mehr besaßen. Ob dies auf einer Änderung des Effektschätzers und/oder einer verminderten Power beruht, bleibt unklar.

Bei Fuschillo 2001 wurden zur PSMS-Skala lediglich die Ergebnisse von Intra-Gruppen-Vergleichen dargestellt. Sowohl in der Rivastigmin- als auch in der Donepezil-Gruppe zeigten sich nach 30 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert praktisch keine Veränderungen auf der PSMS-Skala.

In der Studie Wang 2001 fanden sich nach 16 Wochen zwischen Rivastigmin und Donepezil keine Unterschiede in der Veränderung der Werte der Blessed Roth Dementia Scale ($p = 0,472$).

Zusammenfassend sind, bezogen auf alltagspraktische Fähigkeiten, die Daten nicht ausreichend für einen Nachweis der Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Wirkstoffe.

Tabelle 39: Rivastigmin vs. Donepezil: Ergebnisse zu alltagspraktischen Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied (RIV vs. DON)		p- Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Bullock 2005 (24 Monate)	RIV 3-12 mg	ADCS /ADL	454	-12,8 (19,2 ^(b))	2,1 (n.g.)	RIV > DON	0,047
	DON 5-10 mg		475	-14,9 (19,6 ^(b))			
Fuschillo 2001 (7,5 Monate)	RIV 6-9 mg	PSMS	11	-0,5 ^(b)	-0,4 ^(b)	RIV < DON	n.g.
	DON 5 mg		16	-0,1 ^(b)			
Wang 2001 (4 Monate)	RIV 3-6 mg	BRDS	59/60 ^(c)	-1,8 (2,6)	-0,4 ^(b) (n.g.)	RIV > DON	0,472
	DON 5-10 mg		61	-1,4 (3,2)			
Erläuterung: DON = Donepezil, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, RIV = Rivastigmin, SD = Standardabweichung > = numerisch größerer Behandlungseffekt a: Zahl der Patienten in Auswertung b: eigene Berechnung c: In der Publikation wurden widersprüchliche Angaben gemacht – es gingen 59 oder 60 Patienten in die Auswertung ein.							

5.3.4.2.2 Begleitende Psychopathologie

Begleitende psychopathologische Symptome wurden nur in der Studie von Bullock 2005 untersucht. Hier zeigten sich im Rahmen der ITT-LOCF-Analyse im NPI-10 keine Behandlungsunterschiede zwischen den Patienten in der Rivastigmin- und der Donepezil-Gruppe. Die Veränderung nach zwei Jahren betrug im Vergleich zur Baselinemessung in der Rivastigmin-Gruppe 2,4 Punkte und in der Donepezil-Gruppe 2,9 Punkte ($p = 0,554$).

5.3.4.2.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

In der Studie von Bullock 2005 ergab sich in dem primären Zielkriterium SIB (Severe Impairment Battery) nach zwei Jahren kein Unterschied zwischen den Patienten der Donepezil- und der Rivastigmin-Gruppe (ITT-LOCF). Die Auswertungen zum sekundären Ergebnisparameter MMSE bestätigten diese Ergebnisse.

Bei Fuschillo 2001 wurden zum ADAS-cog wiederum lediglich die Ergebnisse von Intra-Gruppen-Vergleichen dargestellt. In der Rivastigmin- und in der Donepezil-Gruppe zeigten sich nach 30 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert Verbesserungen um durchschnittlich 3,8 bzw. 3,6 Scorepunkte (eigene Berechnung). Eine statistische Signifikanz dieses geringfügigen Unterschieds zwischen den Gruppen ist nicht anzunehmen.

In der Studie von Wang 2001 unterschied sich nach 16 Wochen das Ausmaß der Verbesserungen im MMSE zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant ($p = 0,422$).

Somit liegen keine Belege für eine Überlegenheit von Donepezil oder Rivastigmin hinsichtlich einer positiven Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten vor.

Tabelle 40: Rivastigmin vs. Donepezil: Ergebnisse zu kognitiven Fähigkeiten

Studie (Dauer)	End- punkt	N ^(a)	Mittlere Differenz zu Baseline (SD)	Behandlungsunterschied (RIV vs. DON)		p- Wert	
				Differenz (95 %-KI)	Richtung des Effekts		
Bullock 2005 (24 Monate)	RIV 3-12 mg	SIB	471	-9,3 (23,9 ^(b))	0,6 ^(b) (n.g.)	RIV > DON	0,609
	DON 5-10 mg		483	-9,9 (24,2 ^(b))			
Fuschillo 2001 (7,5 Monate)	RIV 6-9 mg	ADAS -cog	11	-3,8 ^(b)	-0,2	RIV > DON	n.g.
	DON 5 mg		16	-3,6 ^(b)			
Wang 2001 (4 Monate)	RIV 3-6 mg	MMSE	59/60 ^(c)	2,5 (3,9)	0,6 ^(b) (n.g.)	RIV > DON	0,422
	DON 5-10 mg		61	1,9 (3,4)			

Erläuterung:
 DON = Donepezil, KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl, n.g. = nicht genannt, SD = Standardabweichung
 > = numerisch größerer Behandlungseffekt

a: Zahl der Patienten in Auswertung
 b: eigene Berechnung
 c: In der Publikation werden widersprüchliche Angaben gemacht – es gingen 59 oder 60 Patienten in die Auswertung ein.

5.3.4.2.4 Krankheitsbezogene Lebensqualität

Zu dem Zielkriterium „Krankheitsbezogene Lebensqualität“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.4.2.5 Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)

Zu dem Zielkriterium „Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung)“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.4.2.6 Mortalität

In der Studie von Bullock 2005 war in beiden Verum-Gruppen die Mortalität vergleichbar (Rivastigmin: 5,3 %, Donepezil: 6,8 %). Bei Fuschillo 2001 und Wang 2001 wurden keine Todesfälle berichtet.

5.3.4.2.7 Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse

Unter Rivastigmin kam es in der Studie von Bullock 2005 zu mehr Abbrechern wegen unerwünschter Ereignisse (26 % vs. 16 %) und zu mehr Abbrechern insgesamt (48 % vs. 37 %) als unter Donepezil. Die Autoren stellten die unerwünschten Ereignisse getrennt für die Aufdosierungsphase (16 Wochen) und Erhaltungsphase (Woche 17 bis 104) dar. Betrachtet man alle unerwünschten Ereignisse, so bestand in der Aufdosierungsphase ein deutlicher Unterschied zuungunsten von Rivastigmin. Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in der Aufdosierungsphase unter Rivastigmin 17 Prozentpunkte höher als unter Donepezil (82 % vs. 65 %). Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen vor allem bezüglich Übelkeit (33 % unter Rivastigmin vs. 15 % unter Donepezil), Erbrechen (28 % vs. 6 %), Appetitverlust (9 % vs. 4 %) und Gewichtsabnahme (6 % vs. 2 %).

Zwar war bei Bullock 2005 die Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen insgesamt in der Erhaltungsphase zwischen den beiden Gruppen nicht unterschiedlich (79 % unter Rivastigmin vs. 77 % unter Donepezil), hinsichtlich Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust zeigten sich jedoch weiterhin Unterschiede (Übelkeit: 13 % vs. 5 %; Erbrechen: 15 % vs. 4 %, Appetitverlust 6 % vs. 3 %). Bei der Interpretation dieser Daten in der Erhaltungsphase ist zu beachten, dass Patienten, die die Studie wegen unerwünschter Ereignisse in der Aufdosierungsphase abgebrochen hatten, nicht mehr eingeschlossen waren. Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen war insgesamt bei beiden Medikamenten gleich.

In der Studie von Fuschillo 2001 wurde berichtet, dass es hinsichtlich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab. Übelkeit und Erbrechen waren meist während der Titrationsphase von Rivastigmin zu beobachten; Schwindel und Kopfschmerzen traten bei höheren Rivastigmin-Dosen häufiger auf und klangen ohne Behandlung ab. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Studie nicht auf, ebenso brach kein Patient die Studie wegen unerwünschter Nebenwirkungen ab. Die in der Publikation zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen dargestellten Prozentangaben sind allerdings nicht plausibel und können deshalb nicht weiter interpretiert werden.

In der Studie Wang 2001 brachen zwei Personen unter Rivastigmin und eine Person unter Donepezil die Studie wegen unerwünschter Ereignisse ab. Zur Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Nebenwirkungen lagen keine auswertbaren Daten vor.

Tabelle 41: Rivastigmin vs. Donepezil: Studienabbrecher, Todesfälle und Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen

Studie (Dauer)	Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Studienabbruch N (%)	Todesfälle N	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse N (%)	Jegliche unerwünschte Ereignisse N (%)
Bullock 2005 (24 Monate)	RIV 3-12 mg	498	237 (48)	26	157 (32)	128 (26)	406 (82) ^(b)
	DON 5-10 mg	500	183 (37)	34	162 (32)	80 (16)	323 (65) ^(b)
Fuschillo 2001 (7,5 Monate)	RIV 6-9 mg	11	k.A.	k.A.	0	0	k.A. ^(c)
	DON 5 mg	16	k.A.	k.A.	0	0	k.A. ^(c)
Wang 2001 (4 Monate)	RIV 3-6 mg	62	2 (3)	k.A.	k.A.	2 (3)	k.A.
	DON 5-10 mg	62	1 (2)	k.A.	k.A.	1 (2)	k.A.
<p>Erläuterung: DON = Donepezil, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, RIV = Rivastigmin a: Anzahl randomisierter Patienten b: Angaben gelten für die Eindosierungsphase (Woche 1-16); Erhaltungsphase (Woche 17-104): Rivastigmin 79 %, Donepezil 77 %. c: Im Text wird lediglich berichtet, dass zwischen beiden Gruppen kein Unterschied in der Inzidenz unerwünschter Ereignisse bestand.</p>							

Tabelle 42: Rivastigmin vs. Donepezil: unerwünschte Ereignisse

Studie (Dauer)	Aufdosierung innerhalb des ersten Monats	N ^(a)	Übelkeit	Erbrechen	Diarrhoe	Schwindel	Appetit- losigkeit	Gewichts- verlust	Agitation	Kopf- schmerzen	Abdominale Beschwerden	Müdigkeit	Unwohlsein	
														Anteil (%) mit UE
Bullock 2005 (24 Monate) Eindosierungs- phase	RIV 3-12 mg	3 mg	495 ^(b)	33	28	8	k.A.	9	6	7	6	k.A.	k.A.	k.A.
	DON 5-10 mg	5 mg	499 ^(b)	15	6	7	k.A.	4	2	10	5	k.A.	k.A.	k.A.
Fuschillo 2001 ^(c) (7,5 Monate)	RIV 6-9 mg	6 mg	11											
	DON 5 mg	5 mg	16											
Erläuterung: DON = Donepezil, k.A. = keine Angaben, N = Anzahl, RIV = Rivastigmin, UE = unerwünschte Ereignisse														
a: Anzahl randomisierter Patienten, sofern nicht anders angegeben														
b: In der Safety-Auswertung wurden nur die Personen berücksichtigt, die die Studienmedikation erhalten haben.														
c: Angesichts der Teilnehmerzahlen von 11 und 16 sind die berichteten %-Angaben nicht plausibel und werden deshalb hier nicht dargestellt.														

5.3.4.2.8 Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen

Zu dem angehörigerelevanten Zielkriterium „Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen“ wurde in der Studie Bullock 2005 der NPI-D erhoben. Ergebnisse für Subgruppen nach Alter werden in Bullock 2006 [84] berichtet. Die Analyse des NPI-D für die Gesamtstudienpopulation ist nicht publiziert. Auf Anfrage teilte die Firma Novartis mit, dass der NPI-D in der Gesamtstudienpopulation ausschließlich deskriptiv für die Observed Cases analysiert wurde. Da diese Auswertung eine begrenzte Aussagekraft hat, wurde sie nicht angefordert.

5.3.4.2.9 Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en

Zu dem angehörigerelevanten Zielkriterium „Betreuungsaufwand durch eine oder mehrere betreuende Person/en oder Institution/en“ wurden in den Studien keine Daten berichtet.

5.3.4.2.10 Ergänzende Information: klinisches Krankheitsstadium

Sowohl in der Studie Bullock 2005 als auch bei Wang 2001 wurde das klinische Krankheitsstadium mittels der GDS gemessen.

Bei Bullock 2005 ergab sich in der ITT-LOCF-Analyse ein Vorteil für Rivastigmin. So lag der Wert auf der Skala bei den Patienten in der Donepezil-Gruppe nach zwei Jahren durchschnittlich um 0,69 Punkte höher als zur Baselinemessung, in der Rivastigmin-Gruppe nur um 0,58 Punkte ($p = 0,049$ im Wilcoxon-Test). Die Ergebnisse sind allerdings aufgrund der hohen Rate der Therapieabbrüche, die zwischen den beiden Gruppen unterschiedlich war, nur eingeschränkt interpretierbar.

In der Studie von Wang 2001 zeigten sich zwischen Rivastigmin- und Donepezil-Bedingung keine Unterschiede in der Veränderung der GDS nach 16 Wochen ($p = 0,126$).

5.3.4.3 Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin

Lediglich die Studie von Cumbo 2005 untersuchte den direkten Vergleich zwischen den drei Cholinesterasehemmern Rivastigmin, Donepezil und Galantamin. In der Publikation zu dieser Studie wurden nur die Ergebnisse zum primären Zielkriterium in interpretierbarer Weise dargestellt. Deshalb wird im Folgenden auf eine Gliederung der Ergebnisdarstellung nach allen Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 bzw. 4.4.2 verzichtet.

Das primäre Zielkriterium stellte die Zeit bis zum Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten im Zusammenhang mit der Demenzerkrankung dar. Hierzu wurden die Skalen NPI, NPI-D und BEHAVE-AD verwendet. Die Wahrscheinlichkeit, nach 18 Monaten noch frei von entsprechenden Symptomen zu sein, betrug für die Patienten in der Rivastigmin-Gruppe 0,622 (SEM = 0,080), in der Donepezil-Gruppe 0,484 (SEM = 0,090) und in der Galantamin-Gruppe 0,546 (SEM = 0,087). In paarweisen Vergleichen fanden sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Rivastigmin vs. Donepezil: $p = 0,055$ mit nominellem Vorteil für Rivastigmin; Rivastigmin vs. Galantamin: $p = 0,235$; Galantamin vs. Donepezil: $p = 0,365$). Allerdings erschweren die fehlenden Angaben zur Fallzahlplanung die Interpretation dieser nicht statistisch signifikanten Ergebnisse.

Insgesamt sieben der 101 Patienten litten unter Übelkeit (Rivastigmin: 8 %, Galantamin: 6 %, Donepezil: 6 %), die damit die häufigste Nebenwirkung darstellte. Andere unerwünschte Ereignisse (Erbrechen, Kopfschmerzen, Appetitverlust und Gewichtsverlust) wurden jeweils insgesamt von einer bis drei Personen berichtet. Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Rahmen der Studie nicht auf.

5.3.4.4 Zusammenfassung der direkten Vergleichsstudien

Eine quantitative Zusammenfassung der vergleichenden Ergebnisse zu einzelnen Zielkriterien erscheint aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien und der teils sehr unterschiedlichen Operationalisierungen nicht angemessen. Ein eindeutiger Beleg für einen Zusatznutzen einer der drei Substanzen gegenüber den anderen lässt sich aus den Daten nicht ableiten. Allerdings verfügten nur zwei der fünf Vergleichsstudien über eine für die Detektion von moderaten Unterschieden ausreichende Fallzahl.

Bei aller gebotenen Vorsicht der Interpretation liefert eine vergleichsweise große Studie bei bloßer Betrachtung des Ergebnisses einen Hinweis auf eine Überlegenheit von Rivastigmin gegenüber Donepezil bei der Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Diese Beobachtung wird durch die Ergebnisse zweier sehr kleiner Studien jedoch nicht gestützt; zudem erschwert die hohe Abbruchrate insbesondere unter Rivastigmin die Interpretation der Ergebnisse. Unter Rivastigmin zeigen sich deutlich höhere Raten beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, insbesondere bezüglich Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Im Hinblick auf die begleitende Psychopathologie deutet eine (kleine) Studie auf einen Vorteil von Rivastigmin gegenüber Donepezil; dieses Ergebnis wird wiederum durch die große Studie nicht gestützt. Auch wenn bei der Beeinflussung der kognitiven Fähigkeiten die drei eingeschlossenen Studien relativ konsistent keine Belege für eine Überlegenheit von Rivastigmin oder Donepezil liefern, so lässt sich daraus aber auch nicht die Vergleichbarkeit der beiden Substanzen diesbezüglich ableiten, da alle Studien nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudien mit einer A-Priori-Definition von irrelevanten Unterschieden geplant waren. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität der

Patienten, zur Frage der Institutionalisierung und zu den angehörigerelevanten Zielkriterien wurden keine vergleichenden Daten berichtet.

Für den Vergleich von Galantamin und Donepezil liefern die beiden einbezogenen Studien keinen Hinweis auf eine Überlegenheit eine der beiden Substanzen bezogen auf die Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der begleitenden Psychopathologie und der Kognition. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, zur Frage der Institutionalisierung und zu den angehörigerelevanten Zielkriterien wurden keine vergleichenden bzw. keine eindeutig interpretierbaren Daten berichtet.

5.3.5 Sensitivitätsanalyse

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass jeweils nur wenige Studien in die einzelnen Meta-Analysen eingingen. Da zudem fast alle Studien mit leichten Mängeln behaftet waren, erschien eine Sensitivitätsanalyse nach biometrischer Qualitätsbewertung nicht sinnvoll. Für einige Studien standen neben den ITT-Auswertungen auch Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung. Die Ergebnisse der Meta-Analysen anhand der Per-Protokoll-Auswertung zeigten zumeist etwas positivere Effekte zugunsten der Interventionen. Da die Abweichungen von den Meta-Analysen für die ITT-Daten jedoch in allen Fällen unbedeutend waren, wurde von einer Darstellung in diesem Bericht abgesehen.

5.3.6 Subgruppenauswertungen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen – so wie im Berichtsplan vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4.5) – erwies sich angesichts der in den Einzelpublikationen berichteten Daten im Rahmen einer Meta-Analyse mit Ausnahme von Dosis-Wirkungs-Beziehungen als nicht möglich. Im Folgenden werden deshalb ergänzend die Ergebnisse aus publizierten Subgruppenanalysen dargestellt. Zu Donepezil lag eine Meta-Analyse individueller Patientendaten zu zehn Studien vor, von denen fünf eine Dauer von 24 Wochen aufwiesen und im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewertet worden sind [100]. In einer weiteren Publikation wurden die Daten aus vier Donepezil-Studien gepoolt [97]. Zu Galantamin wurden in mehreren Publikationen Daten der Studien Raskind 2000, Tariot 2000, Wilcock 2000 und Rockwood 2001^d zusammenfassend ausgewertet [94,95,101] sowie Post-hoc-Analysen einzelner Studien vorgenommen [74]. Auch zu Rivastigmin lagen sowohl mehrere gepoolte Auswertungen, in denen die Daten der Studien Corey-Bloom 1998, Rösler 1999 und B351 bzw. B304 ausgewertet wurden [91,93,96,99], als auch Re-Analysen von

^d Die Studie Rockwood 2001 war wegen zu kurzer Beobachtungsdauer (3 Monate) nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen worden.

Einzelstudien [77,81,84,85] vor. Alle nachfolgend aufgeführten Subgruppenanalysen waren nicht erkennbar a priori geplant, so dass von einem Post-hoc-Charakter ausgegangen werden muss. Die Aussagekraft ist weiterhin dadurch eingeschränkt, dass in keiner der Arbeiten ein statistischer Interaktionstest durchgeführt wurde, sondern lediglich die beobachteten Gruppenunterschiede zwischen den jeweiligen Subgruppen einander gegenübergestellt wurden. Damit können die Ergebnisse allenfalls als hypothesengenerierende Hinweise, nicht jedoch als abschließende Belege angesehen werden. Sie müssten dafür ggf. in gezielt geplanten Studien reproduziert werden.

5.3.6.1 Geschlecht

Nur zu Donepezil wurden nach Geschlecht getrennte Auswertungen berichtet [100], wobei sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigten. Damit reichte die Datengrundlage nicht aus, um alle Cholinesterasehemmer bezüglich dieser Fragestellung zu bewerten.

5.3.6.2 Alter

In den vorliegenden gepoolten Analysen bzw. Post-hoc-Auswertungen wurden die Altersgruppen unterschiedlich definiert. Für Donepezil [100] und Galantamin [94] wurden die untersuchten Patienten bei einer Altersgrenze von 80 Jahren dichotomisiert, bei Rivastigmin lag die Grenze bei 75 Jahren [99]. In den Publikationen fanden sich keine Hinweise auf deutliche Unterschiede in der Effektivität zwischen den Subgruppen. Die in einer Re-Analyse der Studie zum Vergleich von Rivastigmin und Donepezil [84] gefundenen Effekte zum NPI bei jüngeren Patienten ließen sich nicht von bereits vorhandenen Unterschieden der Behandlungsgruppen zur Baseline trennen.

5.3.6.3 Schweregrade der Demenz (leicht und mittelschwer)

In der gepoolten Analyse zu Donepezil [100] wurde berichtet, dass ein Vorteil im ADAS-cog für Donepezil (5 mg oder 10 mg) gegenüber Placebo unabhängig vom Schweregrad gefunden wurde. Allerdings wurden hierzu keine Daten präsentiert. In mehreren Auswertungen zu Galantamin [74,95,101] wurden – mit jeweils unterschiedlichen Operationalisierungen – Subgruppen nach dem Schweregrad der Demenz gebildet. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass bei schwerer beeinträchtigten Personen der Behandlungseffekt deutlicher war als bei weniger schwer beeinträchtigten Personen. Auch für Rivastigmin zeigten sich ähnliche Hinweise [93,96].

5.3.6.4 Dosierungen der Cholinesterasehemmer

Bei Donepezil zeigte sich in der vorliegenden Nutzenbewertung eine stärkere Wirksamkeit bezüglich der Kognition bei einer täglichen Dosis von 10 mg als bei einer Dosis von 5 mg oder einer flexiblen Dosierung (5 bis 10 mg). Diese Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde durch eine Meta-Analyse von individuellen Patientendaten bestätigt [100]. Auch für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein Zusammenhang mit der Höhe der Dosierung [97] (vgl. auch Abschnitt 5.3.1.7). Für die anderen Therapieziele können keine Aussagen zu dosisabhängigen Effektivitätsunterschieden abgeleitet werden, da hierzu keine aggregierbaren Daten aus Studien mit unterschiedlicher Dosierung vorliegen. Galantamin war in Dosierungen von 16 und 24 mg wie oben beschrieben vergleichbar wirksam, die Dosierung von 8 mg war nicht wirksam. Rivastigmin zeigte in der vorliegenden Nutzenbewertung in höherer Dosierung (6–12 mg) größere Effekte als in niedriger Dosierung (1–4 mg). Diese Dosis-Wirkungs-Beziehung bestätigte eine gepoolte Analyse [91]. Auch bei der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen zeigte sich ein Unterschied zwischen hoher und niedriger Dosierung.

5.3.6.5 Vorliegen unterschiedlicher Begleiterkrankungen

Patienten in allen Acetylcholinesterasehemmer-Studien sollten nach den Ein- und Ausschlusskriterien keine aktive Begleiterkrankung besitzen, die ein Verbleiben in der Studie gefährden könnte. Einzeln explizit aufgezählt wurden in einigen Studien als nicht erlaubte Begleiterkrankungen bzw. Therapien beispielsweise Asthma/COPD, aktive Magengeschwüre, Insulingebrauch, Miktionsstörungen und Erkrankungen, die eine kardiale Synkope begünstigen. Aufgrund des ähnlichen Wirkmechanismus und der fehlenden Vergleichsstudien bezüglich qualitativer Interaktionsunterschiede konnte eine Differentialindikation aufgrund der Komorbidität nicht abgeleitet werden.

In einigen publizierten Subgruppenanalysen wurden die Behandlungseffekte bei Vorliegen von Risikofaktoren betrachtet, die auch auf eine Mischform der Demenz hinweisen können. In einer Re-Analyse von Rivastigmin-Studien zeigten sich zwischen Patienten mit bzw. ohne vaskuläre Risikofaktoren (operationalisiert anhand der modifizierten Hachinski-Ischämie-Skala) [77] sowie zwischen Patienten mit und ohne Bluthochdruck [81] keine deutlichen Unterschiede hinsichtlich der Behandlungseffekte. Auch die Post-hoc-Analyse der Studie zum Vergleich von Rivastigmin und Donepezil hinsichtlich Anzeichen einer Erkrankung vom Lewy-Body-Typ [85] ergab keine deutlichen Nachweise für eine differentielle Wirksamkeit.

5.4 Zusammenfassung

In den vorliegenden Bericht wurden zum Vergleich der Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin mit Placebo sowie untereinander 26 Studien mit insgesamt 9831 randomisierten Patienten eingeschlossen (Tabelle 43). Studien zum Vergleich mit anderen in Deutschland zugelassenen und verfügbaren medikamentösen und nichtmedikamentösen Interventionen konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 43: Anzahl eingeschlossener Studien und randomisierter Patienten

Substanz	Anzahl Studien	Randomisierte Patienten	
Donepezil	11	5 mg	561
		(5-) 10 mg	320
		10 mg	821
		Placebo	1251
		Σ	2953
Galantamin	6	8 mg	140
		16 mg	279
		16-24 mg	711
		24 mg	893
		Placebo	1201
Σ	3224		
Rivastigmin	4	1-4 mg	476
		2-12 mg	456
		6-12 mg	564
		Placebo	720
Σ	2216		
Direkte Vergleichsstudien			
Galantamin vs. Donepezil	1		188
Rivastigmin vs. Donepezil	3		1149
Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin	1		101
Σ	26		9831

Die Berichtsqualität der Studien muss überwiegend als allenfalls mäßig, teils auch als mangelhaft angesehen werden. Zu dieser Einschätzung führen insbesondere wenig transparent dargestellte Patientenflüsse und eine kaum zu beobachtende konsequente Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips. In einigen Studien beträgt der Anteil der trotz Randomisierung

nicht ausgewerteten Patienten für die primären Zielkriterien mehr als 10 %, was sicher als relevante Abweichung vom ITT-Prinzip konstatiert werden muss. Für manche betrachteten Endpunkte, die in den Studien als sekundäre Zielgrößen mitgeführt wurden, ist dieser Anteil noch höher. Vier der fünf Studien zum Vergleich der verschiedenen Substanzen untereinander waren als nicht doppelblind angelegt, was per se in diesem Bereich als grober Designmangel angesehen werden muss.

Bis auf zwei Studien (beide zu Donepezil, Dauer jeweils etwa ein Jahr) waren alle Vergleiche mit Placebo lediglich auf einen Behandlungs- bzw. Beobachtungszeitraum von maximal 26 Wochen ausgerichtet. Auch wenn die länger währenden Studien keine grundsätzlich anderen Ergebnisse zeigten, lassen sich belastbare Aussagen im Wesentlichen nur für den 6-Monats-Zeitraum treffen. Immerhin drei der fünf Studien zum Vergleich von verschiedenen Substanzen untereinander hatten demgegenüber eine Dauer von einem Jahr oder länger. Dafür litten diese Studien wiederum – bis auf eine zu Donepezil und Rivastigmin – neben der eingeschränkten Validität aufgrund eines unverblindeten Designs an zu geringen Fallzahlen, um Unterschiede entdecken, aber auch um die Vergleichbarkeit demonstrieren zu können.

Vergleiche mit Placebo

Die Tabelle 44 fasst die Ergebnisse der Studien zu den Vergleichen von Donepezil, Galantamin und Rivastigmin mit Placebo zusammen. Bei allen Studien ist ein dosisabhängiger Effekt zu beobachten, wobei im Niedrigdosisbereich bei Galantamin und Rivastigmin im Gegensatz zu Donepezil jeweils keine bzw. nur eine unsichere Wirksamkeit sichtbar ist. Bei Galantamin besteht kein erkennbarer Unterschied zwischen einer Dosierung von 16 mg und 24 mg. Bezüglich der in den Studien berichteten Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen wird diese Dosis-Wirkungs-Beziehung bestätigt.

Für das Therapieziel **Aktivitäten des täglichen Lebens** zeigen sich für alle drei Substanzen bei mittlerer und/oder hoher Dosis Hinweise auf eine günstige Beeinflussung. Die anhand von Meta-Analysen gefundenen durchschnittlichen Effekte betragen etwa drei Scorepunkte auf der DAD- bzw. PDS-Skala für Galantamin bzw. Rivastigmin. Entsprechende Schätzwerte für Donepezil lassen sich nicht ausreichend sicher ableiten, da bei der diesbezüglichen Meta-Analyse von einer Überschätzung des Effekts ausgegangen werden muss. Nichtsdestotrotz kann auch für Donepezil ein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung angenommen werden.

Im Hinblick auf die **begleitende Psychopathologie** lassen sich keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung durch Donepezil und Rivastigmin ableiten; bei Donepezil aufgrund nicht überzeugender Daten, bei Rivastigmin wegen praktisch nicht vorhandener Daten. Bei Galantamin hingegen zeigt sich ein Hinweis auf einen positiven Effekt, der allerdings mit etwa ein bis zwei Scorepunkten auf der NPI-Skala als äußerst gering einzustufen ist.

Tabelle 44: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus Placebo-kontrollierten Studien

Therapieziel	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin
Patientenrelevante Therapieziele			
Aktivitäten des täglichen Lebens	↑	↑	↑
Psychopathologische Symptome	↔	↑	keine Daten
Kognitive Leistungsfähigkeit	↑↑	↑↑	↑↑
Krankheitsbezogene Lebensqualität	↔	keine Daten	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Mortalität	(↔)	(↔)	(↔)
Unerwünschte Ereignisse	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Angehörigenrelevante Therapieziele			
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	↔	↔	keine bzw. unsichere Daten
Betreuungsaufwand	↔	↑	keine Daten
Ergänzende Information			
Klinisches Krankheitsstadium	↑↑	↑↑	↑↑
Dosis-Wirkungs-Beziehung			
	geringere Effektivität (Kognition) und weniger Nebenwirkungen für niedrige (5 mg) bzw. flexible Dosierung	kein günstiger Effekt und nicht konsistent mehr Nebenwirkungen bei 8 mg, sonst keine Unterschiede	unsicherer Effekt bei 1–4 mg
Erläuterung: ↑↑, ↓↓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt. ↑, ↓ = Hinweis für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt ↔ = kein Hinweis auf Unterschied () = wenig Daten vorhanden			

Für die drei Substanzen kann der Nutzen bezüglich einer im Vergleich zu Placebo günstigen Beeinflussung der **Kognition** reklamiert werden. Dieser beträgt auf der ADAS-cog-Skala ca. zwei (Donepezil 5 mg bzw. mit flexibler Dosierung) bis drei Scorepunkte (Donepezil 10 mg, Galantamin, Rivastigmin).

Zum Therapieziel **krankheitsbezogene Lebensqualität** liegen nur für Donepezil Daten aus zwei Studien vor, die keinen eindeutigen Hinweis auf einen günstigen oder ungünstigen Effekt liefern. Für Galantamin und Rivastigmin wurden dazu in den Studien überhaupt keine Daten berichtet.

Keinerlei (interpretierbare) Daten fanden sich auch zum Therapieziel **Notwendigkeit einer vollstationären Pflege** (Institutionalisierung).

Bei insgesamt in den Studien nur wenig berichteten Todesfällen lassen sich keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der **Mortalität** ableiten.

Bei allen Substanzen sind im höheren Dosisbereich größere Abbruchraten aufgrund **unerwünschter Ereignisse** zu verzeichnen. Es treten zudem häufiger solche unerwünschten Ereignisse auf, die im Einklang mit dem Wirkprinzip der Acetylcholinesterasehemmer stehen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall). Es findet sich kein Hinweis auf einen größeren Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu Placebo, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass die diesbezügliche Berichterstattung teilweise unzureichend war.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lassen sich für Donepezil und Galantamin keine Hinweise auf eine günstige oder ungünstige Beeinflussung der **Lebensqualität der betreuenden Angehörigen** erkennen. Für Rivastigmin wurden dazu keinerlei Daten gefunden.

Es liegen Hinweise vor, dass zu Rivastigmin Daten bezüglich des Therapieziels **Betreuungsaufwand** in allen vier größeren Phase-III-Studien erhoben wurden. Diese Daten wurden allerdings bislang nicht publiziert, so dass hierzu keine Aussagen getroffen werden können. Die Daten für Donepezil sind aus vorwiegend methodischen Gründen nur wenig belastbar, so dass sich daraus ebenfalls kein Hinweis auf eine günstige Beeinflussung der Betreuungszeiten ergibt. Für Galantamin liegt aus einer Studie ein Hinweis auf einen diesbezüglich positiven Effekt vor.

Der **klinische Gesamteindruck** wird konsistent durch alle Substanzen gebessert.

Für Galantamin und Rivastigmin liegen Hinweise vor, dass bei schwerer beeinträchtigten Personen der Behandlungseffekt größer ist als bei weniger schwer beeinträchtigten Personen. Bezüglich Alter, Geschlecht und begleitende Komorbidität lassen sich keine entsprechend differenzierten Aussagen treffen.

Vergleiche untereinander

Die Tabelle 45 fasst die Ergebnisse der Studien zu den Vergleichen der verschiedenen Cholinesterasehemmer untereinander zusammen.

Tabelle 45: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den Therapiezielen aus Vergleichsstudien von Cholinesterasehemmern untereinander

Therapieziel	DON vs. GAL	DON vs. RIV	GAL vs. RIV
Patientenrelevante Therapieziele			
Aktivitäten des täglichen Lebens	(↔)	(↓)	keine Daten
Psychopathologische Symptome	(↔)	↔	(↔)
Kognitive Leistungsfähigkeit	(↔)	↔	keine Daten
Krankheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Vollstationäre Pflege (Institutionalisierung)	keine bzw. unsichere Daten	keine Daten	keine Daten
Mortalität	(↔)	↔	keine Daten
Unerwünschte Ereignisse	(↔)	↑↑	(↔)
Angehörigenrelevante Therapieziele			
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Betreuungsaufwand	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Ergänzende Information			
Klinisches Krankheitsstadium	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Anmerkungen	in größerer Studie evtl. ungünstigere Dosierung für DON	evtl. ungünstigere Dosierung für DON	
Erläuterung: ↑↑, ↓↓ = Beleg für günstigen bzw. ungünstigen Effekt für DON vs. RIV ↑, ↓ = Hinweis für einen günstigen bzw. ungünstigen Effekt für DON vs. RIV ↔ = kein Hinweis auf Unterschied () = wenig Daten vorhanden DON = Donepezil, GAL = Galantamin, RIV = Rivastigmin			

Eine quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) der vergleichenden Ergebnisse zu einzelnen Zielkriterien war aufgrund der begrenzten Anzahl von Studien und der teils sehr unterschiedlichen Operationalisierungen nicht angemessen. Nur zwei der fünf Studien verfügten über eine für die Detektion von moderaten Unterschieden ausreichende Fallzahl.

Für den Vergleich von Donepezil und Galantamin liefern die beiden einbezogenen Studien keinen eindeutigen Hinweis auf eine Überlegenheit einer der beiden Substanzen bezogen auf die Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der begleitenden Psychopathologie, der Kognition und der therapiebezogenen unerwünschten Ereignisse. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, zur Frage der Institutionalisierung und zu den angehörigerelevanten Zielkriterien wurden keine vergleichenden bzw. keine eindeutig interpretierbaren Daten berichtet.

Beim Vergleich von Donepezil mit Rivastigmin weisen die Daten aus einer Studie bezüglich der Beeinflussung der Aktivitäten des täglichen Lebens zwar auf eine geringfügige Überlegenheit von Rivastigmin hin (Effektschätzer in der Größenordnung von einem Zehntel Standardabweichung), allerdings bestehen aus methodischen Gründen Zweifel an der Validität dieser Daten. Im Hinblick auf die begleitende Psychopathologie, die Kognition und die Mortalität gibt es keinen eindeutigen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Substanzen. Unter Rivastigmin zeigen sich deutlich höhere Raten beim Auftreten von unerwünschten Ereignissen, insbesondere bezüglich Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust und Gewichtsabnahme. Zur krankheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten und zu den angehörigerelevanten Zielkriterien wurden keine vergleichenden Daten berichtet.

Zum Vergleich von Galantamin und Rivastigmin liegen lediglich Ergebnisse aus einem Drei-Gruppen-Vergleich mit sehr niedrigen Fallzahlen vor. Hier sind keine Unterschiede bezüglich der Beeinflussung psychopathologischer Befunde und des Auftretens unerwünschter Ereignisse zu erkennen. Zu den anderen Therapiezielen liegen keine Daten vor.

Insgesamt lässt sich aus den nicht vorhandenen bzw. allenfalls geringfügigen (und mit einiger Unsicherheit behafteten) Unterschieden bei den Wirksamkeitsparametern in den Vergleichsstudien kein Nachweis einer Überlegenheit einer der Wirkstoffe den anderen gegenüber ableiten. Die Ergebnisse können allerdings auch nicht im Sinne einer Vergleichbarkeit der Substanzen interpretiert werden, da alle Studien nicht erkennbar als Äquivalenz- bzw. Nichtunterlegenheitsstudien mit einer A-Priori-Definition von irrelevanten Unterschieden geplant waren.

6 DISKUSSION

Die drei zugelassenen Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin führen bei ihrem Einsatz dosisabhängig zu den in ihrem Wirkprinzip begründeten cholinergen gastrointestinalen Nebenwirkungen, die insbesondere, aber nicht nur ausschließlich in der Eindosierungsphase häufig sind. Davon sind je nach Substanz und Nebenwirkung 5 bis 10 % bei Donepezil, 5 bis 20 % bei Galantamin und 10 bis 40 % der Patienten bei Rivastigmin betroffen.

Dem gegenüber steht ein konsistenter Nutzen gegenüber Placebo im Bereich der Kognition mit einer Effektstärke von ca. 0,5 Standardabweichungen, was auf der ADAS-cog-Skala umgerechnet etwa drei Scorepunkten entspricht. Für weitere gut untersuchte Bereiche eines möglichen Nutzens zeigen sich geringe (Aktivitäten des täglichen Lebens) oder geringe und nicht für alle Cholinesterasehemmer konsistent nachweisbare Effekte (psychopathologische Begleitsymptome und Betreuungsaufwand für Galantamin). Für weitere Bereiche eines patientenorientierten Nutzens im Sinne des Berichtsplans schließlich fanden sich keine oder keine verwertbaren Daten. Dass der klinische Gesamteindruck konsistent durch alle Substanzen gebessert wird, dürfte in der Gesamtschau folglich vor allem auf die Effekte bezüglich der Kognition zurückzuführen sein.

Das Ergebnis dieses Berichts wird im Wesentlichen durch die aktuellen systematischen Übersichten und HTA-Berichte auf diesem Gebiet [49,106-111] gestützt. Unterschiede bestehen allenfalls in der quantitativen Einordnung der gefundenen Hinweise auf eine günstige Beeinflussung der alltagspraktischen Fähigkeiten und der psychopathologischen Begleitsymptomatik.

Lediglich eine systematische Übersicht von Kaduszkiewicz et al. aus dem Jahr 2005 [112,113] kommt zu einer deutlich kritischeren Bewertung. Als Begründung dafür werden erhebliche methodische Mängel der Primärstudien angesichts nur geringer dort beobachteter Effekte angeführt. Wenngleich auch der vorliegende Bericht häufig gravierende Mängel bei der Studien- und Berichtsqualität identifiziert und damit die Validität einzelner Studienergebnisse in Frage gestellt hat, erscheint eine allein daraus resultierende Negativbewertung nicht angemessen, zumal die Wertigkeit einzelner methodischer Kritikpunkte von Kaduszkiewicz et al. bezweifelt werden kann [114].

Problematisch ist die Einordnung der klinischen Relevanz der Ergebnisse zur Wirksamkeit, besonders in der Abwägung zu den vorhandenen, teilweise nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Was bedeutet eine Mittelwertsdifferenz von drei Scorepunkten bei Veränderungen einer Skala? Ein häufig bemühtes Argument in diesem Zusammenhang betrifft den Skalenbereich: Da der Skalenbereich des ADAS-cog beispielsweise 70 Punkte umfasse, sei eine Differenz von drei Punkten vermutlich nicht relevant. Eine solche

Argumentation greift zu kurz, da in diesem Zusammenhang nicht die Spannweite – also die theoretisch denkbaren Ausprägungsmöglichkeiten –, sondern der Bereich, der tatsächlich ausgeschöpft wird – also letztlich die Variabilität (bei der zu betrachtenden Population) – von Interesse ist^e.

Ebenfalls zumeist nicht hilfreich ist der Verweis auf einen so genannten „minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied“ (minimal clinically important difference, MCID) nach Vorgaben durch Zulassungsbehörden oder aus der Literatur. Häufig werden solche MCID nämlich als individuelles Responsekriterium und nicht als Irrelevanzbereich für Gruppenunterschiede definiert. Für den ADAS-cog z. B. wurde von der FDA ein MCID von vier Scorepunkten aufgrund einer Expertenbefragung vorgeschlagen (zitiert nach [70,75,112]), so dass ggf. bei einer solchen individuellen Verbesserung auf dieser Skala von einem Nutzen für den einzelnen Patienten gesprochen werden kann. Unter der vereinfachenden Annahme, dass sich die Veränderungen im ADAS-cog durch eine Normalverteilung approximieren lassen, und unter Zugrundelegung eines Variabilitätsbereichs für diese Änderungen von etwa sechs Scorepunkten (einfache Standardabweichung, im Median etwa in den vorliegenden Studien beobachtet) sowie Annahmen über die mittleren Veränderungen in der Placebo-Gruppe lässt sich der Vergleich der Mittelwerte in einen Vergleich von (binären) Responderaten umrechnen (s. Tabelle 46). Vereinzelt wurden in den Publikationen zu den Studien Ergebnisse von Responderanalysen auf Grundlage der empirischen Daten berichtet (Donepezil: Rogers 1998; Galantamin: Erkinjuntti 2002, Raskind 2000, Tariot 2000, Wilcock 2000; Rivastigmin: B304, Rösler 1999). Die Ergebnisse dieser empirischen Analysen passen bis auf diejenigen der Studie von Rogers 1998 sehr gut mit den theoretisch abgeleiteten überein.

Bei einer derartigen Ergebnisdarstellung ergeben sich Differenzen von Response- (Erfolgs-) Raten zwischen ca. 13 und 16 Prozentpunkten (Verbesserung im ADAS-cog um vier Punkte). Die Unterschiede für die Beeinflussung der alltagspraktischen Fähigkeiten und – soweit überhaupt erkennbar – der psychopathologischen Symptome sind allerdings deutlich geringer. Bei einer optimistischen Schätzung einer standardisierten Mittelwertsdifferenz von etwa einem Viertel Standardabweichung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens kann hier unter Zugrundelegung ähnlicher Responsekriterien wie für den ADAS-cog (zwei Drittel Standardabweichung) eine Differenz der Responderaten von ca. sieben bis acht Prozentpunkten angenommen werden (Tabelle 46).

^e So wird man vermutlich auch nicht eine Mittelwertsdifferenz von 10 kg Körpergewicht beim Vergleich von zwei Interventionen zur Gewichtsreduktion vernachlässigen, nur weil das Gewicht von (erwachsenen) Menschen im Extremfall zwischen 35 und 350 kg schwanken kann.

Tabelle 46: Geschätzter und beobachteter Anteil Responder für den ADAS-cog bei Responsekriterium 4 Scorepunkte

Gruppe	Änderung	Anteil Responder (%)	Änderung	Anteil Responder (%)	Studie
	angenommen	geschätzt	beobachtet	beobachtet	
Verum	-1,5	34	-1,1	54	Rogers 1998 (DON, 10 mg)
Placebo	+1,5	18	+1,8	27	
			-0,8	35	Erkinjuntti 2002 (GAL, 24 mg)
			+1,7	22	
			-1,9	34	Raskind 2000 (GAL, 24 mg)
			+2,0	17	
			-1,4	37	Tariot 2000 (GAL, 24 mg)
			+1,7	20	
Verum	0,0	25	-0,5	29	Wilcock 2000 (GAL, 24 mg)
Placebo	+3,0	12	+2,4	15	
			-0,3	24	Rösler 1999 (RIV, 6-12 mg)
			+1,3	16	
			-0,2	23	B304 1998 (RIV, 2-12 mg)
			+2,8	13	
Geschätzter Anteil Responder über Normalverteilungsannahme und bei Standardabweichung von 6 Scorepunkten DON = Donepezil, GAL = Galantamin, RIV = Rivastigmin					

Auch wenn eine solche Darstellungsweise möglicherweise leichter interpretierbar erscheint, bleibt doch die Frage, was ein Response, also die Veränderung in einem abstrakten Score um einen bestimmten Betrag, nun unmittelbar und spürbar für den einzelnen Patienten bedeutet. Eine Antwort auf diese Frage steht letztlich noch aus und wird auf der „Score-Ebene“ allein vermutlich kaum zu erzielen sein. Insofern könnten Überlegungen hilfreich sein, sich der klinischen Relevanz der Effekte von Antidementiva anhand anderer Zielkriterien zu nähern.

Die im vorliegenden Bericht aktuellste Studie von Rockwood et al. [71] zu Galantamin verwendete den Grad der Erreichung von individuell festgelegten Zielen, gemessen mit der Goal Attainment Scale (GAS), als primäres Zielkriterium. Hierzu wurden zum einen von Behandlern, zum anderen von den Patienten oder Angehörigen anhand dieser Skala Ziele in den Bereichen Kognition, Funktion, Verhalten, Freizeit und soziale Aktivitäten definiert und später die Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn beurteilt. Damit stellt die GAS ein individualisiertes Ergebnismaß dar, das – je nachdem, welche Ziele definiert werden – unterschiedliche Lebensbereiche abdeckt. In der ITT-Analyse ergab sich nach vier Monaten

für die Galantamin-Gruppe sowohl nach der Beurteilung der Patienten/Angehörigen als auch der Behandler ein erhöhter GAS-Wert (Effektstärke [standardisierte Mittelwertsdifferenz]: 0,20 [Patienten/Angehörige] bzw. 0,45 [Behandler] Standardabweichungen), der Unterschied zu Placebo war jedoch nur für die von den Behandlern aufgestellten Ziele statistisch signifikant. Die Ergebnisse zur Veränderung bei der DAD- (Aktivitäten des täglichen Lebens) und ADAS-cog- Skala entsprachen in etwa denen der anderen Studien zu Galantamin.

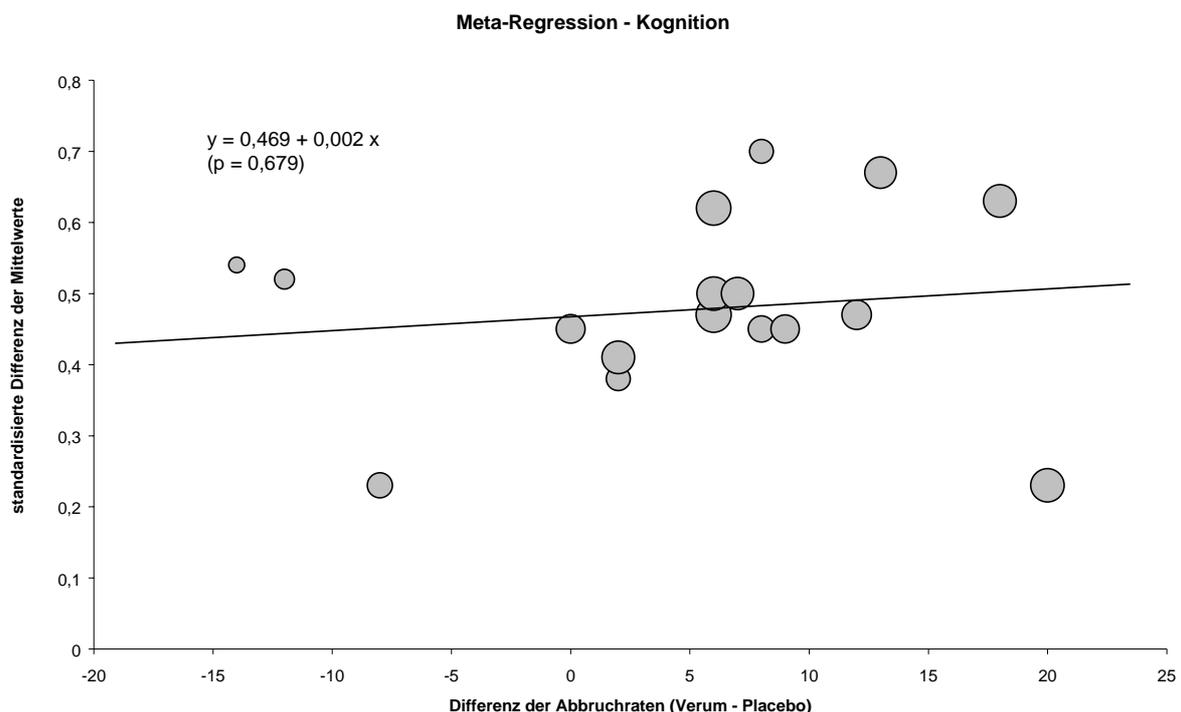
Wenngleich auch hier eine andere Ergebnispräsentation wünschenswert gewesen wäre, z. B. mit Angabe des Anteils von Patienten, die (evtl. differenziert nach unterschiedlichen Bereichen) ihre Ziele erreicht hatten, so nähert sich ein solches Zielkriterium der Interpretierbarkeit im Hinblick auf die unmittelbaren und spürbaren Belange der Patienten. Vorteilhaft scheint weiterhin, dass auch negative Konsequenzen einer Intervention (Nebenwirkungen) darin einfließen können und somit eine Nutzen-/Schaden-Abwägung erleichtert wird. Schließlich böte sich bei einer dichotomisierten Ergebnispräsentation (Anteil mit/ohne Zielerreichung) eine einfache Möglichkeit, fehlende Werte im Rahmen von Sensitivitätsanalysen interpretierbar zu modellieren.

Der letzte Aspekt (Umgang mit fehlenden Werten in der Auswertung) ist bei den Studien zu den Cholinesterasehemmern von besonderer Bedeutung, da zum einen kaum eine konsequente Umsetzung des ITT-Prinzips zu beobachten war und zum anderen die Ersetzungsstrategie anhand der LOCF-Methode immer wieder Anlass zu methodischer Kritik ist [112]. Diese stützt sich auf die Annahme, dass bei einer sich progredient verschlechternden Erkrankung ein frühzeitiges Ausscheiden der Patienten (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen) durch das Fortschreiben der zu diesem Zeitpunkt noch günstigen Ergebnisse eine Verzerrung induzieren könnte. Wenngleich diese Annahme plausibel ist, so sollte sie doch – insbesondere bei dem vergleichsweise reichen Erkenntnismaterial – durch empirische Daten gestützt werden, bevor sie zu einer Abwertung der gefundenen Ergebnisse führt.

In den Placebo-kontrollierten Studien, die in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden konnten, wurden unter den Verum-Medikationen im Median Abbruchraten von 22 Prozentpunkten (Spannweite 0-35 %, ohne die Studie von Tune 2003: 14-35 %) beobachtet, in den Placebo-Gruppen im Median von 17 Prozentpunkten (11-33 %). Etwa die Hälfte der Abbrüche unter Verum ging auf unerwünschte Ereignisse zurück, unter Placebo betrug dieser Anteil im Median 44 %. Auch wenn nicht bei allen Patienten mit Abbruch der Medikation bei Studienende keine Werte für die Zielgrößen erhoben worden waren, stellt somit das Ersetzen fehlender Werte (anhand der LOCF-Methode) zweifelsohne ein Problem dar, zumal in den Studien unklar blieb, ob bei einem Abbruch trotz Vorliegen eines Wertes bei Studienende („retrieved drop outs“, RDO) nicht dennoch der Wert zum Zeitpunkt des Abbruchs fortgeschrieben wurde.

Die in den vorliegenden Studien beobachteten Therapieeffekte lassen aber beispielsweise bei der Zielgröße Kognition keinen Zusammenhang zu den Abbruchraten erkennen, auch nicht zu

den Unterschieden in den Abbruchraten zwischen Verum und Placebo (Abbildung 47). In einer nachträglichen Auswertung von drei Rivastigmin-Studien (Corey-Bloom 1998, Rösler 1999 sowie die in den vorliegenden Bericht nicht aufgenommene Studie B351) untersuchten Farlow et al. [115] die Untergruppe von RDO-Patienten. Dabei zeigten Abbrecher im Verlauf eine Verschlechterung der Kognition (ADAS-cog, Differenz 26 Wochen minus Baseline). Die Verschlechterung war allerdings unter Placebo stärker ausgeprägt als unter Rivastigmin, so dass bei diesen Patienten die LOCF-Methode ggf. zu einer konservativen Verzerrung geführt hätte. Einschränkend ist hierbei anzumerken, dass nur knapp ein Drittel aller Abbrecher RDO-Patienten waren, so dass etwa zwei Drittel nicht in diese Auswertung eingehen konnten, und dass nicht der ADAS-cog-Wert zum Zeitpunkt des Abbruchs betrachtet wurde.



Aus mehrarmigen Studien wurde jeweils die Verum-Gruppe mit der höchsten Dosierung gewählt.

Abbildung 47: Zusammenhang zwischen in den Placebo-kontrollierten Studien beobachtetem Effekt auf die Kognition und Differenz der Abbruchraten von Verum und Placebo.

Die theoretische Kritik an der Methodik zum Ersetzen fehlender Werte bei den in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien wird also durch empirische Daten nicht gestützt. Dennoch wären Sensitivitätsanalysen mittels anderer Ersetzungsstrategien [116] wünschenswert, um die Robustheit der Ergebnisse besser einschätzen zu können.

Im Übrigen können die bei einem größeren Anteil von Patienten zu beobachtenden Nebenwirkungen der Cholinesterasehemmer einer anderen Argumentation dienen: Sofern solche Nebenwirkungen nicht zum Abbruch der Therapie führen, kann spekuliert werden,

dass sie einen ungünstigen Einfluss insbesondere auf das Therapieziel der alltagspraktischen Fähigkeiten ausüben, so dass das Nutzenpotenzial bei weniger stark ausgeprägten Nebenwirkungen größer sein könnte. Auch diese Spekulation wird kaum durch die empirischen Daten aus dem vorliegenden Bericht gestützt, allerdings wiederum auch nicht in umgekehrter Richtung, dass also höhere Abbruchraten (generell oder unter Verum im Vergleich zu Placebo) mit größeren Therapieeffekten einhergehen.

Die aus den Mitteln des englischen NHS unterstützte AD2000-Studie zur Wertigkeit von Donepezil in einem möglichst anwendungsnahen Setting, deren primäres Zielkriterium die Zeit bis zu einer Heimaufnahme bzw. bis zu einem definierten Grad des Verlustes von alltagspraktischen Fähigkeiten war, konnte (noch) nicht in die vorliegende Nutzenbewertung aufgenommen werden. Die in der Publikation präsentierten Daten bzw. Auswertungen zu diesen beiden, im Prinzip hoch relevanten, primären Zielkriterien sind aus methodischen Gründen nicht interpretierbar. Diese Einschätzung wird von einigen anderen systematischen Übersichten geteilt [49,112] und ist kürzlich auch anderenorts ausführlich begründet worden [117,118]. Es bleibt abzuwarten, ob die Autoren der Studie in der eventuellen Replik auf eine entsprechende Anfrage diese Vorbehalte ausräumen können.

In Gesamtschau der potenziell nützlichen und schädlichen Effekte der Cholinesterasehemmer wäre es für die Zukunft wünschenswert, gezielter solche Patienten zu identifizieren, die einen größeren Nutzen erfahren, und solche, die von einer Behandlung mit Cholinesterasehemmern nicht profitieren. Der aus nachträglichen Subgruppenanalysen abgeleitete Hinweis, dass ggf. schwerer erkrankte Patienten mehr profitieren als weniger schwer erkrankte, sollte in zukünftigen Studien verifiziert werden. Eine Begrenzung der Indikation für die Cholinesterasehemmer auf bestimmte Schweregrade lässt sich aus den vorliegenden Daten gegenwärtig jedoch nicht solide ableiten. Darüber hinaus wären Studien mit einer längeren Laufzeit zu begrüßen, und es sollten Zielkriterien eingesetzt werden, die den Nutzen für die Patienten unmittelbar und spürbar abbilden.

7 FAZIT

Die Cholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin haben bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz leichten bis mittleren Schweregrades einen Nutzen bezüglich des Therapieziels Besserung bzw. Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit. Für Donepezil gilt dies über alle eingesetzten Dosen hinweg, für Galantamin und Rivastigmin nur bei mittleren und hohen Dosen.

Weiterhin gibt es für alle drei Substanzen Hinweise auf einen Nutzen im Hinblick auf das Therapieziel Besserung bzw. Verhinderung der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens.

Für Galantamin gibt es darüber hinaus Hinweise auf einen Nutzen zum Therapieziel Besserung bzw. Normalisierung von begleitenden psychopathologischen Symptomen. Für Donepezil deuten die vorliegenden Daten auf keinen entsprechenden Nutzen, für Rivastigmin gibt es diesbezüglich keine Daten.

Für das Therapieziel Besserung bzw. Erhalt der krankheitsbezogenen Lebensqualität liegen entweder ebenfalls keine Daten vor (Galantamin und Rivastigmin) oder sie liefern keinen Hinweis auf einen Nutzen (Donepezil).

Zum Therapieziel Vermeidung der Notwendigkeit einer vollstationären Pflege (Institutionalisierung) liegen keine interpretierbaren Daten vor.

Demgegenüber steht für alle drei Wirkstoffe ein dosisabhängiger Schaden durch das Auslösen therapieassoziierter unerwünschter Ereignisse. Eine Beeinflussung der Mortalität lässt sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten, allerdings waren die Studien auch nicht angelegt, dazu Aussagen zu treffen.

Während es im direkten Vergleich Hinweise auf einen Zusatznutzen durch Rivastigmin gegenüber Donepezil beim Therapieziel Besserung bzw. Verhinderung der Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens gibt, hat Rivastigmin andererseits auch ein größeres Schadenspotenzial. Zu den anderen beiden möglichen Vergleichen (Galantamin versus Donepezil bzw. Galantamin versus Rivastigmin) lassen sich keine Aussagen treffen.

8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

Donepezil vs. Placebo

Burns 1999 [51]

Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller HJ, Rogers SL et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237-244.

Gauthier 2002 [52-54]

Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P, Donepezil MSAD Study Investigators' Group. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 347-354.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-620.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P et al. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 737-744.

Homma 2000 [55]

Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 299-313.

Krishnan 2003 [57]

Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2003-2011.

Mohs 2001 [58]

Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481-488.

Moraes 2006 [59]

dos Santos Moraes WA, Rollemberg Poyares D, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PHF, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer Disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006; 29: 199-205.

Prasher 2002 [60]

Prasher VP, Huxley A, Haque MS, Down syndrome Ageing Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 270-278.

Rogers 1998 [61]

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136-145.

Seltzer 2004 [62]

Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852-1856.

Tariot 2001 [63]

Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalen E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1590-1599.

Tune 2003 [64]

Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, Jewart RD et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 169-177.

Winblad 2001 [65-67]

Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-495.

Wimo A, Winblad B, Shah SN, Chin W, Zhang R, McRae T. Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1221-1225.

Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm AL et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 44-54.

Galantamin vs. Placebo

Brody 2005 [68]^f

Brody H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 120-132.

Erkinjuntti 2002 [69]^f

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.

Raskind 2000 [70]^f

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.

Rockwood 2006 [71]

Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M, BotV-ISO-TADVI. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174: 1099-1105.

Tariot 2000 [72-74]^f

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.

Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 532-538.

Galasko D, Kershaw PR, Schneider L, Zhu Y, Tariot PN. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1070-1076.

Wilcock 2000 [75]^f

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000; 321: 1445-1449.

^f Zu diesen Studien wurden zusätzlich Daten aus folgendem Dokument herangezogen:

Shire Pharmaceuticals and Johnson & Johnson. Drugs for the treatment of Alzheimer's Disease. Submission to the National Institute of Clinical Excellence ("NICE-Dossier"). Übermittelt durch die Firma Janssen-Cilag GmbH. 2004.

Rivastigmin vs. Placebo

B304 1998 [48]

Novartis Pharma AG. Final Study Report. Prospective, randomised, multicentre, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of individual highest well tolerated doses (range 2-12 mg/day) of SDZ ENA 713 given b.i.d. or t.i.d. in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease (Study ENA B304-E-00). 28.01.1998. Unveröffentlicht.

Corey-Bloom 1998 [76,77]

Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor in patients with mild to moderate severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.

Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7: 159-169.

Forette 1999 [78]

Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon). *Eur J Neurol* 1999; 6: 423-429.

Rösler 1999 [80,81]

Rösler M, Anand R, Cicin SA, Gauthier S, Agid Y, Dal BP, Stahelin HB et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.

Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease and concurrent hypertension. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 791-796.

Vergleich verschiedener Cholinesterasehemmer

Galantamin vs. Donepezil

Wilcock 2003 [82]

Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 777-789.

Rivastigmin vs. Donepezil

Bullock 2005 [83-85]

Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317-1327.

Bullock R, Bergman H, Touchon J, Gambina G, He Y, Nagel J, Lane R. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 483-494.

Touchon J, Bergman H, Bullock R, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 49-59.

Fuschillo 2001 [86]

Fuschillo C, La PS, Campana F, Pinto A, De SL. Cognitive deficits in Alzheimer's disease: treatment with acetylcholinesterase inhibitor agents. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2001; 7: 151-158.

Wang 2001 [89]

Wang Y, Chen Q, Zhang Z, et a. The treatment by using rivastigmine for patients with Alzheimer disease: Results of a multicenter, randomized, open-labeled, controlled clinical trial. *Chin J Neurol* 2001; 34: 210-213.

Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin

Cumbo 2005 [90]

Cumbo E. Differential effects of rivastigmine, galantamine and donepezil on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: 18-month, randomized, open-label trial. *Prim Care Comm Psych* 2005; 10: 95-102.

Publikationen zu mehreren Studien (gepoolte Analysen)

Anand R, Messina J, Hartman R. Dose-response effect of rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 2000; 2: 68-72. [91]

Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 243-249. [92]

Kurz A, Farlow M, Quarg P, Spiegel R. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: 123-128. [93]

Marcusson J, Bullock R, Gauthier S, Kurz A, Schwalen S. Galantamine demonstrates efficacy and safety in elderly patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 Suppl 3: S86-S91. [94]

Orgogozo JM, Small GW, Hammond G, Van Baelen B, Schwalen S. Effects of galantamine in patients with mild Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1815-1820. [95]

Potkin SG, Anand R, Hartman R, Veach J, Grossberg G. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 713-720. [96]

Pratt RD, Perdomo CA, Surick IW, Ieni JR. Donepezil: tolerability and safety in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 710-717. [97]

Sano M, Wilcock GK, Van BB, Kavanagh S. The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 942-950. [98]

Schneider LS, Anand R, Farlow MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: S26-S34. [99]

Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 624-633. [100]

Wilkinson DG, Hock C, Farlow M, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE \leq 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 509-514. [101]

9 LITERATUR

1. Fratiglioni L, De RD, guero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15: 365-375.
2. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, Dartigues JF et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, Dartigues JF et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 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: 1985-1992.
5. Erkinjuntti T, Bowler JV, DeCarli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT, Pantoni L 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, Moroney JT 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, Dartigues JF et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1992-1997.
9. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
10. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'LAN CE, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1111-1116.
11. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62: 779-784.
12. 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: 221-226.
13. Barker WW, Luis C, Harwood D, Loewenstein D, Bravo M, Ownby R, Duara R. The effect of a memory screening program on the early diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19: 1-7.

14. 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: 655-664.
15. Carter DB, Dunn E, McKinley DD, Stratman NC, Boyle TP, Kuiper SL, Oostveen JA et al. Human apolipoprotein E4 accelerates beta-amyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol* 2001; 50: 468-475.
16. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274: 99-102.
17. Löppönen M, Räihä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä S.L. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care - a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003; 32: 606-612.
18. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen - ICD-10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Verlag Hans Huber; 2004.
19. American Psychiatric Association. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. DSM-IV. Göttingen: Hogrefe; 1998.
20. 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: 939-944.
21. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
22. Davies P, Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2: 1403
23. Perry EK, Perry RH, Blessed G, Tomlinson BE. Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* 1977; 1: 189
24. Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, Francis PT. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000; 55: 1460-1467.
25. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwoo R, Foley B, Smith P, Cook JC 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
26. 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: 272-280.
27. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: A regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23: 305-314.

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. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
30. 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: 189-198.
31. Guy W. ECDU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, Md: National Institute of Mental Health; 1976. S. 218-222.
32. Reisberg B, Ferris SH. CIBIC-Plus Interview Guide. East Hannover, N.J.: Sandoz Pharmaceutical Corporation; 1994.
33. 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. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7: 293-303.
34. 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. The Tacrine Study Group. *JAMA* 1994; 271: 985-991.
35. 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: 2308-2314.
36. 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: 197-205.
37. 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: 181-196.
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: 170-180.
39. 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: 161-169.
40. Albert SM, Jacobs DM, Sano M, Marder K, Bell K, Devanand D, Brandt J et al. Longitudinal study of quality of life in people with advanced Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 160-168.
41. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist* 1993; 33: 205-211.

42. 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: 1065-1074.
43. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for Guidance in Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. 1997. (URL: <http://www.harmonization.org>, Zugriff am 12.04.2005)
44. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 3. Auflage; 2004.
45. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne Deal. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
46. Shire Pharmaceuticals and Johnson & Johnson. Drugs for the treatment of Alzheimer's Disease. Submission to the National Institute of Clinical Excellence ("NICE-Dossier"). Übermittelt durch die Firma Janssen Cilag GmbH. 2004.
47. Tai CT, Liu CK, Sung SM, Pai MC, Hsu CY. The safety and efficacy of exelon in Alzheimer's patients: a multicentre, randomized, 26-week study in taiwan. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: S356
48. Novartis Pharma AG. Final Study Report. Prospective, randomised, multicentre, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of individual highest well tolerated doses (range 2-12 mg/day) of SDZ ENA 713 given b.i.d. or t.i.d. in patients with mild to moderate probable Alzheimer's disease (Study ENA B304-E-00). 1998.
49. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
50. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; 363: 2105-2115.
51. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller HJ, Rogers SL et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237-244.
52. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P, Donepezil MSAD Study Investigators' Group. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 347-354.
53. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-620.
54. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P et al. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 737-744.

55. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 299-313.
56. Kemp PM, Holmes C, Hoffmann S, Wilkinson S, Zivanovic M, Thom J, Bolt L et al. A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1567-1570.
57. Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2003-2011.
58. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481-488.
59. dos Santos Moraes WA, Rollemberg Poyares D, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PHF, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer Disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 2006; 29: 199-205.
60. Prasher VP, Huxley A, Haque MS, Down syndrome Ageing Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 270-278.
61. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50: 136-145.
62. Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S et al. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1852-1856.
63. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalen E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 1590-1599.
64. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, Jewart RD et al. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 169-177.
65. Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-495.
66. Wimo A, Winblad B, Shah SN, Chin W, Zhang R, McRae T. Impact of donepezil treatment for Alzheimer's disease on caregiver time. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1221-1225.

67. Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soinen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm AL et al. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 44-54.
68. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine Prolonged-Release Formulation in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 120-132.
69. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
70. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2261-2268.
71. Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M, on behalf of the Video-Imaging Synthesis of Treating Alzheimer's Disease (VISTA) Investigators. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006; 174: 1099-1105.
72. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.
73. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 532-538.
74. Galasko D, Kershaw PR, Schneider L, Zhu Y, Tariot PN. Galantamine maintains ability to perform activities of daily living in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1070-1076.
75. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ* 2000; 321: 1445-1449.
76. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor in patients with mild to moderate severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
77. Kumar V, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. An efficacy and safety analysis of Exelon in Alzheimer's disease patients with concurrent vascular risk factors. *Eur J Neurol* 2000; 7: 159-169.
78. Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon). *Eur J Neurol* 1999; 6: 423-429.
79. Karaman Y, Erdogan F, Koseoglu E, Turan T, Ersoy AO. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 51-56.

80. Rosler M, Anand R, Cicin SA, Gauthier S, Agid Y, Dal BP, Stahelin HB et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
81. Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease and concurrent hypertension. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 791-796.
82. Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 777-789.
83. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317-1327.
84. Bullock R, Bergman H, Touchon J, Gambina G, He Y, Nagel J, Lane R. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 483-494.
85. Touchon J, Bergman H, Bullock R, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 49-59.
86. Fuschillo C, La PS, Campana F, Pinto A, De SL. Cognitive deficits in Alzheimer's disease: treatment with acetylcholinesterase inhibitor agents. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2001; 7: 151-158.
87. Kim JM, Shin IS, Yoon JS. Correlates of dropout, efficacy, and adverse events in treatment with acetylcholinesterase inhibitors in Korean patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 187-195.
88. Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andreamatteo G, Onofri M. Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 31-42.
89. Wang Y, Chen Q, Zhang Z, et al. The treatment by using rivastigmine for patients with Alzheimer disease: Results of a multicenter, randomized, open-labeled, controlled clinical trial. *Chin J Neurol* 2001; 34: 210-213.
90. Cumbo E. Differential effects of rivastigmine, galantamine and donepezil on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: 18-month, randomized, open-label trial. *Prim Care Comm Psych* 2005; 10: 95-102.
91. Anand R, Messina J, Hartman R. Dose-response effect of rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 2000; 2: 68-72.
92. Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 243-249.
93. Kurz A, Farlow M, Quarg P, Spiegel R. Disease stage in Alzheimer disease and treatment effects of rivastigmine. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: 123-128.

94. Marcusson J, Bullock R, Gauthier S, Kurz A, Schwalen S. Galantamine demonstrates efficacy and safety in elderly patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 Suppl 3: S86-S91.
95. Orgogozo JM, Small GW, Hammond G, Van Baelen B, Schwalen S. Effects of galantamine in patients with mild Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1815-1820.
96. Potkin SG, Anand R, Hartman R, Veach J, Grossberg G. Impact of Alzheimer's disease and rivastigmine treatment on activities of daily living over the course of mild to moderately severe disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 713-720.
97. Pratt RD, Perdomo CA, Surick IW, Ieni JR. Donepezil: tolerability and safety in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 710-717.
98. Sano M, Wilcock GK, Van BB, Kavanagh S. The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 942-950.
99. Schneider LS, Anand R, Farlow MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: S26-S34.
100. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 624-633.
101. Wilkinson DG, Hock C, Farlow M, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE \leq 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 509-514.
102. Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S, GAL INT. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 29-34.
103. Blau TH. Quality of life, social indicators and criteria of change. *Prof Psychol* 1977; 464-473.
104. Rogers SL, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, and the Donepezil Study Group. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer Disease: A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1021-1031.
105. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. 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.
106. 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: 1-378.
107. Pankiewicz O, Pelkowska A, Landa K. Efficacy and safety of rivastigmine . HTA Consulting; ohne Jahr.

108. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2006; Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
109. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. JAMA 2005; 293: 596-608.
110. Perras C, Shukla VK, Lessard CL, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease: a systematic review of randomized controlled trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.
111. Hansen RA, Gartlehner G, Kaufer DJ, Lohr KN, Randolph LC, Carey T. Drug class review on Alzheimer's drugs. Chapel Hill: Oregon Health & Science Unit; 2005.
112. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. BMJ 2005; 331: 321-327.
113. Kaduszkiewicz H, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H, Zimmermann T. Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei Alzheimer-Demenz - eine systematische Übersichtsarbeit. Fortschr Neurol Psychiat 2004; 72: 557-563.
114. Windeler J. Stellungnahme zur Publikation "Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei der Alzheimer-Demenz - eine systematische Übersichtsarbeit (Fortschr Neurol Psychiat 72 [2004] 557-563)". Essen: MDS; 2005.
115. Farlow M, Potkin S, Koumaras B, Veach J, Mirski D. Analysis of outcome in retrieved dropout patients in a rivastigmine vs placebo, 26-week, Alzheimer disease trial. Arch Neurol 2003; 60: 843-848.
116. Unnebrink K, Windeler J. Intention-to-treat: methods for dealing with missing values in clinical trials of progressively deteriorating diseases. Stat Med 2001; 20: 3931-3946.
117. Kaiser T, Florack C, Franz H, Sawicki P. Donepezil bei Patienten mit Alzheimer-Demenz - die AD2000-Studie. Med Klin 2005; 100: 157-160.
118. Thomas S, Windeler J. Methodische Kritikpunkte zur Studie "Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double blind trial (Lancet 363 [2004] 2105-2115)". Essen: MDS; 2005.

ANHANG A - SUCHSTRATEGIE

Primärrecherche

Datenbanken Medline 66 und Pre-Medline (Suchdatum: 13.04.2005, Suchmaske: Ovid)

#	Abfrage	Treffer
1	exp Alzheimer Disease	34415
2	dement\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	49046
3	alzheimer\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	44711
4	((cognit\$ or memory\$ or mental\$) and (decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorate\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	52641
5	1 or 2 or 3 or 4	119445
6	randomi?ed-controlled-trial.pt.	197725
7	controlled-clinical-trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	3893
8	randomi?ed-controlled-trials.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	39655
9	random-allocation.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	52978
10	double-blind-method.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	80556
11	single-blind-method.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	8724
12	clinical-trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	32003
13	clin\$ near trial\$.pt.	0
14	clin\$ trial\$.pt.	0
15	clin\$-trial\$.pt.	0
16	(clin\$ adj trial\$).pt.	0
17	(clin\$ adj trial\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	186734
18	(clin\$ adj trial\$).pt.	0
19	(clin\$ adj trial\$).ti,ab.	83731
20	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	106636
21	placebo\$.ti,ab.	87216
22	random\$.ti,ab.	302049
23	research-design.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	46392
24	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12.mp. or 17 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	602212
25	5 and 24	9744
26	(HIV\$ or AIDS or stroke or diabet# or heart or epilep# or schizophre#).mp. or child#.ti. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	869555
27	(normal control# or healthy control# or healthy volunteer#).mp. or normal volunteer#.ti. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	78924

	heading word]	
28	26 or 27	940842
29	25 not 28	8426
30	(TG=animal not (TG=human and TG=animal)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	0
31	donepezil.rn.	715
32	aricept.ti,ab.	53
33	exp galantamine/	522
34	Galantamin#.ti,ab.	242
35	galanthamin#.ti,ab.	227
36	nivalin#.ti,ab.	23
37	Lycoremin#.ti,ab.	0
38	reminyl.ti,ab.	21
39	rivastigmin#.ti,ab.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	0
40	rivastigmin#.ti,ab.	313
41	exelon#.ti,ab.	0
42	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 38 Or 40.mp. or 41 [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	1296
43	42 and 29	324

Datenbank EMBASE 88 (Suchdatum: 13.04.2005, Suchmaske: Ovid)^g

#	Abfrage	Treffer
1	exp Alzheimer Disease	
2	dement\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
3	alzheimer\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
4	((cognit\$ or memory\$ or mental\$) and (decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorate\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
5	1 or 2 or 3 or 4	
6	randomi?ed-controlled-trial.pt.	
7	controlled-clinical-trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
8	randomi?ed-controlled-trials.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
9	random-allocation.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
10	double-blind-method.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
11	single-blind-method.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
12	clinical-trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	

^g Zu dieser Recherche wurden die Treffer zu den einzelnen Suchschritten nicht dokumentiert.

13	clin\$ near trial\$.pt.	
14	clin\$ trial\$.pt.	
15	clin\$-trial\$.pt.	
16	(clin\$ adj trial\$).pt.	
17	(clin\$ adj trial\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
18	(clin\$ adj trial\$).pt.	
19	(clin\$ adj trial\$).ti.ab.	
20	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
21	placebo\$.ti.ab.	
22	random\$.ti.ab.	
23	research-design.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
24	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12.mp. or 17 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
25	5 and 24	
26	(HIV\$ or AIDS or stroke or diabet# or heart or epilep# or schizophre#).mp. or child#.ti. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
27	(normal control# or healthy control# or healthy volunteer#).mp. or normal volunteer#.ti. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
28	26 or 27	
29	25 not 28	
30	(TG=animal not (TG=human and TG=animal)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
31	donepezil.rn.	
32	aricept.ti.ab.	
33	exp galantamine/	
34	Galantamin#.ti.ab.	
35	galanthamin#.ti.ab.	
36	nivalin#.ti.ab.	
37	Lycoremin#.ti.ab.	
38	reminyl.ti.ab.	
39	rivastigmin#.ti.ab.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
40	rivastigmin#.ti.ab.	
41	exelon#.ti.ab.	
42	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 38 or 40.mp. or 41 [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	
43	42 and 29	255

Datenbank Cochrane Library (CLIB) (Suchdatum: 14.04.2005)

#	Abfrage	Treffer
1	<u>MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees in MeSH products</u>	1140
2	<u>alzheimer* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	2392
3	<u>alzheimer* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	2392
4	<u>dement* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	2471
5	<u>(cognit* or memory* or mental*) and (decline* or impair* or los* or deteriorate*) in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	3353
6	<u>(#1 OR #2 OR #4 OR #5)</u>	7919
7	<u>HIV*:ti or aids:ti or stroke:ti or diabet*:ti or heart:ti or epilep*:ti or schizophre*:ti or child*:ti OR Parkinson* :TI in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	2
8	<u>HIV* or aids or stroke or diabet* or heart or epilep* or schizophre* or child* OR Parkinson* in Record Title, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	44002
9	<u>normal next control* OR healthy next control* OR healthy next volunteer* OR normal next volunteer* in Record Title, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	3734
10	<u>(8 OR 9)</u>	51139
11	<u>(6 AND NOT 10)</u>	7058
12	<u>donepezil in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	270
13	<u>aricept in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	12
14	<u>galantamin* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	110
15	<u>galanthamin* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	21
16	<u>nivalin* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	2
17	<u>lycoremin* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	0
18	<u>reminyl in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	11
19	<u>Rivastigmin* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	33
20	<u>exelon* in All Fields, from 1800 to 2005 in CENTRAL</u>	27
21	<u>(12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20)</u>	503
22	<u>(11 AND 21)</u>	347

Datenbank CHID (Suchdatum: 25.04.2005)

Suche anhand der Substanznamen gemäß der Benutzeroberfläche. Treffer: **54**

Nachrecherche 1

Datenbanken: Medline 66 und Pre-Medline (Suchmaske: Ovid, Suchdatum: 03.11.2005)

#	Abfrage	Treffer
1	exp Alzheimer Disease	36708
2	dement\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	52206
3	alzheimer\$.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	49608
4	((cognit\$ or memory\$ or mental\$) and (decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorate\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	58390
5	1 or 2 or 3 or 4	130648
6	randomi?ed-controlled-trial.pt.	207743
7	controlled-clinical-trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	4265
8	randomi?ed-controlled-trials.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	44316
9	random-allocation.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	54519
10	double-blind-method.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	83751
11	single-blind-method.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	9397
12	clinical-trial.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	35248
13	clin\$ near trial\$.pt.	200265
14	clin\$ trial\$.pt.	93852
15	clin\$-trial\$.pt.	112804
16	(clin\$ adj trial\$.pt.	0
17	(clin\$ adj trial\$).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	200265
18	(clin\$ adj trial\$.pt.	0
19	(clin\$ adj trial\$).ti.ab.	93852
20	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	112804
21	placebo\$.ti.ab.	93570
22	random\$.ti.ab.	335625
23	research-design.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	49373
24	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12.mp. or 17 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	654081
25	5 and 24	10792
26	(HIV\$ or AIDS or stroke or diabet# or heart or epilep# or schizophr#).mp. or child#.ti. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	913602
27	(normal control# or healthy control# or healthy volunteer#).mp. or normal volunteer#.ti. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	85025
28	26 or 27	990487
29	25 not 28	9303

30	(TG=animal not (TG=human and TG=animal)).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	0
31	donepezil.rn.	794
32	aricept.ti,ab.	62
33	exp galantamine/	567
34	Galantamin#.ti,ab.	303
35	galanthamin#.ti,ab.	249
36	nivalin#.ti,ab.	23
37	Lycoremin#.ti,ab.	0
38	reminyl.ti,ab.	26
39	rivastigmin#.ti,ab.mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	0
40	rivastigmin#.ti,ab.	390
41	exelon#.ti,ab.	0
42	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 38 Or 40.mp. or 41 [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word]	1458
43	42 and 29	369
44	limit 43 to yr="2005 - 2006"	34
45	"2005".ed,yr.	513026
46	43 and 45	34

Datenbank EMBASE 88 (Suchdatum: 03.11.2005, Suchmaske: Ovid)

#	Abfrage	Treffer
1	exp Alzheimer Disease/	45187
2	dement\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	41257
3	alzheimer\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	50468
4	((cognit\$ or memory\$ or mental\$) and (decline\$ or impair\$ or los\$ or deteriorate\$)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	56430
5	1 or 2 or 3 or 4	119027
6	randomi?ed-controlled-trial.pt.	0
7	controlled-clinical-trial.mp.	3797
8	randomi?ed-controlled-trials.mp.	7098
9	random-allocation.mp.	509
10	double-blind-method.mp.	181
11	single-blind-method.mp.	26
12	clinical-trial.mp.	374849
13	(clin\$ adj trial\$.mp.	405792
14	(clin\$ adj trial\$.ti,ab.	84184
15	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp.	96186
16	(clin\$ adj trial\$.pt.	0
17	(clin\$ adj trial\$.mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	405792
18	(clin\$ adj trial\$.pt.	0
19	(clin\$ adj trial\$.ti,ab.	84184
20	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).mp. [mp=title, abstract,	96186

	subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	
21	placebo\$.ti,ab.	88076
22	random\$.ti,ab.	286857
23	research-design.mp.	5708
24	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12.mp. or 17 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	626965
25	5 and 24	13615
26	(HIV\$ or AIDS or stroke or diabet# or heart or epilep# or schizophre#).mp.	823909
27	(normal control# or healthy control# or healthy volunteer#).mp. or normal volunteer#.ti.	77408
28	26 or 27	893027
29	25 not 28	11009
30	(TG=animal not (TG=human and TG=animal)).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name]	0
31	donepezil.rn.	0
32	aricept.ti,ab.	69
33	exp GALANTAMINE/	1560
34	galantamin#.ti,ab.	343
35	galanthamin#.ti,ab.	207
36	nivalin#.ti,ab.	1
37	lycoremin#.ti,ab.	0
38	reminyt.ti,ab.	36
39	rivastigmin#.ti,ab.mp.	0
40	rivastigmin#.ti,ab.	436
41	exelon#.ti,ab.	0
42	31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 38 Or 40.mp. or 41	1649
43	42 and 29	587
44	limit 43 to yr="2005 - 2006"	78
45	"2005".em,yr.	382835
46	43 and 45	78

Datenbank Cochrane CENTRAL (CCTR) (Suchdatum: 03.11.2005)

#	Abfrage	Treffer
#1	<u>MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees in MeSH products</u>	1231
#2	<u>alzheimer* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	264
#3	<u>dement* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	235
#4	<u>(cognit* or memory* or mental*) and (decline* or impair* or los* or deteriorate*) in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	498
#5	<u>(#1 OR #2 OR #3 OR #4)</u>	2600
#6	<u>HIV* or aids or stroke or diabet* or heart or epilep* or schizophre* or child* or parkinson* in Record Title, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	3628
#7	<u>normal next control* or healthy next control* or healthy next volunteer* or normal next volunteer* in Record Title, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	210
#8	<u>(#6 OR #7)</u>	4805
#9	<u>(#5 AND NOT #8)</u>	2373
#10	<u>donepezil in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	65
#11	<u>aricept in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	2

#12	<u>galantamin* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	38
#13	<u>galanthamin* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	1
#14	<u>nivalin* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	0
#15	<u>lycoremin* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	0
#16	<u>reminyl in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	2
#17	<u>Rivastigmin* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	9
#18	<u>exelon* in All Fields, from 2004 to 2005 in CENTRAL</u>	1
#19	<u>(#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18)</u>	140
#20	<u>(#9 AND #19)</u>	103

Cochrane Reviews [9] | [DARE](#) [5] | [CENTRAL](#) [76] | Methodology Reviews [0] | CMR [0] | [HTA](#) [3] | [NHS EED](#) [9] | [About](#) [1]

Datenbank CHID (Suchdatum: 03.11.2005)

Suche anhand der Substanznamen gemäß der Benutzeroberfläche. Treffer: **1**

Nachrecherche 2

Datenbanken: Ovid MEDLINE(R) In-Process, Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R), Ovid MEDLINE(R) Daily Update (Suchmaske: Ovid, Suchdatum: 20.06.2006)

#	Abfrage	Treffer
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	39086
2	alzheimer\$.ti,ab,ot.	46136
3	*DEMENTIA/	16991
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ot.	17072
5	or/1-4	66764
6	donepezil.ti,ab,ot,nm.	1175
7	aricept.ti,ab,ot,nm.	72
8	exp GALANTAMINE/	634
9	galantamin\$.ti,ab,ot,nm,rn.	739
10	galanthamin\$.ti,ab,ot,nm,rn.	273
11	nivalin\$.ti,ab,ot,nm,rn.	51
12	lycoramin\$.ti,ab,ot,nm,rn.	5
13	reminyl\$.ti,ab,ot,nm,rn.	32
14	rivastigmin\$.ti,ab,ot,nm,rn.	547
15	exelon\$.ti,ab,ot,nm,rn.	29
16	or/6-15	2080
17	exp RANDOM ALLOCATION/	57438
18	random\$.ti,ot.	54898
19	prospectiv\$.ti,ot.	42256
20	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS/	45681
21	randomized controlled trial.pt.	226483
22	exp CONTROLLED CLINICAL TRIALS/	48478
23	controlled clinical trial.pt.	73383
24	exp DOUBLE-BLIND METHOD/	88351
25	((single or double or triple) adj5 (mask\$ or blind\$) adj5 (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.	61082
26	or/17-25	426956
27	5 and 16 and 26	316

Datenbank: EMBASE 88 (Suchdatum: 12.06.2006, Suchmaske: Ovid)

#	Abfrage	Treffer
1	exp ALZHEIMER DISEASE/	48042
2	alzheimer\$.ti,ab,ot.	42924
3	*DEMENTIA/ or exp SENILE DEMENTIA/	18743
4	(dementia or dement or demenz or demenc\$).ti,ot.	15480
5	or/1-4	66663
6	exp DONEPEZIL/	3068
7	donepezil.ti,ab,ot,tn.	1030
8	aricept.ti,ab,ot,tn.	745
9	exp GALANTAMINE/	1811
10	galantamin\$.ti,ab,ot,tn.	410
11	galanthamin\$.ti,ab,ot,tn.	230
12	nivalin\$.ti,ab,ot,tn.	61
13	lycoramin\$.ti,ab,ot,tn.	14
14	reminyl\$.ti,ab,ot,tn.	390
15	exp RIVASTIGMINE/	1731
16	rivastigmin\$.ti,ab,ot,tn.	496
17	exelon\$.ti,ab,ot,tn.	481
18	or/6-17	4238
19	exp RANDOMIZATION/	19225
20	exp RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/	106163
21	random\$.ti,ot.	46724
22	prospectiv\$.ti,ot.	35371
23	exp DOUBLE-BLIND PROCEDURE/	59969
24	((single or double or triple) adj5 (mask\$ or blind\$) adj5 (study or trial or method)).ti,ab,ot,sh.	58088
25	or/19-24	208444
26	5 and 18 and 25	340

Datenbank Cochrane CENTRAL (CCTR) (Suchdatum: 12.06.2006)

#	Abfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Alzheimer Disease explode all trees in MeSH products	1309
#2	alzheimer* in Title, Abstract or Keywords in all products	2866
#3	MeSH descriptor Dementia , this term only in MeSH products	677
#4	demen* in Record Title in all products	1794
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	4254
#6	donepezil in All Fields in all products	426
#7	aricept in All Fields in all products	23
#8	galantamin* in All Fields in all products	206
#9	galanthamin* in All Fields in all products	32
#10	nivalin* in All Fields in all products	2
#11	lycoramin* in All Fields in all products	0
#12	reminyl in All Fields in all products	21
#13	rivastigmin* in All Fields in all products	181
#14	exelon* in All Fields in all products	40
#15	(#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	722
#16	(#5 AND #15)	564

Cochrane Reviews [24] | Other Reviews [13] | **Clinical Trials** [477] | Methods Reviews [0] | Methods Studies [1] | Technology Assessments [15] | Economic Evaluations [33] | Cochrane Groups [1]

Datenbank CHID: Die Datenbank war zum Zeitpunkt der zweiten Nachrecherche nicht mehr verfügbar.

ANHANG B - LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN

Nicht E1: vorgegebene Indikation nicht erfüllt (5)

Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 857-858.

Lopez-Pousa S. Pilot, multicenter, randomized, double-blind, controlled, parallel efficacy and safety study of rivastigmine vs placebo in the treatment of cognitive and non-cognitive symptoms in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *IFPMA Register* 2005.

Passmore AP, Bayer AJ, Steinhagen-Thiessen E. Cognitive, global, and functional benefits of donepezil in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from large-scale clinical trials. *J Neurol Sci* 2005; 229-230: 141-146.

Salloway S, Ferris S, Kluger A, Goldman R, Griesing T, Kumar D, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 651-657.

Salloway SP, Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil is well tolerated in patients with vascular dementia: a comparison of tolerability in vascular dementia patients and Alzheimer's disease patients. *Eur J Neurol* 2002; 9: 165-224.

Nicht E2: vorgegebene Prüf- bzw. Vergleichsintervention nicht erfüllt (8)

Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 9-18.

Kristensen M, Richardson A, Van Osselaer N, Vangeneugden T. European multicentre placebo-controlled trial to determine the safety and efficacy of galantamine hydrobromide 40 mg/d in patients diagnosed with Alzheimer type dementia (GAL-95-05). 1997.

Onofri M, Thomas A, Luciano AL, Iacono D, Di RA, D'Andreamatteo G, et al. Donepezil versus vitamin E in Alzheimer's disease: Part 2: mild versus moderate-severe Alzheimer's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 207-215.

Patterson CE, Passmore AP, Crawford VL. A 6-month open-label study of the effectiveness and tolerability of galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 144-148.

Santens P, Ventura M. Donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: report of a Belgian multicenter study. *Acta Neurol Belg* 2003; 103: 159-163.

Suh GH, Yeon JH, Uk LC, Hoon OB, Nam BJ, Jung HY, et al. A prospective, double-blind, community-controlled comparison of three doses of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population. *Clin Ther* 2004; 26: 1608-1618.

Suh GH, Jung HY, Lee CU, Oh BH, Lee SK, Lee N, Kim J et al. Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on the efficacy and tolerability of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 33-39.

Weiser M, Rotmensch HH, Korczyn AD, Hartman R, Cicin SA, Anand R, et al. A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmacokinetic parameters of co-administration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 343-346.

Nicht E3: keine relevanten Zielgrößen (1)

Parnetti L, Amici S, Lanari A, Romani C, Antognelli C, Andreasen N, Minthon L et al. Cerebrospinal fluid levels of biomarkers and activity of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase in AD patients before and after treatment with different AChE inhibitors. *Neurol Sci* 2002; 23 Suppl 2: S95-S96.

Nicht E4: keine RCT (33)

Aguglia E, Onor ML, Saina M, Maso E. An open-label, comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1747-1752.

Albuquerque EX, Santos MD, Alkondon M, Pereira EF, Maelicke A. Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: a novel approach to the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15 Suppl 1: S19-S25.

Almkvist O, Darreh ST, Stefanova E, Spiegel R, Nordberg A. Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *Eur J Neurol* 2004; 11: 253-261.

Baladi J-F, Bailey PAB, Black S, Bouchard RW, Farcnik KD, Gauthier S, Kertesz A et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Canadian interpretation of intermediate outcome measures and cost implications. *Clin Ther* 2000; 22: 1549-1561.

Blesa R. Galantamine: therapeutic effects beyond cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 Suppl 1: 28-34.

Böttcher BE. Therapie der Alzheimer-Demenz mit Donepezil: gut verträglich, wirksam und kostengünstig. *Neurol Rehabil* 2000; 6: 332-333.

Bullock R, Truyen L. Not all head-to-head trials are created equal: results from an open-label, short-term study seem inconsistent with previous donepezil literature. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 85-87.

Caro J, Ward A, Ishak K, Migliaccio-Walle K, Getsios D, Papadopoulos G, et al. To what degree does cognitive impairment in Alzheimer's disease predict dependence of patients on caregivers? *BMC Neurol* 2002; 2: 6.

Caro JJ, Getsios D. Long-Term Effects of Second-Generation Cholinesterase Inhibitors on Clinical Outcomes and Costs of Alzheimer's Disease. *Dis Manage Health Outcomes* 2003; 11.

Doody RS, Dunn JK, Clark CM, Farlow M, Foster NL, Liao T, et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 295-300.

Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD, Donepezil Study Group. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 427-433.

Desai AK, Grossberg GT. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Expert rev neurotherapeutics* 2005; 5: 563-580.

Ebell M. Does donepezil help patients with moderate Alzheimer's dementia preserve their ability to function independently? *Evidence Based Practice* 2002.

Farlow MR, Hake A, Messina J, Hartman R, Veach J, Anand R. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch Neurol* 2001; 58: 417-422.

Farlow MR. Update on rivastigmine. *Neurology* 2003; 9: 230-234.

Froelich L, Gertz HJ, Heun R, Heuser I, Jendroska K, Kornhuber J, et al. Donepezil for Alzheimer's disease in clinical practice--The DONALD Study. A multicenter 24-week clinical trial in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 37-43.

Gasser US, Gasser T. Vergleich der Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern und Ginkgo. *MMW Fortschr Med* 2001; 143: 40-41.

- Gu P, Jing QW, Ding XS, et al. Observation of effect on Alzheimer disease treated by Galanthamine hydrobromide capules. *Practical Geriatrics* 2000; 14: 307-308.
- Ieni J, Warner JP. Donepezil improved cognitive and global function in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Evid-based Med* 1998; 3: 155.
- Joffres C, Bucks RS, Haworth J, Wilcock GK, Rockwood K. Patterns of clinically detectable treatment effects with galantamine: a qualitative analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 26-33.
- Kurz A, Van BB. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 217-226.
- Lilienfeld S, Parys W. Galantamine: Additional benefits to patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 19-27.
- Lilienfeld S. Galantamine - A novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2002; 8: 159-176.
- Luckmann R. Donepezil improved the clinical state and quality of life in moderate-to-severe Alzheimer disease. *ACP J Club* 2002; 136: 59.
- Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: A regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23: 305-314.
- Mossello E, Tonon E, Caleri V, Tilli S, Cantini C, Cavallini MC, et al. Effectiveness and safety of cholinesterase inhibitors in elderly subjects with Alzheimer's disease: a "real world" study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; 297-307.
- Nobili F, Vitali P, Canfora M, Girtler N, De LC, Mariani G, et al. Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1241-1248.
- Peters O, Frolich L, Heuser I. Antidementive Kombinationstherapie. *Nervenheilkunde* 2005; 24: 476-482.
- Relkin NR, Reichman WE, Orazem J, McRae T. A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 15-24.
- Schreiter GU, Gasser T. Ein Vergleich von Cholinesterasehemmern und Ginkgo-Extrakt in der Behandlung der Alzheimer-Demenz. *Fortschr Med* 2001; 135-138.
- Vennerica A, Shanks MF, Staff RT, Pestell SJ, Forbes KE, Gemmell HG, Murray AD. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 2002; 13: 83-87.
- Vetter C. Stabilization of cognition and everyday performance with galantamine therapy in dementia patients. *Tw Neurol Psychiatr* 2001; 24-25.
- Ward A, Caro JJ, Getsios D, Ishak K, O'Brien J, Bullock R, AHEAD Study Group. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 740-747.

A1: Beobachtungsdauer weniger als 16 Wochen (15)

- Agid YDBA. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998; 59: 837-845.
- Boada-Rovira M, Brodaty H, Cras P, Baloyannis S, Emre M, Zhang R, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a global, multinational, clinical experience study. *Drugs Aging* 2004; 21: 43-53.
- Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol* 2000; 57: 94-99.

Hegerl U, Mergl R, Henkel V, Gallinat J, Kotter G, Muller-Siecheneder F, Pogarell O et al. Kinematic analysis of the effects of donepezil hydrochloride on hand motor function in patients with Alzheimer dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 214-216.

Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 214-219.

Homma A, Imai N, Hagiguchi S, Hasegawa H, Kameyama M. Late phase II clinical study of acetyl choline esterase E 2020 in patients with Alzheimer type dementia. *Clin Eval* 1998; 26: 251-284.

Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 58-67.

Markowitz JS, Gutterman EM, Lilienfeld S, Papadopoulos G. Sleep-related outcomes in persons with mild to moderate Alzheimer disease in a placebo-controlled trial of galantamine. *Sleep* 2003; 26: 602-606.

Nikolova G, Traykov L. Efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease - Results of 12-week open clinical trial. *Acta Med Bulg* 2001; 28: -70.

Peng D, Xu X, Hou Q. The safety and efficacy of aricept in patients with Alzheimer disease. *Zhonghua Shen Jing Ge Za Zhi* 2002; 35: 19-21.

Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 589-595.

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. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7: 293-303.

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1021-1031.

Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 852-857.

Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 441-446.

A2: andere Demenzerkrankung (3)

Hull RP, Collins M, Frey J, McIntosh W, Chalmers A, Sauer R, Thein S. A randomized 26 week double blind placebo controlled trial to evaluate the safety and efficacy of galantamine in the treatment of vascular dementia. *Clinical Trials gov* 2002; 1-14.

Kurz A. Non-cognitive benefits of galantamine (Reminyl) treatment in vascular dementia. *Acta Neurol Scand Suppl* 2002; 178: 19-24.

Willan AR, Goeree R, Pullenayegum EM, McBurney C, Blackhouse G. Economic evaluation of rivastigmine in patients with Parkinson's disease dementia. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 93-106.

A3: Daten aus unkontrollierten „open label“ follow-up Phasen (14)

Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S, GAL INT. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004; 17: 29-34.

Doraiswamy PM, Krishnan KRR, Anand R, Sohn H, Danyluk J, Hartman RD, et al. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: Does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 705-712.

Erkinjuntti T, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV, et al. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003; 25: 1765-1782.

Farlow M, Anand R, Messina J, Jr., Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000; 44: 236-241.

Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, Mastey V, Ieni JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 937-944.

Grossberg G, Irwin P, Satlin A, Mesenbrink P, Spiegel R. Rivastigmine in alzheimer disease: efficacy over two years. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 420-431.

Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 633-640.

Lyketsos CG, Reichman WE, Kershaw P, Zhu Y. Long-term outcomes of galantamine treatment in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 473-482.

Pirttila T, Wilcock G, Truyen L, Damaraju CV. Long-term efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial. *Eur J Neurol* 2004; 11: 734-741.

Prasher VP, Adams C, Holder R, Roy A, Cassidy G, Roy M, Mlele T et al. Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of demntia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: Open label study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 549-551.

Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 252-256.

Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8: 67-75.

Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203.

Rösler M, Retz W, Retz JP, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998; 11: 211-216.

A4: Doppelpublikation^h (19)

Blesa R, Davidson M, Kurz A, Reichman W, Van BB, Schwalen S. Galantamine provides sustained benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 79-87.

Bullock R. The needs of the caregiver in the long-term treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18 Suppl 1: S17-S23.

Coyle J, Kershaw P. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 289-299.

^h Dieser Kategorie wurden auch gepoolte Auswertungen oder Post-Hoc-Analysen zugeordnet, die keine zusätzlichen relevanten und als ausreichend valide angesehenen Informationen für die Nutzenbewertung enthielten.

- Deleu D. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2002; 58: 835-836.
- Dengiz AN, Kershaw P. The clinical efficacy and safety of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2004; 9: 377-392.
- Farlow M, Lane R, Kudaravalli S, He Y. Differential qualitative responses to rivastigmine in APOE epsilon 4 carriers and noncarriers. *Pharmacogenomics J* 2004; 4: 332-335.
- Farlow M, Potkin S, Koumaras B, Veach J, Mirski D. Analysis of outcome in retrieved dropout patients in a rivastigmine vs placebo, 26-week, Alzheimer disease trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 843-848.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Hux M, Xu Y, Schwam EM et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 644-650.
- Feldman HH, Van BB, Kavanagh S. Effects of galantamine on activities of daily living in Alzheimer's disease: Evidence from six randomised double-blind placebo-controlled trials. *Res Pract Alzheimer's Dis* 2005; 10: 234-238.
- Finucane TE, Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM et al. Getting donepezil into the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(1): 133-134.
- Dunbar F, Zhu Y, Brashear HR. Post hoc comparison of daily rates of nausea and vomiting with once- and twice-daily galantamine from a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study. *Clin Ther* 2006; 28: 365-372.
- Gauthier S. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate-to-severe alzheimer's disease, and impact on caregiver burden. *Geriatrics and Aging* 2004; 7: 34-36.
- Grossberg G. Comparative study of donepezil and rivastigmine. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 70-71.
- Herrmann N, Rabheru K, Wang J, Binder C. Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 527-534.
- Kertesz A. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 503-504.
- Marder K. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 389-390.
- Morganroth J, Graham S, Hartman R, Anand R. Electrocardiographic effects of rivastigmine. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 558-568.
- Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D, et al. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 223-230.
- Steinman MA, Covinsky KE, Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA et al. Donepezil for nursing home patients with dementia: a reinterpretation of the evidence. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 132-133.

A5: keine Volltextpublikation (49)

- Anand R, Messina J, Veach J, Hartman R. Effects of Rivastigmine in patients with moderately severe Alzheimer's disease. *Proceedings of the 6th International Stockholm/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy*; 2000 Apr 5-8, Stockholm, Sweden 2000; 199.
- Bullock R, Lillienfeld S. Galantamine shows promising results in alzheimer's disease with cerebrovascular components and probable vascular dementia (preliminary results). *JNS* 2001; 187.
- Bullock R, Wilkinson DG, Passmore P, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. Caregiver and physician determination of satisfaction with and ease of use of donepezil and rivastigmine treatment in alzheimer's disease patients. *Proceedings of the 17th Alzheimer's Disease International Conference*; 2001 Oct 25-27, Christchurch, New Zealand 2001; 39.

- Clary C, McRae T, Griesing T, Whalen E. The safety of donepezil and sertraline for the management of behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3: S267.
- Doody R, Clark C, Farlow MM. Chronic Donepezil Treatment is Associated with Slowed Cognitive Decline in Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging* 1998; 19: S303.
- Erkinjuntti T. Broad therapeutic benefits in patients with probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease after treatment with galantamine. *Eur J Neurol* 2002; 9: 545.
- Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Winblad B, Wimo A, et al. Donepezil improved or stabilized cognition over one year in patients with mild and moderate alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: S368.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. Donepezil provides benefits in global function in moderate to severe Alzheimer's Disease. *Proceedings of the World Alzheimer Congress; 2000 Jul 9-13, Washington DC, USA 2000.*
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, et al. Benefits of Donepezil on global function, behavior, cognition and ADLs in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: A469.
- Froelich L, Gertz HJ, Heun R, Heuser I, Jendroska K, Kornhuber J, et al. Donepezil for alzheimer's disease - the donald study - a multicenter 24 weeks clinical trial in germany. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: S360.
- Gauthier S, Lussier I. Donepezil treatment is associated with alleviation of caregiver burden in alzheimer's disease: interim results from an open-label multicentre clinical trial. *Eur J Neurol* 1999; 6: 116.
- Gauthier S, Feldman H, Vellas B, Subbiah P. Efficacy of donepezil on functional, behavioural and cognitive symptoms in patients with moderate to severe alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: S2.
- Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. Effects of donepezil on behaviour and other domains in moderate to severe alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: S359.
- Grundman M. MCI trial with vitamin E and donepezil. *Proceedings of the 6th International Stockholm /Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy; 2000 Apr 5-8, Stockholm, Sweden 2000.*
- Hecker J, Foti D, Gauthier S, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. Benefits of Donepezil in the treatment of behavioural problems in moderate to severe Alzheimer's Disease. *Proceedings of the World Alzheimer Congress; 2000 Jul 9-13, Washington DC, USA 2000.*
- Kewitz H, Berzewski H, Rainer M, Dal BP, Friedl E, Deisenhammer J, et al. Galantamine, a selective non-toxic acetylcholinesterase inhibitor ist significantly superior over placebo in treatment of SDAT. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 130S.
- Kurz A, Lilienfeld S, Damaraju CV. Galantamine is safe and effective for the long-term treatment of cognitive decline in patients with alzheimer disease with cerebrovascular components or probable vascular dementia. *Proceedings of the 7th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy, 2002 Apr 3-6, Geneva, Switzerland 2002; 206.*
- Lilienfeld S, Papadopoulos G. Galantamine alleviates caregiver burden in Alzheimer's disease. *14th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 2001 23-26 Feb, San Francisco, USA 2001.*
- McRae T, Griesing T, Whalen E. Donepezil and sertraline for the management of behavioral symptoms in patients with alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: A416-A417.
- McRae T, Griesing T, Whalen E. Effectiveness of Donepezil on behavioural disturbances in mild to moderate Alzheimer's Disease patients. *Proceedings of the World Alzheimer Congress; 2000 Jul 9-13, Washington, DC, USA 2000.*
- McRae T, Knopman D, Duttagupta S, Ieni J, Provenzano G. Donepezil delays time to nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *14th Annual Meeting of the American Association for Geriatric Psychiatry; 2001 Feb 23-26, San Francisco, USA 2001.*
- Nunez M, Hasselbalch S, Heun R, Kalisvaart CJ, Kozubski W, Sakka P, et al. Donepezil-treated Alzheimer's disease patients with apparent initial cognitive decline demonstrate significant benefits when therapy is

continued: results from a randomised placebo-controlled trial. Second Annual Dementia Congress, 2003 Sep 12-14, Washington, DC, USA 2003.

O'Brien A. A pilot study comparing the effect of galantamine (Reminyl) with donepezil in patients with Alzheimer's Disease. National Research Register 2000. Studienregistrierung.

Parsa M, Poggi E, Barte L. Treatment of dementia patients with psychotic and behavioural symptoms with quetiapine and donepezil. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: S302.

Parys W, Pontecorvo MJ. Treatment of Alzheimer's disease with galantamine, a compound with a dual mechanism of action. *Neurobiol Aging* 1998; 19 Suppl 4: S304.

Passmore P, Wetterberg P, Adler G, Bullock R, Soininen H, Aarsland D, et al. First head to head study comparing the tolerability, ease of use, and efficacy of donepezil and galantamine in Alzheimer's disease. *Proceedings of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*; 2002 July 20-25, Stockholm, Sweden 2002.

Potocnik FCV, Smith R, Passmore P, Hock C, Wilkinson D, Maud CM, et al. Tolerability, ease of use, and efficacy of donepezil and rivastigmine in alzheimer's disease patients. 2001 Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2001 May 5-10, New Orleans, USA 2001.

Pratt RD, Gauthier S, Burns A, Perdomo CA. Donepezil provides long-term clinical benefits for patients with Alzheimers Disease. *Proceedings of the World Alzheimer Congress*; 2000 Jul 9-13, Washington, DC, USA 2000.

Pratt R, Perdomo C, The D. Donepezil is well tolerated in patients with vascular dementia: a comparison of safety and tolerability results from randomized, placebo-controlled clinical trials in vascular dementia patients and Alzheimer's disease patients. *Proceedings of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*; 2002 July 20-25, Stockholm, Sweden 2002.

Pratt RD, Perdomo CA, The D. Donepezil improves cognition in patients with vascular dementia: results from study 307, a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Proceedings of the 7th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy*, 2002 Apr 3-6, Geneva, Switzerland 2002; 233.

Pratt RD, Perdomo CA, The D. Population characteristics and pattern of cognitive decline in patients with vascular dementia enrolled in two 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Proceedings of the 7th International Geneva /Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy*, 2002 Apr 3-6, Geneva, Switzerland 2002; 234.

Rainer M, Janoch P, Reiss A, et a. Galanthamine treatment in Alzheimer's disease: a preliminary evaluation of forty patients. *Can J Neurol Sci* 1993; 20 Suppl 4.

Robert P, Lebert F, Goni S, Touchon J, Vincent S, ARIAL-Study-Investigators-Collaborative-Group. The impact on caregiver distress of donepezil treatment of patients with mild Alzheimer's disease. *Proceedings of the Quality Research in Dementia Conference*; 2000 Nov 19-22, London, UK 2000.

Robert PH, Lebert F, Goni S, Touchon J. The impact of caregiver distress of donepezil treatment of patients with mild alzheimer's disease. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1999 May 15-20 Washington, DC, USA 1999.

Rogers SL, Friedhoff LT. Donepezil provides long-term clinical benefits for patients with alzheimer's Disease (AD). *J Neurol Sci* 1997; 150: S296.

Rogers SL, Mohs RC, Friedhoff LT, Nightingale SL. Donepezil (E2020) Improves Cognition and Function in Patients with Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease Results from Phase III Trials: Donepezil approved for treatment of Alzheimer disease. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 10.

Rogers SL, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition in patients with mild to moderate AD: Results of ADAS-COG analysis in a 30-week phase III study. 10th European College of Neuropsychopharmacology Congress 1997 Sept 13-17, Vienna, Austria 1997.

Rogers SL, Friedhoff LT. Donepezil is well tolerated at clinically effective doses for the treatment of Alzheimer's disease (AD). 10th European College of Neuropsychopharmacology Congress 1997 Sept 13-17, Vienna, Austria 1997.

Rozzini L, Bargnani C, Bosio A, Chia F, Franzoni S, Leonardi R, et al. Comparison of efficacy and safety of rivastigmine and donepezil in patients with mild to moderate alzheimer disease: results from a multicentre randomised trial. Proceedings of the 7th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy, 2002 Apr 3-6, Geneva, Switzerland 2002; 240.

Salloway S. A double blind randomized pilot study to evaluate the effects of galantamine and donepezil on sleep and attention and gastrointestinal GI tolerance in patients with mild to moderate Alzheimer's disease AD. Clinical Trials Journal 2002; 1-2. Studienregistrierung.

Salloway S, Pratt RD, Perdomo CA, The D. Donepezil treated patients with vascular dementia demonstrated cognitive and global benefits: results from Study 308, a 24-week randomized double-blind, placebo-controlled trial. Proceedings of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 2002 July 20-25, Stockholm, Sweden 2002.

Sharma T. A prospective, randomized, multi-centre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the effect of Exelon on the time to clinical diagnosis of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. National Research Register 2000. Studienregistrierung.

Shua HJ, Smith J, Potel S. A head to head study of donepezil (aricept), rivastigmine (exelon) and galantamine (reminyl) for the treatment of Alzheimer's disease: safety, tolerability, clinical and caregiver impression after 4-5 months of treatment (a prospective study). Proceedings of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; 2002 July 20-25, Stockholm, Sweden 2002.

Small GW, Lilienfeld S. Galantamine improves cognition in alzheimer's cerebrovascular disease. 155th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 2002 May 18-23, Philadelphia, USA 2002.

Tai CT, Liu CK, Sung SM, Pai MC, Hsu CY. The safety and efficacy of exelon in Alzheimer's patients: a multicentre, randomized, 26-week study in taiwan. Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3: S356.

Thal L. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Vitamin E and Donepezil HCL (Aricept) to Delay Clinical progression From Mild Cognitive Impairment. National Institute of Health Clinical Center Trials Database 1999. Studienregistrierung.

Veach KRRK, SM, Doraiswamy PM. Rivastigmine slows stage-specific global deterioration in alzheimer's disease. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. 1999 May 15-20, Washington DC, USA 1999.

Vincent S, Andrews C, Lane R. Rivastigmine shows particular efficacy in Alzheimer patients with concomitant hypertension. Proceedings of the 7th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy, 2002 Apr 3-6, Geneva, Switzerland 2002; 253.

Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. Donepezil enhances global function and activities of daily living compared with placebo in a one-year, double-blind trial in patients with mild to moderate alzheimer's disease. Proceedings of the Quality Research in Dementia Conference; 2000 Nov 19-22, London, UK 2000.

ANHANG C - LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN

1. Barner EL, Gray SL. Donepezil use in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 70-77.
2. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
3. Birks J, Evans JG, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's Disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
4. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
5. Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De BS, Gerard K, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for Alzheimer's disease: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-137.
6. Hansen RA, Gartlehner G, Kaufer DJ, Lohr KN, Randolph LC, Carey T. Drug class review on Alzheimer's drugs. Chapel Hill: Oregon Health & Science Unit; 2005.
7. Health Council of the Netherlands. Dementia. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/04E
8. Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 715-722.
9. Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1: S38-S43.
10. Kaduszkiewicz H, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H, Zimmermann T. Fragliche Evidenz für den Einsatz des Cholinesterasehemmers Donepezil bei Alzheimer-Demenz - eine systematische Übersichtsarbeit. *Fortschr Neurol Psychiat* 2004; 72: 557-563.
11. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321-327.
12. Krall WJ, Sramek JJ, Cutler NR. Cholinesterase inhibitors: a therapeutic strategy for Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 441-450.
13. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169: 557-564.
14. Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis (Structured abstract). *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(3): 203-207.
15. 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: 1-378.
16. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
17. Pankiewicz O, Pelkowska A, Landa K. Efficacy and safety of rivastigmine. HTA Consulting; ohne Jahr.

18. Pearson VE. Galantamine: a new alzheimer drug with a past life. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1406-1413.
19. Perras C, Shukla VK, Lessard CL, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's Disease: A systematic review of randomized controlled trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2005. Technology Report 58.
20. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 2001, 56: 1133-1142.
21. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 358-369.
22. Santaguida P, Raina P, Booker L, Patterson C, Baldassarre F, Cowan D, et al. Pharmacological treatment of dementia. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2004. Evidence Report/Technology Assessment No. 97.
23. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
24. Slattum PW, Johnson MA. Caregiver Burden in Alzheimer's Disease. *Consult Pharm* 2004; 19: 352-362.
25. Standridge JB. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2004; 26: 615-630.
26. Stein K. Donepezil in the treatment of mild to moderate senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). Bristol: NHS Executive South and West, 1997. Development and Evaluation Committee Report No.69.
27. Stein K. Rivastigmine (Exelon TM) in the treatment of senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). Bristol: NHS Executive South and West, 1998. Development and Evaluation Committee Report No. 89.
28. Trinh N-H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-216.
29. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*; 19: 624-633.
30. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer's disease: I. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000. Technology Report 8.

ANHANG D - ÜBERBLICK ÜBER DIE IN DEN STUDIEN ERHOBENEN ERGEBNISMAßE

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnismaße, die in den eingeschlossenen Studien erhoben worden sind und sich den Zielkriterien gemäß Abschnitt 4.1.3 zuordnen lassen.

Wenn in den Studien zu einem Therapieziel (z. B. kognitive Fähigkeiten) mehrere Skalen berichtet wurden, wird in der Nutzenbewertung im Allgemeinen jeweils nur eine (vorzugsweise diejenige, die am häufigsten verwendet wurde) berichtet (vgl. Abschnitt 4.4.2). Die jeweils nicht ausgewerteten Zielgrößen sind jeweils mit einer Klammer versehen. Wo in Einzelfällen Zielgrößen aus anderen Gründen als der Redundanz ausgeschlossen wurden oder aus besonderen Gründen mehr als eine Zielgröße zu einem Therapieziel ausgewertet worden ist, ist dies jeweils gekennzeichnet.

Tabelle 47: Gegenüberstellung von Zielkriterien des Berichtsplan und in den Studien verwendeten Ergebnismaßen

	Aktivitäten des täglichen Lebens ^(a)	psychopathologische Symptome ^(a)	kognitive Leistungsfähigkeit ^(a)	krankheitsbezogene Lebensqualität ^(a)	Notwendigkeit vollstationärer Pflege ^(a)	Lebensqualität der Angehörigen ^(b)	Betreuungsaufwand ^(b)	klinisches Krankheitsstadium ^(c)
Donepezil vs. Placebo								
Burns 1999	IDDD		ADAS-cog	QoL				CIBIC-plus (CDR-SB)
Gauthier 2002	DAD PSMS-plus ^(d) IADL-plus ^(d)	NPI	sMMSE (SIB)			CSS (SF-36) ^(e)	Zeitaufwand für IADL und PSMS	CIBIC-plus (FRS)
Homma 2000	CMCS		ADAS-J cog					J-CIGIG (MENFIS) (CDR-SB)
Krishnan 2003			ADAS-cog					
Mohs 2001	ADFACS		MMSE					CDR-SB
Moraes 2006			ADAS-cog					
Prasher 2002		NPI (ABS)	SIB					(DMR) ^(f) (allg. Eindruck der Betreuer) ^(g)
Rogers 1998			ADAS-cog (MMSE)	QoL				CIBIC-plus (CDR-SB)
Seltzer 2004			ADAS-cog13 (MMSE) (CMBT)					CDR-SB (PGAS)
Tariot 2001	PSMS	NPI-NH	MMSE					(CDR-SB)
Tune 2003		NPI	ADAS-cog					

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Gegenüberstellung von Therapiezielen des Berichtsplans und in den Studien verwendeten Zielgrößen

	Aktivitäten des täglichen Lebens ^(a)	psychopathologische Symptome ^(a)	kognitive Leistungsfähigkeit ^(a)	krankheitsbezogene Lebensqualität ^(a)	Notwendigkeit vollstationärer Pflege ^(a)	Lebensqualität der Angehörigen ^(b)	Betreuungsaufwand ^(b)	klinisches Krankheitsstadium ^(c)
Winblad 2001	PDS	NPI	MMSE					GBS (GDS)
Galantamin vs. Placebo								
Brody 2005	ADCS-ADL	NPI	ADAS-cog11 (ADAS-cog13) (memory/non-memory ADAS-cog)			NPI-D		CIBIC-plus
Erkinjuntti 2002	DAD	NPI	ADAS-cog11 (ADAS-cog13)			NPI-D		CIBIC-plus
Raskind 2000	DAD		ADAS-cog11 (ADAS-cog13)					CIBIC-plus
Rockwood 2006	GAS DAD ^(h)		ADAS-cog11 (Examination of Memory and Temporality) ^(e) (Red Pen Task) ^(e)			CBS	(ACTS) ^(e)	CIBIC-plus
Tariot 2000	ACDS-ADL	NPI	ADAS-cog11 (ADAS-cog13)			NPI-D		CIBIC-plus
Wilcock 2000	DAD		ADAS-cog11					CIBIC-plus
Rivastigmin vs. Placebo								
B304 1998	PDS		ADAS-cog (ADAS-cogA) (MMSE)				CAS ^(e)	CIBIC-plus (GDS)
Corey-Bloom 1998	PDS		ADAS-cog (MMSE)					CIBIC-plus (GDS)

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Gegenüberstellung von Therapiezielen des Berichtsplans und in den Studien verwendeten Zielgrößen

	Aktivitäten des täglichen Lebens ^(a)	psychopathologische Symptome ^(a)	kognitive Leistungsfähigkeit ^(a)	krankheitsbezogene Lebensqualität ^(a)	Notwendigkeit vollstationärer Pflege ^(a)	Lebensqualität der Angehörigen ^(b)	Betreuungsaufwand ^(b)	klinisches Krankheitsstadium ^(c)
Forette 1999		NOSGER	ADAS-cog (Wechsler Tests) ^(g)					CIBIC-plus
Rösler 1999	PDS		ADAS-cog (MMSE)					CIBIC-plus (GDS)
Galantamin vs. Donepezil								
Wilcock 2003	BADLS	NPI	ADAS-cog (MMSE)			SCGB		
Rivastigmin vs. Donepezil								
Bullock 2005	ADCS-ADL	NPI	SIB (MMSE)					GDS
Fuschillo	PSMS		ADAS-cog (MMSE)					
Wang 2001	BRDS		MMSE					GDS
Rivastigmin vs. Donepezil vs. Galantamin								
Cumbo 2005		NPI BEHAVE-AD				NPI-D		
<p>Erläuterung: () = im Rahmen des vorliegenden Berichtes nicht ausgewertet a: patientenrelevante Therapieziele b: angehörigerelevante Therapieziele c: ergänzende Information d: sich ergänzende Skalen, die unterschiedliche Aspekte abbilden und deshalb ebenfalls ausgewertet wurden e: Hierzu konnte keine Publikation identifiziert werden. f: Nicht ausgewertet, da keine gute Verlaufserfassung (Screeninginstrument) g: Nicht ausgewertet, da unklare Validität. h: Da sich die Goal Attainment Scale von den anderen, psychometrischen Verfahren zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens deutlich unterscheidet, werden hier für die Studie Rockwood 2006 sowohl die Ergebnisse aus dem DAD als auch aus der GAS dargestellt. g: Wechsler logical memory, digit span, word fluency Test</p>								

ANHANG E - KURZBESCHREIBUNG DER ERGEBNISMAßE

Kurzdarstellung der Ergebnisparameter und Messinstrumente bei der Alzheimer Demenz, die im Rahmen der Nutzenbewertung ausgewertet wurden.

Instrument	Erläuterung / Kommentar
<i>Globale Ergebnisparameter</i>	
Clinical Global Impression of Change Scale (CGIC) Auch als CIBIC mit Input des Betreuenden: CIBIC-M oder CIBIC-plus	CIBIC ist eine häufig verwendete Skala. Es wird die Veränderung relativ zu einem Ausgangszustand unter Verwendung aller verfügbaren Informationen eingeschätzt. Mittlere bis gute Test-Retest- und Interrater-Reliabilität und Übereinstimmungsvalidität. Scores auf dem CGIC/CIBIC spiegeln nicht das Ausmaß der individuellen globalen Verbesserung wider. Ärzte verwenden jedoch häufig die klinische Psychopathologie als Basis zur Bestimmung der globalen Verbesserung, das Krankenpflegepersonal eher den pflegerischen Aufwand. Bei der Version mit Input des Betreuenden kann das Ergebnis davon abhängen, ob man zuerst den Betroffenen oder den Betreuenden interviewt.
Clinical Dementia Rating Scale (CDR) Auch: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (CDR-SB)	Häufig verwendetes Maß zur Bestimmung der Demenzschwere mit guter Interrater-Reliabilität und mittlerer bis guter Übereinstimmungsvalidität. Misst eher die kognitiven Aspekte der Demenz, nicht den globalen Gesundheitsstatus.
Global Deterioration Scale (GDS)	Häufig zur Stadieneinteilung verwendetes Instrument. Kann allerdings den Schweregrad der Erkrankung falsch wiedergeben und sollte deshalb nicht zur Stadieneinteilung in Arzneimittelstudien verwendet werden.
Gottfries-Bråne-Steen-Skala (GBS)	Eher selten eingesetztes Verfahren mit befriedigenden bis sehr guten psychometrischen Eigenschaften, das zur Quantifizierung von Demenz in Arzneimittelstudien geeignet ist. Erfasst kognitive, funktionale und behaviorale Aspekte und kann damit als globales Instrument betrachtet werden.
<i>Kognitive Ergebnisparameter</i>	
Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive (ADAS-cog)	Sehr häufig als primärer Parameter eingesetzte Skala mit hoher Reliabilität. Die meisten der ADAS-cog-Subskalen haben ihre Begrenzungen in der Fähigkeit, eine Veränderung an beiden Enden des Schweregrad-Spektrums zu erkennen.
Mini Mental State Examination (MMSE)	Sehr häufig als Screening für den Schweregrad eingesetzte Skala mit hoher Retest-Reliabilität. Der Nutzen der MMSE als Veränderungsmaß bei individuellen Patienten ist begrenzt, die Skala kann leichtere Veränderungen der Kognition nicht erfassen. Die Veränderungssensitivität ist besser bei leichter bis mittelschwerer Demenz, unzureichend bei schwerer Demenz.

Instrument	Erläuterung / Kommentar
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 Subskalen umfassen u. a. Aufmerksamkeit, Orientierung, Sprache, Gedächtnis und räumlich-visuelle Fähigkeiten.
<i>Funktionale Ergebnisparameter und Lebensqualität des Patienten</i>	
Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)	Gebräuchlicher strukturierter Fragebogen zur Erfassung der instrumentellen und basalen Aktivitäten des täglichen Lebens über ein breites Schweregrad-Spektrum. Die Sensitivität und Reliabilität dieser Skala sind etabliert.
Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale (ADFACS)	Erfasst instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens (10 Items). Eine ausführliche Erhebung der psychometrischen Eigenschaften ist allerdings nicht erfolgt. Die Items erscheinen veränderungssensitiv und haben eine gute Test-Retest-Reliabilität.
Blessed-Roth Dementia Scale (BRDS)	Es existieren wenige Daten zur Validität sowie zur Reliabilität. Die Veränderungssensitivität ist unklar. Die Verwendung verschiedener Modifikationen erschwert den Vergleich über Studien hinweg.
Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS)	Erhebung von 20 Aktivitäten des täglichen Lebens durch einen Betreuer, Pflegenden. Die Skala ist spezifisch für Demenz-Patienten, hat eine gute Inhaltsvalidität und gute Test-Retest-Validität. Korreliert gut mit kognitiven Funktionstests.
Caregiver-rated modified Crichton Scale (CMCS)	Modifikation der Crichton Geriatric Rating Scale. 7-Item-Skala mit Fragen zum Verständnis von Zeit und Ort, Führen eines Gespräches, Kooperation, Ruhelosigkeit, Ankleiden, soziale Aktivitäten und Freizeit. Reliabilität nachgewiesen, Validität unklar.
Disability Assessment for Dementia (DAD)	46 Item-strukturiertes Interview oder Fragebogen für Betreuende. Die erfassten Beeinträchtigungen entsprechen der WHO-Definition. Gebräuchliches Verfahren mit hohem Ausmaß an interner Konsistenz, Interrater- und Test-Retest-Reliabilität. Erfasst instrumentelle und basale Aktivitäten des täglichen Lebens.
Goal Attainment Scale (GAS)	Es werden individuelle Problembereiche definiert, darauf abgestimmte Ziele definiert und später die Veränderung im Vergleich zum Studienbeginn beurteilt. Damit stellt die GAS ein individualisiertes Ergebnismaß dar, das je nachdem, welche Ziele definiert werden, unterschiedliche Lebensbereiche abdeckt. Höhere Änderungssensitivität als bspw. PSMS oder IADL (Rockwood et al. 2003).
Instrumental Activities of Daily Living (IADL, iADL)	Ein häufig verwendetes und oft zitiertes Instrument. Die Skala ist theoretisch gut fundiert und die Aktivitäten, die erfasst werden, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit in den frühen Demenzstadien beeinträchtigt. Es fehlen allerdings gute Reliabilitätstestungen.
Interview for Deterioration in Daily Living in Dementia (IDDD)	Erscheint angemessen zur Beurteilung der Alltagsfähigkeiten bei leichter und mittelschwerer Demenz, misst die funktionale Beeinträchtigung in der Selbstpflege und bei komplexen Aktivitäten. Psychometrische Daten fehlen.

Instrument	Erläuterung / Kommentar
Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)	Erfassung von 6 basalen Aktivitäten. Theoretisch gut fundiert und geeignet bei institutionalisierten Patienten. Bei Patienten, die nicht im Pflegeheim leben, starker Deckeneffekt möglich. Die Testung der psychometrischen Eigenschaften ist unvollständig.
Progressive Deterioration Scale (PDS)	Die Skala ist stadiensensitiv und hat gute Reliabilität und Validität, nicht geeignet bei mittelschwer bis schwer Erkrankten, da eine Reihe basaler Tätigkeiten nicht erfasst wird.
Quality of Life Scale (QoL)	Skala bildet das Konzept der Lebensqualität entsprechend der WHO-Definition ab. Es fehlen jedoch Daten zur Reliabilität, Validität und Veränderungssensitivität. Angesichts anderer verfügbarer Instrumente zur Lebensqualität ist der Einsatz dieser Skala eher fragwürdig.
<i>Lebensqualität bzw. Belastung der Angehörigen</i>	
Caregiver Activity Survey (CAS)	Misst die Zeit, die Angehörige dafür aufwenden, Patienten bei den Aktivitäten des täglichen Lebens zu unterstützen. 6-Item-Version umfasst folgende Aspekte: Kommunikation, Transport, Essen, Ankleiden, das Kümern um das äußere Erscheinungsbild, Beaufsichtigung. Angemessene Retest-Reliabilität und konvergente Validität (Davis et al. 1997).
Caregiver Stress Scale (CSS)	Wenig verwendetes Instrument, erfasst aufbauend auf einem umfassenden Stress-Modell verschiedene Aspekte der Belastung durch die Pflege von Angehörigen (z. B. problematisches Verhalten, Konflikte in der Familie, Vereinbarkeit mit dem Beruf, ökonomische Belastung, Ausmaß der erfahrenen Unterstützung) (Pearlin 1990). Bei Gauthier 2002 verwendet (Angaben in [53]) und für die Anwendung im Rahmen von Alzheimer-Studien angepasst.
Screen for Caregiver Burden (SCGB)	Skala zur raschen Erfassung der Belastung pflegender Angehöriger. Interne Konsistenz, Test-Retest-Reliabilität und Validität sind zufriedenstellend.
Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale (NPI-D)	Erfasst die mit den psychiatrischen Symptomen der Alzheimer Demenz verbundene Belastung der betreuenden Angehörigen. Zu den Symptomdomänen des NPI wird die dadurch jeweils erfahrene emotionale oder psychische Belastung auf einer 6-stufigen Skala angegeben. Angemessene Retest- und Interrater-Reliabilität. (Kaufer 1998)
<i>Psychopathologische Symptome</i>	
Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-D)	Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung des globalen Schweregrads sowie zur differenzierten Beschreibung von Verhaltensstörungen und psychopathologischen Symptomen bei Alzheimer Patienten. Stadiensensitiv, gute Validität, Reliabilität nur wenig untersucht.
Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER)	Das NOSGER-Instrument erfasst beobachtbare Verhaltensweisen in verschiedenen Domänen (Gedächtnis, instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens, Körperpflege, Stimmung, soziales Verhalten, störendes Verhalten). Selten eingesetzt, validiert, hat hohe Interrater- und Test-Retest-Reliabilität.
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Gängiges Instrument zur Erfassung des Verhaltens bzw. akzessorischer neuropsychiatrischer Symptome mit zufriedenstellender Reliabilität und Validität.

Die Angaben beruhen, soweit nicht anders gekennzeichnet, auf folgenden Quellen:

Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (Hrsg.). Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Belz Test GmbH; 2000.

Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E and Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. Health Technol Assess 2006; Vol. 10: No. 1.

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 (CCOHTA); 2000.

Zusätzliche Publikationen wurden zu einzelnen Skalen herangezogen:

Davis KL, Marin DB, Kane R, Patrick D, Peskind ER, Raskind MA et al. The Caregiver Activity Survey (CAS): development and validation of a new measure for caregivers of persons with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry, 1997; 12: 978-988.

Kaufert 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: 210-215.

Pearlin LI, Mullan JT, Semple SJ, Skaff MM. Caregiving and the stress process: an overview of concepts and their measures. Gerontologist, 1990; 30: 583-594.

Rockwood K, Howlett S, Stadnyk K, Carver D, Powell C, Stolee P. Responsiveness of goal attainment scaling in a randomized controlled trial of comprehensive geriatric assessment. J Clin Epidemiol, 2003; 56: 736-743.

ANHANG F - BISLANG UNVERÖFFENTLICHTE INFORMATIONEN PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMEN

Kurzbeschreibung der Studie B304 (1998)

Die Studie B304 war eine 26-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele, dreiarmlige Phase-II/III-Studie, in der bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz die jeweils höchste vertragene Dosis Rivastigmin (2–12 mg/Tag) in zwei- oder dreimal täglicher Verabreichung mit Placebo verglichen wurde.

Primäres Ziel war es, bei Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer Demenz die Wirksamkeit und Verträglichkeit der höchsten individuell gut tolerierten Dosis Rivastigmin in zwei- oder dreimal täglicher Verabreichung gegen Placebo zu vergleichen. Das sekundäre Ziel bestand darin, die verschiedenen Dosierungsschemata (zwei- bzw. dreimal tägliche Rivastigmingabe) hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit untereinander zu vergleichen und die Veränderungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens zu erfassen.

Primäre Zielkriterien der Studie waren die Veränderungen nach 26 Wochen im Vergleich zu Baseline bzgl. ADAS-cog und CIBIC-plus, sekundäre Zielkriterien waren u.a. PDS sowie ADAS-cogA; CAS war tertiäres Zielkriterium.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer computergenerierten Randomisierungsliste zugeteilt. Versiegelte Umschläge enthielten die Information über die Gruppenzuteilung und wurden an die Zentren gegeben. Die Kapseln, die Rivastigmin bzw. Placebo enthielten, waren in ihrem Äußeren identisch. Die Anzahl der eingenommenen Kapseln war in allen Gruppen jeweils gleich.

Die Studie bestand aus einer etwa 42-tägigen Screeningphase, während der die Patienten untersucht, die Einschlusskriterien geprüft und nicht gestattete Medikationen (z. B. Psychostimulanzien, anticholinerge Substanzen etc.) beendet wurden. Anschließend wurde die Baselineerhebung der verschiedenen Ergebnismaße vorgenommen; danach erfolgte die Randomisierung.

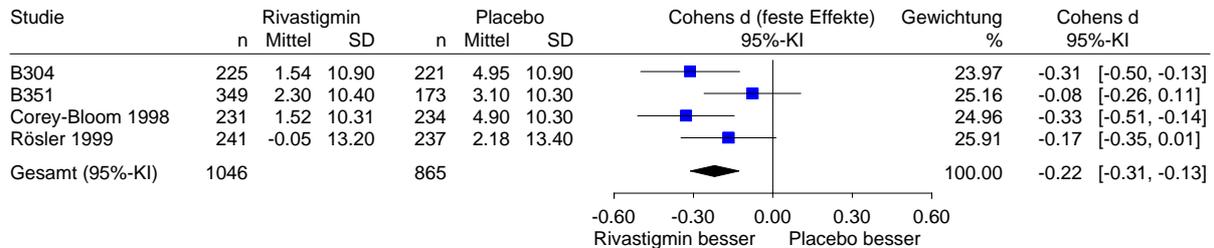
Die Ergebnismaße CIBIC-plus, ADAS-cog und PDS wurden in den Wochen 12, 18 und 26 erhoben, der MMSE sowie die GDS lediglich in Woche 26. Falls ein Patient die Studie frühzeitig beendete, sollten diese Ergebnismaße jeweils zum Zeitpunkt der Beendigung erhoben werden. Die Skala CAS wurde in den Wochen 6, 12, 18 und 26 erhoben. Unerwünschte Ereignisse wurden jeweils im Verlauf der Studie dokumentiert.

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

ANHANG G - ZUSÄTZLICHE META-ANALYSEN

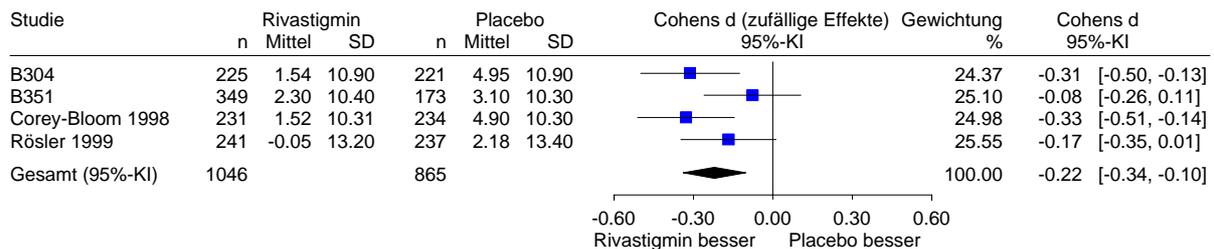
Im Folgenden werden Meta-Analysen zu Rivastigmin präsentiert, in denen Ergebnisse zur Studie B351 (jeweils aus [49]) mit einbezogen wurden.

Rivastigmin - Aktivitäten des täglichen Lebens
 Endpunkt: PDS - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=4.97$, $df=3$ ($p=0.174$), $I^2=39.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-4.71 ($p=0.000$)

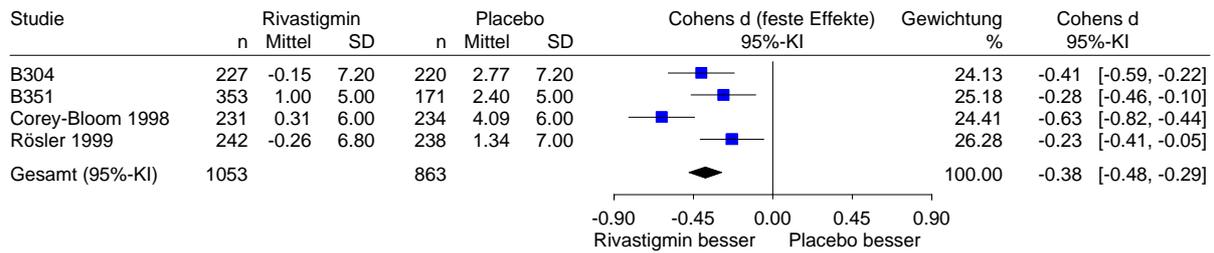
Rivastigmin - Aktivitäten des täglichen Lebens
 Endpunkt: PDS - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=4.97$, $df=3$ ($p=0.174$), $I^2=39.7\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-3.67 ($p=0.000$), $\tau^2=0.006$

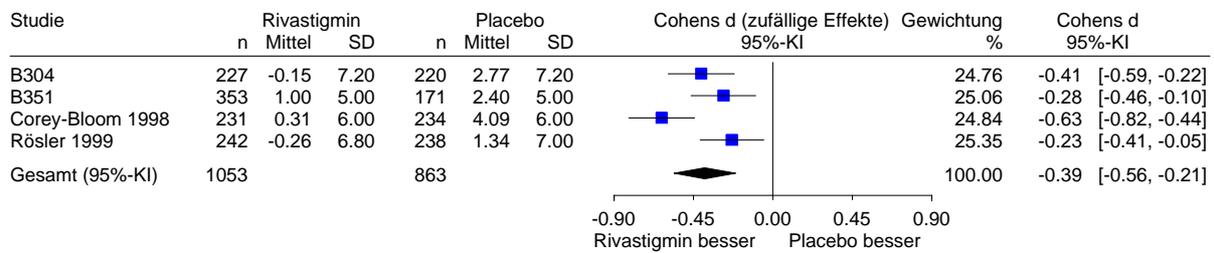
Abbildung 48: Rivastigmin: Meta-Analyse zu alltagspraktischen Fähigkeiten (mit B351, feste und zufällige Effekte)

Rivastigmin - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=10.74$, $df=3$ ($p=0.013$), $I^2=72.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-8.16 ($p=0.000$)

Rivastigmin - kognitive Leistungsfähigkeit
 Endpunkt: ADAS-cog - Differenz zu Baseline
 Distanzmaß: standardisierte Differenz der Mittelwerte



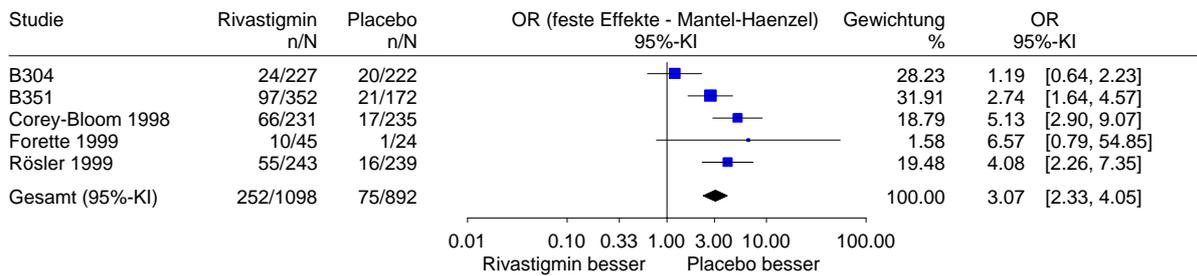
Heterogenität: $Q=10.74$, $df=3$ ($p=0.013$), $I^2=72.1\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-4.34 ($p=0.000$), $\tau^2=0.023$

Abbildung 49: Rivastigmin: Meta-Analyse zu kognitiven Fähigkeiten (mit B351, feste und zufällige Effekte)

Rivastigmin - Abbruch wegen UEs

Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)

Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch



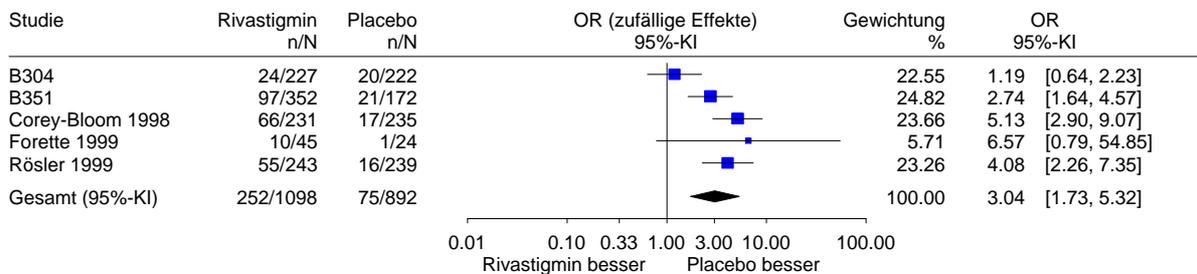
Heterogenität: $Q=13.48$, $df=4$ ($p=0.009$), $I^2=70.3\%$

Gesamteffekt: Z Score=7.95 ($p=0.000$)

Rivastigmin - Abbruch wegen UEs

Endpunkt: Studie aufgrund UE vorzeitig abgebrochen (ja, nein)

Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit Abbruch

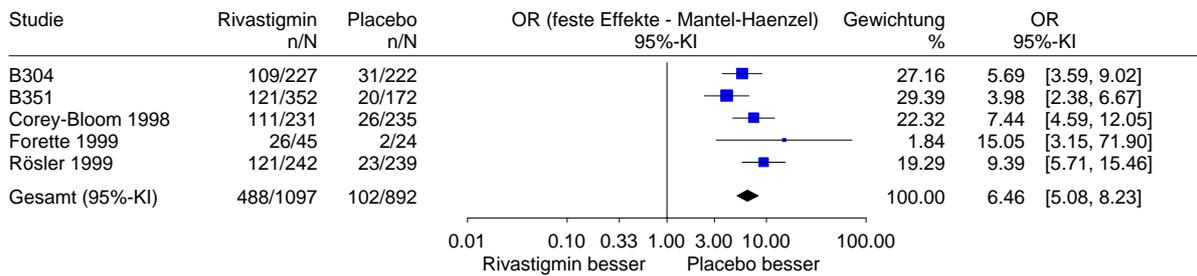


Heterogenität: $Q=13.48$, $df=4$ ($p=0.009$), $I^2=70.3\%$

Gesamteffekt: Z Score=3.88 ($p=0.000$), $\tau^2=0.261$

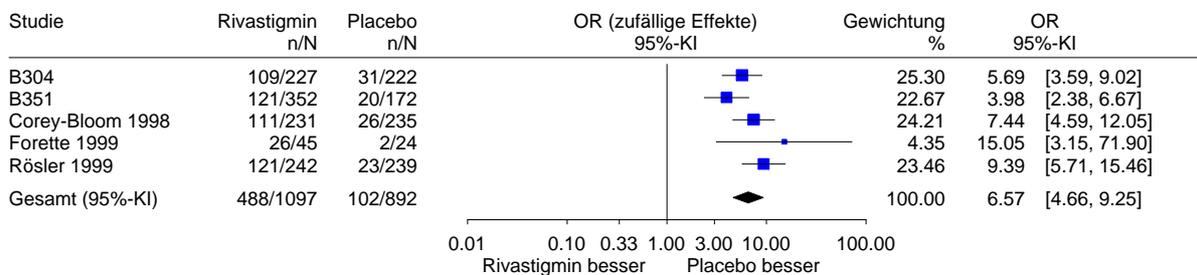
Abbildung 50: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (mit B351, feste und zufällige Effekte)

Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=7.3$, $df=4$ ($p=0.121$), $I^2=45.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=15.17 ($p=0.000$)

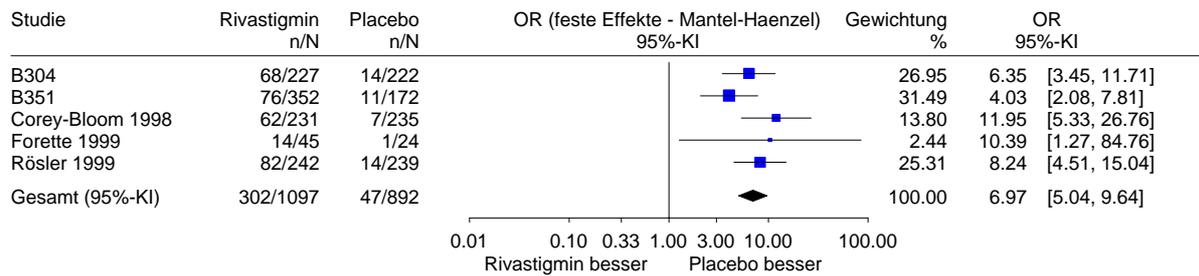
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Übelkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=7.3$, $df=4$ ($p=0.121$), $I^2=45.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score=10.77 ($p=0.000$), $\tau^2=0.066$

Abbildung 51: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Übelkeit“ (mit B351, feste und zufällige Effekte)

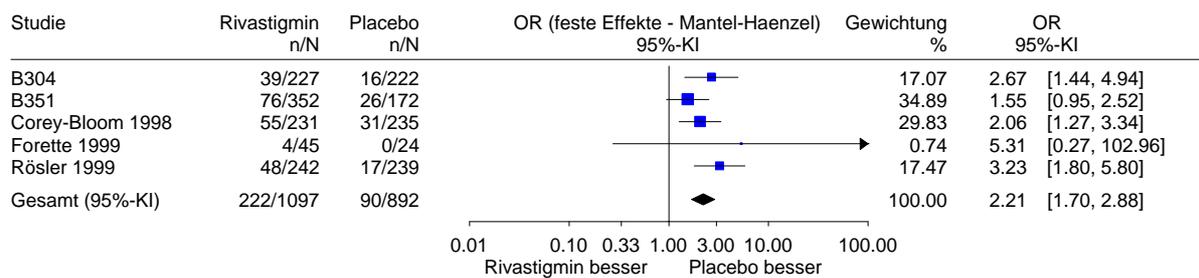
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Erbrechen
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=4.87$, $df=4$ ($p=0.301$), $I^2=17.9\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 11.74 ($p=0.000$)

Abbildung 52: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Erbrechen“ (mit B351)

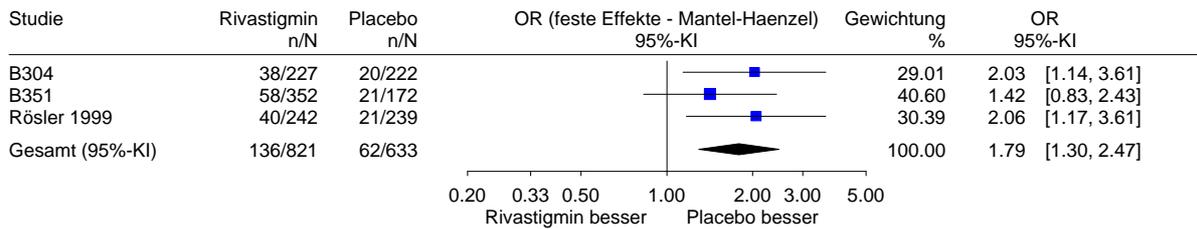
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Schwindel
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=4.46$, $df=4$ ($p=0.348$), $I^2=10.2\%$
 Gesamteffekt: Z Score= 5.87 ($p=0.000$)

Abbildung 53: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Schwindel“ (mit B351)

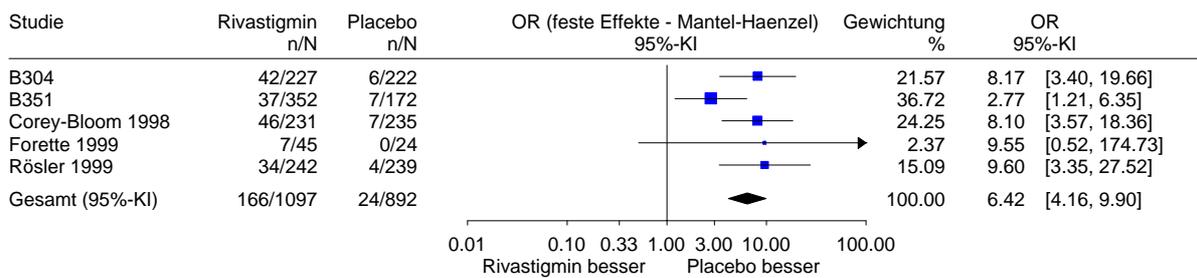
Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Diarrhoe
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=1.14$, $df=2$ ($p=0.566$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=3.54 ($p=0.000$)

Abbildung 54: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Diarrhoe“ (mit B351)

Rivastigmin - UEs
 Endpunkt: Appetitlosigkeit
 Distanzmaß: Odds Ratio der Anteile von Patienten mit UE im Studienverlauf



Heterogenität: $Q=5.18$, $df=4$ ($p=0.269$), $I^2=22.8\%$
 Gesamteffekt: Z Score=8.42 ($p=0.000$)

Abbildung 55: Rivastigmin: Meta-Analyse zum Endpunkt „Appetitlosigkeit“ (mit B351)

ANHANG E - WEITERER ZEITPLAN

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Schriftliche Anhörung (Einholung von Stellungnahmen)	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Ggf. wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen	4. Quartal 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	4. Quartal 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA