

Memantin bei Alzheimer Demenz

Berichtsplan

Auftrag A05-19C
Version 2.0
Stand: 11.02.2008

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Memantin bei Alzheimer Demenz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-19C als Teil des Auftrages A05-19 „Nutzenbewertung von Cholinesterasehemmern, ginkgohaltigen Präparaten und Memantin bei Patienten mit Demenz, auch im Vergleich untereinander“

Anschrift des Herausgebers:

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

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

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

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

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

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

Schlagwörter: Memantin, Alzheimer, Demenz, Nutzenbewertung, Health Technology Assessment, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Memantin bei Alzheimer Demenz. Berichtsplan A05-19C (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2008.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund	1
1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung	1
1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz	1
1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz	2
1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz.....	6
1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz	7
2 Ziele der Untersuchung	9
3 Projektablauf	10
3.1 Verlauf des Projekts.....	10
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	11
4 Methoden.....	12
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	12
4.1.1 Population.....	12
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	12
4.1.3 Zielgrößen	12
4.1.4 Studientypen.....	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	13
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien	14
4.2 Informationsbeschaffung.....	15
4.3 Informationsbewertung	15
4.4 Informationssynthese und -analyse	16
4.4.1 Meta-Analyse	16
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	16
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	16
5 Literaturverzeichnis.....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A β	β -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADL	Activities of Daily Living
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATC-Code	Kodierung des Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystems
CCT	kraniale Computertomografie
CIBIC	Clinician Interview-Based Impression of Change
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Global Deterioration Scale
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention-to-treat
MMSE-Skala	Mini Mental Status Examination
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPI	Neuropsychiatric Inventory
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

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 [1]. Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit einem Anteil von ca. 60 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt häufig die vaskulär bedingte Demenz, auch als Mischform zusammen mit der AD, vor. Andere Ursachen der Demenz wie Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit sowie reversible demenzielle Zustandsbilder im Gefolge anderer Erkrankungen sind deutlich seltener [2-4].

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

So, wie eine Demenz aufgrund des Ausmaßes kognitiver Defizite deskriptiv in mild, moderat und schwer eingeteilt wird [6], lässt sich auch eine Alzheimer Demenz verschiedenen Schweregraden zuordnen, zumeist anhand der Kognition mit der Mini Mental State Examination (MMSE)-Skala oder des klinischen Gesamteindrucks mit der Global Deterioration-Skala (GDS) [7].

1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz

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

In einer Auswertung europäischer epidemiologischer Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien fanden sich folgende Prävalenzraten für demenzielle Syndrome: 1 % (65- bis 69-Jährige), 4 % (70- bis 74-Jährige), 6 % (75- bis 79-Jährige), 13 % (80- bis 84-Jährige), 22 % (85- bis 89-Jährige) und 32 % (90- bis 94-Jährige) [10]. Die Erkrankung ist fortschreitend und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden [11]. Ab dem Zeitpunkt der Erkennung kognitiver Störungen wird die mediane Überlebenszeit auf 3,1 Jahre geschätzt, ist also mit der bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar [12]. Aufgrund der zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der Alzheimer Demenz [13,14], des

steigenden Bewusstseins in der Allgemeinbevölkerung und wachsender Angebote in Form von „Gedächtnissprechstunden“ kann eine scheinbare Verlängerung der Krankheitsdauer durch eine vorverlegte Diagnosestellung stattfinden. Bei Diagnosen im Frühstadium findet sich in den ersten 6 Monaten meist nur eine geringe Krankheitsprogression.

In der Pathogenese der 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 [15-17]. Neben einem primären Defekt im APP-Stoffwechsel mit einer vermehrten Bildung von $A\beta$ besonders bei früh erkrankten, genetisch belasteten Patienten wird auch ein primärer Defekt im Abbau von $A\beta$ als Ursache der sporadischen Formen der Alzheimer Demenz diskutiert. Insbesondere im höheren Alter beziehungsweise bei fortschreitender Pathologie scheinen vielfache Vernetzungen zu weiteren gewebeschädigenden Prozessen zu bestehen (oxidativer Stress, Zellschädigung durch glutamaterge Exzitotoxizität, entzündliche Vorgänge, Bildung von Neurofibrillen, neuronale Apoptose). Die Anfänge der neuropathologischen Veränderungen gehen den manifesten kognitiven Störungen um viele Jahre voraus [9].

1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz

Für die Diagnose einer 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. Eine Differenzierung zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz aufgrund klinischer Kriterien kann jedoch im Einzelfall zu einer Fehldiagnose führen [18]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein [19]. Vor allem bei älteren Patienten lassen sich aber häufig Mischpathologien aus alzheimerartigen und vaskulären Läsionen zeigen [20]. 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 das DSM-III-R sind Vorläuferversionen dieser Klassifikationssysteme.

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

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

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

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

Kriterium A1	Gedächtnisstörung
Kriterium A2	Weitere kognitive Störung A2a Aphasie A2b Apraxie A2c Agnosie A2d exekutive Störung
Kriterium B	Abfall der Leistungen von einem früher erreichten Niveau mit Behinderung der Alltagsaktivität
Kriterium C	Schleichender Beginn und langsame Zunahme
Kriterium D	Die Leistungsminderung ist nicht bedingt durch: D1 andere ZNS-Erkrankungen D2 systemische Erkrankungen D3 substanzinduzierte Erkrankungen
Kriterium E	Die Leistungsminderung ist nicht nur im Rahmen eines Delirs vorhanden.
Kriterium F	Die Symptome lassen sich nicht durch eine andere psychiatrische Erkrankung erklären, zum Beispiel eine Depression oder Schizophrenie.
Verschlüsselung	294.1x (F00.x): ohne Verhaltensstörung: 294.10, mit Verhaltensstörung: 294.11 AD mit Beginn bis zum 65 Lebensjahr: (F00.0), danach: (F00.1)

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

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

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

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

1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz

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

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

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

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

² Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem

1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz

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

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

So wird immer noch kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der Alzheimer Demenz adäquat evaluiert werden kann [26,28]. Von Zulassungsbehörden wird eine Änderung auf mehr als einer Erfassungsebene gefordert, d. h. als Zielgrößen die kognitive Leistungsfähigkeit und zusätzlich der klinische Gesamteindruck oder die alltagspraktischen Fähigkeiten (Activities of Daily Living, ADL) [29,30]. Entsprechend wird in den meisten Therapiestudien das Behandlungsergebnis auf der Basis der kognitiven Funktion evaluiert, insbesondere mittels der Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale (ADAS-cog-Skala) [31] oder der MMSE-Skala [32]. Als globale Erhebungsskala kommt zum Beispiel die Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) zur Anwendung [33,34]. Als Beispiel für eine Skala zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten sei die Instrumental Activities of Daily Living-Skala genannt, die unter anderem Fähigkeiten wie Umgang mit Geld und Telefonieren misst [35]. Zur Messung der begleitenden Psychopathologie, die über den gesamten Krankheitsverlauf, meist aber erst ab einem mittleren Stadium in den Vordergrund tritt, werden spezielle Interviews mit den Pflegenden geführt, zum Beispiel das Neuropsychiatric Inventory (NPI) [36]).

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

haben. Entsprechende Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Datenlage zum Teil beschränkt ist [35,37-39].

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 [26].

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. Das Ausmaß der Behinderung des Erkrankten spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider [42]. Der Einfluss der Krankheit auf die Angehörigen kann zum Beispiel mit dem Burden-Interview nach Zarit et al. gemessen werden [43].

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

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

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.08.2005, das Amendment 1 vom 12.06.2006 und das Amendment 2 vom 06.08.2007 wurden am 05.09.2005, am 20.06.2006 beziehungsweise am 14.08.2007 im Internet veröffentlicht. Zu diesen Dokumenten konnten bis zum 11.09.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Da sich keine unklaren Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan ergaben, wurde auf eine wissenschaftliche Erörterung verzichtet. Die Stellungnahmen sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

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

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

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 1.0 des Berichtsplans und den beiden Amendments haben sich folgende Änderungen am Berichtsplan ergeben:

- ausführlichere Darstellung des Hintergrundes in Anlehnung an die Vorgehensweise beim Berichtsplan 2.0 A05-19B [44],
- Streichung der „Subgruppenanalyse der Behandlungsdauer“ und Ersatz durch den treffenderen Ausdruck „Sensitivitätsanalyse der Studiendauer“, durchgeführt speziell für den 6-Monats-Zeitraum, angelehnt an die entsprechende Empfehlung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) [29],
- Die Begründung für den Ausschlussgrund A1 – Studiendauer – wird an den ausführlicher erläuternden Wortlaut der Berichtspläne A05-19A (Version 1.0) [45] und A05-19B (Version 2.0) [44] angepasst und in Abschnitt 4.1.5 „Sonstige Studiencharakteristika“ beschrieben und nicht mehr in Abschnitt 4.1.4 „Studientypen“.

Folgende Änderung ohne wesentlichen Einfluss auf die Berichtsplanmethodik wurde aus Anlass geänderter Rahmenbedingungen vorgenommen:

- Die in Abschnitt 4.2 „Informationsbeschaffung“ aufgeführte Suche in der Datenbank Combined Health Information Database (CHID) wird nicht mehr mit aufgeführt. Die Datenbank CHID ist nicht mehr verfügbar und eine Suche in der neuen AD Library erscheint nicht sinnvoll, da eine umfangreiche Studiensuche in verschiedenen Quellen einschließlich dreier bibliographischer Datenbanken durchgeführt wird. Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn ist, auch aufgrund der Bereitstellung unveröffentlichter Daten durch den Hersteller von Memantin, nicht zu erwarten.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

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

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

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

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

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

4.1.3 Zielgrößen

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

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

Zusätzlich werden auch Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung folgender angehörigerelevanten Therapieziele ermöglichen:

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

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

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

Ergebnisse zu angehörigerelevanten Therapiezielen und Ergebnisse, die sich auf „das klinische Krankheitsstadium 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 (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Zielgrößen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Für die Ersteinstellung von Medikamenten zur Pharmakotherapie kognitiver Störungen wird von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft eine Kontrolle nach 12 Wochen empfohlen, um einen Therapieerfolg abschätzen zu können [46]. Von der EMA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [29]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für den vorliegenden Bericht eine Mindestbeobachtungszeit von 16 Wochen festgelegt, da davon ausgegangen wurde, dass innerhalb dieses Zeitraumes ein Ansprechen auf die Therapie erwartet und ein mehr als kurzfristig anhaltender Effekt beobachtet werden kann.

Eine Beschränkung auf anderweitige Studiencharakteristika ist nicht vorgesehen.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

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

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen
A2	Studien, in die ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Lewy Body Disease, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden
A3	Studien beziehungsweise Publikationen, die lediglich Daten von unkontrollierten „open-label“ Follow-up-Phasen enthalten
A4	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A5	Keine Vollpublikation verfügbar
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [47] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Hersteller	Anfrage an Hersteller von Memantin in Deutschland bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. ▪ Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Institutsberichts zu.
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE, MEDLINE und Cochrane-Datenbanken (CDSR, DARE, HTA Database) ▪ Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und Food and Drug Administration (FDA) ▪ Suche in Studienregistern der Hersteller, sofern verfügbar ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften ▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Extraktionsbögen.

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Meta-Analyse

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

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

4.4.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

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

4.4.3 Subgruppenanalyse

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

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

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert $> 50\%$ [48] bzw. $p < 0,2$ bei einem statistischen Interaktionstest [49]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber; 2005.
2. Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15(5): 365-375.
3. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. Frequency and distribution of Alzheimer's disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol* 1991; 30(3): 381-390.
4. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. *Ann Neurol* 1991; 30(6): 817-824.
5. Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002; 16(4): 248-253.
6. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Huber; 2004.
7. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Oremus M. Drug treatments for Alzheimer's disease. II: a review of outcome measures in clinical trials. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2000. (Technology Report; Band 9). URL: http://cadth.ca/media/pdf/118_alzheimer2_tr_e.pdf.
8. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Copeland JR et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 1999; 53(9): 1992-1997.
9. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14(1): 3-47.
10. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. *Int J Epidemiol* 1991; 20(3): 736-748.
11. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol* 2005; 62(5): 779-784.

12. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344(15): 1111-1116.
13. Waldorff FB, Rishoj S, Waldemar G. Identification and diagnostic evaluation of possible dementia in general practice: a prospective study. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23(4): 221-226.
14. Barker WW, Luis C, Harwood D, Loewenstein D, Bravo M, Ownby R et al. The effect of a memory screening program on the early diagnosis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19(1): 1-7.
15. Butterfield DA, Castegna A, Lauderback CM, Drake J. Evidence that amyloid beta-peptide-induced lipid peroxidation and its sequelae in Alzheimer's disease brain contribute to neuronal death. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 655-664.
16. Carter DB, Dunn E, McKinley DD, Stratman NC, Boyle TP, Kuiper SL et al. Human apolipoprotein E4 accelerates beta-amyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol* 2001; 50(4): 468-475.
17. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S et al. Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 1996; 274(5284): 99-102.
18. Desmond DW, Erkinjuntti T, Sano M, Cummings JL, Bowler JV, Pasquier F et al. The cognitive syndrome of vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S21-S29.
19. Erkinjuntti T, Bowler JV, DeCarli CS, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13(Suppl 3): S81-S90.
20. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
21. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision; DSM-IV-TR Göttingen: Hogrefe; 2003.
22. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(1): 56-67.
23. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-944.

24. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. DIMDI PharmSearch: Arzneimittelinformationen für Fachkreise [Online]. 16.08.07 [Zugriff am 26.10.07]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/amg/pharmsearch.htm>.
25. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease: a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; 2(2-3): 85-97.
26. Smith SC, Lamping DL, Banerjee S, Harwood R, Foley B, Smith P et al. Measurement of health-related quality of life for people with dementia: development of a new instrument (DEMQOL) and an evaluation of current methodology. *Health Technol Assess* 2005; 9(10): iii-108.
27. Sands LP, Ferreira P, Stewart AL, Brod M, Yaffe K. What explains differences between dementia patients' and their caregivers' ratings of patients' quality of life? *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(3): 272-280.
28. Whitehouse PJ. Harmonization of Dementia Drug Guidelines (United States and Europe): a report of the International Working Group for the Harmonization for Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14(Suppl 1): S119-S122.
29. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease [Online]. 09.1997 [Zugriff am 14.08.2007]. URL: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf.
30. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: a regulatory viewpoint. *Statistics in Medicine* 2004; 23(2): 305-314.
31. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141(11): 1356-1364.
32. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-198.
33. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare; 1976.
34. Reisberg B, Ferris SH. CIBIC-plus interview guide. East Hanover: Sandoz Pharmaceutical Corporation; 1994.
35. Demers L, Oremus M, Perrault A, Champoux N, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of functional and quality of life scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 170-180.

36. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44(12): 2308-2314.
37. Oremus M, Perrault A, Demers L, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of global scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 197-205.
38. Perrault A, Oremus M, Demers L, Vida S, Wolfson C. Review of outcome measurement instruments in Alzheimer's disease drug trials: psychometric properties of behavior and mood scales. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13(4): 181-196.
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(4): 161-169.
40. Albert SM, Jacobs DM, Sano M, Marder K, Bell K, Devanand D et al. Longitudinal study of quality of life in people with advanced Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(2): 160-168.
41. Cotrell V, Schulz R. The perspective of the patient with Alzheimer's disease: a neglected dimension of dementia research. *Gerontologist* 1993; 33(2): 205-211.
42. Dunkin JJ, Anderson-Hanley C. Dementia caregiver burden: a review of the literature and guidelines for assessment and intervention. *Neurology* 1998; 51(1 Suppl 1): S53-60.
43. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20(6): 649-655.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz: Berichtsplan; Auftrag A05-19B; Version 2.0 [Online]. 01.10.2007 [Zugriff am 09.10.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19B_Berichtsplan_Version_2_0_B_Ginkgohaltige_Praeparate_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz: Berichtsplan; Auftrag A05-19A [Online]. 02.06.2005 [Zugriff am 12.10.2007]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-19A_Berichtsplan_Cholinesterasehemmer_bei_Alzheimer_Demenz.pdf.
46. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 2004; 31(Sonderheft Therapieempfehlungen).

47. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
48. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
49. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95(Suppl 1): 83-90.