

Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz

Berichtsplan

Auftrag A05-19D
Version 2.0
Stand: 17.12.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.02.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-19D

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: nichtmedikamentöse Behandlung, Alzheimer, Demenz, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Der vorliegende Berichtsplan soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Berichtsplan A05-19D (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Beschreibung der zugrunde liegenden Erkrankung	1
1.2 Überblick über die Epidemiologie und Pathogenese der Alzheimer Demenz	1
1.3 Diagnose der Alzheimer Demenz	2
1.4 Möglichkeiten der Behandlung der Alzheimer Demenz	7
1.5 Therapieevaluation bei der Alzheimer Demenz	8
2 Ziele der Untersuchung	11
3 Projektablauf	12
3.1 Verlauf des Projekts	12
3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans	13
4 Methoden	15
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	15
4.1.1 Population.....	15
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	15
4.1.3 Zielgrößen	16
4.1.4 Studientypen.....	17
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	17
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	17
4.2 Informationsbeschaffung	19
4.3 Informationsbewertung	19
4.4 Informationssynthese und -analyse	19
4.4.1 Meta-Analyse	20
4.4.2 Sensitivitätsanalyse	20
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	20
5 Literaturverzeichnis	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ICD-10-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	4
Tabelle 2: DSM-IV-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	5
Tabelle 3: NINCDS-ADRDA-Kriterien für eine Alzheimer Demenz	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A β	β -Amyloid-Peptid
AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADEAR	Alzheimer's Disease Education & Referral Centre
ADL	Activities of Daily Living
AD Library	Alzheimer's Disease Library, vormals CHID
APP	Amyloid-Precursor-Protein
BIOSIS	BIOSIS Previews
CCT	Craniale Computertomographie
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHID	Combined Health Information Database
CIBIC	Clinician Interview-Based Impression of Change
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalografie
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Global Deterioration Scale
HTA	Health Technology Assessment
iADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD	International Classification of Diseases
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
MCI	mild cognitive impairment
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MMSE	Mini Mental State Examination

Abkürzungsverzeichnis (Fortsetzung)

Abkürzung	Bedeutung
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PsycINFO	Psychological Information
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
ROT	Realitätsorientierungstraining
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 [1]. Die Alzheimer Demenz (AD) stellt mit einem Anteil von ca. 60 bis 70 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt die Alzheimer Demenz auch häufig als Mischform mit der vaskulär bedingten Demenz vor. Andere Ursachen der Demenz (Morbus Parkinson, Lewy-Körper-Demenz, Creutzfeldt-Erkrankung u. a.) sowie reversible demenzielle Zustandsbilder als Folge anderer Erkrankungen sind seltener [2-5].

Die Alzheimer Demenz 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. 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 [6].

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 kann also noch nicht von einer Demenz gesprochen werden (siehe auch die Übersicht bei Petersen 2001 [7]).

So wie eine Demenz aufgrund des Ausmaßes kognitiver Defizite deskriptiv in mild, moderat und schwer eingeteilt wird [1], 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) [8].

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 [9]. Andere in Studien bestätigte Risikofaktoren sind neben dem Alter eine positive Familienanamnese und verschiedene genetische Faktoren [10].

In einer Auswertung europäischer epidemiologischer Studien mit operationalisierten Diagnosekriterien fanden sich folgende Prävalenzraten¹ für demenzielle Syndrome (Männer/Frauen): 16/10 pro 1000 (65- bis 69-Jährige), 29/31 pro 1000 (70- bis 74-Jährige), 56/60 pro 1000 (75- bis 79-Jährige), 110/126 pro 1000 (80- bis 84-Jährige), 128/202 pro 1000 (85- bis 89-Jährige) und 221/308 pro 1000 (90- bis 94-Jährige) [5]. Ältere Untersuchungen berichten etwas geringere Zahlen [11]. Die Alzheimer Demenz stellt mit einem Anteil von ca. 70 % die häufigste alleinige Ursache eines demenziellen Syndroms dar. Daneben kommt mit einem Anteil von 16 % die vaskulär bedingte Demenz häufig vor [12]. Die Erkrankung ist fortschreitend und mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko verbunden [13]. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung ist deutlich niedriger als bei der gleichaltrigen Allgemeinbevölkerung und ist mit derjenigen bei anderen schweren Erkrankungen im Alter vergleichbar [14]. Aufgrund der zunehmenden Bemühungen um eine Früherkennung der Alzheimer Demenz [15,16], 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 β) eine herausragende Rolle. Die Evidenz hierfür wurde anhand von Mutationen in den humanen Genen des Amyloidmetabolismus und Untersuchungen an transgenen Mäusen gewonnen [17-19]. Neben einem primären Defekt im APP-Stoffwechsel mit einer vermehrten Bildung von A β besonders bei früh erkrankten, genetisch belasteten Patienten wird auch ein primärer Defekt im Abbau von A β als Ursache 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 [10].

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. Eine Differenzierung zwischen einer Demenz vom Alzheimer-Typ und einer vaskulären Demenz aufgrund klinischer Kriterien kann jedoch im Einzelfall zu einer Fehldiagnose führen [20]. Bildgebende Verfahren zur Erkennung klinisch nicht manifester zerebraler Ischämien können hierbei hilfreich sein [21].

¹ Schätzungen basieren auf einer Stichprobe von N=25 810 [5]

Vor allem bei älteren Patienten lassen sich aber häufig Mischpathologien aus alzheimerartigen und vaskulären Läsionen zeigen [22]. Die Diagnose einer Alzheimer Demenz wird international anhand der ICD-10 [1] (Tabelle 1) oder der verwandten DSM-IV-Kriterien [23] (Tabelle 2) gestellt. Die ICD-9 und die DSM-III-R sind Vorläuferversionen dieser Klassifikationssysteme.

Die ICD-10 und DSM-IV definieren 2 Subtypen der Alzheimer Demenz: die Alzheimer Demenz mit frühem Beginn (Beginn der Demenz vor dem bzw. bis zum 65. Lebensjahr) und die Alzheimer Demenz mit spätem Beginn (erste klinische Symptome ab dem bzw. nach dem 65. Lebensjahr). Diese Unterscheidung wird allerdings kontrovers diskutiert. Die Diagnose wird durch postmortalen Nachweis übermäßiger neurofibrillärer Verklumpungen und neuritischer Plaques gesichert [1].

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

Vorliegen einer Demenz	1. Gedächtnisstörung
	2. weitere kognitive Störung
	3. dadurch bedingte Beeinträchtigung im Alltag
	Symptome nicht nur im Rahmen eines Delirs, ein Bestehen der Symptome > 6 Monate erhöht die diagnostische Sicherheit
Verlauf	schleichend, kein plötzlicher Beginn
Andere Erkrankungen	kein Hinweis auf/Ausschluss von zum Beispiel endokrinen, metabolischen Erkrankungen, Normaldruckhydrozephalus, subduralem Hämatom
Kein frühzeitiges Auftreten neurologischer Herdzeichen	zum Beispiel Hemiparese, Ataxie, Hemianopsie
Verschlüsselungen	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 AD mit spätem Beginn: G30.1+F00.1* ab dem 65. Lebensjahr mit sehr langsamem Beginn und allmählicher Progredienz und Vorherrschen der Gedächtnisstörung

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

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	294.1x (F00.x): ohne Verhaltensstörung: 290.10, mit Verhaltensstörung: 290.11 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 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) zur Anwendung [24]. 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 (Tabelle 3). 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) [25].

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

<u>Klinisch mögliche Alzheimer Demenz („possible AD“)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • demenzielles Syndrom mit atypischer Symptomatik oder atypischem Verlauf ohne erkennbare andere neurologische oder internistische Demenzursache • demenzielles Syndrom mit gleichzeitig vorliegender anderer Erkrankung, die auch eine Demenz erzeugen kann, in diesem Fall aber nicht als entscheidende Ursache angesehen wird • progredientes Defizit in nur einem kognitiven Bereich
<u>Klinisch wahrscheinliche Alzheimer Demenz („probable AD“)</u>
<p>I. notwendige Voraussetzungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeichen einer Demenz in der klinischen Untersuchung und bei neuropsychologischen Tests (z. B. MMSE) • Defizite in 2 oder mehr kognitiven Bereichen • fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen • keine 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 setzen angesichts der komplexen und mit zunehmender Krankheitsprogression sich verändernden Bedürfnislage an unterschiedlichen Bereichen an. Medikamentöse psychopharmakologische Therapien (Antidementiva oder andere psychotrope Medikamente) zielen primär auf eine direkte Veränderung kognitiver oder psychologischer Leistungen des Demenzerkrankten. Nichtmedikamentöse Interventionen setzen im Frühstadium der Erkrankung auf modifizierbare Verhaltensmuster oder Ersatzstrategien der Patienten. Interventionen im Sozialbereich (Angehörigenberatung und -training, Tagesstätten, Pflegedienste, betreute Wohnformen) treten ab einem mittleren Erkrankungsstadium in den Vordergrund. Medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen können in hohem Maße interagieren.

Die hier zu untersuchenden nichtmedikamentösen Ansätze sind in der Regel auf die Verzögerung der Progression oder die primär symptomatische Behandlung ausgerichtet. Nichtmedikamentöse Interventionen lassen sich in vier Gruppen einteilen, je nachdem, inwieweit die Behandlung primär jeweils bei der erkrankten Person selbst, den Angehörigen, den Pflegekräften oder bei der Umgebung/Umwelt ansetzt [26-28].

Patientenbezogene Therapieansätze

Patientenbezogene Therapieansätze richten sich direkt an die betroffene Person selbst. Hierzu zählen z. B. der kognitive, der verhaltenstherapeutische, der emotionsorientierte sowie der aktivitätsorientierte Ansatz, die je nach vorherrschender Symptomatik (d. h. Überwiegen von kognitiven, verhaltenmäßigen, emotionalen oder neuropsychiatrischen Symptomen) indiziert sein können. Der *kognitive Ansatz* zielt auf die Aktivierung bzw. Reaktivierung kognitiver Funktionen. Beispiele sind das Realitätsorientierungstraining (ROT) oder das Gedächtnistraining [29-31]. Der *verhaltenstherapeutische Ansatz* basiert im Wesentlichen auf den lerntheoretischen Prinzipien der Stimuluskontrolle und der Verstärkung erwünschten Verhaltens [28,32]. Hierzu zählen neben der Verhaltenstherapie auch einzelne abgewandelte und kombinierte Behandlungen wie z. B. das verhaltenstherapeutische Kompetenztraining [26,33]. Sowohl der kognitive als auch der verhaltenstherapeutische Ansatz zielen auf den Aufbau von Kompetenzen, die den Betroffenen eine Bewältigung der realen Anforderungen bzw. einen realitätsnahen Umgang mit diesen ermöglichen sollen. Dem *emotionsorientierten Ansatz* ist z. B. die Validationstherapie (nach Naomi Feil) zuzuordnen [26,34]. Diese setzt auf die unbedingte Wertschätzung der Gefühle des Betroffenen sowie auf die Mobilisierung noch vorhandener Ressourcen (z. B. alltagspraktische Fähigkeiten, eigene Wertvorstellungen und Charaktereigenschaften). Die Selbst-Erhaltungs-Therapie (engl.: self maintenance therapy) und die biographieorientierte Erinnerungstherapie (engl.: reminiscence therapy) sind weitere Behandlungskonzepte [28,35,36]. Hier wird jeweils die subjektive Sicht und Wahrnehmung des Betroffenen fokussiert, womit dem Erkrankten ein Gefühl der persönlichen Identität, Kontinuität und Kohärenz vermittelt werden soll. Zu den *Behandlungen, die auf eine*

Aktivierung bzw. Beruhigung ausgerichtet sind, zählen sinnes- und bewegungsbezogene Ansätze wie z. B. Snoezelen [37]. Mithilfe dieser Form der multisensorischen Stimulation sollen sowohl Veränderungen im Verhalten, in der Interaktion und Kommunikation mit anderen sowie im Erleben der Betroffenen erzielt werden. Weitere Behandlungskonzepte sind z. B. Aromatherapie [38], Lichttherapie [39], Therapie mit Tieren (engl.: pet therapy), Kunst-, Tanz- und Musiktherapie [40] und simulierte Interaktion (engl.: simulated presence therapy) [28,32]. Zur *Behandlung allgemeiner Symptome* werden auch Akupunktur, Logopädie und Physiotherapie eingesetzt.

Umgebungsbezogene Ansätze

Zu den umgebungsbezogenen Ansätzen zählen Interventionen auf ökologischer und sozialer Ebene. Hier kommt insbesondere die Milieu-Therapie zum Einsatz. Sie ist auf die Anpassung bzw. Gestaltung des Wohn- und Lebensbereiches und der sozialen Umgebung der Betroffenen ausgerichtet. Hierzu zählen z. B. kleine und gemeindenahe Versorgungseinrichtungen im Gegensatz zu den klassischen Pflegestationen. Ziel der Milieu-Therapie ist es, den Betroffenen eine adäquate Orientierung, Sicherheit und Geborgenheit einerseits sowie andererseits eine Unterstützung der Funktionsfähigkeit und den weitgehenden Erhalt der eigenen Kompetenzen zu ermöglichen [28,36]. Auf der sozialen Ebene lässt sich das Training des Pflegepersonals (engl.: staff training) bzw. der pflegenden Angehörigen (engl.: caregiver training) einordnen. Ziele des Trainings sind insbesondere das Verständnis für die Defizite von Demenzpatienten sowie die Stützung noch vorhandener Ressourcen und Verbesserung kommunikativer Fähigkeiten [26,36]. In diesem Rahmen werden z. B. auch psychoedukative Einzel- und Gruppengespräche eingesetzt, in denen der Informations- und Erfahrungsaustausch im Vordergrund stehen.

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 [41].

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 je nach Bereich und Beurteiler variieren [8,42].

So wird immer noch kontrovers diskutiert, mit welchen Instrumenten die Wirksamkeit medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapien bei der Alzheimer-Demenz adäquat evaluiert werden kann [43,44]. 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) [45,46]. Für den nichtmedikamentösen Bereich existieren keine vergleichbaren Empfehlungen, in den Studien zu nichtmedikamentösen Behandlungen werden aber in der Regel mehrere Bereiche erfasst: Zur Beurteilung der kognitiven Funktion werden insbesondere die ADAS-cog-Skala (Alzheimer's Disease Assessment Scale, cognitive subscale) [47] oder die MMSE-Skala (Mini Mental State Examination) [48] eingesetzt. Als globale Erhebungsskala kommt zum Beispiel die Clinician Interview-Based Impression of Change (CIBIC) zur Anwendung. Als Beispiel für eine Skala zur Messung der alltagspraktischen Fähigkeiten sei die Instrumental-Activities-of-Daily-Living(IADL)-Skala genannt, die unter anderem Fähigkeiten wie Umgang mit Geld und Telefonieren misst [49,50]. 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 [51]).

Während die ADAS-cog im Rahmen einer direkten Untersuchung des Patienten aufgrund des beobachtbaren Antwortverhaltens von einem erfahrenen Testleiter ausgefüllt wird, beruhen die Angaben zu alltagspraktischen Fähigkeiten (ADL) und psychopathologischen Symptomen (z. B. NPI) häufig 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 [49,50,52,53].

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 [54], ebenso die Fähigkeit der Betroffenen, über ihre subjektiven Erfahrungen zu berichten [55]. In einer neueren Studie wurden Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität untersucht und ein neues krankheitsspezifisches Instrument wurde entwickelt und validiert [41].

Der Einfluss der Alzheimer Demenz auf Angehörige und Pflegende steigt mit dem Fortschreiten der Erkrankung. Sowohl die Hilfsbedürftigkeit im Alltag als auch Verhaltensprobleme, Kommunikationsschwierigkeiten und eine mögliche soziale Stigmatisierung können für Angehörige sehr belastend sein. Das Ausmaß der Behinderung des Erkrankten

spiegelt jedoch nicht zwangsläufig die psychische und physische Belastung der Angehörigen wider [56]. Der Einfluss der Erkrankung auf die Angehörigen kann z. B. mit dem Burden Interview nach Zarit [57] gemessen werden.

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit unterschiedlichen Formen der nichtmedikamentösen Therapien bei Alzheimer Demenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

- a) ohne Behandlung,
- b) mit einer nichtmedikamentösen Scheinbehandlung,
- c) mit anderen Formen nichtmedikamentöser Behandlung,
- d) mit einem in Deutschland für die Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassenen und verfügbaren Arzneimittel

hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung verschiedener Behandlungen einer Alzheimer Demenz beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Verfahren. 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.

Ein erster Berichtsplan (Version 1.0) [58] wurde am 07.04.2006 im Internet publiziert und durch 2 Amendments ergänzt (Amendment 1 am 20.06.2006 [59], Amendment 2 am 30.07.2007 [60]). Zum Berichtsplan (einschließlich Amendments) konnten bis zum 27.08.2007 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. 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.

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

Für den Auftrag A05-19D bedeutet dies konkret, dass das Stellungnahmeverfahren durch die Veröffentlichung des Amendments 2 zum Berichtsplan (Version 1.0) eingeleitet wurde.

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 u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Diskussion unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

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

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

3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans

Der vorliegende Berichtsplan enthält die mit Amendment 1 und Amendment 2 eingeführten Änderungen. Durch das Stellungnahmeverfahren zur Version 1.0 des Berichtsplans sowie zu den Amendments haben sich keine Änderungen im methodischen Vorgehen ergeben. In Anlehnung an die bereits veröffentlichten Berichte zu Acetylcholinesterasehemmern und ginkgohaltigen Präparaten bei Alzheimer Demenz wurden folgende Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz vorgenommen:

- Redaktionelle Überarbeitung des Hintergrunds (Kapitel 1, Seiten 4–8 des Berichtsplans in der Version 1.0)
- Sensitivitätsanalyse bzgl. der Beobachtungsdauer, speziell für den 6-Monats-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) [61] gefordert

Nicht unmittelbar aufgrund der Stellungnahmen, jedoch aus inhaltlichen Überlegungen heraus wurden 2 weitere Änderungen ohne wesentliche inhaltliche Konsequenz vorgenommen:

- Die Begründung für den Ausschlussgrund A1 – Studiendauer – wird in Abschnitt 4.1.5 „Sonstige Studiencharakteristika“ beschrieben und nicht mehr in Abschnitt 4.1.4 „Studientypen“. Zudem wurde der letzte Absatz in Abschnitt 4.1.4 „Studientypen“ aufgrund besserer inhaltlicher Passung in den Abschnitt 4.1.2 „Intervention und Vergleichsbehandlung“ verschoben.
- Die in Abschnitt 4.2 „Informationsbeschaffung“ aufgeführte Suche in der Datenbank AD Library (vormals CHID – Combined Health Information Database) wird nicht mehr mit aufgeführt. Die Datenbank CHID ist nicht mehr verfügbar und eine Suche in der neuen, erweiterten Datenbank AD Library erscheint angesichts der 6 weiteren zu durchsuchenden Datenbanken nicht sinnvoll.

- Bei der Sensitivitätsanalyse entfällt der geplante Vergleich eines Modells mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten. In Abschnitt 4.4.1 wird das neue geplante Vorgehen beschrieben: In der Regel wird nur noch ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet, die Verwendung von Modellen mit festen Effekten bedarf einer Begründung.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht sind (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führen (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Studien mit Patienten mit einer Alzheimer Demenz, auch als Mischform z. B. mit vaskulärer Demenz (Diagnosestellung wie in der Studie angegeben). Unter Berücksichtigung epidemiologischer Prävalenzdaten [5] ist davon auszugehen, dass Demenzpatienten zu ca. 70 % an einer Alzheimer Demenz erkrankt sind, weshalb auch Studien eingeschlossen werden, in denen keine expliziten Angaben zu dem Demenztyp getroffen werden. Ebenfalls werden Studien eingeschlossen, in denen die Diagnose „Demenz“ in den Einschlusskriterien nicht explizit gefordert wurde, aber deren Krankheitsdefinition auf Testresultaten aus den beiden Symptombereichen „Kognition“ und „Aktivitäten des täglichen Lebens“ beruht.

Ausgeschlossen werden Studien, in denen eine spezifische Population von Demenzkranken untersucht wurde, bei der von einem deutlich niedrigeren Anteil von Patienten mit Alzheimer-Demenz ausgegangen werden muss (z. B. aufgrund des Rekrutierungssettings), oder Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Lewy-Body-Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform rekrutiert wurden, werden nicht berücksichtigt.

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

- a) Die zu prüfenden Interventionen sind nichtmedikamentöse Behandlungsansätze der Alzheimer Demenz. Sie beziehen sich insbesondere auf den kognitiven Bereich, Verhaltensbereich bzw. akzessorische Symptome und alltagspraktische Fertigkeiten. Die Interventionen können bei den Betroffenen selbst, bei den betreuenden Angehörigen und Pflegekräften oder bei der Gestaltung der räumlichen Umgebung ansetzen. Sie können in Einzel- oder Gruppensettings durchgeführt werden. Es werden nur Studien berücksichtigt, in denen die Intervention – unabhängig von ihrem Ansatzpunkt – darauf ausgerichtet ist, eine Veränderung beim Patienten zu erzielen.
- b) Als Vergleichsgruppen werden randomisierte Kontrollgruppen ohne Behandlung (z. B. Wartekontrollgruppe), mit nichtmedikamentösen Scheinbehandlungen, mit anderen Formen nichtmedikamentöser Behandlungen oder mit in Deutschland für die Behandlung der Alzheimer Demenz zugelassenen und verfügbaren Arzneimitteln eingeschlossen.

Jegliche Formen der psychotherapeutischen Behandlung von Angehörigen oder Pflegekräften sind nicht Gegenstand der Untersuchung.

Es werden nur solche Studien aufgenommen, die sich auf manualisierte oder zumindest eindeutig konzeptualisierte Behandlungsverfahren beziehen. Das heißt, die Intervention muss hinreichend operationalisiert und beschrieben sein, sodass sie nachvollziehbar ist und gegebenenfalls erneut angewendet werden kann. Um als hinreichend standardisiert zu gelten, müssen Angaben über die Gesamtdauer der Intervention, Frequenz und Dauer der einzelnen Sitzungen und zum Setting (Gruppen- vs. Einzelsetting) vorliegen. Die Behandlung muss für alle Teilnehmer einer Interventionsgruppe bzgl. dieser Aspekte identisch (geplant worden) sein. Studien, in denen die Teilnehmer einer Interventionsgruppe nur nach Bedarf behandelt wurden (z. B. in Studien zum „Case Management“) und die Behandlungsfrequenz z. B. den Angehörigen überlassen wurde, werden nicht berücksichtigt. Für Kontrollbedingungen wird keine Standardisierung verlangt.

4.1.3 Zielgrößen

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

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

Zusätzlich werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung angehörigenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

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

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 klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Nach einer orientierenden Sichtung relevanter Übersichtsarbeiten sind für viele der nichtmedikamentösen Interventionen RCTs zu erwarten, sodass für den vorliegenden Bericht ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen werden.

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 [62]. Von der EMA wird eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen für die Beurteilung der kurzfristigen Wirkungen von Antidementiva als sinnvoll erachtet [61]. Um beiden Empfehlungen gerecht zu werden, wurde für IQWiG-Berichte zu medikamentösen Therapien der Alzheimer Demenz 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. Für einen Einschluss wird auch für die vorliegende Nutzenbewertung eine Effektmessung nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens 16 Wochen festgelegt. Ungeachtet dessen ist für eine Evaluation des langfristigen Nutzens eine längere Studiendauer wünschenswert.

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 Alzheimer Demenz laut Studienangabe, wie unter 4.1.1 definiert
E2	Vergleich einer nichtmedikamentösen Therapie, wie unter 4.1.2 definiert, mit einer Kontrollgruppe (a) ohne Behandlung (z. B. Wartekontrollgruppe), (b) mit einer nichtmedikamentösen Scheinbehandlung, (c) mit anderen Formen nichtmedikamentöser Behandlung oder (d) mit einem in Deutschland für die Alzheimerbehandlung zugelassenen und verfügbaren Arzneimittel
E3	Zielgrößen, wie in Abschnitt 4.1.3 definiert
E4	Behandlung nach einem Manual oder nach einem beschriebenen Behandlungskonzept
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ausschlusskriterien	
A1	Studien mit einer Beobachtungsdauer von weniger als 16 Wochen
A2	Studien, in denen ausschließlich Patienten mit einer vaskulären Demenz, einer Lewy-Body-Demenz, einer Demenz aufgrund eines Morbus Parkinson, einer Demenz aufgrund einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung oder einer anderen seltenen Demenzform eingeschlossen wurden
A3	Studien, in denen ausschließlich die unter 4.1.3 genannte Zielgröße Lebensqualität der betreuenden Angehörigen untersucht wurde und keine Angaben zur weiteren Entwicklung bzw. zum Krankheitsverlauf der Patienten vorliegen (z. B. Heimunterbringung, Demenzschwere)
A4	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A5	Keine Vollpublikation verfügbar ^(a)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [63] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.	

4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cochrane CENTRAL ▪ EMBASE ▪ MEDLINE ▪ CINAHL ▪ PsycINFO ▪ BIOSIS Previews
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) ▪ Gegebenenfalls Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften ▪ Gegebenenfalls Kontaktaufnahme mit der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group ▪ Gegebenenfalls Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

4.3 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen („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 biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 4.3) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- Studien mit Patienten mit dezidierte Diagnose (z. B. DSM-III-R [43], DSM-IV [23], NINCDS-ADRDA [24]) bzw. Klassifikation der Alzheimer Demenz (z. B. ICD-9 [64], ICD-10 [1]) versus Studien an Patienten mit einer undifferenzierten Demenzdiagnose,
- Beobachtungsdauer (speziell für den 6-Monats-Zeitraum, wie in den entsprechenden Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde [EMA] [45] gefordert).

4.4.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden (Patienten-)Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Versorgungssetting (z. B. stationär, ambulant)
- Dauer der Behandlung
- Demenz-Typ
- Schweregrad der Erkrankung

Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird [65], kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

5 Literaturverzeichnis

1. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen – ICD-10 Kapitel V (F): Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Bern: Hans Huber; 2004.
2. 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. The EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 381-390.
3. 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. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol* 1991; 30: 817-824.
4. Fratiglioni L, De Ronchi D., guero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999; 15: 365-375.
5. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di CA, Breteler MM et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54(11 Suppl 5): S4-S9.
6. 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.
7. Petersen RC, Doody RS, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992.
8. Wolfson C, Moride Y, Perrault A, Momoli F, Demers L, Ormeus 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.
9. 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. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1992-1997.
10. 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.
11. 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. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
12. Ott A, Breteler MM, van HF, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ* 1995; 310(6985): 970-973.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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: 1-7.
17. 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.
18. 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: 468-475.
19. 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: 99-102.
20. 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): 21-29.
21. 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.
22. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 29-34.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4rd Ed. (DSM-IV) APA, Washington D.C.; 1994.
24. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman, R, Price D et al. 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.
25. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
26. Wächtler C, Feige A. Psychotherapeutische Konzepte bei Demenz. *Psychotherapie und Psychiatrie* 2005; PID 3.

27. Health Council of the Netherlands. Dementia. The Hague: Health Council of the Netherlands; 2002.
28. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11): 1996-2021.
29. Grandmison E, Simard M. A critical review of memory stimulation programs in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15(2): 130-144.
30. Frank W, Konta B. Kognitives Training bei Demenzen und anderen Störungen mit kognitiven Defiziten. Health Technology Assessment der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information; 2005.
31. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
32. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(4): 361-381.
33. Robert Koch Institut. Altersdemenz. Berlin: Robert Koch Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt; 2005.
34. Neal M, Briggs M. Validation therapy for dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
35. Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
36. Graesel E, Wiltfang J, Kornhuber J. Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15(3): 115-125.
37. Chung JC, Lai CK, Chung PM, French HP. Snoezelen for dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
38. Thorgrimsen L, Spector A, Wiles A, Orrell M. Aroma therapy for dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
39. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, Peacock S, Pelletier N, Adamson J. Light Therapy for Managing Sleep, Behaviour, and Mood Disturbances in Dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
40. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, Scholten RJS. Music therapy for people with dementia. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

41. 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): 1-iv.
42. 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.
43. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed. (DSM-III)* APA, Washington D.C.; 1980.
44. 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; Suppl 1(14): 119-122.
45. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Note for Guidance in Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease. [Online-Text] [Online-Text]. Zugriff am: 12. Apr. 1997
46. Mani RB. The evaluation of disease modifying therapies in Alzheimer's disease: A regulatory viewpoint. *Stat Med* 2004; 23: 305-314.
47. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1997; 44: 2308-2314.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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-S60, S65-S67.
57. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20(6): 649-655.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Berichtsplan Version 1.0. Köln: IQWiG; 2006.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Amendment 1 zum Berichtsplan. Köln: IQWiG; 2006.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz. Amendment 2 zum Berichtsplan. Köln: IQWiG; 2007.
61. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance in medicinal products in the treatment of Alzheimer's Disease. London: EMEA; 1997.
62. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Demenz. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Arzneiverordnung in der Praxis*, 3. Auflage; 2004.
63. Altman DG, Schulz KF, Moher D, for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
64. WHO. International Classification of Diseases. 9. Revision. WHO, Genf; 1977.
65. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin* 2000; 95: 109-116.