

Aus der Fachrichtung der Medizinischen Biometrie, Epidemiologie und
Medizinischen Informatik der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil

Systematische Übersicht zur Effektivität von medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungen bei Alzheimer- Demenz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2020

vorgelegt von:

Christian Hans Georg Schöppe

Geb. am: 13.12.1986 in Wuppertal

Tag der Promotion: 24.11.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. D. Menger

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. S. Wagenpfeil

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. T. Hartmann

Abstract

Fragestellung und Ziele

Morbus Alzheimer gilt als eine der häufigsten Demenzerkrankungen weltweit. Dabei sind ca. 10% der über 65-Jährigen betroffen. Die Therapie besteht zurzeit lediglich aus einem symptomatischen Ansatz. Ein kausales Therapie-Regime ist bis dato nicht vorhanden. Die Zielsetzung dieser Übersichtsarbeit war es die klinische Effektivität von medikamentösen als auch nicht-medikamentösen Therapieoptionen zu untersuchen. Zu der Gruppe der medikamentösen Interventionen zählen die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind gegeben in Form des Nahrungsergänzungsmittels Souvenaid, der chinesischen Kräuterformulatur Yishen-Huazhuo-Dekokt (YHD), Ginseng, Akupunktur und *Salvia officinalis*.

Methodik

Zwecks Abbildung der klinischen Effektivität wurde eine Literaturrecherche via der Metadatenbanken *Pubmed* und *Web of Science* durchgeführt. Als Gegenstand der Betrachtung dienten randomisiert-kontrollierte klinische Studien mit einer Mindestfallzahl von 100 erwachsenen Patienten und einer Laufzeit von ≥ 12 Wochen sowie systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten, kontrollierten Studien.

Ergebnisse

48 randomisiert-kontrollierte Studien erfüllten die Einschlusskriterien. In Bezug auf eine Steigerung der kognitiven Leistungen konnten die medikamentösen Interventionen flächendeckend als signifikant effizient bewertet werden. Die Resultate der nicht-medikamentösen Behandlungen fallen heterogen aus. Studien zu Souvenaid konnten keinen signifikanten Effekt zum Plazebo konstatieren, wohingegen andere Fall-Kontroll-Studien, welche Ginseng oder Salbei untersuchten, kontrovers ausfielen. Auch der Anwendung der Elektroakupunktur konnten keine nennenswerten Effekte auf der Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) oder Cibic Plus zugeschrieben werden. YHD konnte signifikant positive Effekte erzielen, jedoch lag hier nur eine Studie zu dieser Thematik vor. Zusammenfassend können die medikamentösen Interventionen Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und Memantin für die Therapie im Spektrum der leichten bis schweren Alzheimer-Demenz positive kognitive Effekte bewirken. Hinsichtlich der Frage der klinischen Effektivität von nicht-medikamentösen Optionen kann hier aufgrund der zu geringen Datenlage keine verlässliche Aussage getroffen werden.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der an dieser Stelle präsentierten Evidenz kann auch weiterhin zu einer Anwendung der medikamentösen Therapien geraten werden. Für nicht-medikamentöse Interventionen hingegen reichen die klinischen Nachweise, welche hier als Gegenstand der Betrachtung dienten, nicht aus um eine generelle Empfehlung für die Verordnung auszusprechen. Hier werden in Zukunft mehr randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit höheren Fallzahlen und längeren Laufzeiten benötigt.

Abstract

Background

Alzheimer's disease is one of the most common dementias worldwide. About 10% of people over 65 are affected. Therapy currently consists only of a symptomatic approach. A causal therapy regime is not available yet. The aim of this review was to examine the clinical effectiveness of both drug and non-drug treatment options. The group of drug interventions includes the acetylcholinesterase inhibitors donepezil, galantamine and rivastigmine and the NMDA receptor antagonist memantine. Non-drug treatments are given in the form of the food supplement Souvenaid, the Chinese herbal formula Yishen–Huazhuo–Dekot (YHD), ginseng, acupuncture and salvia officinalis.

Methods

In order to illustrate the clinical effectiveness of these treatments, a literature search was conducted via the databases *Pubmed* and *Web of Science*. Randomized controlled clinical trials with a minimum number of 100 adult patients and a duration of ≥ 12 weeks as well as systematic reviews of randomized controlled trials were considered.

Results

48 randomized controlled trials met the inclusion criteria. With regard to an increase in cognitive performance, the drug interventions were evaluated as significantly efficient across the board. The results of non–drug treatments however are heterogeneous. Studies on souvenaid did not find a significant effect on placebo responses, whereas other case–control studies investigating ginseng or sage were controversial. Neither could any significant effects be attributed to electroacupuncture on Alzheimer`s Disease Assessment Scale–cognitive subscale (ADAS-Cog) or Cibic Plus. YHD was able to achieve significant positive effects, but only one study on this topic was available. In summary, the drug interventions donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine can have positive cognitive effects on the therapy of mild to severe Alzheimer's dementia. With regard to the question of the clinical effectiveness of non–drug options, no reliable statement can be made here due to the insufficient database available.

Conclusions

Based on the evidence presented here, the use of drug therapies can still be recommended. On the other hand, the clinical evidence that served as the object of consideration here is not sufficient to make a general recommendation for the prescription of non–drug interventions.

In Conclusion more randomized, controlled clinical studies with higher case numbers and longer durations will be needed in the future.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	12
1.1	Alzheimer-Demenz	12
1.2	Therapie	15
1.2.1	Medikamentöse Behandlungen	16
1.2.2	Nicht-medikamentöse Behandlungen	17
1.3	Cholinesterase-Inhibitoren	18
1.3.1	Donepezil/Galantamin/Rivastigmin	18
1.4	Memantin	18
1.5	Ziel der Studie	19
2	Metaanalyse: Material und Methodik	20
2.1	Patientenpopulation	20
2.2	Intervention und Kontrollgruppenbehandlung	20
2.3	Outcome-Parameter	21
2.4	Studiendesign	22
2.5	Ein- und Ausschlusskriterien	22
3	Informationserhebung und –bewertung	24
3.1	Literaturrecherche	24
3.2	Sichtung relevanter Studien und Datenextraktion	24
3.3	Qualitätsevaluation der einbezogenen Studien	24
3.4	Datensynthese	24
3.5	Metaanalyse	25
3.6	Sensitivitätsanalyse	27
4	Resultate der klinischen Effektivität	28
4.1	Resultate der Literaturrecherche	28
4.2	Integrierte Studien	30
4.3	Donepezil	32
4.3.1	Resultate der Literaturrecherche	32
4.3.2	Merkmale der eingeschlossenen Studien	34
4.3.3	Outcome-Ergebnisse	35
4.3.4	Diskussion	41

4.4	Galantamin	44
4.4.1	Resultate der Literaturrecherche	44
4.4.2	Merkmale der eingeschlossenen Studien	46
4.4.3	Outcome-Ergebnisse	47
4.4.4	Diskussion	50
4.5	Rivastigmin	52
4.5.1	Resultate der Literaturrecherche	52
4.5.2	Merkmale der eingeschlossenen Studien	54
4.5.3	Outcome-Ergebnisse	55
4.5.4	Diskussion	61
4.6	Memantin	63
4.6.1	Resultate der Literaturrecherche	63
4.6.2	Merkmale der eingeschlossenen Studien	65
4.6.3	Outcome-Ergebnisse	66
4.6.4	Diskussion	71
4.7	Nicht-medikamentöse Behandlungen	73
4.7.1	Resultate der Literaturrecherche	73
4.7.2	Merkmale der eingeschlossenen Studien	75
4.7.3	Outcome-Ergebnisse	76
4.7.4	Diskussion	77
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis	85
7	Anhang	92
8	Danksagung	144
9	Lebenslauf	145

Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für alle Suchtermini (Prisma; Moher et. al., 2009)	29
Abbildung 2: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Donepezil (Prisma; Moher et. al., 2009)	33
Abbildung 3: Donepezil : Metaanalyse zur Kognition : ADAS-Cog	36
Abbildung 4: Donepezil : Metaanalyse zur Kognition : Cibic Plus	38
Abbildung 5: Donepezil: Funnelplot für ADAS-Cog (oben) und Cibic Plus (unten)	40
Abbildung 6: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Galantamin (Prisma; Moher et. al., 2009)	45
Abbildung 7: Galantamin : Metaanalyse zur Kognition : ADAS-Cog	48
Abbildung 8: Galantamin: Funnel plot für ADAS-Cog	49
Abbildung 9: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Rivastigmin (Prisma; Moher et. al., 2009)	53
Abbildung 10: Rivastigmin: Metaanalyse zur Kognition: ADAS-Cog	56
Abbildung 11: Rivastigmin: Metaanalyse zur Kognition: MMSE	59
Abbildung 12: Rivastigmin: Funnel plot für ADAS-Cog (oben) und MMSE (unten)	60
Abbildung 13: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Memantin (Prisma; Moher et. al., 2009)	64
Abbildung 14: Memantin: Metaanalyse zur Kognition: ADAS-Cog	67
Abbildung 15: Memantin : Metaanalyse zur Kognition : Cibic Plus	69
Abbildung 16: Memantin: Funnel Plot für ADAS-Cog (oben) und Cibic Plus (unten)	70
Abbildung 17: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für nicht-medikamentöse Behandlungen (Prisma; Moher et. al., 2009)	74

Tabelle 1: Demenzkriterien nach ICD–10	14
Tabelle 2: Kognitive Tests zur Bewertung des Krankheitsverlaufs der AD	15
Tabelle 3: Symptomatisch wirksame Antidementia	16
Tabelle 4: Nicht-medikamentöse Behandlungen bei Alzheimer-Demenz	17
Tabelle 5: Einteilung des Ausprägungsgrades der Alzheimer-Demenz und medikamentöse Intervention	20
Tabelle 6: ADAS-Cog Skala zur Beurteilung des Therapieverlaufs	21
Tabelle 7: Cibic Plus zur Bewertung der Wirksamkeit bei der Therapie von Alzheimer-Demenz	22
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien	23
Tabelle 9: Integrierte klinische Studien	30
Tabelle 10: Sensitivitätsanalysen Donepezil in Bezug zur Ausgangssituation ADAS-Cog	39
Tabelle 11: Sensitivitätsanalyse Rivastigmin im Vergleich zur Ausgangssituation	57

Abkürzungsverzeichnis

Ach	Achetylcholin
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-Cog	Alzheimer`s Disease Assessment Scale–cognitive subscale
APP	Amyloidvorläuferprotein
CI	Confidence Interval
Cibic Plus	Clinician`s Interview-based Impression of Change with caregiver input
CT	Computertomographie
ITT	Intention-To-Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MED	Medikation
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N–Methyl–d–Aspartat
OC	Observed Cases
PC	Placebo
s.o.	siehe oben
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
WMD	weighted mean difference
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Alzheimer-Demenz

Das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz bezeichnet einen chronisch-progressiven, neurodegenerativen Prozess, der zu einem ausgeprägten Verlust der kognitiven Fähigkeiten durch eine Beeinträchtigung der Gehirnfunktion führt. Vornehmlich geht diese Erkrankung mit einem evidenten Defizit der Gedächtnisfunktion sowie anderer kognitiver Leistungen einher. Davon sind ca. 10% der über 65-Jährigen betroffen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2018). Mit einem Anteil von schätzungsweise 65% gilt die Alzheimer-Demenz als die häufigste Form dementieller Erkrankungen (Berlin-Institut, Demenz-Report 2011). Mit einem Größenverhältnis von 90% schätzen Förstl et. al. die Lage erheblich drastischer ein (Förstl et. al., 2011). Weltweit litten im Jahr 2015 schätzungsweise 46,8 Millionen Menschen an einer Demenz. In Deutschland sind derzeit (2016) ca. 1,7 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2018). Mit Blick auf die Inzidenz kommt es zu einer jährlichen Neuerkrankung von 2% der über 65-Jährigen. Dabei korreliert das Risiko einer Neuerkrankung direkt mit dem Alter: Liegt die mittlere Inzidenzrate der 65–69-Jährigen noch bei 0,53%, so steigt sie bei den 90-Jährigen und noch Älteren auf ca. 12% an (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2018). Somit ist aufgrund der immer älter werdenden Gesellschaft in Zukunft von einer tendenziellen Steigerung auszugehen, da der natürliche Alterungsprozess als der Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Demenzerkrankung gilt. Bis zum Jahr 2050 wird in Deutschland mit einer Erhöhung der Gesamtzahl der Demenzkranken auf ca. 3 Millionen gerechnet.

Laut einer Erhebung des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2015 wird von Krankheitskosten für die Behandlung von Demenzerkrankungen in Höhe von 15,122 Milliarden Euro ausgegangen, wobei auch diese Ziffer aufgrund der zunehmenden Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr tendenziell ansteigen wird (Statistisches Bundesamt, 2015).

Beschrieben wurde diese Erkrankung erstmals durch den deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer im Jahre 1906. Er bezeichnete sie als „eine präsenile, vor dem 65. Lebensjahr auftretende degenerative Demenz mit Neurofibrillen, Alzheimer-Plaques und Nervenzellverlust“ (Förstl et. al., 2011, S. 48). Diese Sachverhalte manifestieren sich im alltäglichen Leben symptomatisch unter anderem in Form von Gedächtnisschwächen, Persönlichkeitsveränderungen, Wortfindungsstörungen, der Störung motorischer Fähigkeiten, Wahrnehmungsstörungen sowie der Agraphie und Agnosie, meistens gepaart mit Desorientiertheit, aggressivem Verhalten, Halluzinationen

und Depressionen (Förstl, Bickel, 1998). Die ätiologischen Begebenheiten sind bis heute nicht aufgeklärt, weswegen ein kausales Therapieregime bis dato nicht möglich ist (Förstl et. al., 2011). Daher folgt der Therapieansatz vornehmlich einem symptomatischen Behandlungsablauf.

Diagnostisch kann von einer Alzheimer-Erkrankung ausgegangen werden, wenn keine Rückschlüsse auf einen anderen Ursachenkomplex bestehen, so zum Beispiel etwaige neurologische Schädigungen, systemische Erkrankungen, Alkoholabusus oder Drogenmissbrauch (Förstl et. al., 2011). Dabei sind zurzeit bildgebende Verfahren wie das CT und das MRT die Mittel der Wahl. Wird im Zuge dieser diagnostischen Maßnahmen kein andersartiger Ursachenkomplex für eine Demenzerkrankung, wie etwa ein Tumor, eine Lobärotrophie, ein Trauma, ein Hirninfarkt oder ein Hämatom gefunden, so besteht ein begründeter Verdacht für das Vorliegen einer dementiellen Erkrankung des Alzheimer-Typs (Förstl et. al., 2011). Zusätzlich steht heutzutage ein radioaktiv markierter Farbstoff zur Verfügung. Damit ist ein Nachweis der für die Alzheimer-Demenz charakteristischen β -Amyloid-Ablagerungen im *Liquor cerebrospinalis* möglich, und das bereits bei noch symptomfreien Patienten (Förstl et. al., 2011, S. 49), was prinzipiell Spielraum für präventive medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen geben würde. Vollständige Klarheit in Bezug auf eine definitive Abgrenzung der AD zu anderen Formen dementieller Erkrankungen wie etwa der vaskulären Demenz gibt es jedoch erst nach der klinischen Untersuchung des Großhirns des Patienten nach seinem Tode (Mehnert, 2015). Weitere Aufschlüsse über ein Vorliegen und über ein erhöhtes Risiko, an Alzheimer Demenz zu erkranken, kann eine genetische Analyse bringen. Nach Förstl sind circa 15% der Bevölkerung „Träger von Apolipoprotein-E4-Allelen auf Chromosom 19“ (Förstl et. al., 2011, S. 57). Dieser Genpolymorphismus korreliert mit einem signifikant höheren Erkrankungsrisiko, so zum Beispiel bei heterozygoten Trägern um das 3-fache und bei homozygoten Trägern sogar um das bis zu 10-fache, wobei davon ausgegangen wird, dass etwa 60% der an Alzheimer-Demenz erkrankten Patienten Träger dieses Polymorphismus sind (Förstl et. al., 2011). Zudem konnte man einige Mutationen, welche mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer AD in Verbindung gebracht werden identifizieren, so etwa Mutationen des Präsenilin-1-Gens auf Chromosom 14, des Präsenilin-2-Gens auf Chromosom 1 sowie Mutationen auf dem Gen für das Amyloidvorläuferprotein (APP) auf Chromosom 21. Daraus resultiert eine enzymatisch katalysierte, überschüssige Synthese der β -Amyloid-Peptide aus APP. Diese stellen Grundbausteine der Alzheimer-Plaques dar (Förstl et. al., 2011).

Grob eingeteilt werden kann die AD in ein frühes bzw. leichtes Stadium, wobei hier die anterograde Amnesie das Gros des pathologischen Befundes dominiert. Ferner können Schwächen in der Wortfindung auftreten.

Das moderate Stadium der Alzheimer–Demenz imponiert durch einen zunehmenden Verlust über die Kontrolle der Aktivitäten des alltäglichen Lebens wie etwa Kochen, Einkaufen, Führung des Haushaltes oder Durchführung der Körperhygiene.

Im Zuge der schweren Demenz sind die kognitiven Fähigkeiten der Patienten zunehmend stark eingeschränkt, sodass eine eigenständige Alltagsbewältigung nicht mehr möglich ist. Es kommt zu einer beeinträchtigten Ausdrucksform sowie auch häufig zu einer Einbuße der Kontinenz (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2019).

Um die Diagnose Alzheimer–Demenz gesichert stellen zu können stehen diverse Diagnosesysteme zur Verfügung, so etwa die „*International Classification of Diseases*“ (ICD–10) (Erkinjuntti, 1997). Die ICD–10–Klassifikation untergliedert sich in vier Diagnosekriterien, die allesamt für die Diagnose einer dementiellen Erkrankung erfüllt sein müssen, so auch der Ausschluss eines differenten, für die vorliegende neurologische Symptomatik verantwortlichen Ursachenkomplexes. Weitere Diagnosesysteme sind unter anderem das „*Diagnostic and Statistical Manual*“ (DSM III) sowie die Kriterien des „*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*“ (NINCDS) und der „*Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association*“ (ADRDA). Die Kriterien nach ICD–10 sind im Einzelnen der Tabelle 1 zu entnehmen.

Kriterium I	Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Fähigkeiten, charakterisiert durch eine Verminderung der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens
Kriterium II	keine Bewusstseinstörung
Kriterium III	verminderte Affektkontrolle mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> • emotionale Labilität • Reizbarkeit • Apathie • Vergröberung des Sozialverhaltens
Kriterium IV	Dauer von mindestens 6 Monaten

Tabelle 1: Demenzkriterien nach ICD–10 (Ihl, Förstl, 1998, S. 110)

Der zeitliche Rahmen von der Diagnose bis zum Tod ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Hierbei gilt, dass der Krankheitsverlauf sich erhöht, je später die Demenz eintritt. Zu den häufigsten Todesursachen Demenzkranker zählen die Pneumonie, der Herzinfarkt sowie die Sepsis (Förstl, Kurz, Hartmann, 2011).

Dabei werden das Stadium sowie die Progredienz der Erkrankung mit Hilfe von multiplen kognitiven Tests evaluiert. Als Gegenstand der Betrachtung sollen an dieser Stelle der ADAS-Cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale*), der MMSE (*Mini-Mental State Examination*) sowie der Cibic Plus (*Clinician's Interview-based Impression of Change with Caregiver Input*) dienen. ADAS-Cog und Cibic Plus sind hier die für die später folgende Analyse relevanten Outcome-Parameter. Vereinzelt wird auch auf MMSE zurückgegriffen. Tabelle 2 veranschaulicht die Inhalte sowie die spätere Deutung der Testergebnisse von ADAS-Cog und MMSE.

Test	Inhalt und Score	Bewertung
ADAS-Cog	Orientierung, Gedächtnis, Sprache und praktische Fähigkeiten	0–70; je höher der Wert, desto größer die Beeinträchtigung
MMSE	Orientierung, Gedächtnis, Konzentration, Sprache und praktische Fähigkeiten	0–30; je höher der Wert, desto geringer die Beeinträchtigung

Tabelle 2: Kognitive Tests zur Bewertung des Krankheitsverlaufs der AD (Mehnert, 2015, S. 9)

Diese Abhandlung greift in der Fragestellung und Methodik die Dissertation von Mehnert (2015) auf und versteht sich als Fortsetzung dieser, unter Berücksichtigung des derzeitigen Forschungsstandes.

1.2 Therapie

Für die symptomatische Behandlung des Morbus Alzheimer als auch anderer Demenzformen, wie vaskulärer Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Parkinson-induzierter Demenz sowie dem *Mild Cognitive Impairment* (MCI) stehen

diverse medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Eine kausale Therapie besteht derzeit nicht. Das ist darin begründet, dass die ätiologischen Begebenheiten bis heute nicht abschließend geklärt sind und so keine ausreichende Grundlage für die Entwicklung eines entsprechenden Arzneistoffes oder einer andersartigen Therapieoption gegeben ist.

1.2.1 Medikamentöse Behandlungen

Zu den gängigen erprobten und zurzeit zugelassenen Präparaten zählen die Vertreter der Cholinesterase-Inhibitoren sowie die NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Glutamat-Antagonisten).

	Wirkstoff	max. Tagesdosis	Einsatz	typische Nebenwirkungen
Cholinesterase-Hemmer	Donepezil	5–10 mg	leichtgradige bis mittel-schwere AD	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerz
	Galantamin	16–24 mg		
	Rivastigmin	Kapseln 6–12 mg Pflaster 9,5 mg		
Glutamat-Antagonist	Memantin	10–20 mg	Mittelschwere bis schwere AD	Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Verstopfung, erhöhter Blutdruck, Schläfrigkeit

Tabelle 3: Symptomatisch wirksame Antidementia- (Deutsche Alzheimer Gesellschaft)

1.2.2 Nicht-medikamentöse Behandlungen

Betrachtet wurden hier alternative Behandlungsoptionen wie beispielsweise die Therapie mittels Omega-3-Fettsäuren sowie die Gabe von Ginseng. Zudem fanden Studien Einzug in diese Übersichtsarbeit, die den therapeutischen Effekt des Nahrungsergänzungsmittels Souvenaid im Vergleich mit der Verabreichung eines Placebos untersuchten, ebenso eine Studie, welche die klinische Effektivität einer chinesischen Kräuterformulatur evaluierte. Darüber hinaus wurden Studien in der Analytik berücksichtigt welche die Anwendung der Akupunktur beleuchteten sowie den therapeutischen Einsatz von Salbei.

Behandlung	Strategie/Verabreichung	Einsatz der Intervention in Bezug zum Krankheitsstadium	vermutete Auswirkungen
Souvenaid	Trinknahrung als Ergänzungsmittel in Form einer Kombination von Vitaminen (B12, B 6, C, E), Omega-3- Fettsäuren und Selen	Anfangsstadium der Erkrankung	Steigerung des Wohlbefindens sowie der geistigen Leistungsfähigkeit
YHD (Yishen-Huazhuo-Dekokt)	Einnahme einer Formulatur von chinesischen Kräutern in Darreichung eines Sudes	milde Alzheimer-Demenz	Verbesserung des Sprachverständnisses
Ginseng	Verabreichung in gemahlener Form	k.A.	Verbesserung der geistigen Leistungen
Akupunktur	Anwendung von Elektroakupunktur	milde bis moderate Alzheimer-Demenz	Steigerung der kognitiven Fähigkeiten
Salvia officinalis	Extrakt aus Alkohol und Salbeiblättern	milde bis moderate Alzheimer-Demenz	Verbesserung der kognitiven Leistungen

Tabelle 4: Nicht-medikamentöse Behandlungen bei Alzheimer-Demenz

1.3 Cholinesterase-Inhibitoren

Cholinesterase-Inhibitoren sind Medikamente, die zu einer Hemmung des Enzyms Acetylcholinesterase führen. Dieses sorgt für den Abbau des körpereigenen Botenstoffes Acetylcholin und unterbindet somit eine Übererregung. Ist wie im Falle der Alzheimer-Demenz die Anzahl der cholinergen Zellen reduziert und folglich auch das Angebot dieses Botenstoffs, führt dies zu einem Mangel an Acetylcholin. Die Medikation gewährleistet dann ein ausgeprägteres Wirkungsprofil, da der natürliche Stoff langsamer abgebaut wird und länger seine Wirkung entfalten kann. Der Therapieansatz stellt folglich einen Kompensationsmechanismus dar.

1.3.1 Donepezil/Galantamin/Rivastigmin

Diese sind die zurzeit in Deutschland gängigen für die Therapie der Alzheimer-Demenz zugelassenen Acetylcholinesterase-Hemmer-Präparate. Alle Stoffe zeichnen sich durch eine gute Permeabilität durch die Blut-Hirn-Schranke aus. Die Medikationen werden in der Regel wie folgt verordnet:

- Rivastigmin (Handelsname: Exelon)—1x pro Tag mit anfangs 1,5mg
- Donepezil (Handelsname: Aricept)—1x pro Tag mit 5–10mg
- Galantamin (Handelsname: Reminyl)—2x pro Tag mit 4–8mg

Charakteristische Nebenwirkungen dieser Stoffe sind Schwindel, Erbrechen, Nausea und Diarrhöe (Lüllmann, Mohr, Hein, 2010).

1.4 Memantin

Das Medikament vom NMDA-Typ stellt einen weiteren symptomatischen Therapieansatz dar. Im Gegensatz zu den Acetylcholinesterase-Hemmern entfaltet dieser Stoff seine zentrale Wirkung direkt am glutamergen NMDA-Rezeptor. Er wird unter den Handelsnamen Ebixa oder Axura vertrieben (Lüllmann, Mohr, Hein 2010).

1.5 Ziel der Studie

Der Grundgedanke der vorliegenden Arbeit besteht darin, dem Leser eine aktualisierte, systematische Übersicht in Bezug auf die klinische Effektivität der medikamentösen und nicht-medikamentösen Alzheimer-Therapie zu ermöglichen.

2 Metaanalyse: Material und Methodik

In diesem Kapitel wird die methodische Vorgehensweise der systematischen Übersichtsarbeit vorgestellt.

2.1 Patientenpopulation

In dieser systematischen Übersichtsarbeit wurden Probanden in den Blick genommen, die nach allgemein anerkannten Kriterien unter Alzheimer–Demenz leiden. Andere Formen der Demenz wurden daher im Zuge der Analytik nicht berücksichtigt.

2.2 Interventions- und Kontrollgruppenbehandlung

Die Therapie der Alzheimer–Demenz richtet sich nach dem individuellen Ausprägungsgrad des Krankheitsbildes. Hier können drei Schweregrade unterschieden werden. Festgelegt wird dieser mit Hilfe des MMSE–Scores. Dieser unterteilt sich wie folgt:

MMSE	Ausprägungsgrad	Therapie
20 bis 26 Punkte	leichte Alzheimer-Demenz	Donepezil, Galantamin, Rivastigmin
10 bis 19 Punkte	moderate/mittelschwere Alzheimer-Demenz	Donepezil, Galantamin, Rivastigmin, Memantin
weniger als 10 Punkte	schwere Alzheimer-Demenz	Memantin (+Acetylcholinesterasehemmer)

Tabelle 5: Einteilung des Ausprägungsgrades der Alzheimer-Demenz und medikamentöse Intervention (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2016)

Zudem ist die ADAS–Cog–Skala zur Beurteilung des Therapieverlaufs von großer Bedeutung. Die Datenerhebung dieses Scores wird in folgende Anteile untergliedert:

ADAS-Cog	
Einteilung	Inhalt
1.aktiver Teil	Behalten und Wiedergeben von Wörtern, Benennen von Objekten, Orientierungsfragen, Zeichnen von simplen geometrischen Formen, Anweisungen befolgen etc.
2. Teil: Interview	Evaluierung von psychotischen und motorischen sowie affektiven Symptomen
3. Teil: Verhaltensbeobachtung des Patienten während der Erhebung der Daten	Sprachverständnis, Wortfindungsstörungen, verbale Ausdrucksfähigkeit, Compliance, Konzentrationsfähigkeit etc.

Tabelle 6: ADAS-Cog Skala zur Beurteilung des Therapieverlaufs

Der ADAS-Cog-Score kann Werte von 0–70 annehmen: je höher die ermittelten Werte sind, desto ausgeprägter ist die kognitive Beeinträchtigung.

2.3 Outcome-Parameter

Der hauptsächlich in dieser Untersuchung verwendete Parameter zur Evaluation der klinischen Effektivität in Bezug auf einen positiven Effekt auf informationsverarbeitende Prozesse der Probanden war der ADAS-Cog-Wert (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) und die Cibic Plus Rating Scale (*Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver input*). Bei einigen Publikationen wurde zudem der MMSE-Score (*Mini-Mental State Examination*) zu Rate gezogen.

Cibic Plus			
Instrument	beurteilte Symptome und Domänen	Informationsquelle	Umfang und Interpretation
Cibic Plus (<i>Clinician`s Interview-Based Impression of Change with caregiver input</i>)	Bewertung von Verhalten, allgemeiner Psychopathologie, Kognition und Aktivitäten des täglichen Lebens	Patient sowie Betreuer während des Interviews	1–7 Punkte: 1, 2, 3 = ausgeprägte, moderate oder minimale Verbesserung, 4 = keine Veränderung, 5, 6, 7 = minimale, moderate oder ausgeprägte Verschlechterung

Tabelle 7: Cibic Plus zur Bewertung der Wirksamkeit bei der Therapie von Alzheimer-Demenz - (Rösler, 1999)

2.3 Studiendesign

Grundlegende relevante Studientypen, die in dieser Untersuchung als Gegenstand der Betrachtung dienten, waren randomisierte, plazebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien. Zentrale Einschlusskriterien waren zudem eine Studiendauer von nicht weniger als zwölf Wochen sowie eine Probandenanzahl von mindestens $n \geq 100$ Patienten.

Nur in wenigen Ausnahmefällen musste in Ermangelung relevanter Publikationen von dieser Vorgehensweise abgesehen werden, worauf später in den betreffenden Kapiteln im Einzelnen noch eingegangen wird.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Im folgenden Abschnitt werden die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt (Tabelle 8). Gesichtete Studien wurden als relevant erachtet und in die Analyse mit einbezogen, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt wurden und kein Ausschlusskriterium gegeben war.

Einschlusskriterien

E1	Erwachsene, die an einer leichten bis schweren Alzheimer-Demenz leiden
E2	Vergleich einer oder mehrerer medikamentöser oder nicht-medikamentöser Interventionen mit einem Placebo
E3	Angabe mindestens eines entsprechenden Effektmaßes
E4	randomisierte, kontrollierte Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten

Ausschlusskriterien

A1	Studien, die eine Mindestdauer von 12 Wochen unterschritten
A2	Studien mit einer Mindestfallzahl von < als n = 100 randomisierten Probanden
A3	Studien, die spezifische Populationen untersuchten, die unter anderen neurodegenerativen Erkrankungen litten (andere Demenzformen)
A4	kein randomisiert, kontrolliertes Studiendesign/entblindete Studien/Kohorten-Studien oder gepoolte Analysen
A5	Daten nicht extrahierbar

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien

3. Informationserhebung und –bewertung

3.1 Literaturrecherche

Begonnen wurde die Literaturrecherche im November 2016 und wiederholt durchgeführt im April 2018 sowie April/Mai 2019. Dabei wurde die Meta-Datenbank *Medline via Pubmed* sowie die Plattform *Web of Science* zwecks Datenerhebung verwendet. Die zu diesem Zweck erstellten Suchtermini sind dem Anhang zu entnehmen.

3.2 Sichtung relevanter Studien und Datenerhebung

Im Zuge der Literaturrecherche konnten relevante Studien gesichtet werden. Dabei wurden diese in Bezug auf ihre Relevanz zunächst anhand des Titels beziehungsweise des Abstracts eingestuft. Diese Publikationen wurden dann unter Berücksichtigung ihres Volltextes geprüft, um sie schlussendlich als relevant oder irrelevant kategorisieren zu können. Relevante Studien wurden im Folgenden in Hinblick auf verwendbare Daten überprüft. Diese wurden in eine Übersichtstabelle eingetragen, welche unter anderem Studienmerkmale wie den Studienort, die Studiendauer, die verwendete Intervention mit Angabe der maximalen Tagesdosierung sowie der dargestellten Outcome-Parameter enthält. Zusätzlich gibt die Tabelle Informationen zu den Studienteilnehmern, wie etwa die Probandenanzahl und das Altersmittel der randomisierten Populationen an.

3.3 Qualitätsevaluation der einbezogenen Studien

Die einbezogenen Studien wurden in Hinblick auf die Prozesse der Randomisierung sowie der Verblindung untersucht. Stammt die Ergebnisse nicht aus einer Intention-to-treat-Analyse, so wurde dies kritisch beurteilt, und ebenso die Folgerichtigkeit der erhobenen Daten in Frage gestellt. In die Metaanalyse fanden nur Studien Einzug, welche keine groben Mängel in Bezug auf die erwähnten Kriterien aufwiesen.

3.4 Datensynthese

Die zwecks Analyse verwendeten Daten waren die Veränderung des ADAS-Cog-beziehungsweise des Cibic-Plus-Wertes vom Studienanfang bis zur 12. bzw. 24. Woche oder dem Studienende. In einigen Fällen wurde der MMSE-Wert zur Datenerhebung

herangezogen. Grundsätzlich wurden aus jeder eingeschlossenen Studie jeweils die Stichprobengröße (n), der Mittelwert (Mean) sowie die Standardabweichung (SD) entnommen und in eine Tabelle eingetragen. War statt der Standardabweichung der Standardfehler (SE) angegeben, so wurde dieser mit Hilfe der Formel $SD = SE \times \sqrt{n}$ umgerechnet (vgl. Mehnert, 2015). In den meisten Fällen wurden die Ergebnisse aus den ITT-Analysen für die statistischen Auswertungen verwendet. Waren bei größeren Fall-Kontroll-Studien mehrere Interventionsgruppen mit variablen Dosierungsverhältnissen oder unterschiedlichen Einnahmehäufigkeiten gegeben, so ging diejenige Gruppe mit der höchsten Dosierung in die Metaanalyse ein.

3.5 Metaanalyse

Eine Metaanalyse ist eine statistische Methodik, in der die individuellen Ergebnisse multipler Studien, welche dieselbe Fragestellung untersuchen, kombiniert werden (vgl. dazu Khan et. al., 2004, S. 56-70). In der Metaanalyse werden die dargestellten Therapieeffekte studienübergreifend zusammengefasst (gepoolt). Häufig sind einzelne Studien schlichtweg zu klein, um einen Therapieeffekt präzise darzustellen. Durch die Kombination mehrerer Studien im Rahmen der Metaanalyse kann die Präzision signifikant gesteigert werden. Ziel dieser Vorgehensweise ist es, einen Gesamteffekt zu schätzen.

Die gepoolten Therapieeffekte sowie die 95%-Konfidenzintervalle wurden grafisch in einem *Forest Plot* dargestellt. Als Grundlage diente die gewichtete Differenz der Mittelwerte zwischen der Interventions- und der Placebogruppe. Beim Vorliegen geringer Heterogenitäten in den Effekten wurde auf das Fixed-Effects-Modell zurück gegriffen. In Bezug auf die Vorgehensweise wurde der p-Wert des Cochran`s Q-Tests zurate gezogen. Nahm dieser eine Dimension von $\geq 0,05$ an, kam das Fixed-Effects-Modell zum Einsatz. Bei diesem Modus zum Zweck der Zusammenfassung von Einzelergebnissen wird davon ausgegangen, dass die betrachteten Studien flächendeckend vergleichbare Effekte schätzen und Unterschiede somit lediglich auf zufällige Fluktuationen zurückzuführen sind. Dahingegen wurde das Random-Effects-Modell beim Vorliegen einer ausgeprägteren Heterogenität beziehungsweise im Falle einer signifikanten Aberration von der Homogenitätsannahme der integrierten Studien eingesetzt, so etwa bei einem p-Wert von $< 0,05$ beim Cochran`s Q-Test. Im Gegensatz zum Modell mit festen Effekten berücksichtigt dieses Verfahren sowohl Variationen innerhalb einzelner Studien, die beispielsweise auf die Patientenpopulationen zurückzuführen wären, als

auch Variationen der Systematik zwischen den einzelnen Studien, wie z.B. das Studiendesign.

Das 95%–Konfidenzintervall drückt die Ungenauigkeit des Punktschätzers in der grafischen Darstellung aus. Mit Hilfe dessen wird also derjenige Bereich deklariert, in dem mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% der wahre Wert liegt. Es gibt zudem Auskunft über die Genauigkeit des geschätzten Effekts und gilt daher als Maß für die Unsicherheit der Effektschätzung: je größer es ist, desto höher ist der Grad der Unsicherheit. Die Ausdehnung des Konfidenzintervalls wird zum einen von der Größe der untersuchten Populationen, zum anderen von dem Wert der Standardabweichung beeinflusst. So kann eine qualitative Aussage über eine mögliche statistische Signifikanz der untersuchten Intervention getroffen werden. Schneidet das Konfidenzintervall einer Studie beispielsweise die Null–Effekt–Linie im *Forest Plot*, spricht dies für eine ausgeprägte Unsicherheit und so für keine signifikante Differenz der Effekte in Bezug auf den Vergleich von Intervention und Placebo. Statistisch signifikant wird das Ergebnis, wenn die Konfidenzintervalle möglichst klein ausfallen und ohne Einbeziehung des Nullwertes auskommen. Im Rahmen der Metaanalyse werden die Effekte der einzelnen Studien gepoolt, wodurch sich entscheidend größere Probandenzahlen ergeben, welche eine größere Präzision ermöglichen und so in der grafischen Darstellung ein kleineres Konfidenzintervall bedingen. Aufgrund dieser Prinzipien kann ein gepooltes Ergebnis eine ausgeprägte statistische Signifikanz zur Konsequenz haben, auch wenn die Ergebnisse der einzelnen Studien aufgrund der oben erwähnten Motive als nicht statistisch signifikant gewertet würden.

Zwecks Quantifizierung einer Heterogenität wurde die Größe I^2 nach Higgins/Thompson aus Cochran's Q errechnet (vgl. Knippschild et. al, 2015). Dieses Maß kann einen Stellenwert zwischen 0 und 100% annehmen. Es kann verstanden werden als Bezug der Unterschiede zwischen den einzelnen ausgewählten Studien zur Superposition der Varianzen in der Metaanalyse. Diese gilt als Überlagerung der Abweichungen zwischen und innerhalb der Studien selbst. Je größer der Wert von I^2 ausfällt, desto größer ist das Maß für eine Heterogenität. Konkludierend kann damit evaluiert werden ob eine Zusammenfassung der Effekte einzelner Studien im Rahmen einer Metaanalyse überhaupt Sinn ergibt.

Eine derartige Übersichtsarbeit kann durch systematische Fehler wie beispielsweise Publikationsbias beeinträchtigt werden (Khan et. al., 2004, S. 65). Daher wurde hier eine Funnel–Plot–Analyse durchgeführt, um das Risiko für Publikationsbias zu untersuchen. Grundsätzlich kann eine derartige Form des Bias auftreten, wenn zwischen der Publikationswahrscheinlichkeit einer Fall–Kontroll–Studie und ihrer statistischen Signifikanz in Bezug auf ihre Ergebnisse ein direkter Zusammenhang besteht. Das

bedeutet, dass speziell Studien mit signifikanten Ergebnissen oder größeren Fallzahlen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, durch einen Reviewer ausgewählt und so publiziert zu werden. Daraus folgt, dass dann die evaluierten Effekte dieser Studien möglicherweise verzerrt dargestellt würden. In diesem Fall zeigt die Funnel-Plot-Analyse eine asymmetrisch verteilte Punktwolke und somit das Vorliegen des Hinweises auf einen Publikationsbias. Zudem wurde die Egger-Regressionsanalyse zu Rate gezogen. Für die statistischen Analysen wurde die Software *Statsdirect 3* verwendet.

3.6 Sensitivitätsanalyse

Derartige Analysen werden durchgeführt, um die Sicherheit der evaluierten Ergebnisse zu prüfen. Eine Sensitivitätsanalyse beinhaltet im Wesentlichen eine Wiederholung einer Analyse unter veränderten Bedingungen. Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, die Effekte dieser Bedingungen auf das Endergebnis der Analyse untersuchen zu können (vgl. dazu Khan et. al., 2004, S. 41).

So können zum Beispiel die Parameter, welche in den Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt wurden, variiert und etwaige Auswirkungen untersucht werden. In dieser Arbeit wurden Studien ab einer Dauer von 12 Wochen zur Analyse zugelassen. Um diese willkürliche Determinierung zu prüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen lediglich Studien ab einer Dauer von 24 Wochen zugelassen wurden. Infolgedessen wird ein höherer Konsens und damit einhergehend eine zunehmende Verlässlichkeit der Ergebnisse erzielt. Dabei kann bei einer Sensitivitätsanalyse ein ausgesuchter Parameter variiert werden, während die anderen Parameter konstant gehalten werden. Auf diese Weise kann dessen Einflussgröße auf das Gesamtergebnis eruiert werden.

4. Resultate der klinischen Effektivität

4.1 Resultate der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt den Ablauf der Online- Literaturrecherche.

Zwecks Sichtung relevanter medizinischer Publikationen wurde die Recherche via der Metadatenbank Pubmed durchgeführt. Dabei wurden 3294 Literaturstellen gefunden. Über die Plattform Web of Science sowie in Übersichtsarbeiten konnten weitere 2 Studien gesichtet werden. Aus dem ermittelten Pool wurden 3007 Treffer nach Lektüre der Titel- beziehungsweise der Abstracts als nicht-relevant deklariert oder im Falle einer Dublierung von der Übersichtsarbeit ausgeschlossen. Die übrigen 220 Publikationen wurden einzeln an Hand des Volltextes geprüft. Von diesen wurden wiederum 171 Publikationen ausgeschlossen. Diese sind im Anhang jeweils mit Grund des Ausschlusses vermerkt.

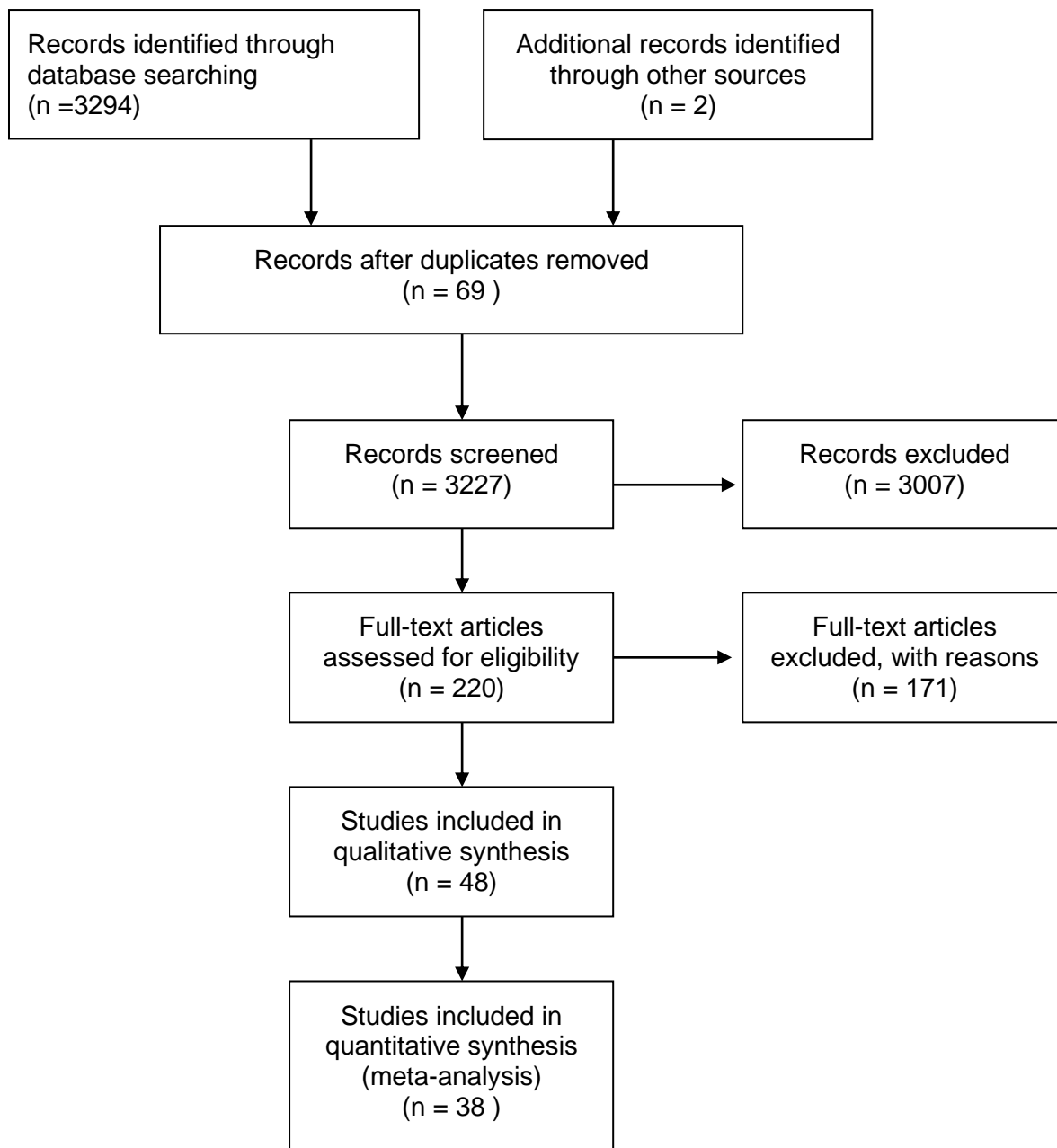


Abbildung 1: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für alle Suchtermini (Moher et. al., 2009)

4.2 Integrierte Studien

Die unterhalb aufgeführte Tabelle stellt ein strukturiertes Verzeichnis der in dieser Übersichtsarbeit eingeschlossenen Studien dar.

Referenz	Stichprobe	N	Altersmittel (a)	Substanz	Max. Tagesdosis (mg)	Dauer (Woche n)	Outcome-Parameter
Rogers 1998 (a)	USA	455	74	Donepezil	10	24	ADAS-cog/ Cibic Plus
Rogers 1998 (b)	USA	468	74	Donepezil	10	12	ADAS-cog/ Cibic Plus
Burns 1999	UK	818	71	Donepezil	10	24	ADAS-cog/ Cibic Plus
Homma 2000	Japan	239	70	Donepezil	5	24	ADAS-cog
Frölich 2011	Europa	545	74	Donepezil	10	12	ADAS-cog
Haig 2014	USA	212	71	Donepezil	10	12	ADAS-cog/ Cibic Plus
Farlow 2010	Asien/Europa/ Australien	1467	74	Donepezil	23	24	Cibic Plus
Andersen 2012	Norwegen	180	81	Donepezil	10	48	ADAS-cog
Feldmann 2001	Kanada/Australien/ Frankreich	291	74	Donepezil	10	24	Cibic Plus
Seltzer 2004	USA	153	74	Donepezil	10	24	ADAS-cog
Petersen 2005	USA	769	73	Donepezil	10	144	ADAS-cog
Black 2007	Kanada	315	78	Donepezil	10	24	Cibic Plus
Wilkinson 2014	UK	278	75	Donepezil	10	24	ADAS-cog
Gault 2016	USA	362	74	Donepezil	10	24	ADAS-cog
Maher-Edwards 2010	Europa	233	73	Donepezil	15	24	ADAS-cog/ Cibic Plus

Maher-Edwards 2011	Europa	161	71	Donepezil	10	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Gauthier 2002	Kanada	207	74	Donepezil	10	24	Cibic Plus
Brodsky 2005	Australien	971	77	Galantamin	24	26	ADAS-cog/Cibic Plus
Raskind 2000	USA	636	75	Galantamin	32	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Wilkinson 2001	UK	285	75	Galantamin	32	12	ADAS-cog
Rockwood 2001	USA/Kanada	386	75	Galantamin	32	12	ADAS-cog/Cibic Plus
Tariot 2000	USA	1264	77	Galantamin	24	20	ADAS-cog/Cibic Plus
Wilcock 2000	Europa/Kanada	653	72	Galantamin	32	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Erkinjuntti 2002	Europa/Kanada	592	75	Galantamin	24	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Rockwood 2006	Kanada	130	77	Galantamin	24	32	ADAS-cog/Cibic Plus
Bullock 2004	Europa/Kanada	285	77	Galantamin	24	24	ADAS-cog
Corey-Bloom 1998	USA	699	75	Rivastigmin	12	26	ADAS-cog/MM SE
Cummings 2010	USA	927	73	Rivastigmin	12	26	ADAS-cog/Cibic Plus
Rösler 1999	USA/Europa	725	72	Rivastigmin	12	26	ADAS-cog/Cibic Plus
Winblad 2007	Schweden	1190	73	Rivastigmin	16,5	24	ADAS-cog
Feldmann 2007	International	678	71	Rivastigmin	9,6	26	ADAS-cog/Cibic Plus
Nakamura 2011	Japan	859	74	Rivastigmin	9,5	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Reisberg 2003	USA	252	75	Memantin	20	28	Cibic Plus
Tariot 2004	USA	404	75	Memantin	20	24	Cibic Plus
Van Dyck 2007	USA	350	78	Memantin	20	24	Cibic Plus
Grossberg 2013	USA	677	76	Memantin	28	24	Cibic Plus

Porssteinsson 2008	USA	433	75	Memantin	9,5	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Bakchine 2008	Europa	470	74	Memantin	20	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Dysken 2014	Europa	613	78	Memantin	20	260	ADAS-cog
Peskind 2006	USA	403	78	Memantin	20	24	ADAS-cog/Cibic Plus
Scheltens 2010	Niederlande	225	74	Souvenaid	2812	12	ADAS-cog
Shah 2013	USA/Niederlande	527	76	Souvenaid	K.A.	24	ADAS-cog
Zhang 2015	China	144	72	YHD	6200	48	ADAS-cog
Freund-Levi 2006	Schweden	204	72	Omega 3 Fettsäuren	K.A.	48	ADAS-cog
Heo 2008	Südkorea	61	K.A.	Ginseng	9	12	ADAS-cog
Lee 2008	Südkorea	97	K.A.	Ginseng	4,5	12	ADAS-cog
Li 2004	China	104	K.A.	Akupunktur	40	8	MMSE/ADL
Dong 2003	China	32	K.A.	Akupunktur	K.A.	4	MMSE/ADL
Akhondzadeh 2003	Iran	42	72	Salbei	60 Tropfen	16	ADAS-Cog

Tabelle 9: Integrierte klinische Studien

4.3 Donepezil

4.3.1 Resultate der Literaturrecherche

Abbildung 2 zeigt den Ablauf der Online-Literaturrecherche für Donepezil im Einzelnen. Die Recherche über die Datenbank *Pubmed* ergab 902 Textstellen. Eine Publikation konnte über die Plattform *Web of Science* sowie in Übersichtsarbeiten gefunden werden. Aus dem ermittelten Pool wurden 812 Treffer nach Lektüre der Titel- beziehungsweise der Abstracts als nicht-relevant deklariert oder im Falle einer Dublierung von dieser Übersichtsarbeit ausgeschlossen. 63 Textstellen wurden schlussendlich im Volltext geprüft, von welchen 46 nach Abgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden mussten. Die Gründe für den Ausschluss sind im Einzelnen dem Anhang zu entnehmen.

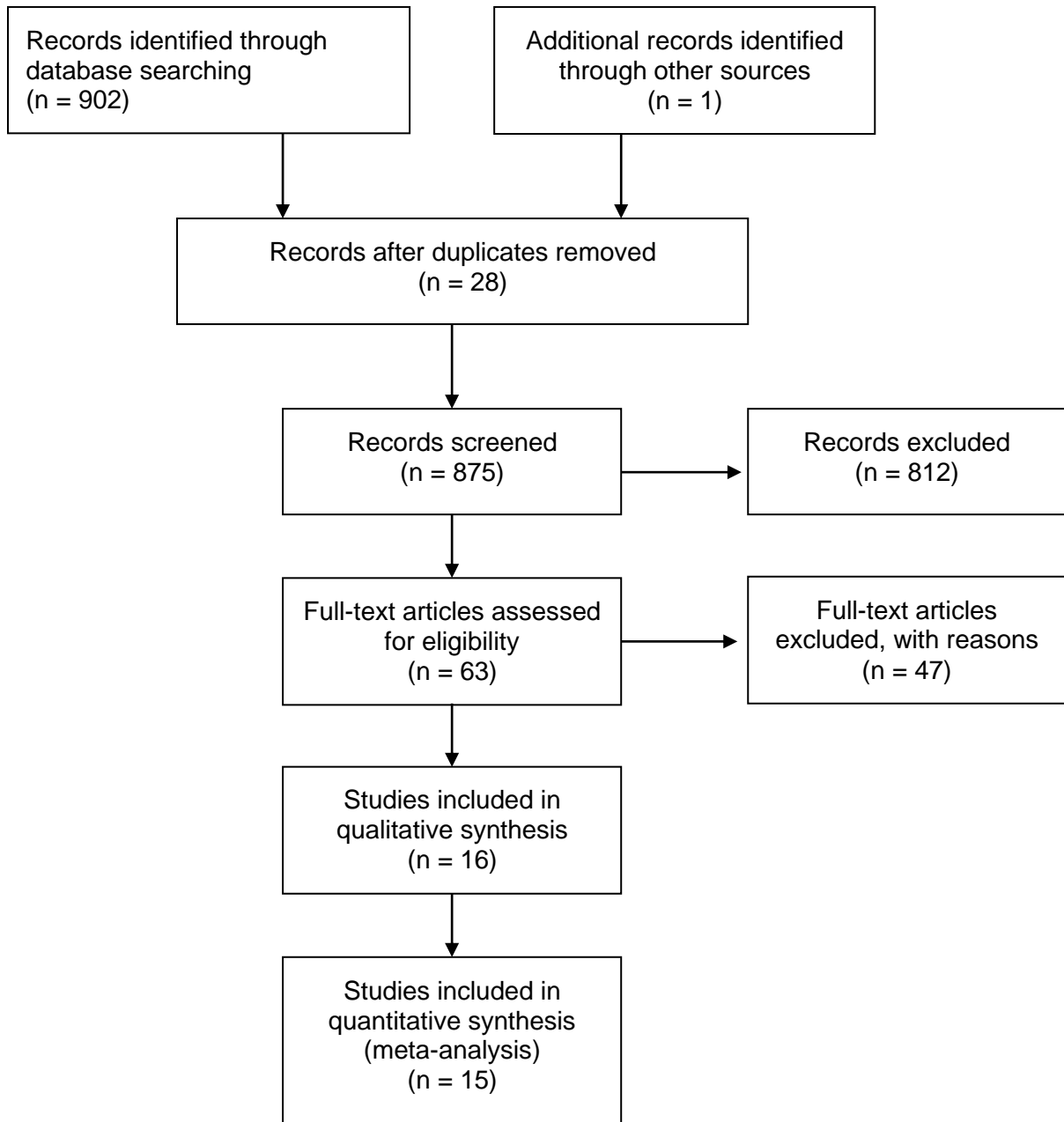


Abbildung 2: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Donepezil (Moher et. al. 2009)

4.3.2 Merkmale der eingeschlossenen Studien

Im Ganzen wurden 16 Publikationen gefunden, welche die Einschlusskriterien erfüllten und relevante Ergebnisse zu Donepezil enthielten. Die genauen Merkmale der einzelnen Studien sind jeweils Tabelle 9 zu entnehmen.

Alle Studien waren randomisiert und Plazebo-kontrolliert. Die Laufzeit der angelegten Studien betrug mit Ausnahme von Rogers et. al. 1998 b, Frölich et. al. 2011 und Haig et. al. 2014 mindestens 24 Wochen.

Insgesamt wurden 5686 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 73,8 Jahren und einem im Mittel bei 24,07 liegenden Baseline ADAS-cog Wert an den Studien beteiligt. Die Studie von Gauthier et. al. 2002 ist als eine Subgruppenanalyse angelegt gewesen. Als Basis diente dabei die Publikation von Feldmann et. al. 2001.

Die integrierten Studien waren teilweise drei- beziehungsweise vierarmig angelegt. Dabei wurden 5 mg, 10 mg oder ein Plazebo verordnet. Maximal wurden in der Regel 10 mg pro Tag verabreicht. Nur bei Homma et. al. 2000 waren es lediglich 5 mg pro Tag. Höhere Tagesdosierungen kamen bei Farlow et. al. 2010 mit 23 mg pro Tag sowie Maher-Edwards et. al. 2010 mit 15 mg Tageshöchstdosis vor. Wobei Farlow im Gegensatz zu den anderen Studien anstelle einer Plazebos dieser Dosierung eine Gruppe mit 10 mg Donepezil pro Tag gegenüberstellte. Für die Metaanalyse wurde in der überwiegenden Anzahl der Fälle der 10 mg-Wert verwendet.

Relevante Daten in Bezug auf die ADAS-cog-Skala waren bei Rogers 1998 (a), Rogers 1998 (b), Burns 1999, Homma 2000, Frölich 2011, Haig 2014, Andersen 2012, Seltzer 2004, Petersen 2005, Wilkinson 2014, Gault 2016 und Maher-Edwards 2011 enthalten. Die Datenlage in Hinblick auf Cobic Plus wurde von Rogers 1998 (a), Rogers 1998 (b), Haig 2014, Gauthier 2002, Black 2007, Maher-Edwards 2010 sowie 2011 bereitgestellt.

4.3.3 Outcome-Ergebnisse

ADAS-Cog

Von den 15 gesichteten Studien zu Donepezil enthielten 12 Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala, welche daher alle in die Metaanalyse eingeschlossen wurden. In Hinblick auf den Vergleich der Interventionsgruppe mit der Plazebogruppe kann ausgesagt werden, dass sich die Unterschiede zwischen -1 und $-3,57$ zu Gunsten der Donepezil-Gruppe bewegen. Ein negativer Wert spricht dabei für eine Verbesserung auf der ADAS-Cog-Skala. Bei allen eingeschlossenen Studien konnte eine Steigerung der kognitiven Fähigkeiten in den Interventionsgruppen beobachtet werden. Die gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) lag bei $-1,85$ (95% CI= $-2,51$ to $-1,2$). Es zeigten sich Anzeichen für eine Heterogenität in den Effekten ($I^2=63\%$; 95% CI= 17% to $78,7\%$).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	150	153	-2,88	-4,26	-1,5	Rogers 1998 (a)
2	155	150	-3,1	-4,3	-1,9	Rogers 1998 (b)
3	273	274	-2,9	-4,63	-1,17	Burns 1999
4	126	113	-2,5	-3,81	-1,19	Homma 2000
5	153	157	-0,8	-1,98	0,38	Frölich 2011
6	54	56	-2,1	-4,04	-0,16	Haig 2014
7	90	90	-0,8	-3,23	1,63	Andersen 2012
8	91	55	-1,3	-2,39	-0,21	Seltzer 2004
9	253	259	-0,48	-1,1	0,14	Petersen 2005
10	145	133	-2,2	-3,6	-0,71	Wilkinson 2014
11	59	88	-2,41	-4,36	-0,46	Gault 2016
12	65	56	-1,2	-3,32	0,92	Maher-Edwards 2011

Cibic Plus

Von den 15 Studien über Donepezil verwendeten 7 Cibic Plus. Die Unterschiede zwischen Donepezil und Plazebo lagen zwischen -0.3 und $-0,44$ zu Gunsten der Interventionsgruppe. Die Werte sprechen für eine positive Wirkung unter Therapie mit Donepezil. Die gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz im Rahmen der Metaanalyse (WMD) lag bei $-0,37$ (95% CI= $-0,46$ to $-0,29$). Es lagen keine Anzeichen für eine Heterogenität in den Effekten vor ($I^2= 0\%$; 95% CI= 0% to $58,5\%$).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	150	153	-0,44	-0,65	-0,23	Rogers 1998 (a)
2	152	150	-0,4	-0,61	-0,19	Rogers 1998 (b)
3	162	153	-0,34	-0,62	-0,06	Black 2007
4	54	56	-0,3	-0,52	-0,08	Haig 2014
5	102	105	-0,4	-0,58	-0,22	Gauthier 2002
6	114	119	-0,34	-0,64	-0,04	Maher-Edwards 2010
7	65	55	-0,3	-0,7	0,1	Maher-Edwards 2011

Parameter	Ausgangssituation	Ohne Rogers 1998 b/ Frölich 2011 und Haig 2014	Zusätzlich ohne Andersen 2012 und Petersen 2005
Gepoolte WMD	-1,85 (95% CI = -2,51 to -1,2)	-1,81 (95% CI = -2,56 to -1,05)	-2,15 (95% CI = -2,7 to -1,59)
Heterogenität I ²	63% (95% CI = 17% to 78,7%)	61,8 % (95% CI = 0% to 79,7%)	0% (95% CI = 0% to 58,5%)

Tabelle 10: Sensitivitätsanalysen Donepezil in Bezug zur Ausgangssituation ADAS-Cog

Nach dem Ausschluss der Studien von Rogers 1998 b, Frölich 2011 und Haig 2014 ergibt sich eine WMD von -1,80. Im Vergleich zur Ausgangssituation ist die Veränderung in Hinblick auf den therapeutischen Effekt der Intervention als peripher zu erachten, da der Wert nur geringfügig zu Gunsten von Donepezil variiert.

Darüber hinaus ist anhand der zweiten Sensitivitätsanalyse zu erkennen, dass der Ausschluss von Andersen 2012 sowie Petersen 2005 eine deutlichere Varianz zu Gunsten der Medikation erkennen lässt. Betrug die WMD bei der Ausgangssituation -1,85, so ergibt sich hierbei eine gepoolte WMD von -2,14 und ein I²-Wert von 0%. Das kann zum einen dadurch erklärt werden, dass alle Studien deckungsgleich über 24 Wochen liefen und zum anderen, wie aus ersichtlichen Literaturstellen zu entnehmen ist, „sollen nach einigen Berichten die kognitiven Fähigkeiten vorübergehend (6-12 Monate) verbessert werden oder sich wenigstens nicht verschlechtern, wie es ohne diese Behandlung geschehen würde.“ [Lüllmann 2010, S. 367]

Der Ausschluss der Studien mit den längsten Laufzeiten führt also erwartungsgemäß zu einer weiteren Verschiebung der Ergebnisse zu Gunsten der medikamentösen Intervention.

Der Funnel Plot zu ADAS-Cog ergab einen p-Wert von 0,041 und somit ein Indiz für einen möglichen Publication Bias. Im Falle von Cibic Plus lagen mit einem p-Wert von 0,175 keine Anzeichen für Publication Bias vor.

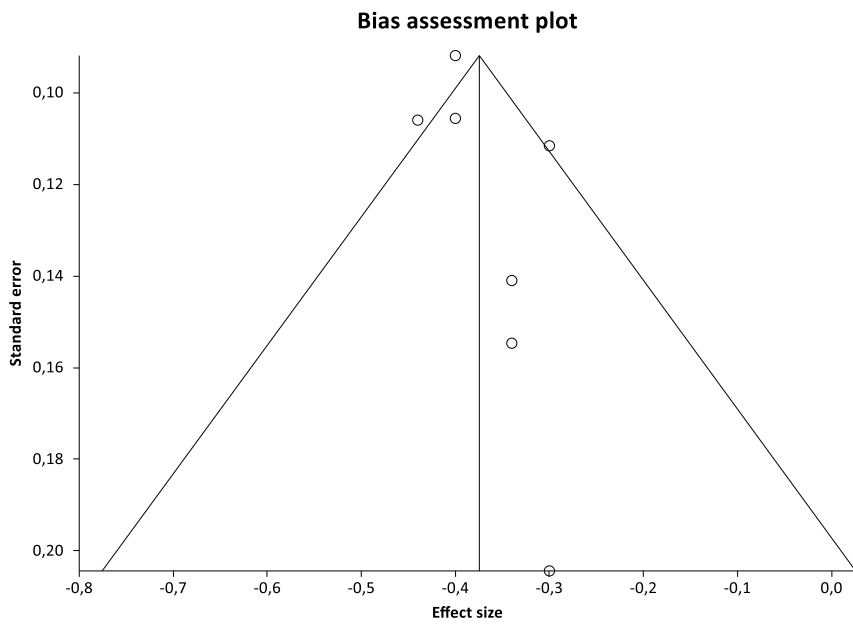
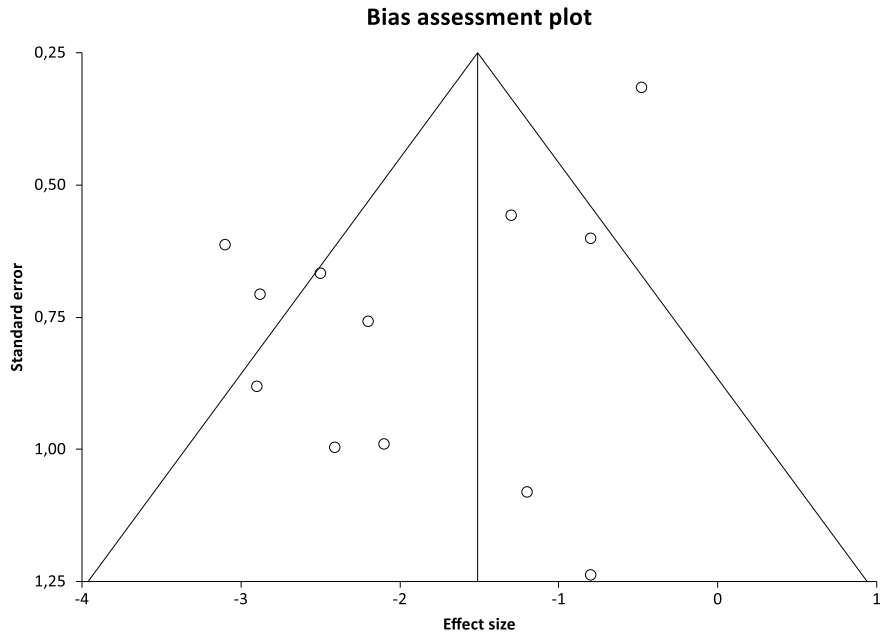


Abbildung 5: Donepezil: Funnelplot für ADAS-Cog (oben) und Cibic Plus (unten)

4.3.4 Diskussion

In den voran gegangenen Kapiteln dieser Abhandlung wurde die klinische Effektivität der medikamentösen Intervention Donepezil untersucht. Zu diesem Zweck wurde der gepoolte Gesamteffekt von 15 Studien mittels Metaanalyse erfasst. Die Laufzeit betrug bei dem Gros der Studien 24 Wochen. Zumeist betrachtet wurde dabei eine Dosierung von 10 mg.

Dabei waren die Ergebnisse zum größten Teil signifikant positiv in Richtung des Medikaments ausgerichtet, sowohl auf der ADAS–Cog–Skala als auch bei Cibic Plus.

Die Datenlage, die sich in dieser Arbeit darstellt spricht somit für eine deutliche Steigerung der Kognition der involvierten Patienten unter Therapie mit Donepezil im Vergleich zur Kontrollgruppe. Somit kann auch weiterhin für einen Einsatz dieser Medikation plädiert werden.

Trotz alledem sind die hier dargestellten Ergebnisse kritisch zu betrachten. Zum einen waren die Darstellungen im Rahmen der Methodik nicht immer vollständig ausgeführt, sodass nicht geprüft werden konnte, ob das besagte randomisierte, kontrollierte und doppelverblindete Studiendesign auch konsequent eingehalten worden ist. Zum anderen war die Studienanzahl, der hier gepoolten Effektgrößen relativ begrenzt, was die klinische Aussagekraft der Untersuchung herabsetzt.

Zudem war die Studienlage in Bezug auf diese Intervention relativ heterogen. Der p–Wert des Cochran`s Q–Tests der ersten Metaanalyse nahm hier einen Wert von 0,002 an. Somit war er kleiner als 0,05, was auf eine signifikante Diskrepanz von der zugrunde liegenden Homogenitätsannahme der einbezogenen Publikationen schließen lässt. Aus diesem Grunde wurde hier auf das Random–Effects–Modell zurückgegriffen.

In Hinblick auf die Qualität der einzelnen integrierten Interventionsstudien muss auch an dieser Stelle von Abweichungen ausgegangen werden, die in Assoziation mit den Outcome–Ergebnissen stehen können, so etwa die zum Teil fehlende Information zu den Prozessen der Randomisierung und Verblindung. Auf diese Weise kann sich ebenfalls ein Spielraum für Verzerrungen ergeben.

Eine weitere wichtige Aufgabenstellung bei der Durchführung einer Metaanalyse ist die Evaluation eines möglichen Publication Bias. Zu diesem Zweck wurde in dieser Übersichtsarbeit eine Analyse mittels Funnel Plot durchgeführt. Dabei konnte eine nennenswerte Asymmetrie und daher ein Hinweis auf eine mögliche Ergebnisverzerrung am Beispiel der ersten Metaanalyse zu ADAS–Cog festgestellt werden. Mit einem Ergebnis von 0,041 unterschritt der zugehörige p–Wert geringfügig den vorgegebenen Grenzwert von 0,05. Dennoch bedeutet dies hier nicht zwangsläufig, dass die Asymmetrie im Funnel Plot auf einem von seitens des Reviewers bedingten Selektionsprozesses beruht, da es weitere

denkbare, für die Entstehung eines Publication Bias zu Grunde liegenden Umstände gibt. So etwa kann durchaus davon ausgegangen werden, dass Fall-Kontroll-Studien, welche keine signifikanten Ergebnisse aufweisen können, grundlegend nicht publiziert werden und somit erst gar nicht durch einen Reviewer erfasst werden können. Dass es sich bei diesen Untersuchungsmethoden lediglich um einen Hinweis und nicht um einen Beweis für das Vorliegen eines Publication Bias handelt, wird auch deutlich am Beispiel der zweiten Sensitivitätsanalyse zu ADAS-Cog (siehe Anhang S. 140). Dabei wurden mit Andersen 2012 und Petersen 2005 die Studien mit den längsten Laufzeiten und dazu mit den am wenigsten bedeutsamen Ergebnissen in Bezug auf die Effektivität von der Analyse ausgenommen, wodurch der p-Wert des Egger-Tests einen Wert von 0,587 annimmt, was wiederum rein zahlenmäßig nicht für ein Publication Bias sprechen würde. Im Falle der zweiten Metaanalyse zu Cobic Plus ergab sich ein p-Wert von 0,175. Damit ist in diesem Fall nicht von einem Publication Bias auszugehen, wobei auch hier auf die verhältnismäßig geringe, als Gegenstand der Betrachtung dienende, Studienanzahl verwiesen werden muss.

Grundsätzlich kann ausgesagt werden, dass Donepezil hinsichtlich der Steigerung der kognitiven Leistungen bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz auch weiterhin empfohlen werden kann. Damit weist die hier vorliegende Evidenz in Bezug auf die Therapie mit Hilfe von Acetylcholinesterasehemmern in die gleiche Richtung wie schon zuvor publizierte Metaanalysen zu dieser Thematik. So konnten Egert, Wagenpfeil, Förstl et. al. 2007 in ihrer Studie „Cholinesterase-Inhibitoren und Alzheimer-Demenz: Metaanalyse zu Wirksamkeitsnachweis, Ursprung und Ergebnisverzerrung in publizierten Studien.“ ebenfalls signifikant positive Effekte dieser Medikationen feststellen und daher den Einsatz eben dieser postulieren. Zwar spricht die gepoolte WMD der ersten Metaanalyse zu ADAS-Cog mit einem Zahlenwert von -1,85 für einen im direkten Vergleich geringeren Medikamenteneffekt als die Metaanalyse zu Donepezil ADAS-Cog von Egert, Wagenpfeil et. al, jedoch ergibt sich eine vergleichbare WMD im Zuge der Sensitivitätsanalysen. Bei diesen (siehe S. 140) waren Studien mit einheitlicher Dauer kombiniert worden, wodurch der Medikamenteneffekt deutlicher zunahm. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich wird weisen Andersen 2012 (48 Wochen) und Petersen 2005 (36 Monate) gleichermaßen geringfügig positive Resultate in Bezug auf den Therapieeffekt auf und führen somit erwartungsgemäß, vorallem aufgrund der stärkeren Gewichtung der Studie von Petersen 2005, zu einer Rechtsverschiebung der gepoolten Ergebnisse.

Desweiteren bleibt an dieser Stelle zu beachten, dass die in diese Analyse eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studien eine mittlere Studienlaufzeit von 12 bis 24 Wochen aufwiesen und somit nur eine verhältnismäßig kurze Behandlungsperiode abbildeten. Wie bereits einschlägigen Literaturquellen zu entnehmen ist, kann es nämlich

nach einem Verordnungszeitraum von 12 Monaten zu einem spürbaren Nachlassen des Wirkungsprofils der Medikation kommen. Aus diesem Grunde sollten in zukünftigen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema auch Studien mit beispielsweise entblindetem Design, welche einen längeren Zeitraum abdecken, mit in die Analytik einbezogen werden.

4.4 Galantamin

4.4.1 Resultate der Literaturrecherche

Abbildung 6 zeigt den Ablauf der Online- Literaturrecherche für Galantamin im Einzelnen. Im Zuge der Online-Suche über *Pubmed* wurden 495 Studien gesichtet. Die Recherche über die Plattform *Web of Science* sowie in Übersichtsarbeiten ergab keine weiteren Publikationen. Insgesamt wurden 468 Treffer nach Lektüre der Titel- beziehungsweise der Abstracts als nicht-relevant eingestuft oder im Falle einer Dublierung ausgeschlossen. Letzten Endes wurden 42 Textstellen im Volltext geprüft, von denen 33 Arbeiten nach Abgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien von der Übersichtsarbeit ausgenommen werden mussten. Die jeweiligen Gründe für den Ausschluss sind dem Anhang zu entnehmen.

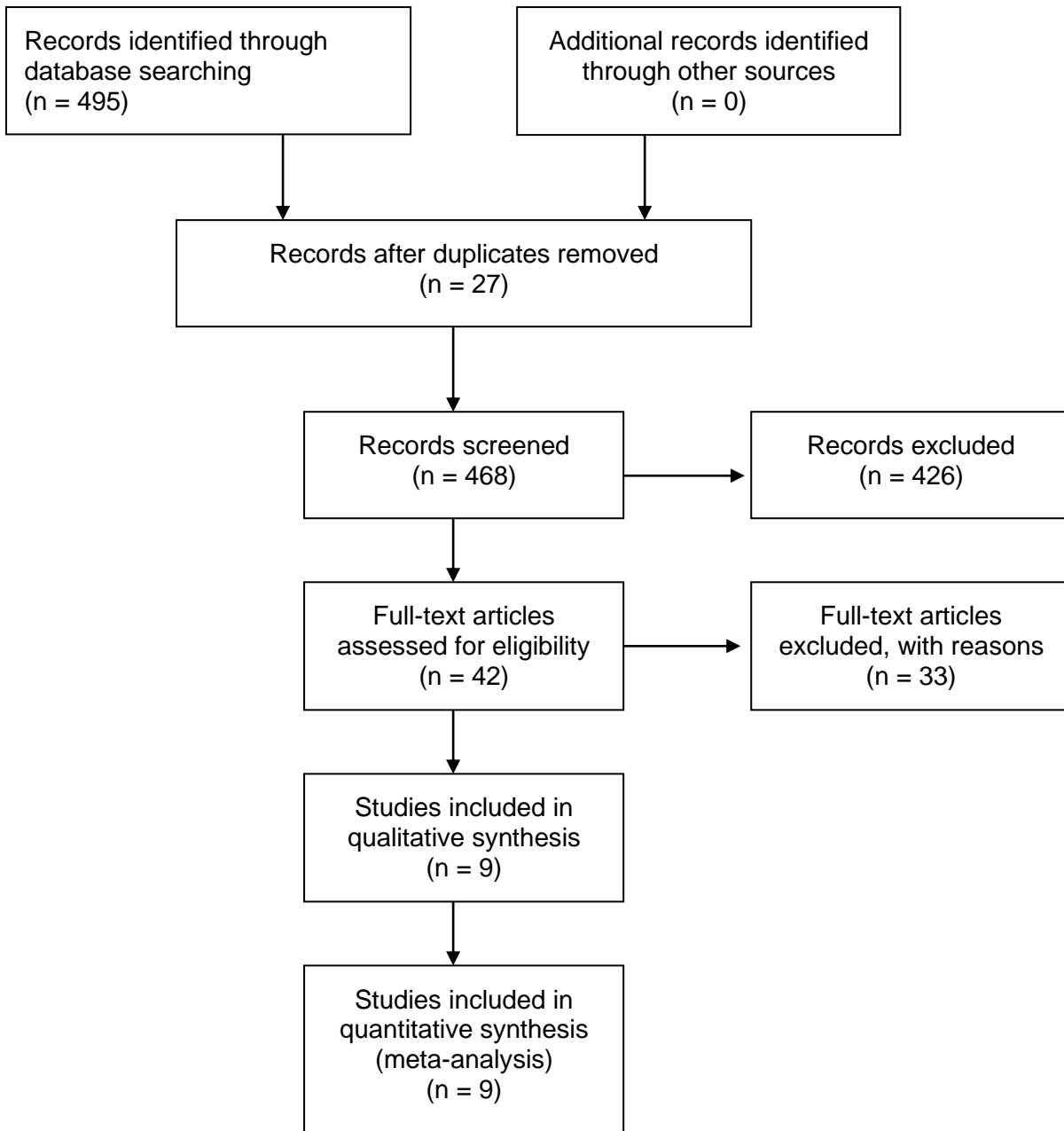


Abbildung 6: Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Galantamin (Moher et. al., 2009)

4.4.2 Merkmale der eingeschlossenen Studien

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten insgesamt neun Studien identifiziert werden, welche relevante Ergebnisse enthielten (Wilkinson 2001, Brodaty 2005, Raskind 2000, Rockwood 2001, Tariot 2000, Wilcock 2000, Erkinjuntti 2002, Rockwood 2006 und Bullock 2004). Diese wurden alle randomisiert, kontrolliert und multizentrisch durchgeführt. Die meisten der ausgewählten Studien wurden über einen Zeitraum von 24 Wochen oder länger durchgeführt. Ausnahmen bildeten dabei Wilkinson 2001 sowie Rockwood 2001; diese hatten eine Studienlaufzeit von lediglich zwölf Wochen. Im Falle von Rockwood 2006 waren es sogar 32 Wochen Laufzeit, wobei jedoch nur 16 Wochen lang ein randomisiertes, plazebo-kontrolliertes, doppel-verblindetes Design verfolgt wurde. Die zweite Hälfte der Studie entsprach einer 16-wöchigen Open-Label-Phase, welche von der Metaanalyse ausgeschlossen wurde.

Einzug in die Analyse erhielt eine Gesamtzahl von 5202 Patienten, die nach anerkannten Kriterien unter einer Alzheimer-Demenz litten, mit einem durchschnittlichen Alter von 75,1 Jahren und einem gemittelten Baseline-ADAS-Cog-Wert von 25,9 Punkten.

In Bezug auf die Dosierung der Interventionen erstreckte sich die Spannbreite zwischen den einzelnen Studien von 8 mg bis 32 mg Tageshöchstdosis (Wilkinson 2001). Dabei wurden aus jeder Studie jeweils die Werte der 24 mg-Gruppen extrahiert und für die analytischen Erhebungen herangezogen. Im Falle von Rockwood 2001 war es möglich, die Dosierung in der Interventionsgruppe während der laufenden Untersuchungszeit von 24 mg auf 32 mg zu variieren.

Bei Erkinjuntti 2002 wurden neben Alzheimer-Demenz-Patienten auch Patienten, welche an einer Demenz der vaskulären Form litten, in die Studie einbezogen. Die Ergebnisse wurden auf der ADAS-Cog-Skala abgebildet.

Galantamin Retard-Kapseln sowie auch nicht retadierte Galantamin-Medikationen fanden lediglich in der Studie von Brodaty 2005 Anwendung, wobei hier aus Gründen der Kongruenz in Hinblick auf die Metaanalyse nur die Daten des nicht-retadierten Galantamins integriert wurden.

4.4.3 Outcome-Ergebnisse

ADAS-Cog

Von den neun gesichteten Studien verwendeten alle die ADAS–Cog–Skala als Effektmaß. Auch an dieser Stelle kann ausgesagt werden, dass sich in Hinblick auf den Vergleich der Interventionsgruppe mit der Plazebogruppe die Unterschiede zwischen –0,5 (Wilcock 2000) und –1,7 (Rockwood 2006) zu Gunsten der Galantamin 24 mg-Gruppe bewegten. Die gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) lag bei –2,85 (95% CI= -3,28 to –2,42). Es zeigte sich eine geringfügige Heterogenität in den Effekten ($I^2=8,6\%$; 95% CI=0% to 58,2%).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	296	296	-2,8	-3,76	-1,84	Brodaty 2005
2	147	83	-3,1	-4,61	-1,59	Erkinjuntti 2002
3	202	207	-3,9	-5,03	-2,77	Raskind 2000
4	239	120	-1,7	-2,8	-0,6	Rockwood 2001
5	62	65	-2	-3,88	-0,12	Rockwood 2006
6	253	255	-3,1	-4,18	-2,02	Tariot 2000
7	220	215	-2,9	-3,99	-1,81	Wilcock 2000
8	55	82	-3	-5,21	-0,79	Wilkinson 2001
9	147	83	-3,1	-6,08	-0,12	Bullock 2004

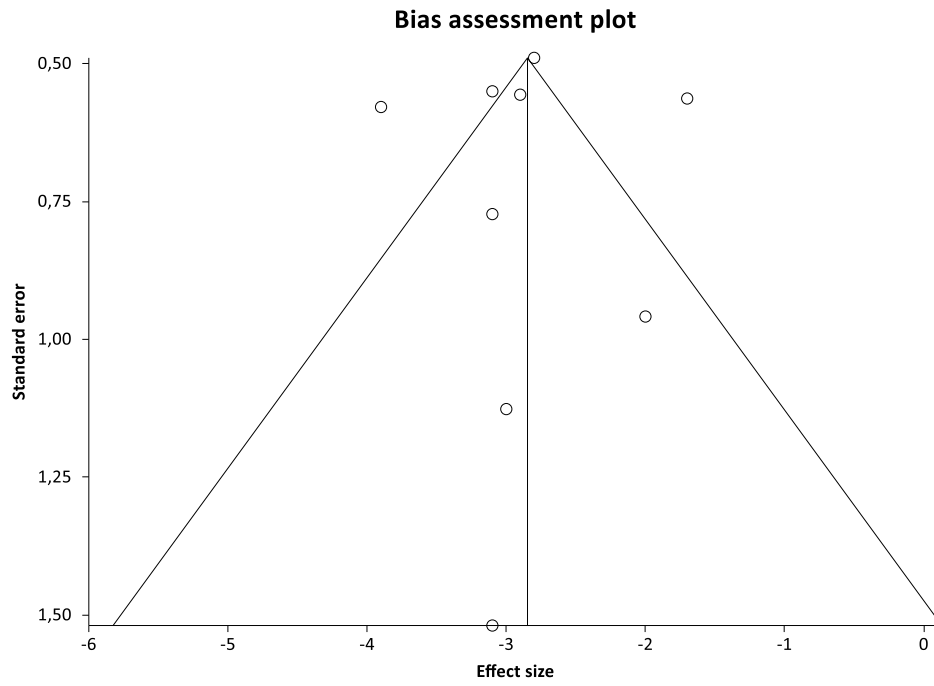


Abbildung 8: Galantamin: Funnel plot für ADAS-Cog

4.4.4 Diskussion

Zwecks Eruiierung des Ausmaßes der Effektivität von Galantamin als Dauermedikation zur Therapie der Alzheimer–Demenz unter alltäglichen Bedingungen wurden in diesem Review neun Studien gesichtet, die in einer Metaanalyse kombiniert präsentiert werden konnten.

Die Studiendauer variierte hier zwischen zwölf und 32 Wochen, wobei auch bei dieser Auswahl der größte Teil der untersuchten Studien eine Laufzeit von 24 Wochen aufwies. Auch das Spektrum der täglich verordneten Dosierungen schwankte zwischen acht und 32 mg, wobei an dieser Stelle immer aus Gründen der Kongruenz auf die Werte der 24 mg–Gruppen zurückgegriffen wurde. Die Studien verwendeten ADAS–Cog als relevanten Outcome–Parameter und verzeichneten alle flächendeckend signifikant positive Ergebnisse zu Gunsten von Galantamin als Monotherapie verglichen mit der Gabe eines Placebos. Folgerichtig ist eine Verabreichung dieses Acetylcholinesterase–Inhibitors auch weiterhin bei der Therapie der leichten bis moderaten Alzheimer–Demenz zu befürworten. Wie schon an anderer Stelle berichtet, gilt es auch hier die methodischen Einschränkungen in Hinblick auf die klinische Vorgehensweise in den einzelnen Studien zu beachten und kritisch zu bewerten. So wurden auch bei den vorliegenden Publikationen nicht alle Details in Bezug auf Verblindung und Randomisierung genannt. Im Zuge der metaanalytischen Auswertungen konnte hier mit Ausnahme von Raskind 2000 auf Daten aus den entsprechenden ITT–Analysen zurückgegriffen werden, sodass die erhobene Datenlage verhältnismäßig übertragbar ist. Das Intention–to–treat–Prinzip bietet grundsätzlich das größte Maß an Sicherheit in Bezug auf die Richtigkeit und die spätere Interpretation der Daten, da dabei sichergestellt wird, dass die erhobenen Werte aller Patienten bezüglich einer Steigerung ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit in das Gesamtergebnis einbezogen werden, unabhängig davon, was nach dem Randomisierungsprozess mit ihnen geschieht.

Bei den hier betrachteten Studien zeigte sich eine geringfügige Heterogenität von 8,6% beim I^2 –Test. Diese war als zu vernachlässigend anzusehen, sodass auf das Fixed–Effects–Modell zurückgegriffen werden konnte. Jedoch ist auch an dieser Stelle anzumerken, dass die Anzahl der zur Verfügung stehenden Studien auch bei diesem Teil der Analyse relativ begrenzt war, was die Verlässlichkeit des Heterogenitätstests in Frage stellt.

Qualitative Einbußen waren auch hier aufgrund der fehlenden Informationen zur Randomisierung zu verzeichnen. Die Studien wurden aber dennoch in die Analytik einbezogen, da sich der Studienpool ansonsten zu sehr verkleinert hätte.

Zwecks Detektierung eines Publication Bias wurde ebenfalls eine Analyse mittels Funnel Plot durchgeführt. Die Verteilung der Punktwolke folgte einer symmetrischen Distribution, sodass nicht von einer durch den Reviewer, verschuldeten Ergebnisverzerrung auszugehen ist.

Abschließend kann die Verordnung von Galantamin zur medikamentösen Behandlung der leichten bis mittel-schweren Alzheimer-Demenz auf Basis der dargestellten Ergebnisse empfohlen werden. Da die Laufzeit der Studien auch in diesem Fall meistens nicht länger als 24 Wochen andauerte, sollten auch hier in Zukunft Open-Label-Studien mit längeren Laufzeiten Einzug in die Analytik finden.

4.5 Rivastigmin

4.5.1 Resultate der Literaturrecherche

Abbildung 9 zeigt den Ablauf der Literaturrecherche für Rivastigmin. Dabei wurden 610 relevante Studien auf *Pubmed* entdeckt. Die Suche über die *Plattform Web of Science* sowie in Übersichtsarbeiten ergab eine weitere Publikation. Nach dem Screening der Titel– beziehungsweise der Abstracts wurden 566 Studien als nicht–relevant deklariert oder im Falle einer Dublierung von der Übersichtsarbeit ausgeschlossen. Von 42 Veröffentlichungen wurden die Volltexte überprüft. Nach Abgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien mussten weitere 36 Studien ausgeschlossen werden. Die Gründe für den Ausschluss sind im Einzelnen dem Anhang zu entnehmen.

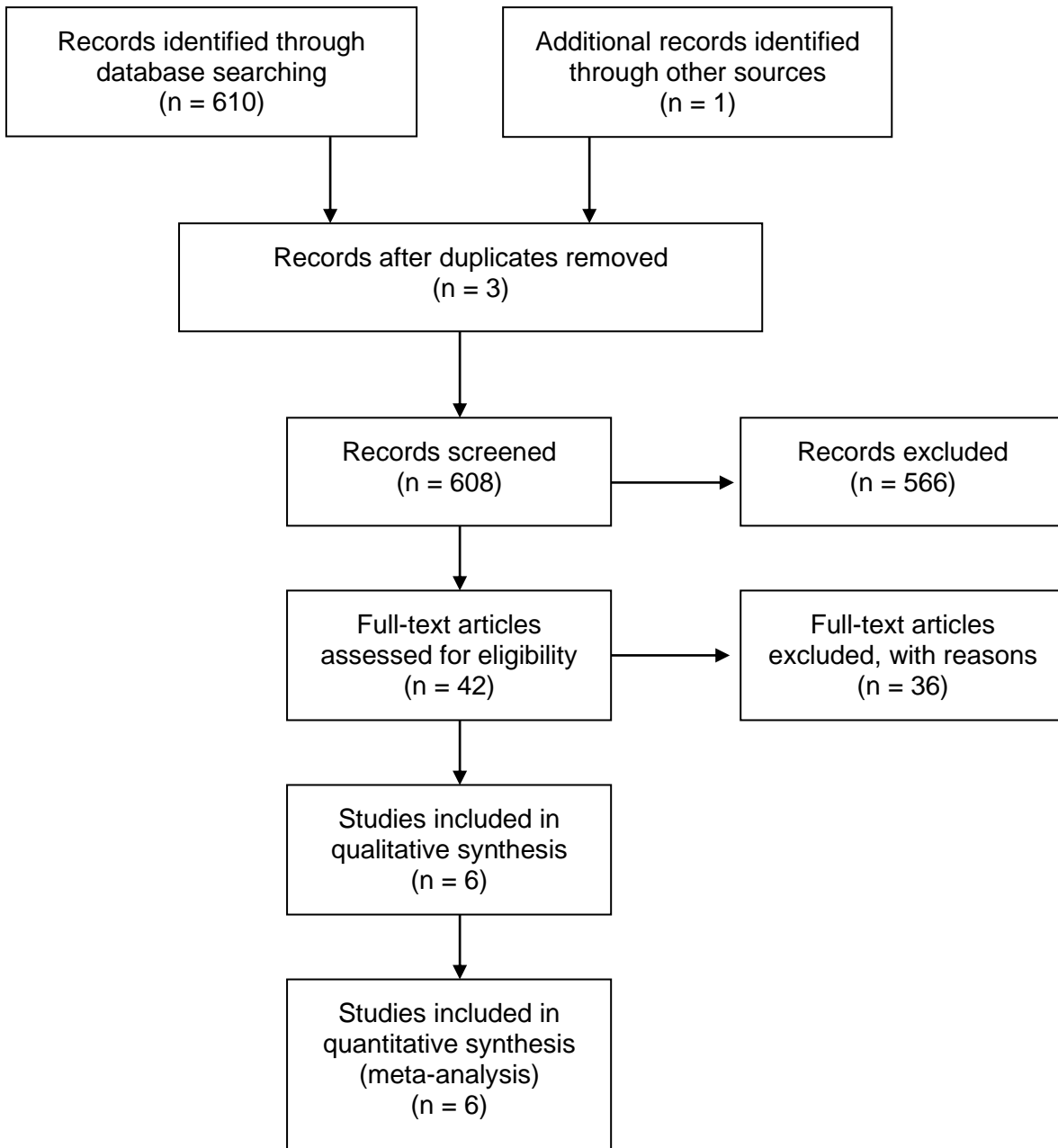


Abbildung 9 : Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Rivastigmin (Moher et. al., 2009)

4.5.2 Merkmale der eingeschlossenen Studien

Hier konnten sechs Studien identifiziert und in die Metaanalyse eingeschlossen werden, welche die Einschlusskriterien erfüllten (Tabelle 8). Diesen lag allen ein randomisiert–kontrolliertes Studiendesign zu Grunde und sie waren multizentrisch organisiert. Die Studienlaufzeit bewegte sich zwischen 24 und 26 Wochen. Insgesamt war eine Zahl von 5078 Patienten in die Studien involviert, die durchschnittlich 72,8 Jahre alt waren und einen gemittelten Baseline–ADAS–Cog–Wert von 25,6 aufwiesen.

Mit Ausnahme von Cummings 2010 waren alle integrierten Studien mindestens dreiarmlig beziehungsweise vierarmlig angelegt (Winblad 2007). Die Unterschiede in den Anwendungsgruppen waren zum Beispiel verschiedene Dosierungen (1-4 mg und 6-12 mg bei; Rösler 1999) oder eine Differenzierung in Bezug auf die Einnahmehäufigkeit der Intervention (zwei– bzw. drei–mal täglich bei; Feldman 2007). Das Spektrum der Studie von Winblad et. al. 2007 war mit vier Armen die am breitesten aufgestellte Publikation. Hier wurde zum einen transdermal mit zwei verschiedenen Pflastern unterschiedlicher Größe (10 cm² und 20 cm²), welche jeweils in der Wirkstoffabgabe differenzierten (9,5 mg und 17,4 mg), als auch oral mit Kapseln (3-12 mg) therapiert.

Die Studie von Nakamura 2011 war ebenfalls dreiarmlig, wobei hier zwei transdermale Applikationen in Bezug auf Größe (5 cm² und 10 cm²) und Wirkstoffabgabe einer Placebogruppe gegenüber-gestellt wurden. In die Analyse wurden sowohl die Ergebnisse der 5 cm²– als auch die der 10 cm²–Gruppe einbezogen.

Die hier eingesetzten Studien bildeten die klinische Effektivität der medikamentösen Interventionen mit Hilfe der ADAS–Cog–Skala sowie mit MMSE ab.

4.5.3 Outcome-Ergebnisse

ADAS-Cog

Alle ausgewählten Studien stellten ihre Ergebnisse mit der ADAS-Cog-Skala dar. Feldmann 2007 berichtet von einem signifikant positiven Effekt zwischen einer zweimaligen und einer dreimaligen Gabe pro Tag im Vergleich zum Plazebo. Dabei war die klinische Wirksamkeit, dargestellt durch den ADAS-Cog Wert, bei der Gruppe mit der dreimaligen Gabe und somit größten Tagesdosis am höchsten. Zusätzlich wird über eine gute Verträglichkeit der Dosis bei dreimaliger Anwendung pro Tag berichtet.

Die Ergebnisse der Studie von Winblad 2007 sprechen ebenfalls für einen signifikant positiven Effekt der Interventionen im Vergleich zum Plazebo. Hier war das Rivastigmin Patch von 20 cm² am effektivsten, was zudem mit einer Wirkstoffabgabe von 17,4 mg auf eine Korrelation im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung schließen lässt.

Bei Nakamura 2011 kam es nach 24 Wochen sogar zu einer Zunahme des ADAS-Cog-Wertes der Medikationen, und zwar in Form des Rivastigmin Patches in 5 cm²- und in 10 cm²-Größe. Dennoch waren diese besser als die Werte der Plazebogruppe.

In die Metaanalyse einbezogen wurden grundsätzlich orale und transdermale Anwendungen von Rivastigmin. Bei Winblad 2007 wurde die höher dosierte transdermale Applikation ausgewählt.

In Hinblick auf den Vergleich der Interventionsgruppe mit der Plazebogruppe ergeben sich Unterschiede auf der ADAS-Cog-Skala zwischen -0,2 und -1,6 Punkten zu Gunsten der Rivastigmin-Medikation. Die gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) lag bei -1,61 (95% CI= -1,99 to -1,23). Es zeigten sich Anzeichen für eine Heterogenität in den Effekten ($I^2=34,8\%$; 95% CI=0% to 70,1%).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	357	376	-2,2	-3,04	-1,36	Cummings 2010
2	243	238	-1,6	-2,8	-0,4	Rösler 1999
3	253	281	-1,6	-3,2	-3,26E-03	Winblad 2007
4	248	281	-1,6	-3,19	-0,01	Winblad 2007 (patch)
5	228	220	-1,6	-2,93	-0,27	Feldmann 2007 BID
6	277	220	-3	-4,28	-1,72	Feldmann 2007 TID
7	266	265	-0,8	1,66	0,06	Nakamura 2011 (5 cm ²)
8	268	265	-1,2	-2,06	-0,34	Nakamura 2011 (10 cm ²)

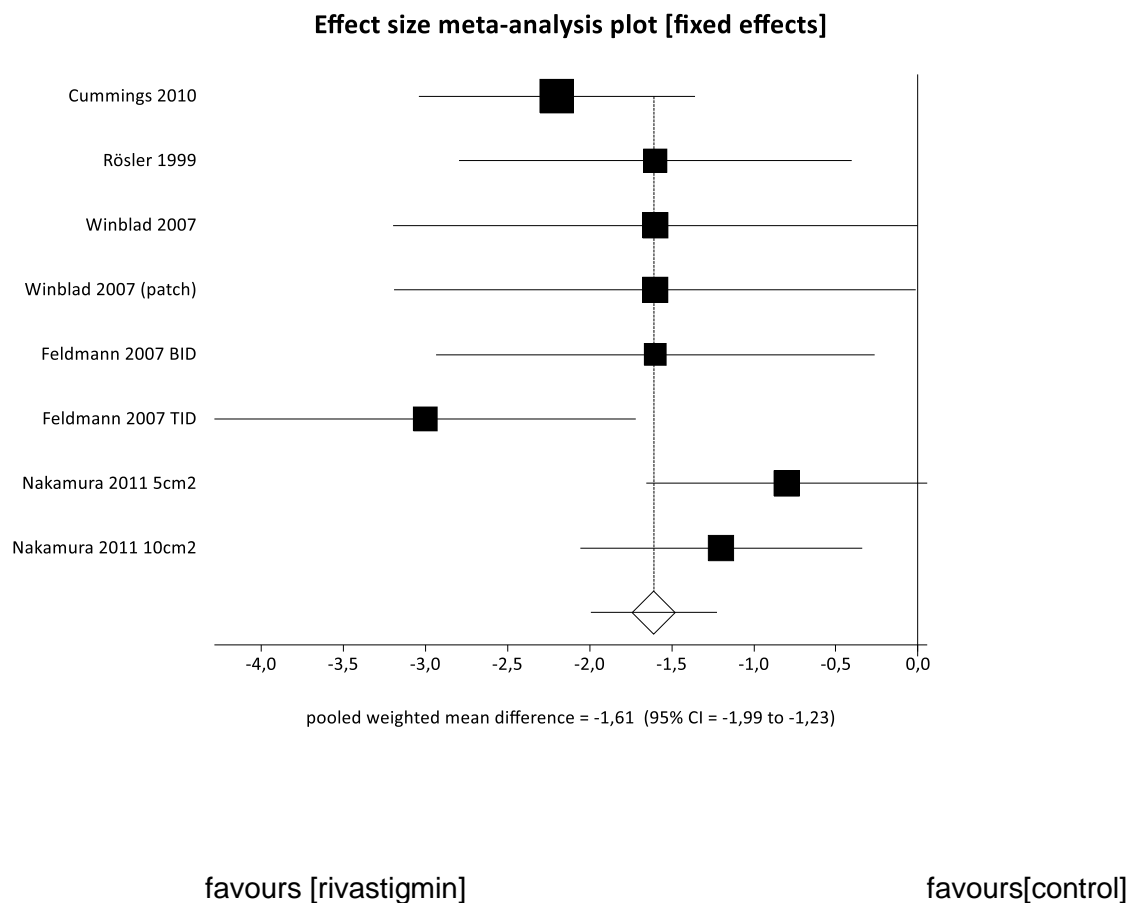


Abbildung 10: Rivastigmin: Metaanalyse zur Kognition: ADAS-Cog

Eine Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, indem transdermale Applikationsformen ausgeschlossen wurden. Diese sind im Einzelnen Winblad 2007 sowie Nakamura 2011, wobei dieser aufgrund der dreiarmligen Auslegung zweifach in die Metaanalyse einging (5 cm² und 10 cm²). Tabelle 11 stellt die Ergebnisse der Ausgangssituation gegenüber. Anhand der Datenlage kann ausgesagt werden, dass die alleinige orale Anwendung in diesem Fall zu einer positiven Veränderung des Medikamenteneffekts von Rivastigmin führt. Dabei ist die Aussagekraft dieser Werte aufgrund der geringen Studienanzahl eingeschränkt.

Parameter	Transdermale Applikation	Keine transdermale Applikation
Gepoolte WMD	-1,61 (95% CI= -1,99 to -1,23)	-2,06 (95% CI= -2,58 to -1,54)
Heterogenität I ²	34,8% (95% CI=0% to 70,1%).	0% (95% CI=0% to 64,1%)

Tabelle 11: Sensitivitätsanalyse Rivastigmin ADAS-Cog im Vergleich zur Ausgangssituation

MMSE

Sechs Studien evaluierten die klinische Effektivität der medikamentösen Intervention in Bezug zum Placebo anhand der MMSE–Skala. Cummings 2010 berichtet von einer signifikanten Medikamentenwirkung gegenüber der Placebogruppe. Auch bei Winblad 2007 zeigten sich in beiden Interventionsgruppen signifikante Effekte in Bezug auf das Wirkungsprofil von Rivastigmin. Dabei schien die Gruppe mit der transdermalen Medikation am effektivsten zu sein.

Die im Zuge der Metaanalyse ermittelte gepoolte WMD lag bei 0,66 (95% CI= 0,42 to 0,9). Es zeigten sich keine Anzeichen für eine Heterogenität in den Effekten ($I^2=0\%$ 95%; CI= 0% to 58,5%).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	357	376	0,6	0,16	1,04	Cummings 2010
2	231	234	1,1	-0,1	2,3	Corey-Bloom 1998
3	243	239	0,68	1,49E-03	1,36	Rösler 1999
4	256	281	0,8	4,09E-03	1,6	Winblad 2007
5	250	281	1,1	0,37	1,83	Winblad 2007 (patch)
6	227	220	0,8	0,13	1,47	Feldmann 2007
7	246	251	0,3	-0,2	0,8	Nakamura 2011

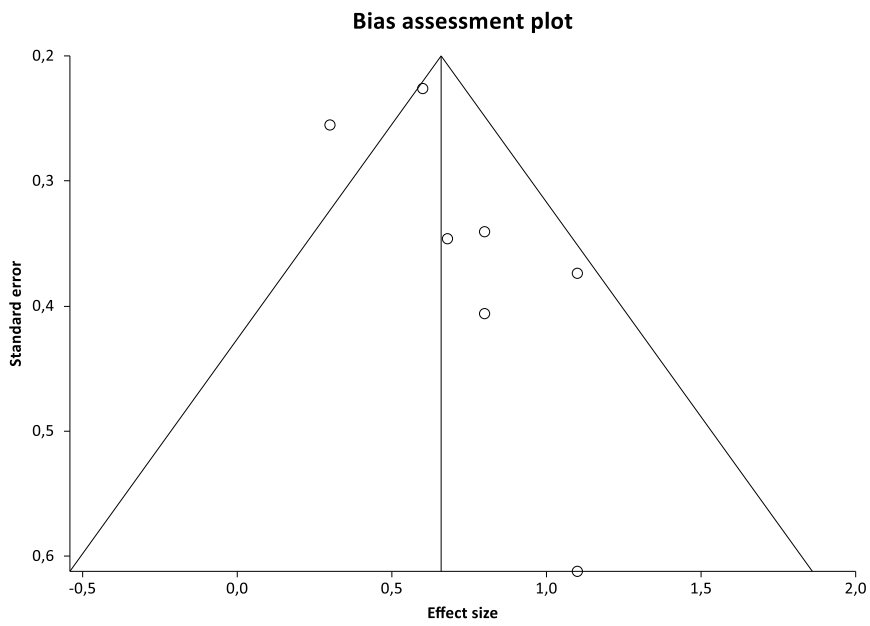
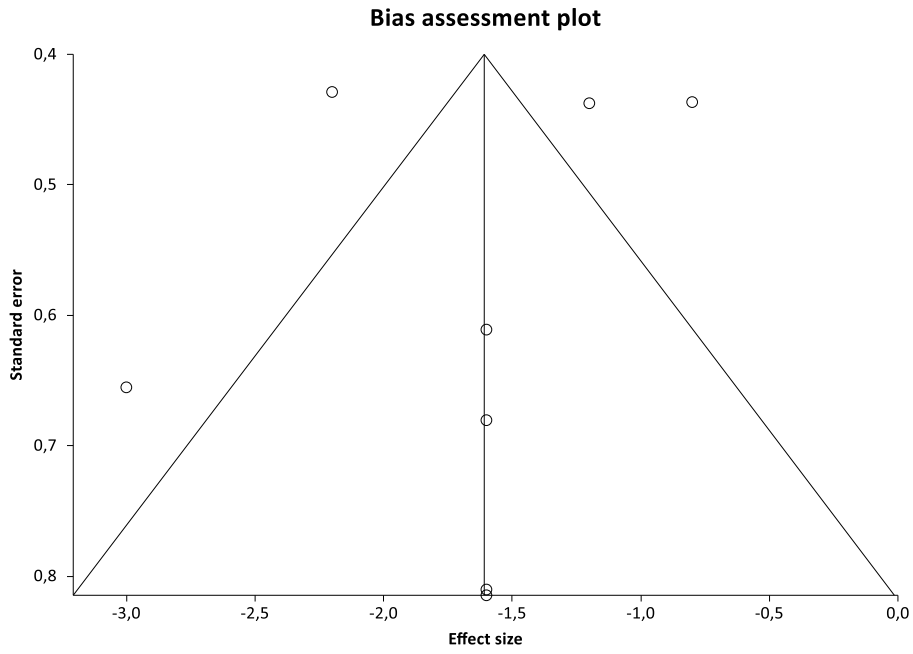


Abbildung 12: Rivastigmin: Funnel plot für ADAS-Cog (oben) und MMSE (unten)

4.5.4 Diskussion

In die metaanalytischen Auswertungen wurden sechs Studien integriert und ein gepoolter Gesamteffekt ermittelt. Die Studien erstreckten sich über einen Zeitraum von 24 bis 26 Wochen. Die täglich angewandten Dosierungen bewegten sich bei den hier eingeschlossenen Interventionsstudien zwischen 1 und 17,4 mg pro Tag. In die Analyse einbezogen wurden sowohl Patientengruppen, welche mit Rivastigmin in Kapselform therapiert wurden, als auch solche, bei denen eine transdermale Applikationsform zur Anwendung kam. Dabei verwendeten die Studien sowohl die ADAS-Cog-Skala als auch MMSE als relevanten Outcome-Parameter. Zu erwähnen bleibt an dieser Stelle, dass aufgrund des relativ kleinen Studienpools zu dieser Intervention im Falle von drei- beziehungsweise vierarmigen Studien jeweils mehrere Therapiegruppen von einer Studie integriert wurden und in der Metaanalyse separat dargestellt sind. Dabei überschneiden sich also lediglich die Outcome-Ergebnisse für die jeweiligen Kontrollgruppen. Im Einzelnen waren dies Winblad 2007, wo die kapsuläre und die transdermale Variante aufgetragen worden ist, sowie Feldmann 2007, wo beide Interventionsgruppen in die Metaanalyse gingen. Dieser verglich die zweimalige mit der dreimaligen Gabe von Rivastigmin-Kapseln pro Tag, wobei sich in der Metaanalyse zu ADAS-Cog die Gruppe mit der dreimaligen täglichen Verordnung der Rivastigmin-Medikation (TID) in Bezug auf die klinische Effektivität deutlich von der Gruppe der zweimaligen Einnahme abheben konnte, was auf eine Dosis-Wirkungskorrelation schließen lässt. Ebenso gehört dazu Nakamura 2011, bei dem beide Therapiegruppen zur transdermalen Medikation herangezogen wurden. Die Ergebnisse bezüglich der klinischen Effektivität unter Alltagsbedingungen waren alle positiv in Richtung Rivastigmin im Vergleich mit einem Placebo, sowohl in Bezug auf die kapsuläre als auch transdermale Darreichungsform. Aufgründdessen kann auch weiterhin zum klinischen Einsatz von Rivastigmin als Kapsel und Pflaster geraten werden.

Auch hier sind methodische Einschränkungen zu beachten, denn auch von den an dieser Stelle ausgewählten Studien stellen nicht alle ihre Vorgehensweise im Rahmen der Gruppenzuteilungs- und Verblindungsprozesse im Detail dar.

Für die Metaanalyse zur klinischen Effektivität der Intervention standen in den meisten Fällen Outcome-Ergebnisse aus den entsprechenden ITT-Analysen zur Verfügung.

Es zeigte sich eine Heterogenität in den Effekten bei der Metaanalyse zu ADAS-Cog. Beim I²-Test ergab sich ein Wert von 34,8%. Dennoch wurde das Fixed-Effects-Modell eingesetzt, da der ermittelte p-Wert des Q-Test von 0,151 größer als 5% war und die Null-Hypothese somit nicht signifikant abgelehnt wurde. Im Zuge der Metaanalyse zu

MMSE belief sich der I^2 -Test auf 0% und lieferte daher keinen Anlass zur Annahme des Vorliegens einer Heterogenität. Dennoch muss die Tatsache Beachtung finden, dass der Studienpool verhältnismäßig klein war, wodurch die Übertragbarkeit des Heterogenitätstests kritisch betrachtet werden sollte.

Die fehlenden Informationen zum Vorgehen im Rahmen der Randomisierung und Verblindung mussten mit Blick auf die Anzahl der zur Verfügung stehenden Interventionsstudien in Kauf genommen werden.

Ein Publication Bias lag bei keiner der beiden Metaanalysen vor. Die grafischen Darstellungen im Rahmen der Funnelplot-Analysen zeigten symmetrisch verteilte Punktwolken.

Zusammenfassend kann die Gabe von Rivastigmin zur medikamentösen Therapie bei leichter bis mittel-schwerer Alzheimer-Demenz auch in Zukunft, sowohl als kapsuläre als auch transdermale Applikationsform empfohlen werden.

4.6 Memantin

4.6.1 Resultate der Literaturrecherche

Abbildung 13 zeigt den Ablauf der Online–Literaturrecherche für Memantin im Einzelnen. Dabei ergab die Recherche über die Meta–Datenbank *Pubmed* 880 Studien mit möglicherweise relevanten Ergebnissen. Die Suche auf *Web of Science* sowie in Übersichtsarbeiten lieferte keine weiteren Treffer. Nach Durchsicht der Titel– beziehungsweise der Abstracts mussten 822 Studien als nicht–relevant deklariert oder — im Falle einer Dublierung — von der Übersichtsarbeit ausgeschlossen werden. Die Prüfung der Volltexte umfasste letzten Endes 48 Publikationen, von welchen 40 nach Abgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden mussten. Die Gründe für den Ausschluss sind im Einzelnen dem Anhang zu entnehmen.

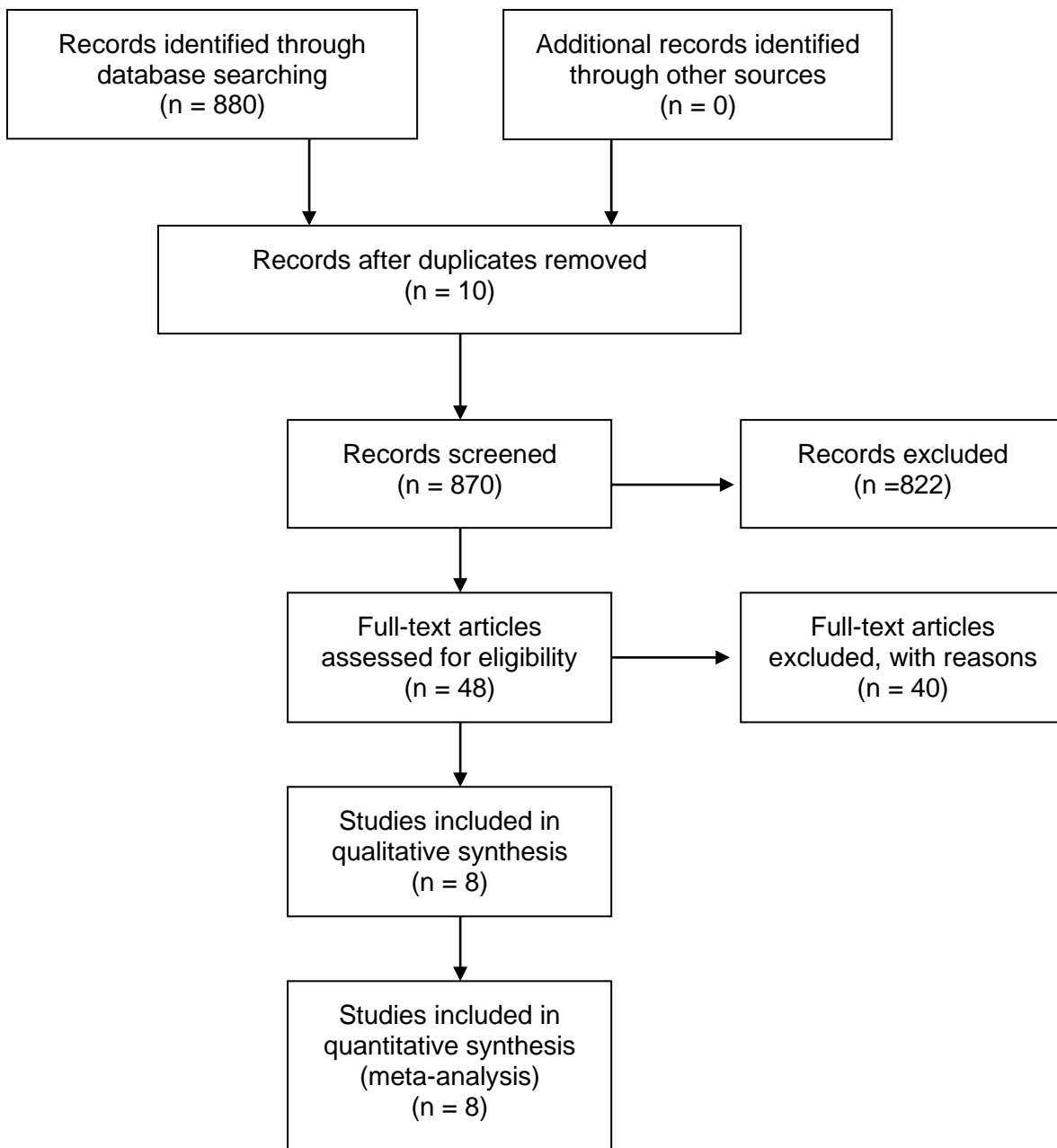


Abbildung 13 : Flow-Diagramm der Literaturrecherche für Memantin (Moher et. al., 2009)

4.6.2 Merkmale der eingeschlossenen Studien

Im Zuge der Literaturrecherche konnten acht Studien gesichtet werden, welche die vorgegebenen Einschlusskriterien erfüllten (Tabelle 8). Die Studienlaufzeit lag in den meisten Fällen bei 24 Wochen. Ausnahmen stellen Reisberg 2003 (28 Wochen) und Dysken 2014 (260 Wochen) dar.

In die Analyse eingeschlossen waren 3602 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 75,9 Jahren und einem Baseline-ADAS-Cog-Wert von 20,98 Punkten. Die maximale Tagesdosis war im Großteil der integrierten Studien 20 mg (Reisberg 2003; Tariot 2004; Van Dyck 2007; Bakchine 2008; Dysken 2014; Peskind 2006). Lediglich Porsteinsson 2008 (9,5 mg pro Tag) und Grossberg 2013 (28 mg pro Tag) wichen davon ab.

Die überwiegende Mehrheit der ausgewählten Studien untersuchte die Effekte von Memantin als Monotherapie und stellte diese einer Placebogruppe gegenüber. In der Studie von Porsteinsson 2008 wurde Memantin als Add-on zu einem Acetylcholinesterasehemmer verordnet.

Die Studien Porsteinsson 2008, Bakchine 2008, Dysken 2014 und Peskind 2006 bildeten die klinische Effektivität anhand der ADAS-Cog-Skala ab. Die Studien Reisberg 2003, Tariot 2004, Van Dyck 2007, Grossberg 2013, Porsteinsson 2008, Bakchine 2008 und Peskind 2006 verwendeten Cibic Plus um den Medikamenteneffekt darzustellen.

Dysken 2014 war die einzige eingeschlossene Studie, welche vierarmig angelegt war. Dabei wurden entweder Vitamin E, Memantin als Monotherapie, Memantin in Kombination mit Vitamin E oder ein Placebo verordnet.

4.6.3 Outcome-Ergebnisse

ADAS-Cog

Vier Publikationen verwendeten die ADAS-Cog-Skala, um den Medikamenteneffekt zu evaluieren. Die Studien von Dysken 2014 und Peskind 2006 verzeichneten eine Steigerung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten unter Memantin-Medikation im Vergleich zur Plazebo-Gruppe. Bei Porsteinsson 2008 kam es hingegen zu einer Verschlechterung des ADAS-Cog-Wertes im Vergleich zur Ausgangssituation. Bei allen Studien konnte eine Verschlechterung des ADAS-Cog-Wertes der Plazebogruppe beobachtet werden. Der Medikamenteneffekt zugunsten von Memantin bewegte sich zwischen -1,93 und -6,13.

Die gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) lag bei -1,27 (95% CI = -2,33 to -0,22). Es zeigten sich keine Anzeichen für eine Heterogenität in den Effekten ($I^2 = 0\%$; 95% CI = 0% to 67,9%).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	192	188	-0,6	-3,09	1,89	Porsteinsson 2008
2	268	135	-0,85	-2,95	1,25	Bakchine 2008
3	139	140	-1,65	-3,6	0,3	Dysken 2014
4	196	198	-1,73	-3,78	0,32	Peskind 2006

Cibic Plus

Sieben der gesichteten Studien ermittelten die klinische Effektivität mit Hilfe von Cibic Plus. Alle Studien berichten von einem positiven Effekt von Memantin in Bezug auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten im Vergleich zur Placebogruppe.

Die Unterschiede zwischen Memantin und Placebo lagen zwischen -0.04 und $-0,31$ zu Gunsten der Interventionsgruppe.

Die gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) lag bei $-0,23$ (95% CI = $-0,32$ to $-0,14$). Es zeigten sich keine Anzeichen für eine Heterogenität in den Effekten ($I^2 = 0\%$; 95% CI = 0% to $58,5\%$).

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	118	118	-0,3	-0,58	-0,02	Reisberg 2003
2	172	152	-0,26	-0,49	-0,03	Tariot 2004
3	134	127	-0,3	-0,56	-0,04	Van Dyck 2007
4	333	328	-0,3	-0,48	-0,12	Grossberg 2013
5	192	189	-0,04	-0,24	0,16	Porsteinsson 2008
6	145	65	-0,16	-0,49	0,17	Bakchine 2008
7	106	116	-0,31	-0,58	-0,04	Peskind 2006

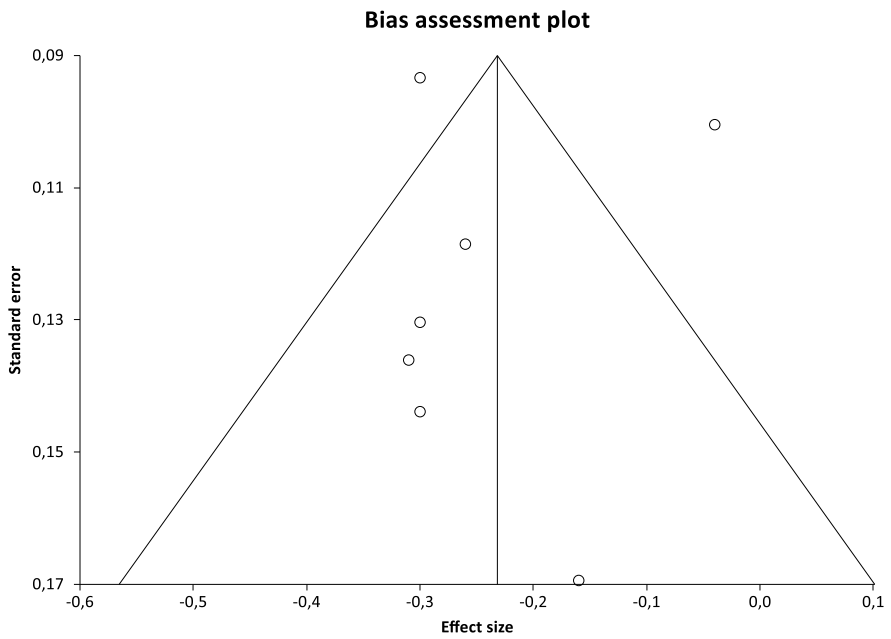
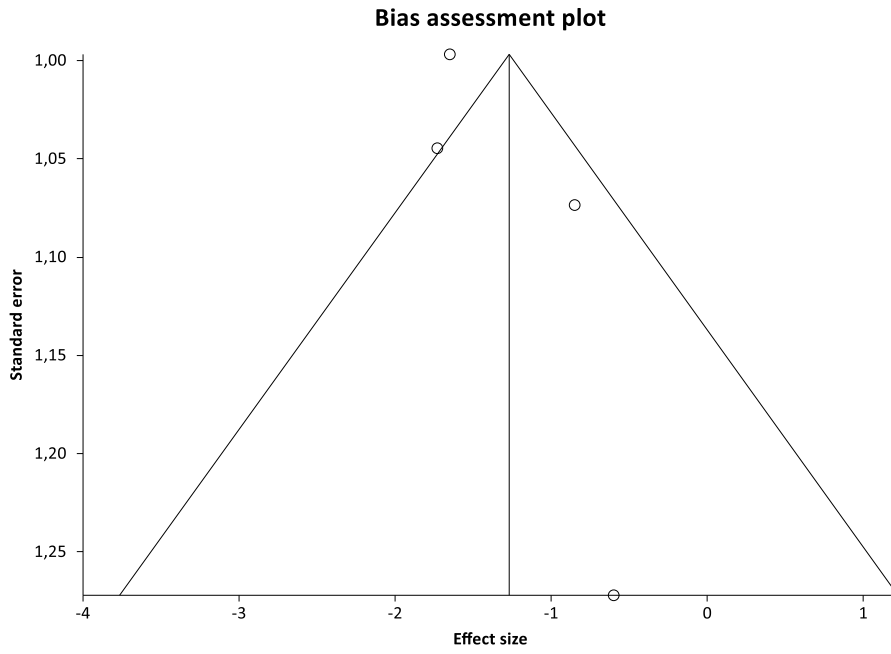


Abbildung 16: Memantin: Funnel Plot für ADAS-Cog (oben) und Cibic Plus (unten)

4.6.4 Diskussion

In die Metaanalysen zu Memantin gingen im Ganzen acht Studien ein. Dabei betrug die Studienlaufzeit im Mittel 24 Wochen. Ausnahmen bildeten dabei zum einen Reisberg 2003 mit 28 Wochen und zum anderen Dysken 2014, dessen Studie sich über einen Zeitraum von 260 Wochen erstreckte. Die täglich verordneten Dosierungen der Medikation bewegten sich studienübergreifend zwischen 9,5 mg (Porsteinsson 2008) und 28 mg (Grossberg 2013), wobei die meisten eine Tageshöchstdosis von 20 mg wählten. Zwecks Darstellung der klinischen Effektivität kamen sowohl die ADAS–Cog–Skala als auch Cibic Plus zum Einsatz. Bezüglich der Resultate zur Effektivität zeigten sich zum größten Teil signifikant positive Ergebnisse zu Gunsten von Memantin in Bezug auf eine kognitive Leistungssteigerung. Angewendet wurde dieses vornehmlich bei der Therapie der Alzheimer–Demenz des moderaten bis schweren Stadiums. Dabei wurde Memantin sowohl als alleinige Medikation als auch bei Patienten, welche bereits unter Therapie von Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin standen, verordnet.

Wie schon zuvor zur Sprache kam, so gelten auch für diese Metaanalysen einige Restriktionen, die bei der Interpretation der Ergebnisse Beachtung finden sollten, so etwa im Rahmen der Methodik der involvierten Studien. Verblindungsprozesse, Randomisierung und die anschließende Zuordnung zu den entsprechenden Therapiegruppen wurden an dieser Stelle ebenfalls nicht von allen Studien im Detail beleuchtet. Zudem bleibt zu erwähnen, dass aufgrund von fehlenden Daten aus den jeweiligen ITT–Analysen des Öfteren auf den Datenpool aus OC– und LOCF–Populationen zurück gegriffen werden musste.

Mit Blick auf die Vergleichbarkeit der dargestellten Interventionsstudien kann gesagt werden, dass der I^2 –Test bei beiden Metaanalysen, sowohl zu ADAS–Cog als auch zu Cibic Plus einen Wert von 0% annahm und somit nicht von einer Verzerrung des gepoolten klinischen Effekts durch eine Heterogenität der zusammengefassten Datenlage auszugehen ist. Gleichwohl muss auch hier in Bezug auf die Verlässlichkeit des I^2 –Tests auf den relativ begrenzten Studienpool hingewiesen werden. Mit Blick auf die Qualität der integrierten Studien wurde Sorge getragen, dass diese studienübergreifend annäherungsweise deckungsgleich war, um dementsprechend ein möglichst aussagekräftiges, gepooltes Gesamtergebnis zu erhalten.

Im Zuge der Funnelplot–Analysen ergaben sich p–Werte von 0,197 bei der Metaanalyse zu ADAS–Cog und 0,675 bei der Metaanalyse von Cibic Plus. Die ermittelten Daten sowie die grafischen Darstellungen lieferten keinen Verdacht auf einen Publication Bias. Die Verteilungen folgten in beiden Fällen einem symmetrischen Muster. Dennoch ist auch hier

mit Blick auf die Bedeutsamkeit dieser Analyse auf die relativ begrenzte Studienanzahl zu verweisen.

Einige der eingeschlossenen Studien imponierten mit relativ weiten Konfidenzintervallen, die in der Metaanalyse den Nullwert mit implizierten, wodurch ihre Ergebnisse einzeln betrachtet als statistisch nicht signifikant angesehen werden können. Dennoch wurden diese in die Analytik mit einbezogen, da an dieser Stelle nicht außer Acht gelassen werden darf, dass eine statistische Signifikanz nicht mit einer klinischen Relevanz gleichgesetzt werden darf. So kann etwa ein Ergebnis, statistisch betrachtet, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant besser sein, jedoch im klinischen Alltag, beispielsweise aufgrund einer zu geringen Dimension, kaum klinisch relevant sein. Jedoch ist hier ebenso das umgekehrte Gedankenspiel möglich. So kann etwa eine Interventionsstudie durchaus klinisch relevante Informationen enthalten, aber aufgrund einer reduzierten Patientenzahl in Bezug auf die Outcomeergebnisse in der Analyse einzeln betrachtet als nicht statistisch signifikant klassifiziert werden. Dies ist vor allem bei der Metaanalyse zu ADAS–Cog zu beobachten. Es fällt unweigerlich auf, dass alle vier integrierten Studien in Bezug auf ihre Ergebnisse zur klinischen Effektivität als nicht statistisch signifikant zu werten sind. Die dazu gepoolte WMD jedoch weist ein deutlich kleineres Konfidenzintervall auf und ist daher als statistisch signifikant einzuordnen. Durch die Integration der Einzelergebnisse ergibt sich ein deutlich vergrößerter Patientenpool, welcher zur Kalkulation eines reduzierten Konfidenzintervalls führt, das ohne Einbezug des Nullwertes auskommt. Somit verbessert sich die Evidenz entscheidend im Vergleich zu den einzelnen Studienergebnissen durch Integration mit Hilfe einer metaanalytischen Auswertung.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Verordnung von Memantin zur medikamentösen Therapie bei moderater bis schwerer Alzheimer–Demenz auch weiterhin empfohlen werden kann.

4.7 Nicht-medikamentöse Behandlungen

4.7.1 Resultate der Literaturrecherche

Abbildung 17 zeigt den Ablauf der Online- Literaturrecherche für nicht–medikamentöse Behandlungen im Einzelnen. Dabei ergab die Recherche über die Meta-Datenbank *Pubmed* 407 Studien mit möglicherweise relevanten Ergebnissen. Die Suche auf *Web of Science* sowie in Übersichtsarbeiten lieferte keine weiteren Treffer. Nach Durchsicht der Titelbeziehungweise der Abstracts mussten 381 Studien als nicht–relevant deklariert oder im Falle einer Dublierung von der Übersichtsarbeit ausgeschlossen werden. Die Prüfung der Volltexte umfasste letzten Endes 25 Publikationen, von welchen 16 nach Abgleich mit den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden mussten. Die Gründe für den Ausschluss sind im Einzelnen dem Anhang zu entnehmen.

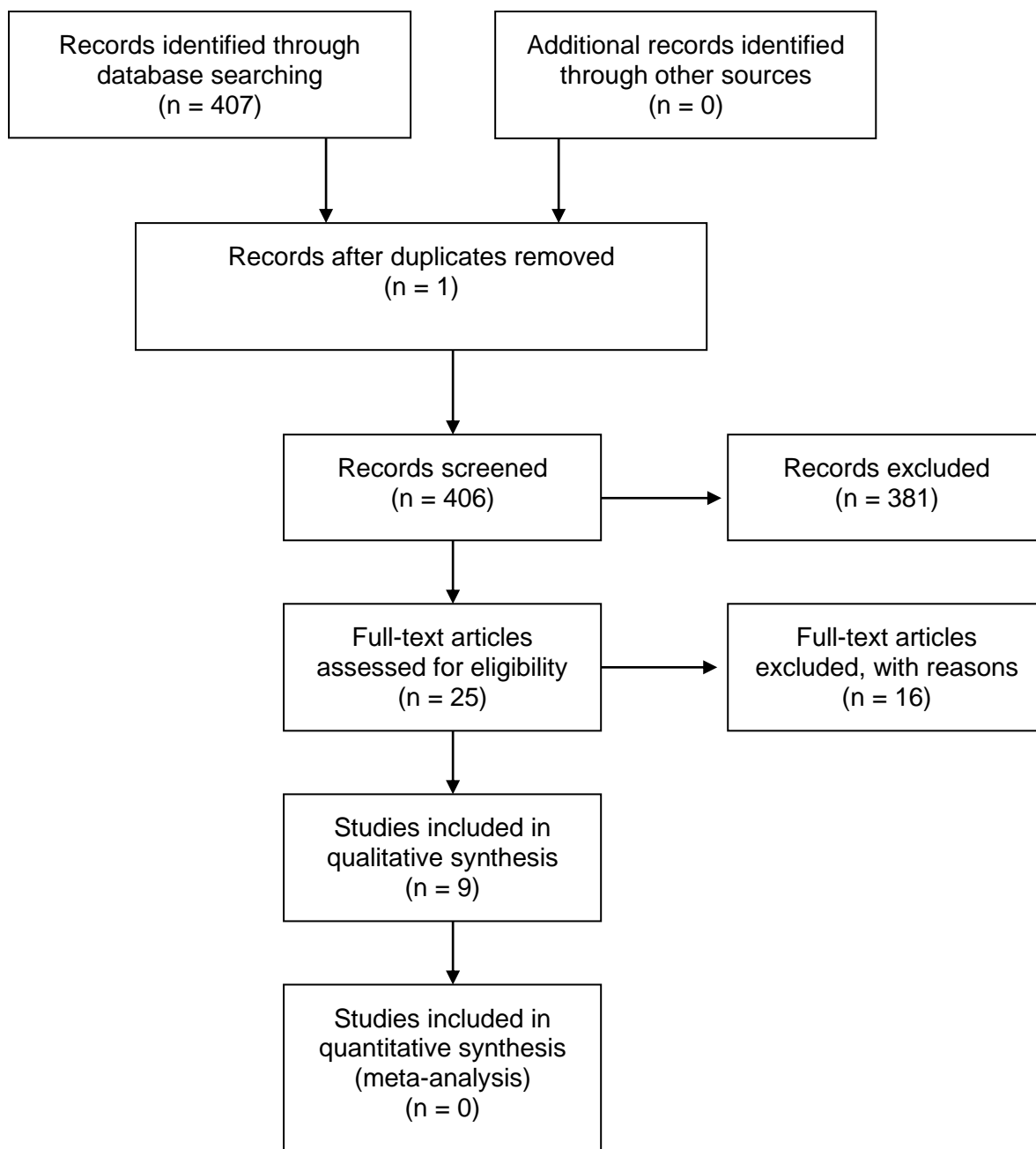


Abbildung 17 : Flow-Diagramm der Literaturrecherche für nicht-medikamentöse Behandlungen (Moher et. al., 2009)

4.7.2 Merkmale der eingeschlossenen Studien

Im Zuge der Literaturrecherche wurden im Ganzen neun Studien gefunden, auf die im Folgenden noch eingegangen wird. Dabei bleibt anzumerken, dass an dieser Stelle, aufgrund Ermangelung relevanter Publikationen, von den Einschlusskriterien abgewichen werden musste. Die Studien überstreckten sich über einen Zeitraum von vier bis 48 Wochen. Es waren insgesamt 1497 Patienten mit einem gemittelten Alter von 74 Jahren involviert. Weibliche Probanden machten hier einen Anteil von 49,2% aus. Da zu den hier untersuchten nicht-medikamentösen Interventionen die Studien immer nur gepaart auftraten (mit Ausnahme von Zhang et. al. 2015) wurde an dieser Stelle im Gegensatz zu den Kapiteln über medikamentöse Behandlungen auf eine anschließende Metaanalyse verzichtet.

Drei der untersuchten Studien stellten die Interventionsgruppe einer Placebogruppe gegenüber. Diese waren namentlich Scheltens et. al. 2010, Shah et. al. 2013 und Akhondzadeh et. al. 2003. Der Großteil der als Gegenstand der Betrachtung dienenden Studien stellte der nicht-medikamentösen Behandlung als Kontrollgruppe einer medikamentösen Intervention gegenüber.

Die Studien Scheltens 2010, Shah 2013, Zhang 2015, Freund-Levi 2006, Heo 2008, Lee 2008 sowie Akhondzadeh 2003 verwendeten die ADAS-Cog-Skala zwecks Darstellung der klinischen Effektivität. Die Studien Zhang 2015, Freund-Levi 2006, Li 2002 und Dong 2002 benutzten die MMSE-Score als relevanten Outcome-Parameter. Zudem verwendeten Zhang 2015, Li 2002 und Dong 2002 zusätzlich noch ADL als Effektmaß.

4.7.3 Outcome-Ergebnisse

Sieben der neun Studien stellten die Ergebnisse in Bezug auf die klinische Effektivität mit Hilfe der ADAS–Cog–Skala dar. Dabei konnte Scheltens 2010 keinen Effekt in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Ausgangssituation feststellen. Jedoch berichtet er über eine Verbesserung der verbalen Fähigkeiten nach zwölf Wochen in der Therapiegruppe. Bei der anderen Studie zu Souvenaid von Shah 2013 konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Plazebo festgestellt werden. Zhang 2015 (YHD) hingegen stellte einen deutlich positiven Effekt seiner Intervention im Vergleich mit der Kontrollgruppe fest, sowohl bei der ADAS–Cog–Skala als auch beim MMSE. Dabei konnte sich die Interventionsgruppe nach 24 Wochen um –3,85 Punkte im Gegensatz zur Ausgangssituation verbessern. Bei der Kontrollgruppe waren es hingegen nur –2,38 Punkte beim ADAS–Cog. Die Ergebnisse der Studien sind grundsätzlich nicht gleichgerichtet. So konnte auch Freund-Levi 2006 keinen nennenswerten Unterschied nach 24 Wochen zwischen Intervention und Plazebo finden, sowohl bei ADAS–Cog als auch bei MMSE. Im Gegensatz dazu konnte Akhondzadeh 2003 nach 16 Wochen Laufzeit einen signifikanten Unterschied seiner Interventionsgruppe im direkten Vergleich mit der Gabe eines Plazebos verzeichnen. Dahingegen vermochten Heo 2008 und Lee 2008 keine signifikanten Verbesserungen der kognitiven Leistungen festzustellen. Die Ergebnisse von Li 2002 und Dong 2002 weisen in die gleiche Richtung. Auch hier ergab sich kein signifikant positiver Effekt der nicht–medikamentösen Behandlung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf dem MMSE sowie ADL.

Aufgrund der zu geringen Datenlage wird hier an dieser Stelle auf eine Metaanalyse verzichtet.

4.7.4 Diskussion

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten neun Studien gesichtet werden, welche die klinische Effektivität diverser nicht–medikamentöser Interventionen untersuchten. Wie bereits erwähnt wurde keine quantitative Analytik im Sinne einer Metaanalyse durchgeführt. Die Studien dauerten zwischen acht und 48 Wochen. Zudem waren die täglich angewandten Dosierungen von Studie zu Studie sehr variabel. Die Darstellungen im Rahmen der Outcome–Parameter waren ebenfalls heterogen.

Dabei wurde bei einigen Studien die nicht–medikamentöse Intervention mit einem Plazebo verglichen, wohingegen andere als Kontrollregime eine medikamentöse Variante wählten.

Souvenaid

Scheltens 2010 und Shah 2013 untersuchten Souvenaid in Hinblick auf eine Steigerung der kognitiven Leistungen im Vergleich zu einem Plazebo. Das Nahrungsergänzungsmittel wurde von den untersuchten Patientenpopulationen gut vertragen und führte zu keinen ausgeprägten Nebenwirkungen, auch nicht in Kombination mit einer medikamentösen Option. Genauere Daten zur Methodik im Sinne der Randomisierung lieferte dabei nur Shah 2013. Die Daten lagen in Form von ITT–Analysen vor. Beide konnten jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe feststellen, sodass die Verordnung in Hinblick auf das Erreichen einer kognitiven Leistungssteigerung zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen werden kann; wobei noch zu erwähnen bleibt, dass die hier betrachteten Studien sich über einen Zeitraum von lediglich zwölf beziehungsweise 24 Wochen erstreckten und so nur einen geringen Zeitraum abzeichneten. Daher sollten diesbezüglich Studien mit längeren Laufzeiten durchgeführt werden, um etwaige positive Effekte sicher evaluieren zu können.

YHD

Die chinesische Kräuterformel *Yishen Huazhuo decoction* fand Anwendung bei der Studie von Zhang 2015. Dieser stellte der nicht–medikamentösen Variante zwecks Beurteilung der klinischen Effektivität bei leichter Alzheimer–Demenz als Kontroll–Intervention Donepezil in einer Dosierung von 5 mg gegenüber. Dabei waren die Ergebnisse aus einer ITT–Analyse dargestellt. Zhang 2015 stellte dabei einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur medikamentösen Therapie–Gruppe fest. Dies spricht prinzipiell für den Einsatz dieser

alternativen Intervention, jedoch gelten auch hier einige Vorbehalte. So waren etwa im Rahmen der aufgeführten Methodik Gruppeneinteilungen, Verblindungs- sowie Randomisierungsprozesse nicht schlüssig dargestellt. Zudem war die Dosis von Donepezil mit lediglich 5 mg verhältnismäßig gering im Gegensatz zu anderen randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien, welche die Effektivität von Donepezil mit Tageshöchstdosen von beispielsweise 10 beziehungsweise 23 mg untersuchten. Desweiteren litten alle hier betrachteten Patientenpopulationen unter leichter Alzheimer-Demenz. Daher lag hier von vorn herein ein geringeres Symptomspektrum zugrunde im Vergleich mit anderen Fall-Kontroll-Studien, bei denen beispielsweise Populationen in moderaten bis schweren Krankheitsstadien untersucht wurden. Außerdem war dies die einzige Studie zu YHD, die überhaupt vorlag, was grundsätzlich nicht als ausreichende Basis zu erachten ist, um eine generelle Empfehlung für den Einsatz dieser Therapieoption auszusprechen. Hier wird weitere Evidenz benötigt, um die positiven Effekte von YHD bei der Therapie der Alzheimer-Demenz gesichert nachweisen zu können.

Omega 3-Fettsäuren

Die Studie von Freund-Levi et. al. 2006 explorierte die positiven Effekte in Bezug auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit leichter bis mittel-schwerer Alzheimer-Demenz. Die Ergebnisse zu den Outcome-Parametern lagen in Form einer ITT-Analyse vor. Dabei konnte Freund-Levi keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe eruieren. Ein positiver Effekt wurde lediglich bei einer Subgruppe von 32 Probanden, welche allerdings nur an sehr leichter Alzheimer-Demenz litten, festgestellt. Aus diesem Grunde kann auf Basis der vorhandenen Daten nicht zu einer Verordnung von Omega 3-Fettsäurepräparaten bei der Therapie der Alzheimer-Demenz geraten werden. Zu beachten bleibt, dass auch hier nur eine Publikation als Gegenstand der Betrachtung diente.

Ginseng

Die von Heo 2008 und Lee 2008 durchgeführten randomisiert-kontrollierten Studien untersuchten die Wirksamkeit von Ginseng als Add-on-Therapie mit einer medikamentösen Variante bei der Therapie der Alzheimer-Demenz. Verglichen wurde die Therapiegruppe mit einer alleinigen medikamentösen Intervention. Dabei beobachtete Heo 2008 eine signifikante

Verbesserung der kognitiven Leistungen auf der MMSE–Skala bei einer Dosierung von 9 g/d rotem Ginseng im Gegensatz zur medikamentösen Monotherapie, wohingegen die Gruppe mit der niedrigeren Dosis des Adjuvans (4,5 g/d) keine vergleichbaren Effekte erzielen konnte. Die Studie von Lee 2008 hingegen konnte einen statistisch signifikant positiven Effekt der niedrigeren Dosierung (4,5 g/d) von weißem Ginseng im Vergleich zur konventionellen medikamentösen Therapie feststellen. Grundsätzlich spricht die hier dargestellte Evidenz für eine ausgeprägtere kognitive Leistungssteigerung des adjuvanten Medikationsregimes im Gegensatz zu einer ausschließlichen Behandlung mit einer medikamentösen Intervention, wobei auch hier einige Limitationen zu beachten sind. Zu den präsentierten Daten, beispielsweise ob diese aus einer ITT–, OC– oder LOCF–Population stammten, machten die Autoren keinerlei Angaben. Auch fehlten genaue Angaben im Rahmen der Methodik, im Sinne von Verblindung, Randomisierung und Gruppenteilung der Probanden, was die Verlässlichkeit der Ergebnisse in Frage stellt und wodurch die Aussagekraft dieser RCTs stark eingeschränkt wird. Daher sollten zukünftig Studien zu dieser Therapieoption durchgeführt werden, welche analog zu den meisten rein medikamentösen Interventionsstudien die Effektivität von Ginseng ausschließlich im Vergleich mit der Gabe eines Placebos untersuchen. Desweiteren kann aufgrund der vorliegenden Evidenz keine Aussage über eine optimale Tagesdosierung gemacht werden. So setzte Heo 2008 zum Beispiel zwei Dosen von rotem Ginseng in einer Spannbreite von 4,5 g/d und 9 g/d ein, stellte jedoch deren Unterschiede in Hinblick auf das Wirkungsprofil nicht gesondert dar. Daher sollten in Zukunft mehr Dosisfindungsstudien durchgeführt werden.

Als positives Argument für eine Kombinationstherapie mit Ginseng kann das reduzierte Nebenwirkungsprofil angesehen werden. Beide hier betrachteten RCTs zeigten geringere Nebenwirkungen in den Ginseng–Gruppen als in den medikamentösen Populationen. Die Nebenwirkungen waren Fieber, Schwindel sowie Übelkeit; wobei an dieser Stelle anzumerken bleibt, dass die beiden hier betrachteten RCTs eine relativ kurze Laufzeit hatten, was die Aussagekraft zu dieser Thematik einschränkt. Aus diesem Grunde werden ebenfalls Studien mit längeren Laufzeiten benötigt um dies zu bestätigen.

Konkludierend kann gesagt werden, dass anhand der vorliegenden Evidenz die Effektivität von Ginseng bei der Therapie der Alzheimer–Demenz nicht abschließend nachgewiesen werden kann. Weitere Forschung auf diesem Gebiet wird benötigt.

Akupunktur

Li 2002 und Dong 2002 setzten Elektro–Akupunktur bei der Behandlung der Alzheimer–Demenz ein. Als Kontrollgruppe diente eine konventionelle medikamentöse Intervention. Beide konnten keine signifikanten kognitiven Leistungssteigerungen im Vergleich mit der medikamentösen Therapie feststellen, sowohl als eigenständige Therapieoption als auch als Add–on zu einer medikamentösen Variante. Die methodische Qualität ist auch bei den hier vorliegenden Studien schwach. In keinem der zwei RCTs wurden genauere Angaben zur Randomisierung oder Verblindung von Patient oder Gutachter gemacht. Das Gleiche trifft für die Behandlungszuordnung zu. Derartige verfahrenstechnische Einbußen können die Verlässlichkeit der erhobenen Datenlage herabsetzen. Alle RCTs hatten zudem geringe Patientenzahlen. Grundsätzlich sind derartig konzipierte Studien sehr anfällig für Verzerrungen und können so oft nicht die spezifischen Effekte der Akupunktur als therapeutische Intervention für die Symptome der Alzheimer–Demenz verlässlich abbilden. Gleichwohl ist die Anzahl der hier als Gegenstand der Betrachtung dienenden Publikationen zu gering, um zu einer verlässlichen Schlussfolgerung zu gelangen.

Zukünftige randomisiert–kontrollierte Studien zu dieser Thematik sollten bei ihren Versuchsreihen den anerkannten Standards der Methodik folgen. Zudem sollten die Stichprobenanzahlen ausreichend groß sein, um so die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Desweiteren sollten alle Aspekte der Methodik im Detail beschrieben werden, um dadurch eine valide Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die suboptimale methodische Qualität schränkt hier die Verlässlichkeit der Primärdaten in erheblichem Maße ein. Ferner ist die Anzahl von Teilnehmern zu nennen, welche die Studie vor Ablauf verlassen, sowie die jeweiligen Gründe dafür. Adäquate Verblindung von Patienten und Gutachtern und verdeckte Gruppenzuteilungsprinzipien sind unabdingbar, um das Risiko von verfahrenstechnischen Verzerrungen zu minimieren.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz kann eine Effektivität der Elektro–Akupunktur bei der Behandlung der Alzheimer–Demenz nicht bestätigt werden, wobei auch an dieser Stelle anzumerken bleibt, dass die Studienanzahl, und somit die als Gegenstand der Betrachtung dienenden Stichprobengrößen, verhältnismäßig klein waren.

Salbei

Akhondzadeh 2003 führte eine doppel–verblindete, randomisiert–kontrollierte Studie durch und untersuchte die klinischen Effekte von *Salvia officinalis* im Vergleich mit einem Plazebo. Die Resultate der Outcome–Parameter wurden im Rahmen einer ITT–Analyse präsentiert.

Dabei konnten nach 16 Wochen signifikant positive kognitive Verbesserungen auf der ADAS–Cog Skala gemessen werden. Daher könnte prinzipiell mit Blick auf die vorliegende Datenlage für den Einsatz dieser alternativen Therapieoption plädiert werden. Jedoch bleibt anzumerken, dass auch hier lediglich eine Studie zu dieser nicht–medikamentösen Intervention vorlag, was grundsätzlich nicht als ausreichende Basis dienen kann, um eine generelle Verordnungs–Empfehlung auszusprechen. Zudem war die Studienlaufzeit mit insgesamt 16 Wochen verhältnismäßig kurz angesetzt. Weitere Restriktionen sind im Rahmen der Methodik zu beachten: So wurden etwa Verblindungs–, Randomisierungs– und Gruppenzuteilungsprinzipien nicht im Detail beleuchtet. Darüber hinaus war die hier untersuchte Patientenpopulation mit 39 randomisierten Probanden relativ klein angelegt, was die Aussagekraft und klinische Übertragbarkeit der ermittelten Evidenz schwächt. Daher werden auch an dieser Stelle mehr randomisiert–kontrollierte klinische Studien mit hinreichender Transparenz in Hinblick auf die methodische Vorgehensweise sowie größeren Fallzahlen benötigt, um verlässliche Resultate in Bezug auf die klinische Effektivität unter Alltagsbedingungen zu erhalten.

Zusammenfassend kann angemerkt werden, dass die vorliegende Evidenz zu nicht–medikamentösen Interventionen in Hinblick auf eine Steigerung der kognitiven Leistungen der untersuchten Probanden von Studie zu Studie variierte und relativ heterogen ausfällt. Zhang 2015 berichtete von signifikant positiven Effekten seiner Anwendung, wohingegen Scheltens 2010 und Shah 2013 kein nennenswertes Wirkungsprofil feststellen konnten.

Wie bereits erwähnt, wurde in diesem Kapitel wegen des geringen Studienpools von einer anschließenden Metaanalyse abgesehen. Grundsätzlich ist die hier vorgestellte Evidenz aufgrund des verhältnismäßig überschaubaren Studienangebots nicht ausreichend, um zu einer sicheren und schlüssigen Aussage in Bezug auf die Verordnung einer nicht–medikamentösen Intervention zu gelangen. Hier werden zukünftig mehr Effektivitätsstudien mit randomisiert–kontrolliertem Studiendesign, verlässlicher methodischer Abwicklung und größeren Fallzahlen benötigt.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieses systematischen Reviews wurde die klinische Effektivität von medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen für die Behandlung der Alzheimer-Demenz im Vergleich zu einem Placebo unter Betrachtung der kognitiven Leistungssteigerung evaluiert.

Hinsichtlich des Aufbaus und der Strukturierung dieser Übersichtsarbeit fanden die Vorgaben der *Cochrane Collaboration* Anwendung. Die Online-Literaturrecherche wurde via *Pubmed* und *Web of Science* wiederholt ordnet und lieferte letzten Endes 49 Studien, welche die klinische Effektivität darstellten, von denen wiederum 39 Studien Einzug in die Metaanalysen erhielten. Die ausgewählten Studien hatten alle ein randomisiert, kontrolliertes und doppel-verblindetes Studiendesign zur Grundlage und analysierten die Therapieeffekte von Donepezil, Galantamin, Rivastigmin oder Memantin im Vergleich mit einem Placebo. Die ausgewählten Studien zu nicht-medikamentösen Interventionen explorierten die klinische Wirksamkeit zum Teil im Vergleich mit einem Placebo sowie auch im direkten Vergleich mit einer medikamentösen Variante. Zentrale Parameter bei der Auswahl der klinischen Studien waren zum einen eine Stichprobenanzahl von ≥ 100 volljährigen, randomisierten Probanden sowie zum anderen eine Studienlaufzeit von ≥ 12 Wochen. Traf eines oder trafen beide dieser Kriterien nicht zu, so wurden die entsprechenden Studien von der Übersichtsarbeit ausgeschlossen. Desweiteren wurden Publikationen, welche andere neurodegenerative Erkrankungen untersuchten ebenso wie Open-Label und gepoolte Analysen im Vorfeld ausgenommen. Im Ganzen wurde eine Zahl von 171 Studien ausgeschlossen.

Die betrachteten Outcome-Parameter hinsichtlich der klinischen Effektivität waren die Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, Clinician's Interview-based Impression of Change with caregiver input und Mini-Mental State Examination.

Die Metaanalysen wurden mit Hilfe der Software *Statsdirect 3* durchgeführt. Dabei wurde auf das Effect-Size-Modell zurückgegriffen und der gepoolte Medikamenteneffekt anhand der gewichteten Mittelwertdifferenz zwischen Interventions- und Placebogruppe präsentiert. Konkludierend spricht die vorliegende Datenlage für eine signifikante, kognitive Leistungssteigerung unter Medikation mit Donepezil, Galantamin, Rivastigmin oder Memantin im Vergleich mit einem Placebo. Anzeichen für eine durch den Reviewer verursachte Ergebnisverzerrung im Sinne eines Publication Bias konnten lediglich bei der ersten Metaanalyse von Donepezil zu den Werten von Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale verzeichnet werden, wobei an dieser Stelle auf die Erläuterungen im entsprechenden Kapitel dieser Arbeit (siehe S. 40) verwiesen wird. Bei allen übrigen Metaanalysen lag kein Hinweis für Publication Bias vor, sodass davon

ausgegangen werden kann, dass der therapeutische Effekt der untersuchten Interventionen weder über- noch unterbewertet worden ist.

Bei den integrierten Studien zu nicht-medikamentösen Behandlungen zeigte sich hinsichtlich einer Steigerung des kognitiven Leistungsspektrums der betrachteten Populationen kein einheitliches Bild. Fünf der neun hier beleuchteten Studien konnten keinen signifikant positiven Effekt der jeweiligen Intervention verglichen mit einem Placebo oder einer medikamentösen Option nachweisen. Dies waren im Einzelnen Studien zu Souvenaid, Omega-3-Fettsäurepräparaten und Akupunktur. Die übrigen vier Fall-Kontroll-Studien berichteten im Gegensatz dazu von signifikanten Verbesserungen auf der Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale-Skala und dem Mini-Mental State Examination-Score der jeweiligen Therapiegruppen. Zu dieser Gruppe gehörten die ausgewählten Studien zur Anwendung von Ginseng sowie solche zu Yishen Huazhuo Decotion und *Salvia officinalis*. Daher kann an dieser Stelle in Bezug auf die klinische Effektivität der nicht-medikamentösen Behandlungen von einem heterogenen Ergebnis gesprochen werden. Bei der Interpretation der Datenlage zu dieser Thematik muss zusätzlich Beachtung finden, dass sich die Rahmenbedingungen der einzelnen hier betrachteten Studien zum Teil von denjenigen medikamentöser Effektivitätsstudien unterschieden. So hatten beispielsweise einige Studien eine Laufzeit von lediglich 8 statt der im Zuge der Ein- bzw. Ausschlusskriterien geforderten 12 Wochen, oder einen Patientenpool von < 100 Probanden, oder beides. Durch diese Umstände wird die Verlässlichkeit der Ergebnisse naturgemäß herabgesetzt.

Zusammenfassend kann anhand der vorliegenden Evidenz, der medikamentösen Alzheimer-Therapie in Form der Acetylcholin-Esterase-Inhibitoren Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowie des N-Methyl-d-Aspartat-Rezeptor-Antagonists Memantin eine klinische Effektivität attribuiert werden.

Bei der nicht-medikamentösen Alzheimer-Therapie ist die Studienlage, welche hier als Gegenstand der Betrachtung diente, nicht ausreichend um ein klares Pro oder Contra aussprechen zu können. Dennoch zeigen sich bei einigen Interventionen, so etwa bei Salbei, Ginseng oder Yishen Huazhuo Decotion durchaus positive Tendenzen in Richtung einer kognitiven Leistungssteigerung der behandelten Patientenpopulationen. An dieser Stelle werden mehr Studien mit randomisiert-kontrolliertem Studiendesign, adäquater Verblindung und hinreichenden Fallzahlen benötigt, um eine verlässliche Aussage hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit solcher Behandlungen bei der Therapie des Morbus Alzheimer treffen zu können.

Abschließend bleibt anzumerken, dass aufgrund der Absenz eines kausalen Therapieregimes ein besonderes Augenmerk auf die Diagnostik gelegt werden sollte.

Dafür spricht auch, dass vornehmlich in den frühen Stadien der Erkrankung mit den zurzeit zugelassenen symptomatischen Präparaten die größten klinischen Effekte in Hinblick auf eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten der betroffenen Patienten erzielt werden können. Erfolgt die Klassifizierung des neuro-degenerativen Leidens im Rahmen der Diagnostik frühzeitig, könnte somit eine bestmögliche Therapie der Patienten erfolgen und ebenso die Belastung für Pflegepersonal und pflegende Angehörige reduziert werden.

6. Literaturverzeichnis

Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M. Salvia officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther. 2003 Feb;28(1):53-9. PMID: 12605619

Andersen F, Viitanen M, Halvorsen DS, Straume B, Wilsgaard T, Engstad TA. The effect of stimulation therapy and donepezil on cognitive function in Alzheimer's disease. A community based RCT with a two-by-two factorial design. BMC Neurol. 2012 Jul 19;12:59. doi: 10.1186/1471-2377-12-59. PMID: 22813231 PMCID: PMC3481364

Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis. 2008 Feb;13(1):97-107. PMID: 18334761

Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, Sun Y, Perdomo CA, Richardson S. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. Neurology. 2007 Jul 31;69(5):459-69. PMID: 17664405

Brody H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;20(2-3):120-32. Epub 2005 Jun 30. PMID: 15990426

Bullock R, Erkinjuntti T, Lilienfeld S; GAL-INT-6 Study Group. Management of patients with Alzheimer's disease plus cerebrovascular disease: 12-month treatment with galantamine. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004;17(1-2):29-34. Epub 2003 Oct 13. PMID: 14560062

Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, Rogers SL, Friedhoff LT. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999 May-Jun;10(3):237-44. PMID: 10325453

Corey-Bloom JR, Anand JV, Veach J, et al. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients

with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol.* 1998;1:55–65.

Cummings J, Emre M, Aarsland D, Tekin S, Dronamraju N, Lane R. Effects of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with and without hallucinations. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(1):301-11. doi: 10.3233/JAD-2010-1362. PMID: 20164585

Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, 06/2018

Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Die medikamentöse Behandlung von Demenzerkrankungen, 01/2017

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde. S3-Leitlinie „Demenzen“, 01/2016

Dysken MW, Guarino PD, Vertrees JE, Asthana S, Sano M, Llorente M, Pallaki M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Carney S, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Vatassery G.

Vitamin E and memantine in Alzheimer's disease: clinical trial methods and baseline data. *Alzheimers Dement.* 2014 Jan;10(1):36-44. doi: 10.1016/j.jalz.2013.01.014. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23583234; PMCID: PMC4128187

Egert S, Wagenpfeil S, Förstl H. [Cholinesterase inhibitors and Alzheimer's disease: meta-analysis of the verification of effectiveness, origin and bias of results in published studies]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2007 Jun 1;132(22):1207-13. PMID:17520505

Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Apr 13;359(9314):1283-90. PMID:11965273

Feldman HH, Lane R; Study 304 Group. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Oct;78(10):1056-63. Epub 2007 Mar 12. PMID: 17353259

Förstl, H. „Demenzen in Theorie und Praxis“
Springer Verlag, 2011

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J.

Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial.

Arch Neurol. 2006 Oct;63(10):1402-8. PMID:17030655

Frölich L, Ashwood T, Nilsson J, Eckerwall G; Sirocco Investigators. Effects of AZD3480 on cognition in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase IIb dose-finding study. J Alzheimers Dis. 2011;24(2):363-74. doi: 10.3233/JAD-2011-101554. PMID: 21258153

Gault LM, Lenz RA, Ritchie CW, Meier A, Othman AA, Tang Q, Berry S, Pritchett Y, Robieson WZ. ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's dementia: randomized double-blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension. Alzheimers Res Ther. 2016 Oct 18;8(1):44. PMID: 27756421

Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P; Donepezil MSAD Study Investigators' Group.
Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. Curr Med Res Opin. 2002;18(6):347-54. PMID: 12442882

Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutiérrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L, Jia XD, Pejović V, Miller ML, Perhach JL, Graham SM. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. CNS Drugs. 2013 Jun;27(6):469-78. doi: 10.1007/s40263-013-0077-7. PMID: 23733403

Haig GM, Pritchett Y, Meier A, Othman AA, Hall C, Gault LM, Lenz RA A randomized study of H3 antagonist ABT-288 in mild-to-moderate Alzheimer's dementia.
J Alzheimers Dis. 2014;42(3):959-71. doi: 10.3233/JAD-140291.
PMID: 25024314

Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's

disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Nov-Dec;11(6):299-313. PMID: 11044775

Khan K, Kunz R, Kleijnen J, Antes G „Systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen“, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004

Knippschild S, Baulig C, Krummenauer F „Heterogenität in Meta-Analysen – Kein Vergleich von Äpfel und Birnen erlaubt ...“
Deutscher Ärzte-Verlag, 2015

Lee MS, Shin BC, Ernst E Acupuncture for Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2009 Jun;63(6):874-9. PMID: 19490197

Lee MS, Yang EJ, Kim JI, Ernst E. Ginseng for cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(2):339-44. doi: 10.3233/JAD-2009-1149. PMID: 19584437

Lüllmann, H. „Pharmakologie und Toxikologie“ 17. Auflage
Thieme Verlag, 2010

Maher-Edwards G, Zvartau-Hind M, Hunter AJ, Gold M, Hopton G, Jacobs G, Davy M, Williams P. Double-blind, controlled phase II study of a 5-HT₆ receptor antagonist, SB-742457, in Alzheimer's disease.
Curr Alzheimer Res. 2010 Aug;7(5):374-85. PMID: 20043816

Maher-Edwards G, Dixon R, Hunter J, Gold M, Hopton G, Jacobs G, Hunter J, Williams P. SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 May;26(5):536-44. doi: 10.1002/gps.2562. Epub 2010 Sep 24. PMID: 20872778

Mehnert, LFDO, „Systematische Übersicht zur Effektivität von medikamentösen Behandlungen bei der Alzheimer-Demenz“, 2015

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. , Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 339 (2009)

Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease.

Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011 Jan;1(1):163-79. doi: 10.1159/000328929. Epub 2011 Jun 24. PMID: 22163242

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2006 Aug;14(8):704-15. PMID: 16861375

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group.

Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment.

N Engl J Med. 2005 Jun 9;352(23):2379-88. Epub 2005 Apr 13. PMID: 15829527

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res. 2008 Feb;5(1):83-9. PMID: 18288936

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. Neurology. 2000 Jun 27;54(12):2261-8. PMID: 10881250

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. PMID: 12672860

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. Arch Neurol. 2006 Jan;63(1):49-54. PMID: 16401736

Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Nov;71(5):589-95. PMID: 11606667; PMCID: PMC1737604

Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M; Video-Imaging Synthesis of Treating Alzheimer's Disease (VISTA) Investigators. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2006 Apr 11;174(8):1099-105. Epub 2006 Mar 22. PMID:16554498; PMCID: PMC1421447

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT.
A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):136-45. PMID: 9443470

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med*. 1998 May 11;158(9):1021-31. PMID: 9588436

Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, Stähelin HB, Hartman R, Gharabawi M. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999 Mar 6;318(7184):633-8. PMID: 10066203; PMCID: PMC27767

Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010 Jan;6(1):1-10.e1. doi: 10.1016/j.jalz.2009.10.003. PMID: 20129316

Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S; Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2004 Dec;61(12):1852-6 PMID: 15596605

Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, Swinkels SH, Sadowsky CH, Bongers A, Rappaport SA, Quinn JF, Wieggers RL, Scheltens P, Bennett DA. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Nov 26;5(6):59. doi: 10.1186/alzrt224. eCollection 2013. PMID: 24280255 PMCID: PMC3978853

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2269-76. PMID: 10881251

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24. PMID: 14734594

van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E; Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Apr-Jun;21(2):136-43. PMID: 17545739

Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Sep;16(9):852-7. PMID: 11571763

Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jørgensen E. Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1092-1099 PMID: 25297016

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1445-9. PMID: 11110737; PMCID: PMC27547

Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S14-22. PMID: 17646619

7. Anhang

7.1 Anhang A: Suchtermini

7.2 Anhang B: Liste eingeschlossener Studien

7.3 Anhang C: Liste ausgeschlossener Studien

7.4 Anhang D: Resultate der eingeschlossenen Studien

7.5 Anhang E: Sensitivitätsanalysen zu Donepezil und
Rivastigmin

7.1 Anhang A: verwendete Suchtermini in Pubmed, 11/2016, 04 /2018 und 05/2019

("donepezil"[MeSH Terms] OR "donepezil"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields])

("galantamine"[MeSH Terms] OR "galantamine"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields])

("rivastigmine"[MeSH Terms] OR "rivastigmine"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields])

("memantine"[MeSH Terms] OR "memantine"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields])

("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR ("medication"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "medication therapy"[All Fields]) AND ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields]) AND effectiveness[All Fields]

7.2 Anhang B: Liste eingeschlossener Studien

Tabelle 1: Integrierte Studien zu Donepezil

Referenz	Stichprobe	N	Frauena nteil (%)	Alter smitt elØ	Therapiegruppen	Dauer (Woch en)	Outcome- Parameter	
Rogers 1998 (a)	USA	455	62	74	1. Donepezil 5mg: n= 152 2. Donepezil 10mg: n= 150 3. Plazebo:n= 153	24	ADAS- Cog	Cibic Plus
Rogers 1998 (b)	USA	468	64	74	1. Donepezil 5mg : n= 163 2. Donepezil 10mg : n= 155 3. Plazebo: n= 150	12	ADAS- Cog	Cibic Plus
Burns 1999	UK	818	57	71	1. Donepezil 5mg : n= 271 2. Donepezil 10mg : n= 273 3. Plazebo : n= 274	24	ADAS- Cog	MMSE
Homma 2000	Japan	239	67	70	1. Donepezil 5mg: n= 126 2. Plazebo: n= 113	24	ADAS- Cog	-
Feldmann 2001	Kanada/ Australien/	291	61	74	1. Donepezil 5- 10mg: n=144	24	-	Cibic Plus

	Frankreich				2. Plazebo: n=146			
Gauthier 2002	Australien, Frankreich, Kanada	207	63	74	1. Donepezil 5- 10mg: n= 102 2. Plazebo: n= 105	24	-	Cibic Plus
Seltzer 2004	USA	153	55	74	1. Donepezil 5- 10mg: n= 96 2. Plazebo: n= 57	24	ADAS- Cog	-
Petersen 2005	USA	769	46	73	1. Donepezil 10mg: n= 253 2. Donepezil/Vit E: n= 257 3. Plazebo: n= 259	144	ADAS- Cog	-
Black 2007	Kanada	315	70	78	1. Donepezil 10mg: n= 162 2. Plazebo: n= 153	24	-	Cibic Plus
Farlow 2010	International	1467	63	74	1. Donepezil 10mg: n=486 2. Donepezil 23mg: n=981	24	-	Cibic Plus
Maher- Edwards 2010	Europa	233	67	73	1. Donepezil/S B 15mg: n= 114 2. Plazebo: n= 119	24	ADAS- Cog	Cibic Plus
Maher- Edwards 2011	Europa	161	67	71	1. Donepezil 10mg: n= 65 2. Plazebo: n= 56 3. SB: n= 68	24	ADAS- Cog	Cibic Plus

Frölich 2011	Europa	545	65	74	<ol style="list-style-type: none"> 1. Donepezil 5-10mg: n= 153 2. Plazebo: n= 157 3. AZD3480 5mg: n= 77 4. AZD3480 20mg: n= 77 5. AZD3480 35/100mg: n= 81 	12	ADAS-Cog	-
Andersen 2012	Norwegen	180	60	81	<ol style="list-style-type: none"> 1. Donepezil 5/10mg: n= 90 2. Plazebo: n= 90 	48	ADAS-Cog	-
Haig 2014	USA	212	65	71	<ol style="list-style-type: none"> 1. Donepezil 10mg: n= 54 2. ABT 288 1mg: n= 52 3. ABT 288 3mg: n= 50 4. Plazebo: n= 56 	12	ADAS-Cog	-
Wilkinson 2014	UK	278	67	75	<ol style="list-style-type: none"> 1. Donepezil 10mg: n= 145 2. Plazebo: n= 133 	24	ADAS-Cog	-
Gault 2016	USA	362	65	74	<ol style="list-style-type: none"> 1. Donepezil 10mg: n= 59 2. ABT-126 25mg: n= 63 3. ABT 126 50mg: n= 90 4. ABT 126 	24	ADAS-Cog	-

					75mg: n= 62			
					5. Plazebo: n=			
					88			

Tabelle 2: Integrierte Studien zu Galantamin

Referenz	Stichprobe	N	Frauenanteil (%)	Alter smittelØ	Therapiegruppen	Dauer (Wochen)	Outcome- Parameter
Tariot 2000	USA	1264	64	77	<ol style="list-style-type: none"> 1. Galantamin 8mg: n= 140 2. Galantamin 16mg: n= 279 3. Galantamin 24mg: n= 273 4. Plazebo: n= 286 	24	ADAS-Cog
Wilcock 2000	Europa/ Kanada	653	63	72	<ol style="list-style-type: none"> 1. Galantamin 24mg: n= 220 2. Galantamin 32mg: n= 218 3. Plazebo: n= 215 	24	ADAS-Cog
Raskind 2000	USA	636	64	75	<ol style="list-style-type: none"> 1. Galantamin 24mg: n= 212 2. Galantamin 32mg: n= 211 3. Plazebo: n= 213 	24	ADAS-Cog
Wilkinson 2001	UK	285	58	75	<ol style="list-style-type: none"> 1. Galantamin 18mg: n= 88 2. Galantamin 24mg: n= 56 3. Galantamin 36mg: n= 54 	12	ADAS-Cog

					4. Plazebo: n= 87		
Rockwood 2001	USA/ Kanada/UK/ Australien	386	56	75	1. Galantamin 32mg: n= 261 2. Plazebo: n= 125	12	ADAS-Cog
Erkinjuntti 2002	Finnland	592	47	75	1. Galantamin 25mg: n= 396 2. Plazebo. n= 196	24	ADAS-Cog
Bullock 2004	UK	285	52	76	1. Galantamin 24mg: n= 188 2. Plazebo: n= 97	24	ADAS-Cog
Brodaty 2005	Australien	971	64	77	1. Galantamin Prolonged Release (PRC) 16-24mg: n= 320 2. Galantamin nicht-retardiert 8-12mg : n= 327 3. Plazebo: n= 324	24	ADAS-Cog
Rockwood 2006	USA/ Kanada/UK/ Afrika/ Australien	130	63	77	1. Galantamin 16-24mg. n= 64 2. Plazebo: n= 66	32	ADAS-Cog

Tabelle 3: Integrierte Studien zu Rivastigmin

Referenz	Stichprobe	N	Frauenanteil (%)	Alter smittel elØ	Therapiegruppen	Dauer (Wochen)	Outcome- Parameter	
Corey-Bloom 1998	USA	699	62	75	1. Rivastigmin 1-4mg: n= 233 2. Rivastigmin 6-12mg: n= 231 3. Plazebo: n=235	26	ADAS- Cog	MMSE
Rösler 1999	Europa/ USA	725	59	72	1. Rivastigmin 1-4mg: n=243 2. 2. Rivastigmin 6-12mg: n=243 3. Plazebo: n=239	26	ADAS- Cog	MMSE
Winblad 2007	Schweden	1190	67	73	1. Rivastigmin 12mg/d: n=294 2. Rivastigmin 10cm ² patch: n=291 3. Rivastigmin 20cm ² patch: n=303 4. Plazebo: n=302	24	ADAS- Cog	MMSE
Feldmann 2007	Australien/ Europa/	678	59	71	1. Rivastigmin BID (2x/d) 6-	26	ADAS- Cog	MMSE

	Kanada/ Afrika				12mg: n=229 2. Rivastigmin TID (3x/d) 6- 12mg: n=227 3. Plazebo: n=222			
Cummings 2010	USA	927	65	73	1. Rivastigmin 6-12mg/d: n=463 2. Plazebo: n=464	26	ADAS- Cog	MMSE
Nakamura 2011	Japan	859	68	74	1. Rivastigmin 5cm ² patch: n=284 2. Rivastigmin 10cm ² patch: n=287 3. Plazebo: n=288	24	ADAS- Cog	MMSE

Tabelle 4: Integrierte Studien zu Memantin

Referenz	Stichprobe	N	Frauenanteil (%)	Altersmittel Ø	Therapiegruppen	Dauer (Wochen)	Outcome-Parameter	
Reisberg 2003	USA	252	67	75	1. Memantin 20mg/d: n= 126 2. Plazebo: n=126	28	-	Cibic Plus
Tariot 2004	USA	404	65	75	1. Memantin 5mg-20mg/d: n=203 2. Plazebo: n=201	24	-	Cibic Plus
Peskind 2006	USA	403	-	78	1. Memantin 20mg/d: n=201 2. Plazebo: n=202	24	ADAS- Cog	Cibic Plus
Van Dyck 2007	USA	350	71	78	1. Memantin 20mg/d: n=178 2. Plazebo: n=172	24	-	Cibic Plus
Porsteinsson 2008	USA	433	52	75	1. Memantin 20mg/d: n=217 2. Plazebo: n=216	24	ADAS- Cog	Cibic Plus
Bakchine 2008	Europa	470	62	74	1. Memantin 20mg/d: n=318 2. Plazebo: n=152	24	ADAS- Cog	Cibic Plus
Grossberg 2013	USA	677	72	76	1. Memantin extended-	24	-	Cibic Plus

					release 28mg/d: n=342 2. Plazebo: n=335			
Dysken 2014	USA	613	3	79	1. Memantin 20mg/d: n=155 2. Vit. E: n=152 3. Memantin 20mg/d + Vit.E: n=154 4. Plazebo: n=152	260	ADAS- Cog	-

Tabelle 5: Integrierte Studien zu nicht-medikamentösen Behandlungen

Referenz	Stichprobe	N	Frauena nteil (%)	Alter smitt elØ	Therapiegruppen	Dauer (Woch en)	Outcome- Parameter	
							ADAS- Cog	MMSE
Scheltens 2010	Niederlande	225	50	74	1. Souvenaid 125ml/d: n=113 2. Plazebo : n=112	12	ADAS- Cog	MMSE
Shah 2013	USA/ Niederlande	527	52	76	1. Souvenaid 125ml/d: n=265 2. Plazebo : n=262	24	ADAS- Cog	-
Zhang 2015	China	144	62	72	1. YHD 62g/d: n=72 2. Donepezil 5mg/d: n=72	48	ADAS- Cog	MMSE
Freund-Levi 2006	Schweden	204	52	72	1. ω-3 Fatty Acid 4g/d: n=103 2. Plazebo: n=101	48	ADAS- Cog	MMSE
Heo 2008	Südkorea	61	k.A.	k.A.	1. Roter Ginseng 4,5g/d + Med.: n=15 2. Roter Ginseng 9g/d + Med.: n=15 3. AD- Medikation(D onepezil 5- 10mg/d oder Galantamin	12	ADAS- Cog	MMSE

					16-24mg/d oder Rivastigmin 6-12mg/d oder Memantin 20mg/d): n=31			
Lee 2008	Südkorea	97	k.A.	k.A.	1. Ginseng 4,5g/d: n=58 2. AD- Medikation (nicht im Detail genannt): n=39	12	ADAS- Cog	MMSE
Li 2002	Südkorea	104	42	k.A.	1. Elektroaku- punktur 2-4 Hz 30 Min/d: n=37 2. Nimodipin 20-40mg x 3/d: n=14 3. Kräuter: n=18 4. Elektroakupu nktur + Kräuter: n=35	8	ADL	MMSE
Dong 2002	Südkorea	32	37	k.A.	1. Elektroaku- Punktur 180 Hz 40 Min/d: n=11 2. Hupperzine 100µg x 2/d: n=10 3. Psycho-	4	ADL	MMSE

					Logische Beratung: n=11			
Akhondzade h 2003	Iran	39	40	72	1. Salvia officinalis Extrakt 60 Tropfen/Tag n=19 2. Plazebo n=20	16	ADAS- Cog	CDR- SB

7.3 Anhang C: Liste ausgeschlossener Studien

A1 (Studien, die eine Mindestlaufzeit von 12 Wochen unterschritten)

Gaudig M, Richarz U, Han J, Van Baelen B, Schäuble B. Effects of galantamine in Alzheimer's disease: double-blind withdrawal studies evaluating sustained versus interrupted treatment.

Curr Alzheimer Res. 2011 Nov;8(7):771-80. PMID: 21707533

Niu YX, Tan JP, Guan JQ, Zhang ZQ, Wang LN. Cognitive stimulation therapy in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2010 Dec;24(12):1102-11. doi: 10.1177/0269215510376004. Epub 2010 Aug 16. PMID: 20713437

A2 (Studien mit einer Mindestfallzahl von < N=100 randomisierten Probanden)

Aguiar P, Monteiro L, Feres A, Gomes I, Melo A. Rivastigmine transdermal patch and physical exercises for Alzheimer's disease: a randomized clinical trial. Curr Alzheimer Res. 2014;11(6):532-7. PMID: 24938502

Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Rea R, Traini E. The ASCOMALVA trial: association between the cholinesterase inhibitor donepezil and the cholinergic precursor choline alphoscerate in Alzheimer's disease with cerebrovascular injury: interim results. J Neurol Sci. 2012 Nov 15;322(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.003. Epub 2012 Sep 7. PMID:22959283

Araki T1, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, Limoa E, Liaury K, Hashioka S, Murotani K, Horiguchi J. The effects of combine treatment of memantine and

donepezil on Alzheimer's disease patients and its relationship with cerebral blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 Sep;29(9):881-9. doi: 10.1002/gps.4074. Epub 2014 Jan 17. PMID: 24436135

Ashford JW, Adamson M, Beale T, La D, Hernandez B, Noda A, Rosen A, O'Hara R, Fairchild JK, Spielman D, Yesavage JA. MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. *J Alzheimers Dis*. 2011;26 Suppl 3:331-6. doi: 10.3233/JAD-2011-0021. PMID: 21971472 PMCID: PMC3764646

Blautzik J, Keeser D, Paolini M, Kirsch V, Berman A, Coates U, Reiser M, Teipel SJ, Meindl T. Functional connectivity increase in the default-mode network of patients with Alzheimer's disease after long-term treatment with Galantamine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Mar;26(3):602-13. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.006. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26796681

Camargo CH, Justus FF, Retzlaff G. The effectiveness of reality orientation in the treatment of Alzheimer's disease.

Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2015 Aug;30(5):527-32. doi: 10.1177/1533317514568004. Epub 2015 Jan 14. PMID: 25588408

Caramelli P, Laks J, Palmmini AL, Nitrini R, Chaves ML, Forlenza OV, Vale Fde A, Barbosa MT, Bottino CM, Machado JC, Charchat-Fichman H, Lawson FL
Effects of galantamine and galantamine combined with nimodipine on cognitive speed and quality of life in mixed dementia: a 24-week, randomized, placebo-controlled exploratory trial (the REMIX study).

Arq Neuropsiquiatr. 2014 Jun;72(6):411-7. PMID:24964105

Chase TN, Farlow MR, Clarence-Smith K. Donepezil Plus Solifenacin (CPC-201) Treatment for Alzheimer's Disease.

Neurotherapeutics. 2017 Apr;14(2):405-416. doi: 10.1007/s13311-016-0511-x. PMID: 28138837 PMCID :PMC5398986

Chen TH, Chou MC, Lai CL, Wu SJ, Hsu CL, Yang YH. Factors affecting therapeutic response to Rivastigmine in Alzheimer's disease patients in Taiwan.

Kaohsiung J Med Sci. 2017 Jun;33(6):277-283. doi: 10.1016/j.kjms.2017.04.006. Epub 2017 May 22. PMID: 28601231

Cornelli U. Treatment of Alzheimer's disease with a cholinesterase inhibitor combined with antioxidants.

Neurodegener Dis. 2010;7(1-3):193-202. doi: 10.1159/000295663. Epub 2010 Mar 12. PMID: 20224285

Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, Bonham J. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb;23(2):155-60. PMID: 17600848

Doody RS, Corey-Bloom J, Zhang R, Li H, Ieni J, Schindler R. Safety and tolerability of donepezil at doses up to 20 mg/day: results from a pilot study in patients with Alzheimer's disease.

Drugs Aging. 2008;25(2):163-74. PMID: 18257603

Engedal K, Davis B, Richarz U, Han J, Schäuble B, Andreasen N. Two galantamine titration regimens in patients switched from donepezil.

Acta Neurol Scand. 2012 Jul;126(1):37-44. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01594.x. Epub 2011 Oct 13. PMID: 21992111

Farokhnia M1, Shafiee Sabet M, Iranpour N, Gougol A, Yekehtaz H, Alimardani R, Farsad F, Kamalipour M, Akhondzadeh S.

Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial.

Hum Psychopharmacol. 2014 Jul;29(4):351-9. doi: 10.1002/hup.2412. PMID: 25163440

Ferris S, Schneider L, Farmer M, Kay G, Crook T. A double-blind, placebo-controlled trial of memantine in age-associated memory impairment (memantine in AAMI).

Int J Geriatr Psychiatry. 2007 May;22(5):448-55. PMID: 17117395

Frankfort SV, Appels BA, De Boer A, Tulner LR, Van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH. Treatment effects of rivastigmine on cognition, performance of daily living activities and behaviour in Alzheimer's disease in an outpatient geriatric setting.

Int J Clin Pract. 2006 Jun;60(6):646-54. PMID: 16805746

Hort J, Andel R, Mokrisova I, Gazova I, Amlerova J, Valis M, Coulson EJ, Harrison J, Windisch M, Laczó J.

Effect of donepezil in Alzheimer disease can be measured by a computerized human analog of the Morris water maze. *Neurodegener Dis.* 2014;13(2-3):192-6. doi: 10.1159/000355517. Epub 2013 Oct 30 PMID: 24192578

Hwang YT, Rocchi L, Hammond P, Hardy CJ, Warren JD, Ridha BH, Rothwell J, Rossor MN. Effect of donepezil on transcranial magnetic stimulation parameters in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2018 Mar 2;4:103-107. doi: 10.1016/j.trci.2018.02.001. eCollection 2018. PMID: 29560413 PMCID: PMC5857494

Kanaya K, Abe S, Sakai M, Fujii H, Koizumi K, Iwamoto T. Efficacy of a high dosage of donepezil for Alzheimer's disease as examined by single-photon emission computed tomography imaging. *Psychogeriatrics.* 2012 Sep;12(3):172-8. doi: 10.1111/j.1479-8301.2011.00399.x. PMID: 22994615

Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, Masters CL, Targum S, Bush AI, Murdoch R, Wilson J, Ritchie CW; PBT2-201-EURO study group. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008 Sep;7(9):779-86. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70167-4. Epub 2008 Jul 30. PMID: 18672400

Lemire P, Brangier A, Beaudenon M, Duval GT, Annweiler C. Cognitive changes under memantine according to vitamin D status in Alzheimer patients: An exposed/unexposed cohort pilot study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Jan;175:151-156. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.019. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28042052

Li DQ, Zhou YP, Yang H. Donepezil combined with natural hirudin improves the clinical symptoms of patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a 20-week open-label pilot study. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):248-55. doi: 10.7150/ijms.4363. Epub 2012 May 7. PMID: 22606044 PMCID: PMC3354329

Meguro K, Yamaguchi S. Decreased Behavioral Abnormalities After Treatment with Combined Donepezil and Yokukansankachimpihange in Alzheimer Disease: An Observational Study. The Osaki-Tajiri Project. *Neurol Ther.* 2018 Dec;7(2):333-340. doi: 10.1007/s40120-018-0109-9. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255467 PMCID: PMC628379

Meguro M, Kasai M, Akanuma K, Ishii H, Yamaguchi S, Meguro K. Comprehensive approach of donepezil and psychosocial interventions on cognitive function and quality of life for Alzheimer's disease: the Osaki-Tajiri Project. *Age Ageing.* 2008 Jul;37(4):469-73. doi: 10.1093/ageing/afn107. Epub 2008 May 31. PMID: 18515851

Modrego PJ, Fayed N, Errea JM, Rios C, Pina MA, Sarasa M. Memantine versus donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized trial with magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol.* 2010 Mar;17(3):405-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02816.x. Epub 2009 Oct 28. PMID: 19874395

Nasab NM, Bahrammi MA, Nikpour MR, Rahim F, Naghibis SN. Efficacy of rivastigmine in comparison to ginkgo for treating Alzheimer's dementia. *J Pak Med Assoc.* 2012 Jul;62(7):677-80. PMID: 23866514

Pelton GH, Soleimani L, Roose SP, Tabert MH, Devanand DP. Olfactory Deficits Predict Cognitive Improvement on Donepezil in Patients With Depression and Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Pilot Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016 Jan-Mar;30(1):67-9. doi: 10.1097/WAD.000000000000107. PMID: 26398910 PMCID: PMC4764438

Rosenblatt A, Gao J, Mackell J, Richardson S. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in assisted living facilities. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010 Sep;25(6):483-9. doi: 10.1177/1533317510372923. Epub 2010 Jun 17. PMID: 20558849

Sasaki S, Horie Y. The Effects of an Uninterrupted Switch from Donepezil to Galantamine without Dose Titration on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease.

Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2014 May 21;4(2):131-9. doi: 10.1159/000362871. eCollection 2014 May. PMID: 24987402 PMCID: PMC4067716

Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, Sakurai H, Hanyu H. Differential effects of acetylcholinesterase inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow changes in patients with Alzheimer's disease: a 12-month, randomized, and open-label trial.

Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2015 Apr 10;5(1):135-46. doi: 10.1159/000375527. eCollection 2015 Jan-Apr. PMID: 25999980 PMCID: PMC4439833

Sonali N, Tripathi M, Sagar R, Velpandian T, Subbiah V. Impact of CYP2D6 and CYP3A4 genetic polymorphism on combined cholinesterase inhibitors and memantine treatment in mild to moderate Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2014;37(1-2):58-70. doi: 10.1159/000350050. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24107805

Tinklenberg JR, Kraemer HC, Yaffe K, O'Hara R, Ringman JM, Ashford JW, Yesavage JA, Taylor JL; California Alzheimer's Disease Centers. Donepezil treatment in ethnically diverse patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 2015 Apr;23(4):384-390. doi: 10.1016/j.jagp.2014.09.007. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25747405 PMCID: PMC4874327

Tokuchi R, Hishikawa N, Matsuzono K, Takao Y, Wakutani Y, Sato K, Kono S, Ohta Y, Deguchi K, Yamashita T, Abe K. Cognitive and affective benefits of combination therapy with galantamine plus cognitive rehabilitation for Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int. 2016 Apr;16(4):440-5. doi: 10.1111/ggi.12488. Epub 2015 May 8. PMID: 25952367

Vaitkevičius A, Kaubrys G, Audronytė E. Distinctive Effect of Donepezil Treatment on P300 and N200 Subcomponents of Auditory Event-Related Evoked Potentials in Alzheimer Disease Patients.

Med Sci Monit. 2015 Jul 3;21:1920-7. doi: 10.12659/MSM.894940. PMID: 26138001 PMCID: PMC4501636

Van Bogaert P, Tolson D, Eerlingen R, Carvers D, Wouters K, Paque K, Timmermans O, Dilles T, Engelborghs S. SolCos model-based individual reminiscence for older adults with mild to moderate dementia in nursing homes: a randomized controlled intervention study. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2016 Nov;23(9-10):568-575. doi: 10.1111/jpm.12336. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27511740

Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, Frydman-Marom A, Zisapel N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 2014 Jun 18;9:947-61. doi: 10.2147/CIA.S65625. eCollection 2014. PMID: 24971004 PMCID: PMC4069047

Wang T, Huang Q, Reiman EM, Chen K, Li X, Li G, Lin Z, Li C, Xiao S. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Oct;33(5):636-42. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829a876a. PMID: 23948786

Yoshida T, Ha-Kawa S, Yoshimura M, Nobuhara K, Kinoshita T, Sawada S. Effectiveness of treatment with donepezil hydrochloride and changes in regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2007 Jul;21(5):257-65. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17634843

A3 (Studien, die spezifisch Populationen untersuchten, die unter anderen neurodegenerativen Erkrankungen litten [andere Demenzformen])

Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004746. PMID: 16437493

Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, Seltzer B, Capone GT, Spiridigliozzi GA, Heller JH, Richardson S, McRae T. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of

young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2009 Aug;149A(8):1641-54. doi: 10.1002/ajmg.a.32953. PMID: 19606472

Kondoh T, Kanno A, Itoh H, Nakashima M, Honda R, Kojima M, Noguchi M, Nakane H, Nozaki H, Sasaki H, Nagai T, Kosaki R, Kakee N, Okuyama T, Fukuda M, Ikeda M, Shibata Y, Moriuchi H. Donepezil significantly improves abilities in daily lives of female Down syndrome patients with severe cognitive impairment: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Int J Psychiatry Med. 2011;41(1):71-89. PMID: 21495523

Li Y, Hai S, Zhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 3;(3):CD009444. doi: 10.1002/14651858.CD009444.pub3. PMID: 25734590

Prasher VP, Sachdeva N, Adams C, Haque MS. Rivastigmine transdermal patches in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb;28(2):219-20. doi: 10.1002/gps.3821. PMID: 23296840

Román GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, Decarli C, Weiner MW, Moline M, Kumar D, Schindler R, Posner H. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1213-21. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570077. Epub 2010 Apr 15. PMID: 20395618 PMCID: PMC2954887

Stryjer R, Ophir D, Bar F, Spivak B, Weizman A, Strous RD. Rivastigmine treatment for the prevention of electroconvulsive therapy-induced memory deficits in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2012 Jul-Aug;35(4):161-4. doi: 10.1097/WNF.0b013e31825e7945. PMID: 22751086

A4 (kein randomisiert, kontrolliertes Studiendesign / entblindete Studien/Kohorten-Studien oder gepoolte Analysen)

Agüera-Ortiz LF, Ramos-García M, Gobartt AL; en Representación del Grupo de Investigadores del Estudio SCALEX. [A comparative study of the effectiveness and

tolerability of a procedure involving slow dose-escalation of rivastigmine in patients with mild or moderate Alzheimer-type dementia: the SCALEX study]. *Rev Neurol*. 2008 May 1-15;46(9):517-24. PMID: 18446692

Burns A, Gauthier S, Perdomo C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Aug;22(8):806-12. PMID: 17199235

Chiu PY, Dai DE, Hsu HP, Lee C, Lin JJ, Kuo HC, Huang YC, Liu YC, Tsai CP. Safety/Tolerability and efficacy of rivastigmine in taiwanese patients with Alzheimer's disease: a prospective post-marketing surveillance study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(11):729-38. doi: 10.2165/11315320-000000000-00000. PMID: 19813776

de Miranda LFJR, Barbosa MDA, Peles PRH, Pôças PH, Tito PAL, Matoso RO, de Lima TOL, de Moraes EN, Caramelli P. Good rate of clinical response to cholinesterase inhibitors in mild and moderate Alzheimer's disease after three months of treatment: An open-label study.

Dement Neuropsychol. 2013 Apr-Jun;7(2):190-196. doi: 10.1590/S1980-57642013DN70200009. PMID: 29213839 PMCID: PMC5619517

Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, Sun Y, Moline M, Mackell J. Efficacy and safety of donepezil 23 mg versus donepezil 10 mg for moderate-to-severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis in patients already taking or not taking concomitant memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):164-73. doi: 10.1159/000338236. Epub 2012 May 10. PMID: 22572767

Gauthier S, Lopez OL, Waldemar G, Jones RW, Cummings J, Zhang R, Schindler R, Schwam E. Effects of donepezil on activities of daily living: integrated analysis of patient data from studies in mild, moderate and severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010 Sep;22(6):973-83. doi: 10.1017/S1041610210000888. Epub 2010 Jun 10. PMID: 20534179

Grossberg GT, Olin JT, Somogyi M, Meng X. Dose effects associated with rivastigmine transdermal patch in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2011 Apr;65(4):465-71. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02641.x. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21309961

Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, Strohmaier C. Efficacy of higher dose 13.3 mg/24 h rivastigmine patch on instrumental activities of daily living in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2013 Sep;28(6):583-91. doi: 10.1177/1533317513495104. PMID: 23982674

Hefner G, Brueckner A, Hiemke C, Fellgiebel A. Therapeutic drug monitoring for patients with Alzheimer dementia to improve treatment with donepezil. *Ther Drug Monit.* 2015 Jun;37(3):353-61. doi: 10.1097/FTD.000000000000152. PMID: 25384119

Hellweg R, Wirth Y, Janetzky W, Hartmann S. Efficacy of memantine in delaying clinical worsening in Alzheimer's disease (AD): responder analyses of nine clinical trials with patients with moderate to severe AD.

Int J Geriatr Psychiatry. 2012 Jun;27(6):651-6. doi: 10.1002/gps.2766. Epub 2011 Aug 25. PMID: 22513699

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown RG, Banerjee S, Adams J, Johnson T, Bentham P, Phillips PP.

Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol.* 2015 Dec;14(12):1171-81. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00258-6. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26515660

Kulkantrakorn K, Tanyakitpibal P, Towanabut S, Dejthevaporn C, Rangseekajee P, Pongpakdee S, Laptikultham S, Rodprasert K, Setthawatcharawanich S, Thinkhamrop B. Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand. *Psychogeriatrics.* 2013 Mar;13(1):1-8. doi: 10.1111/j.1479-8301.2012.00403.x. Epub 2012 Feb 17. PMID: 23551405

Lim EY, Yang DW, Kim JS, Cho AH. Safety and Efficacy of Anti-dementia Agents in the Extremely Elderly Patients with Dementia.

J Korean Med Sci. 2018 Apr 13;33(19):e133. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e133. eCollection 2018 May 7 PMID: 29736156 PMCID: PMC5934516

Matsuda O, Shido E, Hashikai A, Shibuya H, Kouno M, Hara C, Saito M Short-term effect of combined drug therapy and cognitive stimulation therapy on the cognitive function of Alzheimer's disease.

Psychogeriatrics. 2010 Dec;10(4):167-72. doi: 10.1111/j.1479-8301.2010.00335.x PMID: 21159050

Micca JL, Galvin JE, Velting DM, Meng X. Efficacy of 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h rivastigmine patch on activities of daily living in severe Alzheimer's disease.

SAGE Open Med. 2014 Dec 1;2:2050312114561569. doi: 10.1177/2050312114561569. eCollection 2014. PMID: 26770753 PMCID: PMC4607239

Mielke MM, Leoutsakos JM, Corcoran CD, Green RC, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Tschanz JT, Lyketsos CG. Effects of Food and Drug Administration-approved medications for Alzheimer's disease on clinical progression. *Alzheimers Dement*. 2012 May;8(3):180-7. doi: 10.1016/j.jalz.2011.02.011. Epub 2012 Feb 1.

PMID: 22301194 PMCID: PMC3341471

Nagata T, Nakajima S, Shinagawa S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K. Psychosocial or clinico-demographic factors related to neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease needing interventional treatment: analysis of the CATIE-AD study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Dec;32(12):1264-1271. doi: 10.1002/gps.4607. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27714849

Peters KR

Utility of an effect size analysis for communicating treatment effectiveness: a case study of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jul;61(7):1170-4. doi: 10.1111/jgs.12308. Epub 2013 May 27. PMID: 23711226

Richarz U, Gaudig M, Rettig K, Schauble B. Galantamine treatment in outpatients with mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jun;129(6):382-92. doi: 10.1111/ane.12195. Epub 2014 Jan 25. PMID: 24461047

Santoro A, Siviero P, Minicuci N, Bellavista E, Mishto M, Olivieri F, Marchegiani F, Chiamenti AM, Benussi L, Ghidoni R, Nacmias B, Bagnoli S, Ginestroni A, Scarpino O, Feraco E, Gianni W, Cruciani G, Paganelli R, Di Iorio A, Scognamiglio M, Grimaldi LM, Gabelli C, Sorbi S, Binetti G, Crepaldi G, Franceschi C. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in

938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. *CNS Drugs*. 2010 Feb;24(2):163-76. doi: 10.2165/11310960-000000000-00000. PMID: 20088621

Schwam E, Xu Y.

Cognition and function in Alzheimer's disease: identifying the transitions from moderate to severe disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(4):309-16. doi: 10.1159/000269837. Epub 2010 Apr 16. PMID: 20395684

Sicras-Mainar A, Vergara J, Leon-Colombo T, Febrer L, Rejas-Gutierrez J. [Retrospective comparative analysis of antidementia medication persistence patterns in Spanish Alzheimer's disease patients treated with donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine]. *Rev Neurol*. 2006 Oct 16-31;43(8):449-53. PMID: 17033976

Song J, Ahn IS, Kang HS, Myung W, Lee Y, Woo SY, Ku HM, Hwang TY, Carroll BJ, Kim DK.

Cognitive subdomain responses to galantamine in Alzheimer's disease.

J Nerv Ment Dis. 2014 Mar;202(3):253-9. doi: 10.1097/NMD.000000000000107. PMID: 24566512

Spalletta G, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Attar M, Colombo D, Cravello L; E V O L U T I O N study Working Group.

Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors: a 6-month observational study. *PLoS One*. 2014 Feb 19;9(2):e89216. doi: 10.1371/journal.pone.0089216. eCollection 2014. PMID:24586603
PMCID: PMC3929703

Tariot P, Salloway S, Yardley J, Mackell J, Moline M. Long-term safety and tolerability of donepezil 23 mg in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Res Notes*.

2012 Jun 8;5:283. doi: 10.1186/1756-0500-5-283

PMID: 22681723 PMCID: PMC3493328

Thavichachart N, Phanthumchinda K, Chankrachang S, Praditsuwan R, Nidhinandana S, Senanarong V, Pongvarin N. Efficacy study of galantamine in possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease and vascular dementia in Thai patients: a slow-titration regimen. *Int J Clin Pract*. 2006 May;60(5):533-40. PMID: 16700849 PMCID: PMC1473179

Wallin AK, Wattmo C, Minthon L. Galantamine treatment in Alzheimer's disease: response and long-term outcome in a routine clinical setting.

Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:565-76. doi: 10.2147/NDT.S24196. Epub 2011 Sep 30. PMID:22003296 PMCID:PMC3191869

Waring JF, Tang Q, Robieson WZ, King DP, Das U, Dubow J, Dutta S, Marek GJ, Gault LM. APOE-ε4 Carrier Status and Donepezil Response in Patients with Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2015;47(1):137-48. doi: 10.3233/JAD-142589

PMID:26402762 PMCID:PMC4923746

Wattmo C, Wallin AK, Minthon L.

Functional response to cholinesterase inhibitor therapy in a naturalistic Alzheimer's disease cohort.

BMC Neurol. 2012 Nov 5;12:134. doi: 10.1186/1471-2377-12-134.

PMID:23126532 PMCID:PMC3534216

Wattmo C, Wallin ÅK, Londos E, Minthon L. Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment.

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011 Jan-Mar;25(1):63-72. doi:

10.1097/WAD.0b013e3181f5dd97. PMID:20847636

A5 (Daten nicht extrahierbar)

de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, Wiegers RL, Kamphuis PJ, Scheltens P, Maestú F, van Straaten EC. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study.

PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e86558. doi: 10.1371/journal.pone.0086558. eCollection 2014.

PMID:24475144 PMCID: PMC3903587

Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Velting DM. A 24-Week, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of 13.3 mg/24 h Rivastigmine Patch in Patients With Severe Alzheimer Disease.

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2015 Apr-Jun;29(2):110-6. doi:

10.1097/WAD.000000000000073. PMID: 25437301

Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Ohbayashi T. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(5):399-407. doi: 10.1159/000122961. Epub 2008 Apr 3.
PMID: 18391486

Nicht E1 (Erwachsene, die an einer leichten bis schweren Alzheimer-Demenz leiden)

Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S144-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.034. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26411499

Bokde AL, Cavedo E, Lopez-Bayo P, Lista S, Meindl T, Born C, Galluzzi S, Faltraco F, Dubois B, Teipel SJ, Reiser M, Möller HJ, Hampel H. Effects of rivastigmine on visual attention in subjects with amnesic mild cognitive impairment: A serial functional MRI activation pilot-study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Mar 30;249:84-90. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.01.018. Epub 2016 Jan 18.
PMID: 26851974

Doody RS, Ferris SH, Salloway S, Sun Y, Goldman R, Watkins WE, Xu Y, Murthy AK. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2009 May 5;72(18):1555-61. doi: 10.1212/01.wnl.0000344650.95823.03. Epub 2009 Jan 28. PMID: 19176895

Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, Lawrence D, Yu LM, Tyrer S, Francis PT, Johnson T, Bullock R, Ballard C; MEADOWS trial researchers. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Feb 11;379(9815):528-36. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61676-0. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22236802

Koontz J, Baskys A. Effects of galantamine on working memory and global functioning in patients with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2005 Sep-Oct;20(5):295-302. PMID: 16273995

Pelton GH, Andrews H, Roose SP, Marcus SM, D'Antonio K, Husn H, Petrella JR, Zannas AS, Doraiswamy PM, Devanand DP. Donepezil treatment of older adults with cognitive impairment and depression (DOTCODE study): clinical rationale and design. *Contemp Clin Trials*. 2014 Mar;37(2):200-8. doi: 10.1016/j.cct.2013.11.015. Epub 2013 Dec 5. PMID:24315979 PMCID: PMC3981878

Petersen RC, Thomas RG, Aisen PS, Mohs RC, Carrillo MC, Albert MS; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and Foundation for NIH (FNIH) Biomarkers Consortium AD MCI Placebo Data Analysis Project Team. Randomized controlled trials in mild cognitive impairment: Sources of variability. *Neurology*. 2017 May 2;88(18):1751-1758. doi: 10.1212/WNL.0000000000003907. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28381516 PMCID: PMC5409843

Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338. PMID: 18044984 PMCID: PMC2082649

Salloway S, Ferris S, Kluger A, Goldman R, Griesing T, Kumar D, Richardson S; Donepezil 401 Study Group. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):651-7. PMID: 15326237

Unverzagt FW, Smith DM, Rebok GW, Marsiske M, Morris JN, Jones R, Willis SL, Ball K, King JW, Koepke KM, Stoddard A, Tennstedt SL.

The Indiana Alzheimer Disease Center's Symposium on Mild Cognitive Impairment. Cognitive training in older adults: lessons from the ACTIVE Study. *Curr Alzheimer Res.* 2009 Aug;6(4):375-83. PMID: 19689237 PMCID: PMC2729785

Nicht E2 (Vergleich eines oder mehrerer medikamentöser oder nicht-medikamentöser Interventionen mit einem Plazebo)

Alva G, Isaacson R, Sadowsky C, Grossberg G, Meng X, Somogyi M. Efficacy of higher-dose 13.3 mg/24 h (15 cm²) rivastigmine patch on the Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale: domain and individual item analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014 Sep;29(9):920-7. doi: 10.1002/gps.4080. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24549933

Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Couceiro V, Aleixandre M, Vargas M, Linares C, Granizo E, García-Fantini M, Baurecht W, Doppler E, Moessler H. Combination treatment in Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial with cerebrolysin and donepezil. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Aug;8(5):583-91. PMID: 21679156

Articus K, Baier M, Tracik F, Kühn F, Preuss UW, Kurz A. A 24-week, multicentre, open evaluation of the clinical effectiveness of the rivastigmine patch in patients with probable Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract.* 2011 Jul;65(7):790-6. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02713.x. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21645184

Brodsky H, Mittelman M, Gibson L, Seeher K, Burns A. The effects of counseling spouse caregivers of people with Alzheimer disease taking donepezil and of country of residence on rates of admission to nursing homes and mortality. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009 Sep;17(9):734-43. PMID: 19705519
PMCID: PMC2738999

Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITIcoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig.* 2016 Dec;36(12):1059-1065. PMID: 27587069

Colombo D, Caltagirone C, Padovani A, Sorbi S, Spalletta G, Simoni L, Ori A, Zagni E. Gender Differences in Neuropsychiatric Symptoms in Mild to Moderate Alzheimer's Disease Patients Undergoing Switch of Cholinesterase Inhibitors: A Post Hoc Analysis of the EVOLUTION Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Nov;27(11):1368-1377. doi: 10.1089/jwh.2017.6420. Epub 2018 Sep 8. PMID: 30085899 PMCID: PMC6247376

Cruz Jentoft AJ, Hernández B. [Rivastigmine as treatment for patients with mild to moderately severe Alzheimer disease under normal clinical practice conditions. The ENTERPRISE study]. *Neurologia*. 2014 Jan-Feb;29(1):1-10. doi: 10.1016/j.nrl.2013.01.008. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23582372

Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*. 2006 Jan;60(1):110-8. PMID: 16409439

Farlow MR, Sadowsky CH, Velting DM, Meng X, Islam MZ. Evaluating Response to High-Dose 13.3 mg/24 h Rivastigmine Patch in Patients with Severe Alzheimer's Disease. *CNS Neurosci Ther*. 2015 Jun;21(6):513-9. doi: 10.1111/cns.12385. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25675992
PMCID: PMC6495641

Frampton JE. Rivastigmine transdermal patch 13.3 mg/24 h: a review of its use in the management of mild to moderate Alzheimer's dementia. *Drugs Aging*. 2014 Aug;31(8):639-49. doi: 10.1007/s40266-014-0197-x. PMID: 24989628

Fukui Y, Hishikawa N, Ichinose J, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Ohta Y, Yamashita T, Abe K. Different clinical effect of four antimentia drugs for Alzheimer's disease patients depending on white matter severity. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Nov;17(11):1991-1999. doi: 10.1111/ggi.13007. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28276131

Gauthier S, Juby A, Rehel B, Schecter R. EXACT: rivastigmine improves the high prevalence of attention deficits and mood and behaviour symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2007 Jun;61(6):886-95. PMID: 17504350 PMCID: PMC1974793

Gil-Néciga E, Gobartt AL; grupo de investigadores del estudio TRAIN. [Treatment pattern of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors (TRAIN study)]. *Rev Neurol*. 2008 Apr 16-30;46(8):461-4. PMID: 18428102

Giordano M, Dominguez LJ, Vitrano T, Curatolo M, Ferlisi A, Di Prima A, Belvedere M, Barbagallo M. Combination of intensive cognitive rehabilitation and donepezil therapy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Nov-Dec;51(3):245-9. doi: 10.1016/j.archger.2009.11.008. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19969381

Han SH, Lee JH, Kim SY, Park KW, Chen C, Tripathi M, Dash A, Kubota N. Donepezil 23 mg in Asian patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017 Feb;135(2):252-256. doi: 10.1111/ane.12571. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26923256

Hanyu H, Sato T, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K. The progression of cognitive deterioration and regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *J Neurol Sci*. 2010 Mar 15;290(1-2):96-101. doi: 10.1016/j.jns.2009.10.022. Epub 2009 Nov 20. PMID: 19931870

Kudoh C, Arita R, Honda M, Kishi T, Komatsu Y, Asou H, Mimura M. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 2016 Mar;16(2):85-92. doi: 10.1111/psyg.12125. Epub 2015 Apr 27. PMID: 25918972

May BH, Feng M, Hyde AJ, Hügel H, Chang SY, Dong L, Guo X, Zhang AL, Lu C, Xue CC. Comparisons between traditional medicines and pharmacotherapies for Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis of cognitive outcomes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Mar;33(3):449-458. doi: 10.1002/gps.4830. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29239495

Mets T, Vandewoude M, Jacquy J, Deblander A, MacDonald K, Sloesen A, Abraham I; FExT Study Group. Patient and caregiver outcomes after 6 +/- 1.5-months of rivastigmine therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease: the Belgian FExT study. *Curr Med Res Opin*. 2007 Oct;23(10):2485-501. PMID: 17784995

Mittelman MS, Brodaty H, Wallen AS, Burns A. A three-country randomized controlled trial of a psychosocial intervention for caregivers combined with pharmacological treatment for patients with Alzheimer disease: effects on caregiver depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Nov;16(11):893-904. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181898095.

PMID:18978250PMCID:PMC2753499

Nozawa M, Ichimiya Y, Nozawa E, Utumi Y, Sugiyama H, Murayama N, Iseki E, Arai H. Clinical effects of high oral dose of donepezil for patients with Alzheimer's disease in Japan. *Psychogeriatrics*. 2009 Jun;9(2):50-5. doi: 10.1111/j.1479-8301.2009.00291.x. PMID: 19604325

Ohta Y, Darwish M, Hishikawa N, Yamashita T, Sato K, Takemoto M, Abe K. Therapeutic effects of drug switching between acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017 Nov;17(11):1843-1848. doi: 10.1111/ggi.12971. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28060449

Owen RT. Memantine and donepezil: a fixed drug combination for the treatment of moderate to severe Alzheimer's dementia. *Drugs Today (Barc)*. 2016 Apr;52(4):239-48. doi: 10.1358/dot.2016.52.4.2479357. PMID: 27252988

Pakdaman H, Harandi AA, Hatamian H, Tabatabae M, Delavar Kasmaei H, Ghassemi A, Gharagozli K, Ashrafi F, Emami Naeini P, Tavakolian M, Shahin D. Effectiveness and Safety of MLC601 in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015 Mar 7;5(1):96-106. doi: 10.1159/000375295. eCollection 2015 Jan-Apr. PMID: 25873931 PMCID: PMC4386115

Park KW, Kim EJ, Han HJ, Shim YS, Kwon JC, Ku BD, Park KH, Yi HA, Kim KK, Yang DW, Lee HW, Kang H, Kwon OD, Kim S, Lee JH, Chung EJ, Park SW, Park MY, Yoon B, Kim BC, Seo SW, Choi SH. Efficacy and tolerability of rivastigmine patch therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia associated with minimal and moderate ischemic white matter hyperintensities: A multicenter prospective open-label clinical trial. *PLoS One*. 2017 Aug 7;12(8):e0182123. doi: 10.1371/journal.pone.0182123. eCollection 2017. PMID: 28786987
PMCID: PMC5546604

Sadhu A, Upadhyay P, Agrawal A, Ilango K, Karmakar D, Singh GP, Dubey G. Management of cognitive determinants in senile dementia of Alzheimer's type: therapeutic potential of a novel polyherbal drug product. *Clin Drug Investig*. 2014 Dec;34(12):857-69. doi: 10.1007/s40261-014-0235-9. PMID: 25316430

Wattmo C, Minthon L, Wallin ÅK. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. *Alzheimers Res Ther.* 2016 Feb 17;8:7. doi: 10.1186/s13195-016-0174-1. PMID: 26883213 PMCID: PMC4756534

Wattmo C, Paulsson E, Minthon L, Londos E. A longitudinal study of risk factors for community-based home help services in Alzheimer's disease: the influence of cholinesterase inhibitor therapy.

Clin Interv Aging. 2013;8:329-39. doi: 10.2147/CIA.S40087. Epub 2013 Mar 20.

PMID:23682212

PMCID:PMC3610439

Zhang ZX, Hong Z, Wang YP, He L, Wang N, Zhao ZX, Zhao G, Shang L, Weisskopf M, Callegari F, Strohmaier C. Rivastigmine Patch in Chinese Patients with Probable Alzheimer's disease: A 24-week, Randomized, Double-Blind Parallel-Group Study Comparing Rivastigmine Patch (9.5 mg/24 h) with Capsule (6 mg Twice Daily). *CNS Neurosci Ther.* 2016 Jun;22(6):488-96. doi: 10.1111/cns.12521. Epub 2016 Mar 25. PMID: 27012596 PMCID: PMC6492844

Zhang N, Wei C, Du H, Shi FD, Cheng Y. The Effect of Memantine on Cognitive Function and Behavioral and Psychological Symptoms in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2015;40(1-2):85-93. doi: 10.1159/000430808. Epub 2015 Jun 5. PMID: 26066622

Zhu M, Xiao S, Li G, Li X, Tang M, Yang S, Xu X, Feng L, Liu K, Hu L. Effectiveness and safety of generic memantine hydrochloride manufactured in China in the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease: a multicenter, double-blind randomized controlled trial. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2013 Aug;25(4):244-53. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2013.04.006. PMID: 24991162 PMCID: PMC4054562

Nicht E3 (Angabe mindestens eines entsprechenden Effektmaßes)

Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia.

CNS Neurosci Ther. 2013 Oct;19(10):745-52. doi: 10.1111/cns.12158. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23924050 PMCID: PMC4233957

Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Schmader KE, Dysken MW, Gray SL. Dementia and Alzheimer's disease in community-dwelling elders taking vitamin C and/or vitamin E.

Ann Pharmacother. 2005 Dec;39(12):2009-14. Epub 2005 Oct 14. PMID: 16227448

Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar A, Ballard C, Boustani M, Katona C, Livingston G. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. PLoS One. 2012;7(5):e35185. doi: 10.1371/journal.pone.0035185. Epub 2012 May 2. PMID: 22567095 PMCID: PMC3342281

Han HJ, Lee JJ, Park SA, Park HY, Kim JE, Shim YS, Shim DS, Kim EJ, Yoon SJ, Choi SH. Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. J Clin Neurol. 2011 Sep;7(3):137-42. doi: 10.3988/jcn.2011.7.3.137. Epub 2011 Sep 29. PMID: 22087207 PMCID: PMC3212599

Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM; 10158 Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2013 Jun;25(6):919-27. doi: 10.1017/S1041610213000239. Epub 2013 Mar 8. PMID: 23472619

Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Ohta Y, Yamashita T, Abe K. Comprehensive effects of galantamine and cilostazol combination therapy on patients with Alzheimer's disease with asymptomatic lacunar infarction. Geriatr Gerontol Int. 2017 Oct;17(10):1384-1391. doi: 10.1111/ggi.12870. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27578455

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszczak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Mar 8;366(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1106668. PMID: 22397651

Isik AT, Bozoglu E, Kaptan K, Celik T. Effect of galantamine on platelet functions in healthy elderly people.

Indian J Med Res. 2013 May;137(5):977-80. PMID:23760386

PMCID:PMC3734692

Karssemeijer EG, Bossers WJ, Aaronson JA, Kessels RP, Olde Rikkert MG. The effect of an interactive cycling training on cognitive functioning in older adults with mild dementia: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr*. 2017 Mar 21;17(1):73. doi:

10.1186/s12877-017-0464-x. PMID: 28327083 PMCID: PMC5361710

Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, Banerjee S, Barber R, Bentham P, Brown RG, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Johnson T, Jones R, Katona C, Lindesay J, Macharouthu A, McKeith I, McShane R, O'Brien JT, Phillips PPJ, Sheehan B, Howard R. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Dec;32(12):1205-1216. doi: 10.1002/gps.4583. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27739182 PMCID: PMC5724694

Saxton J, Hofbauer RK, Woodward M, Gilchrist NL, Potocnik F, Hsu HA, Miller ML, Pejović V, Graham SM, Perhach JL.

Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, international, randomized clinical trial.

J Alzheimers Dis. 2012;28(1):109-18. doi: 10.3233/JAD-2011-110947. PMID: 21955815

Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial.

J Alzheimers Dis. 2012;31(1):225-36. doi: 10.3233/JAD-2012-121189. PMID: 22766770

Nicht E4 (Randomisierte, kontrollierte Studien, systematische Übersichtsarbeiten)

Arai H, Hashimoto N, Sumitomo K, Takase T, Ishii M. Disease state changes and safety of long-term donepezil hydrochloride administration in patients with Alzheimer's disease: Japan-Great Outcome of Long-term trial with Donepezil (J-GOLD).

Psychogeriatrics. 2018 Sep;18(5):402-411. doi: 10.1111/psyg.12340. Epub 2018 Jul 11.

PMID: 29993162

Aronson S, Van Baelen B, Kavanagh S, Schwalen S.

Optimal dosing of galantamine in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: post Hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Drugs Aging. 2009;26(3):231-9. doi: 10.2165/00002512-200926030-00004. PMID: 19358618

Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease.

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008 Jul-Sep;22(3):209-21. doi:

10.1097/WAD.0b013e31816653bc.

PMID:18580597PMCID:PMC2718545

Beauchet O, Barden J, Liu-Ambrose T, Chester VL, Annweiler C, Szturm T, Grenier S, Léonard G, Bherer L, Allali G; Canadian Gait Consortium.

Anti-Dementia Drugs, Gait Performance and Mental Imagery of Gait: A Non-Randomized Open-Label Trial.

Drugs Aging. 2016 Sep;33(9):665-73. doi: 10.1007/s40266-016-0391-0. PMID: 27568453

Calabrese P, Essner U, Forstl H.

Memantine (Ebixa) in clinical practice - results of an observational study.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;24(2):111-7. Epub 2007 Jun 29. PMID: 17622714

Cagnin A, Cester A, Costa B, Ermani M, Gabelli C, Gambina G; SWITCH study working group. Effectiveness of switching to the rivastigmine transdermal patch from oral cholinesterase inhibitors: a naturalistic prospective study in Alzheimer's disease.

Neurol Sci. 2015 Mar;36(3):457-63. doi: 10.1007/s10072-014-2002-3. Epub 2014 Nov 14.

PMID: 25394739

Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim EJ, Shim YS, Lee JH; Expect Study Group.
Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study.

Curr Med Res Opin. 2011 Jul;27(7):1375-83. doi: 10.1185/03007995.2011.582484. Epub 2011 May 12. PMID: 21561398

Chu LW, Yik PY, Mok W, Chung CP.

A 2-year open-label study of galantamine therapy in Chinese Alzheimer's disease patients in Hong Kong. Int J Clin Pract. 2007 Mar;61(3):403-10. PMID: 17313606

Cummings JL, Ferris SH, Farlow MR, Olin JT, Meng X. Effects of rivastigmine transdermal patch and capsule on aspects of clinical global impression of change in Alzheimer's disease: a retrospective analysis.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;29(5):406-12. doi: 10.1159/000296073. Epub 2010 May 21. PMID: 20502014

Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease.

J Alzheimers Dis. 2008 Jun;14(2):193-9. PMID: 18560130

Feldman HH, Pirttila T, Dartigues JF, Everitt B, Van Baelen B, Schwalen S, Kavanagh S. Treatment with galantamine and time to nursing home placement in Alzheimer's disease patients with and without cerebrovascular disease.

Int J Geriatr Psychiatry. 2009 May;24(5):479-88. doi: 10.1002/gps.2141.

PMID:18985627

Gareri P, Putignano D, Castagna A, Cotroneo AM, De Palo G, Fabbo A, Forgione L, Giacommo A, Lacava R, Marino S, Simone M, Zurlo A, Putignano S. Retrospective study on the benefits of combined Memantine and cholinEsterase inhibitor treatMent in AGEd Patients affected with Alzheimer's Disease: the MEMAGE study.

J Alzheimers Dis. 2014;41(2):633-40. doi: 10.3233/JAD-132735.

PMID:24643135

Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, Putignano D, Conforti R, Santamaria F, Marino S, Putignano S.

The Citicholinage Study: Citicoline Plus Cholinesterase Inhibitors in Aged Patients Affected with Alzheimer's Disease Study.

J Alzheimers Dis. 2017;56(2):557-565. doi: 10.3233/JAD-160808. PMID:28035929

Gauthier S, Juby A, Dalziel W, Réhel B, Schechter R; EXPLORE investigators. Effects of rivastigmine on common symptomatology of Alzheimer's disease (EXPLORE).

Curr Med Res Opin. 2010 May;26(5):1149-60. doi: 10.1185/03007991003688888.

PMID:20230208

Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis.

Int J Geriatr Psychiatry. 2008 May;23(5):537-45. PMID:18058838

Gauthier S, Juby A, Morelli L, Rehel B, Schechter R; EXTEND Investigators. A large, naturalistic, community-based study of rivastigmine in mild-to-moderate AD: the EXTEND Study.

Curr Med Res Opin. 2006 Nov;22(11):2251-65. PMID:17076986

Hager K, Baseman AS, Nye JS, Brashear HR, Han J, Sano M, Davis B, Richards HM. Effect of concomitant use of memantine on mortality and efficacy outcomes of galantamine-treated patients with Alzheimer's disease: post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled study.

Alzheimers Res Ther. 2016 Nov 15;8(1):47. PMID:27846868 PMCID:PMC5111338

Holthoff V, Ferris S, Gauthier S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Sternberg K, Tennigkeit F; ROSA Study Group. Memantine effects measured with the Relevant Outcome Scale for Alzheimer's disease in an open-label, single-arm, multicenter clinical study.

Int J Geriatr Psychiatry. 2013 Feb;28(2):164-72. doi: 10.1002/gps.3805. Epub 2012 Apr 11.

PMID:22492589

Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, Klunk W, Dekosky ST. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Jun;80(6):600-7. doi: 10.1136/jnnp.2008.158964. Epub 2009 Feb 9. PMID:19204022 PMCID:PMC2823571

Matsuzono K, Hishikawa N, Takao Y, Wakutani Y, Yamashita T, Deguchi K, Abe K. Combination benefit of cognitive rehabilitation plus donepezil for Alzheimer's disease patients.

Geriatr Gerontol Int. 2016 Feb;16(2):200-4. doi: 10.1111/ggi.12455. Epub 2015 Feb 5. PMID:25656634

Minthon L, Wallin AK, Eriksson S, Wattmo C, Andreasen N.

Long-term rivastigmine treatment in a routine clinical setting.

Acta Neurol Scand. 2009 Mar;119(3):180-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01086.x. Epub 2008 Aug 26. PMID:18759798

Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D.

Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan.

Expert Opin Pharmacother. 2014 May;15(7):913-25. doi: 10.1517/14656566.2014.902446. Epub 2014 Mar 27. PMID:24673497PMCID:PMC4025599

Oka M, Nakaaki S, Negi A, Miyata J, Nakagawa A, Hirono N, Mimura M. Predicting the neural effect of switching from donepezil to galantamine based on single-photon emission computed tomography findings in patients with Alzheimer's disease.

Psychogeriatrics. 2016 Mar;16(2):121-34. doi: 10.1111/psyg.12132. Epub 2015 Jun 26. PMID:26114924

Persson CM, Wallin AK, Levander S, Minthon L. Changes in cognitive domains during three years in patients with Alzheimer's disease treated with donepezil.

BMC Neurol. 2009 Feb 10;9:7. doi: 10.1186/1471-2377-9-7. PMID:19208247
PMCID:PMC2666627

Pirttilä T, Wilcock G, Truyen L, Damaraju CV. Long-term efficacy and safety of galantamine in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: multicenter trial. Eur J Neurol. 2004 Nov;11(11):734-41. PMID:15525294

Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial.

Arch Neurol. 2004 Feb;61(2):252-6. PMID:14967774

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease.

Arch Neurol. 2006 Jan;63(1):49-54.

PMID:16401736

Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Tracik F, Gunay I. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(5):301-6. Epub 2007 Mar 13. PMID:17356273

Sadowsky CH, Dengiz A, Olin JT, Koumaras B, Meng X, Brannan S; US38 study group. Switching from donepezil tablets to rivastigmine transdermal patch in Alzheimer's disease.

Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2009 Jun-Jul;24(3):267-75. doi:

10.1177/1533317509333037. Epub 2009 Mar 16. PMID:19293130

Scharre DW, Shiovitz T, Zhu Y, Amatniek J. One-week dose titration of extended release galantamine in patients with Alzheimer's disease.

Alzheimers Dement. 2008 Jan;4(1):30-7. doi: 10.1016/j.jalz.2007.10.013. Epub 2007 Dec 21.

PMID:18631948

Schneider LS, Insel PS, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

Arch Neurol. 2011 Jan;68(1):58-66. doi: 10.1001/archneurol.2010.343. PMID:21220675

PMCID:PMC3259850

Schulz JB, Rainer M, Klünemann HH, Kurz A, Wolf S, Sternberg K, Tennigkeit F. Sustained effects of once-daily memantine treatment on cognition and functional communication skills in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 16-week open-label trial.

J Alzheimers Dis. 2011;25(3):463-75. doi: 10.3233/JAD-2011-101929. PMID:21471647

Shi J, Ni J, Lu T, Zhang X, Wei M, Li T, Liu W, Wang Y, Shi Y, Tian J. Adding Chinese herbal medicine to conventional therapy brings cognitive benefits to patients with Alzheimer's disease: a retrospective analysis.

BMC Complement Altern Med. 2017 Dec 13;17(1):533. doi: 10.1186/s12906-017-2040-5. PMID:29237450

PMCID:PMC5729264

Stamouli SS, Tzanakaki M, Giatas S, Georgiadis G, Papalexi E, Parashos IA.
An open-label, multicenter observational study for patients with Alzheimer's disease treated with memantine in the clinical practice.
Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011 Jan;1(1):10-9. doi: 10.1159/000322882. Epub 2011 Jan 5. PMID:22163229
PMCID:PMC3199890

Tangwongchai S, Thavichachart N, Senanarong V, Pongvarin N, Phanthumchinda K, Praditsuwan R, Nidhinandana S, Chankrachang S. Galantamine for the treatment of BPSD in Thai patients with possible Alzheimer's disease with or without cerebrovascular disease.
Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2008 Dec-2009 Jan;23(6):593-601. doi: 10.1177/1533317508320603. Epub 2008 Oct 9. PMID:18845693

Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Båtsman S, Nasman B, Ekdahl A, Kilander L, Grut M, Rydén M, Wallin A, Jonsson M, Olofsson H, Londos E, Wattmo C, Eriksdotter Jonhagen M, Minthon L; Swedish Alzheimer Treatment Study Group. Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting.
Dement Geriatr Cogn Disord. 2007;23(3):150-60. Epub 2006 Dec 18. PMID:17312368

Winblad B, Gauthier S, Aström D, Stender K. Memantine benefits functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease.
J Nutr Health Aging. 2010 Nov;14(9):770-4. PMID:21085908

Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Ikeda M. Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study.
Psychogeriatrics. 2013 Jun;13(2):88-93. doi: 10.1111/psyg.12004. PMID:23909965

7.4 Anhang D: Resultate der eingeschlossenen Studien

Donepezil

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Donepezil ADAS-Cog						
Rogers 1998 (a)	150	-1,06	6,2	153	1,82	6,1
Rogers 1998 (b)	155	-2,7	5,4	150	0,4	5,3
Burns 1999	273	-1,4	10,3	274	1,5	10,3
Homma 2000	126	-2,4	5,1	113	0,1	5,2
Frölich 2011	153	-1,1	5,32	157	-0,3	5,26
Haig 2014	54	-3,4	5,22	56	-1,3	5,16
Andersen 2012	90	-2,3	8,4	90	-1,5	8,2
Seltzer 2004	91	-1,8	3,3	55	-0,5	3,2
Petersen 2005	253	-0,61	3,79	259	-0,13	3,34
Wilkinson 2014	145	-0,8	6,5	133	1,4	6,1
Gault 2016	59	-2,77	5,95	88	-0,36	5,9
Maher-Edwards 2011	65	-1,5	5,88	56	-0,3	5,98

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Donepezil Cibic Plus						
Rogers 1998 (a)	150	4,07	0,86	153	4,51	0,98
Rogers 1998 (b)	152	3,8	0,98	150	4,2	0,85
Black 2007	162	4,11	1,27	153	4,45	1,23
Haig 2014	54	3,7	0,58	56	4	0,59
Gauthier 2002	102	3,6	0,71	105	4	0,61
Maher-Edwards 2010	114	3,6	1,17	119	3,94	1,19
Maher-Edwards 2011	65	3,6	1,12	55	3,9	1,11

Galantamin

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Galantamin ADAS-Cog						
Brody 2005	296	-1,6	6,2	296	1,2	5,7
Erkinjuntti 2002	147	-1,1	5,7	83	2	5,5
Raskind 2000	202	-1,9	5,1	207	2	6,5
Rockwood 2001	239	-1,1	5,1	120	0,6	4,9
Rockwood 2006	62	-1,7	5,4	65	0,3	5,4
Tariot 2000	253	-1,4	6,2	255	1,7	6,2
Wilcock 2000	220	-0,5	5,6	215	2,4	6
Wilkinson 2001	55	-1,4	6,7	82	1,6	6,3
Bullock 2004	147	-1,1	10,5	83	2	12

Rivastigmin

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Rivastigmin ADAS-Cog						
Cummings 2010	357	0,3	5,7	376	2,5	5,9
Rösler 1999	243	-0,26	6,7	238	1,34	6,7
Winblad 2007	253	-0,6	9,4	281	1	9,4
Winblad 2007 (patch)	248	-0,6	9,3	281	1	9,4
Feldmann 2007 BID	228	-1,2	7,2	220	2,8	7,2
Feldmann 2007 TID	277	-0,2	7,3	220	2,8	7,2
Nakamura 2011 5 cm ²	266	0,5	4,96	265	1,3	5,1
Nakamura 2011 10 cm ²	268	0,1	5	265	1,3	5,1

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Rivastigmin MMSE						
Cummings 2010	357	0,2	3,07	376	-0,4	3,05
Corey-Bloom 1998	231	0,3	6,6	234	-0,8	6,6
Rösler 1999	243	0,21	3,8	239	-0,47	3,8
Winblad 2007	256	0,8	4,7	281	0	4,7
Winblad 2007 (patch)	250	1,1	3,8	281	0	4,7
Feldmann 2007 BID	227	-0,6	3,6	220	-1,4	3,6
Nakamura 2011 10 cm ²	246	0	2,87	251	-0,3	2,82

Memantin

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Memantin ADAS-Cog						
Porsteinsson 2008	192	0,6	12,83	188	1,2	11,94
Bakchine 2008	268	-1,93	10,4	135	-1,08	9,7
Dysken 2014	139	6,13	8,37	140	7,78	8,28
Peskind 2006	196	-0,13	11	198	1,6	9,7

Studie/Report	Intervention			Plazebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Memantin Cibic Plus						
Reisberg 2003	118	4,5	1,12	118	4,8	1,09
Tariot 2004	172	4,38	1,06	152	4,64	1,07
Van Dyck 2007	134	4,3	1,1	127	4,6	1
Grossberg 2013	333	3,8	1,2	328	4,1	1,2
Porsteinsson 2008	192	4,38	1	189	4,42	0,96

Bakchine 2008	145	4,19	1,09	65	4,35	1,23
Peskind 2006	106	4,36	0,97	116	4,67	1,05

7.5 Anhang E: Sensitivitätsanalysen zu Donepezil und Rivastigmin

1. Donepezil: Metaanalyse zum Medikamenteneffekt ohne Rogers 1998

(b), Frölich 2011 und Haig 2014. Effect-Size-Modell/WMD

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	150	153	-2,88	-4,26	-1,5	Rogers 1998 (a)
2	273	274	-2,9	-4,63	-1,17	Burns 1999
3	126	113	-2,5	-3,81	-1,19	Homma 2000
4	90	90	-0,8	-3,23	1,63	Andersen 2012
5	91	55	-1,3	-2,39	-0,21	Seltzer 2004
6	253	259	-0,48	-1,1	0,14	Petersen 2005
7	145	133	-2,2	-3,69	-0,71	Wilkinson 2014
8	59	88	-2,41	-4,36	-0,46	Gault 2016
9	65	56	-1,2	-3,32	0,92	Maher-Edwards 2011

Fixed effects (Mulrow-Oxman)

Pooled effect size wmd+ = -1,39 (95% CI = -1,79 to -0,98)

Non-combinability of studies

Cohran Q : P = 0,007

I² (inconsistency) = 61,8% (95% CI = 0% to 79,7%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled wmd+ = -1,81 (95% CI = -2,56 to -1,05)

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = 0,11 P = 0,761 (low power)

Egger: P = 0,042

Rivastigmin: Metaanalyse zum Medikamenteneffekt ohne transdermale

Anwendungen (Winblad 2007 und Nakamura 2011). Effect-Size-

Modell/WMD.

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	357	376	-2,2	-3,0	-1,36	Cummings 2010
2	243	238	-1,6	-2,8	-0,4	Rösler 1999
3	253	281	-1,6	-3,2	-3,26E-03	Winblad 2007
5	228	220	-1,6	-2,93	-0,27	Feldmann 2007 BID
6	277	220	-3	-4,28	-1,712	Feldmann 2007 TID

Fixed effects (Mulrow-Oxman)

Pooled effect size wmd+ = -2,06 (95% CI = -2,58 to -1,54)

Non-combinability of studies

Cohran Q : P = 0,476

I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 64,1%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled wmd+ = -2,06 (95% CI = -2,58 to -1,54)

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = 0 P = 0,817 (low power)

Egger: P = 0,659

8 Danksagung

Schlussendlich möchte ich mich an dieser Stelle bei allen herzlich bedanken, die mich tatkräftig unterstützt haben und ohne die es nicht möglich gewesen wäre, diese Studie durchzuführen. Dabei ist an erster Stelle mein Doktorvater, Herr Univ.- Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil zu nennen, Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes, der mir dieses aufschlussreiche Thema aufgezeigt und zur Verfügung gestellt hat. Im Zuge des gesamten Arbeitsablaufes stand er mir stets bei aufkommenden Fragen mit Rat und Tat zur Seite. Desweiteren danke ich meiner Schwester, Melanie Schöppe, die mich immer in meiner Absicht zu promovieren bestärkt und unterstützt hat. Schließlich danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern Renate und Hans Georg Schöppe, die mich in meiner gesamten Bildungslaufbahn unterstützt und stets gefördert haben. Ohne diese wären dieses anspruchsvolle Studium und die Promotion undenkbar gewesen. Danke, dass Ihr immer an meiner Seite seid!

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.