

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie

(apl. Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil)

Systematische Übersicht zur Effektivität von medikamentösen Behandlungen bei der Alzheimer-Demenz

Laura Franziska Dorothee Olga Mehnert

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation

Vorsitzende(r): Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Apl. Prof. Dr. St. Wagenpfeil

2. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl

Die Dissertation wurde am 23.02.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

ABSTRACT

Hintergrund und Fragestellung

Die Alzheimer-Demenz ist eine der häufigsten Alterserkrankungen und betrifft ca. 10 % der über 65-Jährigen. Mit steigender Prävalenz wachsen auch die gesamtgesellschaftlichen und ökonomischen Belastungen. Eine kausale Therapie ist derzeit noch nicht absehbar; die medikamentöse Therapie zielt lediglich auf den Aufschub der Symptomatik ab. In dieser Arbeit wurde die klinische Effektivität der Medikation evaluiert. Dazu gehören die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin. Zusätzlich wurde die Kosten-Effektivität der Medikamente geprüft und eine Aufstellung der direkten Kosten vorgenommen.

Methodik

Für die Evaluierung der klinischen Effektivität wurden über Pubmed, die Studienregister ALOIS und ClinicalTrials.gov und systematische Übersichtsarbeiten randomisierte, kontrollierte Studien mit einer Fallzahl ≥ 100 erwachsener Patienten und einer Dauer ≥ 12 Wochen ausfindig gemacht und ausgewertet.

Für die Kostenevaluation wurde in Übersichtsarbeiten nach Studien gesucht, welche Angaben zu den direkten Kosten der medikamentösen Therapie machten.

Ergebnisse

Hinsichtlich der Kognition kann die medikamentöse Alzheimer-Therapie als signifikant wirkungsvoll eingestuft werden. Bezüglich des Kosten-Effektivität-Verhältnisses dominiert Donepezil die anderen Acetylcholinesterasehemmer. Eine Aufstellung der direkten Kosten ist aufgrund der beschränkten Vergleichbarkeit der multinationalen Daten nur begrenzt aussagekräftig. Zusammenfassend kann der medikamentösen Therapie der Alzheimer-Demenz durch Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin eine klinische und ökonomische Effektivität zugeschrieben werden.

Folgerungen

Bestehende Leitlinien zur Effektivität der medikamentösen Therapie werden durch aktuelle Studien nicht widerlegt. Eine frühere Diagnosestellung und ein internationaler Konsens bei der Methodik der Kostenerhebung wären erstrebenswert.

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung	7
1.1 Alzheimer-Demenz	7
1.2 Medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz	9
1.3 Ziel der Untersuchung	11
2 Methodik zur klinischen Effektivität	12
2.1 Kriterien für den Einschluss der Studien in die Untersuchung	12
2.1.1 Patientenpopulation	12
2.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	12
2.1.3 Zielgrößen	12
2.1.4 Studientypen	13
2.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.2 Informationsbeschaffung- und bewertung	14
2.2.1 Literaturrecherche	14
2.2.2 Identifizierung relevanter Studien und Datenextraktion	14
2.2.3 Beurteilung der Studienqualität	14
2.3 Datensynthese	14
2.4 Metaanalyse	15
2.5 Sensitivitätsanalyse	16
3 Ergebnisse zur klinischen Effektivität	18
3.1 Ergebnisse aus der Literaturrecherche	18
3.2 Eingeschlossene Studien	19
3.3 Donepezil	20
3.3.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	20
3.3.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern	22
3.4 Rivastigmin	26
3.4.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	26
3.4.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern	26
3.5 Galantamin	31
3.5.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	31

3.5.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern.....	33
3.6 Memantin.....	35
3.6.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien	35
3.6.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern.....	36
3.7 Diskussion.....	39
4 Gesundheitsökonomische Untersuchung.....	42
4.1 Theoretische Grundlagen	42
4.1.1 Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	42
4.1.2 Perspektiven gesundheitsökonomischer Evaluationen	44
4.2 Methodik der gesundheitsökonomischen Untersuchung	45
4.2.1 Erhebung der Kosten und Nutzen der Kosten-Effektivitäts-Analyse	46
4.2.2 Erhebung der direkten Kosten der Alzheimer-Demenz.....	47
4.2.3 Sensitivitätsanalyse	48
4.3 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Untersuchungen.....	49
4.3.1 Kosten-Effektivitäts-Analyse	49
4.3.2 Übersicht der direkten Kosten der Alzheimer-Demenz.....	51
4.4 Diskussion.....	57
5 Zusammenfassung.....	60
Literaturverzeichnis	
Anhang	

ABBILDUNGS-/TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1: Flow-Diagramm zur Literaturrecherche (Moher et al., 2009)	18
Abbildung 2: Donepezil: Metaanalyse der kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog	22
Abbildung 3: Donepezil: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: MMSE	23
Abbildung 4: Donepezil: Funnel Plot für ADAS-Cog (oben) und MMSE (unten)	25
Abbildung 5: Rivastigmin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog	28
Abbildung 6: Rivastigmin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: MMSE	29
Abbildung 7: Rivastigmin: Funnel Plot für ADAS-Cog (oben) und MMSE (unten).....	30
Abbildung 8: Galantamin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog	33
Abbildung 9: Galantamin: Funnel Plot für ADAS-Cog.....	34
Abbildung 10: Memantin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog	36
Abbildung 11: Memantin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: MMSE.....	38
Abbildung 12: Memantin: Funnel Plot für MMSE	38
Abbildung 13: Kosten in der Gesundheitsökonomie.....	46
Abbildung 14: Graphische Darstellung zum Kosten-Effektivitäts-Verhältnis	50
Abbildung 15: Donepezil: jährliche Kostendifferenz zu Placebo.....	52
Abbildung 16: Rivastigmin: jährliche Kostendifferenz zu Placebo	53
Abbildung 17: Galantamin: jährliche Kostendifferenz zu Placebo	54
Abbildung 18: Memantin: jährliche Kostendifferenz zu Placebo	55
Abbildung 19: Direkte Kosten der Alzheimer-Medikation; Kostenspanne und Durchschnittskosten	55
Abbildung 20: Tornadodiagramm der Sensitivitätsanalyse zu Schwankungen im Wechselkurs	56
Tabelle 1: Kognitive Tests zur Bewertung des Krankheitsverlaufs der AD (Loveman et al., 2006)	9
Tabelle 2: Symptomatisch wirksame Antidementiva (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2012)	10
Tabelle 3: Schweregradeinteilung und medikamentöse Behandlung der AD (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2010)	12
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien	13
Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen, klinischen Studien	20
Tabelle 6: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen von Donepezil im Vergleich zur Ausgangssituation	24
Tabelle 7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse von Rivastigmin im Vergleich zur Ausgangssituation	28
Tabelle 8: WMD (ADAS-Cog-Skala) als Effektivitätsmaß	47
Tabelle 9: Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Acetylcholinesterasehemmer	49
Tabelle 10: Szenario zum Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; variabler Parameter: klinischer Nutzen.....	50
Tabelle 11: Charakteristika der ökonomischen Studien	51
Tabelle 12: Sensitivitätsanalyse zum Wechselkurs	56
Tabelle 13: Variabilitätsfaktoren ökonomischer Untersuchungen (Greiner et al., 2012)	59

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACh	Acetylcholin
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Testteil
AHEAD	Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease
APOE	Apolipoprotein E
APP	Amyloidvorläuferprotein
CI	Confidence Interval
CT	Computertomographie
ICD	Information Control Division
ITT	Intention-To-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
MED	Medikation
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
p.a.	per annum
PC	Placebo
QALY	quality-adjusted life year
s.o.	siehe oben
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
WMD	weighted mean difference
WK	Wechselkurs
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Alzheimer-Demenz

Unter demenziellen Erkrankungen versteht man chronische, meist progressive Einbußen der Gehirnfunktion, die zu einer Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen, zu einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und zu wechselnd ausgeprägten, begleitenden psychopathologischen Symptomen führen. Sie gehören zu den häufigsten Alterserkrankungen und betreffen mehr als 10 % der über 65-jährigen Bevölkerung (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2012; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007). Dabei stellt die Alzheimer-Demenz (AD) mit über 60 % die häufigste alleinige Ursache der Demenz dar, gefolgt von der vaskulären Demenz. Förstl (2011) geht sogar von Werten von bis zu 90 % aus (Förstl, 2011). Aktuell leiden weltweit mindestens 15 Mio. Menschen an AD, in Deutschland liegt die Schätzung bei etwa 1 Mio. Diese Zahl wird in den nächsten Jahrzehnten vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung erheblich ansteigen, da gerade das Alter der wichtigste Risikofaktor für die Erkrankung darstellt. So rechnet das Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung mit bis zu 2,6 Mio. Demenzkranken im Jahre 2050 (Behl, 2012; Hoßman et al., 2011). Vor diesem Hintergrund werden enorme gesamtgesellschaftliche und ökonomische Belastungen auf uns zukommen. Im Jahre 2008 rechnete das statistische Bundesamt mit Krankheitskosten von 930 Mio. Euro, welche mit der wachsenden Anzahl an Erkrankten ebenfalls steigen werden (Statistisches Bundesamt, 2010).

Bereits 1907 beschrieb der deutsche Neuropathologe Alois Alzheimer die charakteristischen Hirnveränderungen Neurofibrillen, Alzheimer-Plaques und Nervenzellverlust. Die Ätiologie dieser Veränderungen ist seither immer noch nicht vollständig geklärt, weshalb auch eine kausale Therapie nicht möglich ist (Förstl, 2011). Klinisch fallen die Patienten durch eine Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten mit den wesentlichen Merkmalen der Amnesie, Aphasie, Apraxie und Agnosie auf, welche im weiteren Verlauf durch Depressionen und erhebliche Verhaltensstörungen begleitet werden können (Behl, 2012). Eine eindeutige Abgrenzung zu anderen Formen oder Ursachen der Demenz stellt sich bisher sowohl durch klinische Anamnese als auch durch bildgebende Verfahren als sehr schwierig dar und

erschwert die Diagnosestellung und eine darauffolgende Therapie. Hinweise auf AD können im CT oder im MRT durch eine globale Hirnatrophie sowie eine Betonung der Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (Hippocampus und Gyrus parahippocampalis) gegeben werden (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2004). Die definitive Diagnose der AD kann lediglich post mortem durch eine Autopsie des Gehirns erfolgen; im seltenen Fall einer autosomal-dominant vererbten Form (ca. 0,5 %) auch durch eine genetische Mutationsanalyse (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007). Dabei finden sich Mutationen im Präsenilin-1-Gen auf Chromosom 14, dem Präsenilin-2-Gen auf Chromosom 1 und im Gen für das Amyloidvorläuferprotein (APP) auf Chromosom 21. Diese führen letztendlich zur Überproduktion von β -Amyloid aus APP, dem Grundbaustein der Alzheimer-Plaques. Bei betroffenen Individuen setzen die Symptome in der Regel bereits vor dem 60. Lebensjahr ein; sie leiden an der frühen Form der AD (Finckh, 2006; Förstl, 2011). Aber auch für die spätmanifeste Form der AD (95 %), bei der die Symptome erst ab dem 65. Lebensjahr und später eintreten, gibt es genetische Risikofaktoren. So nimmt man an, dass der APOE-Genotyp den Krankheitsverlauf beeinflussen kann. Jedoch tragen nur 40-50 % der Patienten, aber auch 20-30 % der gesunden Vergleichspersonen, das mit dem erhöhten Risiko assoziierte ϵ 4-Allel von APOE. Deswegen kann die Bestimmung des ϵ 4-Allels nicht für prognostische Zwecke herangezogen werden (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2012; Finckh, 2006).

Die ICD-10-Kriterien erfordern für die Diagnose AD das Vorliegen eines demenziellen Syndroms mit schleichendem Beginn und langsamer Verschlechterung, den Ausschluss anderer neurologischer oder systemischer Ursachen für die Demenz (wie endokrinologische Erkrankungen, Vitamin-B12-Mangel, Neurosyphilis oder Hydrozephalus) und die Abwesenheit eines plötzlichen Beginns fokaler neurologischer Symptome, wie Hemiparesen und Gesichtsfeldausfällen.

Der Krankheitsverlauf erstreckt sich nach einer ersten Verdachtsdiagnose über etwa eine Dekade. Die Mortalität wird durch längere Krankheitsdauer, spätes Krankheitsstadium, hohes Alter und physische Erkrankungen erhöht.

Um den Krankheitsverlauf und vor allem das Voranschreiten der kognitiven Beeinträchtigung quantitativ darzustellen, gibt eine Vielzahl von Skalen, von denen hier im Besonderen auf

den MMSE (Mini-Mental State Examination) und den ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Testteil) eingegangen werden soll. Diese stellen auch die Zielgröße der nachfolgenden Analyse dar. In Tabelle 1 sind Inhalt und Bewertung der Tests aufgeführt.

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 1: Kognitive Tests zur Bewertung des Krankheitsverlaufs der AD (Loveman et al., 2006)

Der MMSE dient in den meisten klinischen Studien zur Einteilung der AD in die schwache, mäßige und schwere Form und der dazu geeigneten Therapie (Kapitel 2.1.2).

1.2 Medikamentöse Therapie der Alzheimer-Demenz

Wie bereits erwähnt, ist eine kausale Behandlung der AD noch nicht bekannt. Bisher zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zielen lediglich auf eine symptomatische Beeinflussung der cholinergen und glutamatergen Neurotransmission. Dadurch kann aber lediglich der Krankheitsverlauf verzögert und die Symptomatik verschoben werden.

Zum einen führt ein Untergang an Nervenzellen im Nucleus Basalis Meynert zum Defizit an Acetylcholin (ACh). Dieser soll durch Substanzen, die den enzymatischen Abbau von ACh verhindern, kompensiert werden. Wichtigster Ansatzpunkt ist hier die Hemmung der Acetylcholinesterase. Die drei wichtigsten Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin werden zur Behandlung der AD im Stadium der leichten und moderaten Demenz eingesetzt.

Zum anderen kommt es durch den Abbau von Nervenzellen zu einer vermehrten Ausschüttung von Glutamat. Der Glutamat-Antagonist Memantin schützt die Neuronen vor dem übermäßigen Einstrom von Glutamat und wird bei der schweren Form der AD eingesetzt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2012; Förstl, 2011).

Einen Überblick über die Wirkstoffe gibt Tabelle 2.

	Chemischer Name	Handelsname	Max. Tagesdosis	Einsatz bei MMSE-Score	Typische Nebenwirkungen
Acetylcholinesterasehemmer	Donepezil	Aricept Donepezilhydrochlorid Pfizer	5–10 mg	Leichtgradige bis mittel- schwere AD	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerz
	Galantamin	Reminyl Galnova	16–24 mg		
	Rivastigmin	Exelon	Kapseln 6–12 mg Pflaster 9,5 mg		
Glutamat-Antagonist	Memantin	Axura, Ebixa	10–20 mg	mittelschwere bis schwere AD	Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Verstopfung, erhöhter Blutdruck, Schläfrigkeit

Tabelle 2: Symptomatisch wirksame Antidementiva (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2012)

Donepezil ist ein selektiver, reversibler Acetylcholinesterasehemmer. Die lange Halbwertszeit ermöglicht eine einmalige tägliche orale Gabe von 5-10 mg. Galantamin hemmt die Acetylcholinesterase ebenfalls reversibel und ist zudem ein allosterischer Modulator der nikotinischen cholinergen Rezeptoren. Es erfolgt eine zwei- oder dreimalige tägliche Gabe von insgesamt 16-24 mg. Rivastigmin ist ein relativ selektiver, pseudoirreversibler Hemmer der Acetylcholinesterase und hemmt zudem die Butyrylcholinesterase. Er wird zwei- bis dreimal täglich oral mit insgesamt max. 12 mg verabreicht (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2004). Seit 2010 ist die Behandlung mit Rivastigmin nicht nur oral, sondern auch transdermal durch Pflaster zugelassen (Nakamura et al., 2011).

Die Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern und Memantin wird derzeit weltweit in vielen Leitlinien als Goldstandard gesehen. Dennoch ist der Einsatz der Medikamente nicht unumstritten; die klinische Relevanz der Wirksamkeit wird hinterfragt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2010; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009; Kornhuber, 2004; NICE., 2011).

1.3 Ziel der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine aktualisierte, systematische Übersicht über die klinische Effektivität der medikamentösen Alzheimer-Therapie zu schaffen. Zusätzlich sollen vor dem Hintergrund der steigenden ökonomischen Belastung die Kosten der verwendeten Medikamente evaluiert werden.

2 Methodik zur klinischen Effektivität

Im folgenden Kapitel wird auf die Methodik der systematischen Übersicht bzw. Metaanalyse der klinischen Effektivität eingegangen. Die Methodik für die ökonomische Untersuchung folgt in Kapitel 4.2.

2.1 Kriterien für den Einschluss der Studien in die Untersuchung

2.1.1 Patientenpopulation

Betrachtet werden erwachsene Patienten, welche nach allgemein akzeptierten Kriterien von der Alzheimer-Demenz betroffen sind. Bei Studien mit Teilnehmern, welche an einer gemischten Demenz leiden, wird von Fall zu Fall unterschieden, ob es sich dabei hauptsächlich um die Alzheimer-Demenz handelt und sich die Studie damit für die Übersicht qualifiziert.

2.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die Behandlung der Patienten ist abhängig vom Schweregrad der Demenz. Dieser wird anhand des MMSE-Scores festgelegt und ist wie folgt aufgeteilt:

MMSE-Score	AD-Schweregrad	Intervention	Vergleichsintervention
>20	leicht	Donepezil, Rivastigmin, Galantamin	Placebo
10-19	moderat	Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Memantin	Placebo
<10	schwer	Memantin(+ACh-H)	Placebo

Tabelle 3: Schweregradeinteilung und medikamentöse Behandlung der AD (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2010)

2.1.3 Zielgrößen

Hauptzielgröße bezüglich der klinischen Effektivität der Untersuchung war die Besserung bzw. der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des ADAS-Cog-Wertes (Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Testteil) und des MMSE-Scores (Mini-Mental State Examination). Inhalt und Bewertung sind in Tabelle 1 (s.o.) dargestellt.

2.1.4 Studientypen

In die Untersuchung eingeschlossen wurden ausschließlich randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studien mit einer Fallzahl von $n \geq 100$ erwachsenen Patienten (Alter ≥ 18 Jahre). Nach den Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft wurde eine Studiendauer von mindestens 12 Wochen als Einschlusskriterium festgelegt (Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 2004; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007).

2.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgend sind die Ein- und Ausschlusskriterien tabellarisch aufgelistet (Tabelle 4). Eingeschlossen in diese Analyse wurden solche Studien, welche alle Ein- und keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

E1	Patienten, welche nach allgemein akzeptierten Standards die Diagnose der Alzheimer-Demenz erfüllen
E2	Vergleich eines Cholinesterasehemmers oder Memantin mit Placebo; Intervention passend zum Schweregrad der Demenz (siehe Tabelle 3)
E3	Als Resultat ist mind. eine Zielgröße angegeben
E4	Randomisierte, kontrollierte Studien

A1	Studien mit einer Dauer von <12W
A2	Studien mit einer Fallzahl <100 randomisierten Teilnehmern
A3	Studien, in die überwiegend Patienten einer anderen Demenzform oder mit Mild Cognitive Impairment (MCI) eingeschlossen wurden
A4	Open-label-Studien oder gepoolte Analysen
A5	Keine verwertbaren Ergebnisse gefunden

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

2.2 Informationsbeschaffung und -bewertung

2.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde zunächst im Februar 2013 und wiederholt im Oktober 2014 in der bibliographischen Datenbank MEDLINE via Pubmed durchgeführt. Die dafür verwendete Suchstrategie findet sich im Anhang A. Zusätzlich wurden systematische Übersichtsarbeiten (Bond et al., 2012; Egert et al., 2007; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007; Loveman et al., 2006) und die Studienregister ALOIS und ClinicalTrials.gov als weitere Quellen herangezogen.

2.2.2 Identifizierung relevanter Studien und Datenextraktion

Die durch die Suche identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die dadurch ausgewählten Studien wurden sodann anhand des Volltexts als relevant oder nicht-relevant eingestuft. Die ausgewählten Studien wurden hinsichtlich verwertbarer Daten überprüft, welche bei Unbedenklichkeit in ein Datenblatt eingetragen wurden. Dieses berichtet über Designcharakteristika (Studiendesign, Studienort, Studiendauer, relevante Outcome-Parameter) und die Studienpopulation (Anzahl randomisierter Patienten, Geschlechterverteilung, durchschnittliches Alter, durchschnittlicher MMSE zu Studienbeginn). Darüber hinaus wurden die Testintervention mit Dosierung, die Vergleichsbehandlung und die maximale Tagesdosis dargestellt.

2.2.3 Beurteilung der Studienqualität

Um das Risiko für Bias zu minimieren, wurden die herangezogenen Studien anhand der Kriterien Randomisierungsprozess, Verblindung, Studienabbrecher bekannt (mit Grund), Abweichung vom ITT-Prinzip und Datenkonsistenz untersucht. Studien mit groben Mängeln sollten nicht in die Metaanalyse miteinbezogen werden.

2.3 Datensynthese

Bei den relevanten Outcome-Parametern (ADAS-Cog und MMSE) handelt es sich um kontinuierliche Daten. Hauptzielgrößen waren die Veränderung der ADAS-Cog bzw. des MMSE-Wertes zwischen dem Studienbeginn und dem 12- bzw. 24-Wochen-Wert bei

Donepezil bzw. dem Studienende bei den anderen Medikamenten. Es wurden jeweils die Stichprobengröße (N), der Mittelwert (Mean) und die Standardabweichung (SD) der relevanten Zielgrößen in eine Übersichtstabelle (Anhang D) eingetragen. War anstelle der Standardabweichung der Standardfehler (SE) gegeben, wurde dieser mit der Formel $SD = SE \times \sqrt{N}$ in die Standardabweichung umgerechnet. War auch der Standardfehler nicht gegeben, wurde die SD anhand des p-Werts über den t-Wert berechnet (Higgins & Green, 2011). Es wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Auswertungen herangezogen. Bei Studien mit mehreren Interventionsgruppen unterschiedlicher Dosierung oder Einnahmehäufigkeit wurde beim Vergleich mit Placebo die Gruppe mit der höchsten Dosierung gewählt bzw. bei Galantamin die 24mg/d-Werte.

2.4 Metaanalyse

Daten zu den Zielgrößen sollten in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden. Metaanalysen werden durchgeführt, um gepoolte Effektgrößen aus Einzelstudien zu berechnen. Sie basieren auf einer aggregierten, umfangreicheren Stichprobenbasis und evaluieren somit das Ergebnis mit einer höheren statistischen Signifikanz.

Zur Darstellung des Therapieeffekts wurde der Medikamenteneffekt als die gewichtete Differenz der Mittelwerte zwischen Therapie- und Placebogruppe berechnet und die 95 %-Konfidenzintervalle in einem Forest Plot dargestellt. Dabei wurde zunächst das Fixed Effects Model verwendet. Ein Hinweis auf Heterogenität ($I^2 > 30 \%$, siehe unten) würde zusätzlich die Berechnung mit dem Random Effects Modell nach sich ziehen.

Unter dem 95 %-Konfidenzintervall (CI) versteht man den Bereich, in dem mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % der wahre Wert liegt. Es gibt ferner einen Anhaltspunkt, inwiefern die Ergebnisse der Stichprobenpopulation auf die Gesamtpopulation übertragbar sind. Je größer das CI, desto höher ist die statistische Unsicherheit. Die Größe des CI hängt zum einen von der Stichprobengröße, zum anderen von der Standardabweichung ab. Mithilfe des Forest Plots können anhand der dargestellten CIs Rückschlüsse auf die statistische Signifikanz gemacht werden. Enthält ein CI den Nullwert nicht, kann von einer statistischen Signifikanz ausgegangen werden (Altman et al., 2000; Prel et al., 2009). Da den gepoolten Zielgrößen der Metaanalyse größere Stichproben zugrunde liegen, ist hier das CI in der Regel kleiner; es kann eine höhere statistische Signifikanz erreicht werden.

Um die Homogenität zu überprüfen wurden sowohl die metaanalytischen Abbildungen betrachtet als auch der I^2 -Test angewandt. Der I^2 -Wert sagt aus, wie viel Prozent der Gesamtvariabilität durch die Heterogenität bedingt wird.

Damit wird untersucht, ob die Ergebnisse der einzelnen Studien im Rahmen einer Metaanalyse überhaupt vergleichbar sind.

I^2 -Werte wurden nach der Cochrane Collaboration wie folgt gewertet:

- 0 % - 40 %: mögliche Irrelevanz
- 30 % - 60 %: mögliche moderate Heterogenität
- 50 % - 90 %: mögliche substantielle Heterogenität
- 75 % - 100 %: bemerkenswerte Heterogenität (Higgins & Green, 2011).

Um ein Publikationsbias zu untersuchen, wurde ein Funnel Plot verwendet. Dieser stellt den Medikamenteneffekt dem Standardfehler gegenüber. Publikationsbias entstehen durch selektive Publikationspraxis, bei der große Studien oder Studien mit signifikanten Ergebnissen größere Chancen haben, publiziert zu werden. Folge ist, dass der Effekt der untersuchten Interventionen womöglich überschätzt wird (2011). Im Funnel Plot stellt sich dies durch eine asymmetrische Anordnung der Studien um den wahren Effekt dar. Weiter wurde die Symmetrie formal mit Egger's Regressionanalyse evaluiert.

Die Analysen wurden mit der Software Excel 2008 und Statsdirect 2.7.9 durchgeführt.

2.5 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt, um die Robustheit eines Ergebnisses zu überprüfen. Zum Beispiel können bei der Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien Unklarheiten bestehen, deren mögliche Auswirkungen man in zusätzlichen Analysen prüfen kann. So wurden in dieser Arbeit alle Studien mit einer Dauer ab 12 Wochen in die Analyse miteinbezogen. In der Literatur finden sich jedoch durchaus auch andere Grenzen, z.B. 16 oder 24 Wochen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007). Um diese scheinbar willkürliche Entscheidung zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen nur die Studien mit einer Dauer ≥ 24 Wochen miteinbezogen wurden.

Generell können im Zuge einer Sensitivitätsanalyse verschiedene Parameter bei Konstanthalten der anderen Parameter variiert und damit deren individueller Einfluss auf das Ergebnis aufgezeigt werden. Handelt es sich dabei lediglich um die Veränderung eines Parameters, spricht man von einer Einweg- bzw. univariaten Sensitivitätsanalyse. Werden mehrere Parameter variiert handelt es sich um eine multivariate Analyse (Siebert et al., 2012).

Die Ergebnisse mehrerer Sensitivitätsanalysen können in einem Tornadodiagramm dargestellt werden. In diesem wird die Schwankungsbreite der Variablen aufgetragen (Greiner & Schöffski, 2012).

3 Ergebnisse zur Klinischen Effektivität

3.1 Ergebnisse aus der Literaturrecherche

Die Entwicklung des Studienpools ist in Abbildung 1 dargestellt.

Mit der beschriebenen Literaturrecherche über Pubmed wurden 1112 Literaturstellen identifiziert. Die Recherche in Übersichtsarbeiten und Studienregistern ergab weitere sieben Treffer. Aus diesem Pool wurden 915 Reporte nach dem Titel- und Abstract-Screening als nicht relevant oder als Doppelpublikation ausgeschlossen. Somit wurden 204 Literaturstellen im Volltext überprüft. Davon wurden 169 ausgeschlossen, welche im Anhang C mit Ausschlussgrund aufgelistet sind.

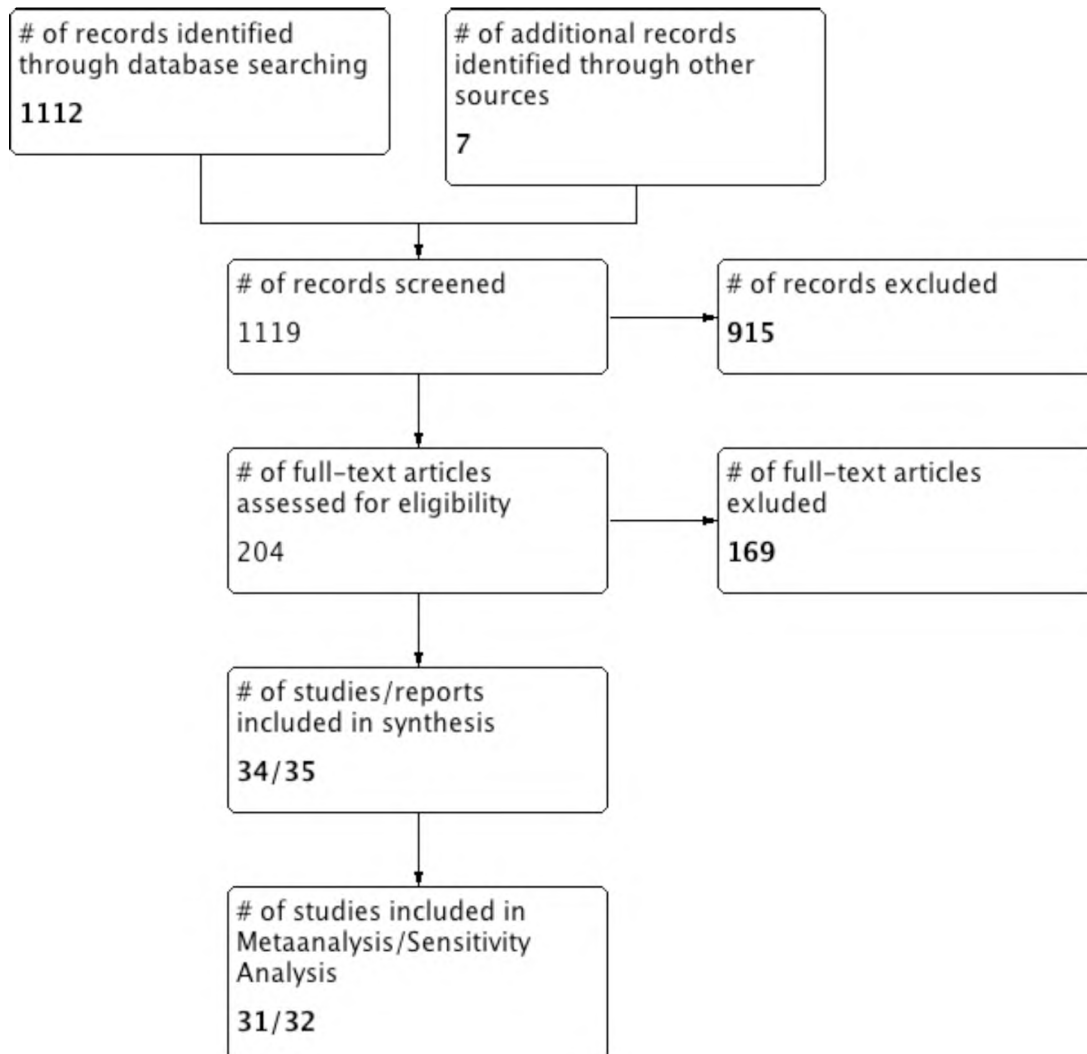


Abbildung 1: Flow-Diagramm zur Literaturrecherche (Moher et al., 2009)

Somit konnten 35 Publikationen zu 34 Studien in die systematische Übersichtsarbeit eingeschlossen werden. 31 der Studien wurden in die metaanalytischen Auswertungen miteinbezogen. Ergebnisse einer weiteren Studie wurden für eine Sensitivitätsanalyse verwendet.

3.2 Eingeschlossene Studien

Folgende Tabelle stellt eine Übersicht der wesentlichen Charakteristika der in die Übersicht eingeschlossenen Studien dar. Eine detaillierte Tabelle mit Informationen zum Design findet sich im Anhang B. Es musste keine Studie wegen grober Mängel ausgeschlossen werden.

Studie/Report	Stichprobe	N	AltersØ	Anteil Frauen(%)	ØMMSE Studienbeginn	Intervention	max.Tagesdosis (mg)	Dauer (Wochen)	Outcome-Parameter
Burns 1999	Europa	818	72	57	20	Donepezil	10	24	ADAS-cog
Courtney 2004	UK	566	76	59	19	Donepezil	10	24	MMSE
Gauthier 2002	Kanada, Australien, Frankreich	207	74	63	14	Donepezil	10	24	MMSE
Homma 2000	Japan	268	70	67	17	Donepezil	5	24	ADAS-cog
Maher-Edwards 2010	Europa, Chile	196	71	67	19	Donepezil	10	24	ADAS-cog
Mohs 2001	USA	431	75	63	17	Donepezil	10	54	MMSE
Rogers 1998 (A)	USA	473	73	62	19	Donepezil	10	24	ADAS-cog,MMSE
Rogers 1998 (B)	USA	468	74	64	20	Donepezil	10	12	ADAS-cog,MMSE
Seltzer 2004	USA	153	74	55	24	Donepezil	10	24	ADAS-cog,MMSE
Tariot 2001	USA	208	86	83	14	Donepezil	10	24	MMSE
Winblad 2001	Europa	286	73	64	19	Donepezil	10	52	MMSE
Corey-Bloom 1998	USA	699	75	62	20	Rivastigmin	12	26	ADAS-cog,MMSE
Feldman and Lane 2007	International	678	71	59	18	Rivastigmin	12	26	ADAS-cog,MMSE
Forette 1999	Europa, Kanada	114	71	n.g.	20	Rivastigmin	12	18	ADAS-cog
Nakamura 2011	Japan	859	75	68	17	Rivastigmin	9,5	24	ADAS-cog
Rösler 1999	Internat.	725	72	59	20	Rivastigmin	12	26	ADAS-cog,MMSE
Winblad 2007 (IDEAL)	Internat.	599	74	67	17	Rivastigmin	12	24	ADAS-cog,MMSE
Brodaty 2005	Internat.	971	77	64	18	Galantamin	24	24	ADAS-cog
Erkinjunetti 2002	Europa, Kanada	285	77	47	20	Galantamin	24	24	ADAS-cog
GAL-JNP-5	Japan	580	75	70		Galantamin	24	24	ADAS-cog
Hager, 2014	Internat.	2051	73	65	19	Galantamin	24	104	MMSE
Raskind 2000	USA	636	75	64	20	Galantamin	32	24	ADAS-cog
Rockwood 2001	USA, Kanada	386	75	44	20	Galantamin	32	12	ADAS-cog
Rockwood 2006	USA, Kanada	130	75	63	20	Galantamin	24	32	ADAS-cog
Tariot 2000	USA	978	77	64	18	Galantamin	24	24	ADAS-cog

Wilcock 2000	Internat.	653	72	63	18	Galantamin	32	24	ADAS-cog
Wilkinson 2001	Europa	285	75	58	20	Galantamin	36	12	ADAS-cog
10116	China	258	72	58	12	Memantin	20	16	MMSE
Bakchine 2007 (99679)	Europe	470	74	62	19	Memantin	20	24	ADAS-cog
Fox 2012	Europe	153	85	55	7	Memantin	20	12	MMSE
MEM-MD 10	USA	403	77	59	17	Memantin	20	24	ADAS-cog
MRZ Studie 9605	USA	252	76	67	8	Memantin	20	28	MMSE
Wilkinson 2012	Europe	278	74	57	17	Memantin (+CHE-H)	20	52	MMSE
MEM-MD-12	USA	433	75	52	17	Memantin (+CHE-H)	20	24	ADAS-cog

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen, klinischen Studien

3.3 Donepezil

3.3.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Es wurden insgesamt zehn Studien identifiziert, welche Ergebnisse zu Donepezil darstellten. Die einzelnen Charakteristika der Studien finden sich in Tabelle 5.

Alle Studien waren randomisiert, kontrolliert und multizentrisch angelegt. Mit Ausnahme von Rogers 1998 (B) betrug die Dauer mindestens 24 Wochen. Bei den längeren Studien (Mohs 2001; Winblad 2001) wurde bei der Auswertung der 24-Wochen-Wert verwendet.

Insgesamt waren 3508 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 74,2 Jahren, einem durchschnittlichen Frauenanteil von 64,5 % und einem durchschnittlichen Baseline-MMSE von 18,3 in die Studien involviert. Bei Gauthier 2002 handelt es sich um eine Subgruppenanalyse von Feldman 2001 (Feldman et al., 2001), in der auch Teilnehmer mit schwerer Demenz (MMSE < 10) eingeschlossen waren. Die in dieser Auswertung verwendeten Daten beziehen sich gemäß der Einschlusskriterien auf die Subgruppe mit einem MMSE von über 10 Punkten.

Die Studien waren zum Teil dreiarmig angelegt, wobei 5mg, 10mg oder Placebo verabreicht wurden; teilweise wurde die Dosis von 5mg auf 10mg erhöht. Die maximale Tagesdosis betrug jeweils 10 mg, mit Ausnahme von Homma 2000, wo nur maximal 5 mg verabreicht wurden. In die metaanalytische Auswertung fanden nur die 10mg-Werte Eingang. Maher-Edwards 2010 verabreichte einer Gruppe von Patienten den Wirkstoff SB-742457, ein 5-HT Rezeptor-Antagonist. Diese Subgruppe wurde im Rahmen dieser Analyse nicht berücksichtigt.

Relevante Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala wurden von Burns 1999, Homma 2000, Maher-Edwards 2010, Rogers 1998 (A), Rogers 1998 (B) und Seltzer 2004 dargestellt; Ergebnisse auf der MMSE wurden von Gauthier 2002, Mohs 2001, Rogers 1998 (A), Rogers 1998 (B), Seltzer 2004, Tariot 2001 und Winblad 2001 bereitgestellt.

Bei der Literaturrecherche wurde zusätzlich die Studie AD2000 (Courtney et al., 2004) identifiziert, welche die allgemeinen Einschlusskriterien erfüllte. Im Gegensatz zu den anderen Studien wurde hier jedoch zweimal randomisiert. Dies führte im Verlauf zum Therapiewechsel bei einigen Teilnehmern und damit womöglich zur Verringerung der Aussagekraft der Ergebnisse. Aus diesem Grund wurde die Studie zunächst nicht in die Metaanalyse mit eingeschlossen. Durch eine Sensitivitätsanalyse wurde jedoch die Auswirkung der Studie auf das Gesamtergebnis überprüft. Dieses konnte als robust eingestuft werden (s.u.).

3.3.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern

ADAS-Cog

Sechs der zehn Studien über Donepezil enthielten Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala, wovon fünf in die Metaanalyse miteingeschlossen wurden. Die Unterschiede zwischen der Placebo- und der 10mg-Donepezil-Gruppe lagen zwischen -1,2 und -3,1 Punkten zugunsten der Donepezil-Gruppe. Negative Werte entsprechen einer Verbesserung auf der ADAS-Cog-Skala. Die Ergebnisse sind bei allen Studien gleichgerichtet und weisen auf eine Steigerung der kognitiven Fähigkeiten hin. Die Metaanalyse ergab eine gepoolte, gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) von -2,61 (95 % CI = -3,22 to -1,99).

Es zeigte sich keine Heterogenität in den Effekten ($I^2 = 0\%$; 95% CI = 0% to 64,1%).

Stratum	N (MED)	N (PC)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	273	274	-2,9	-4,63	-1,17	Burns 1999
2	65	56	-1,2	-3,29	0,89	Maher-Edwards 2010
3	150	153	-2,88	-4,26	-1,5	Rogers 1998 (A)
4	155	150	-3,1	-4,3	-1,9	Rogers 1998 (B)
5	91	55	-2,3	-3,39	-1,21	Seltzer 2004

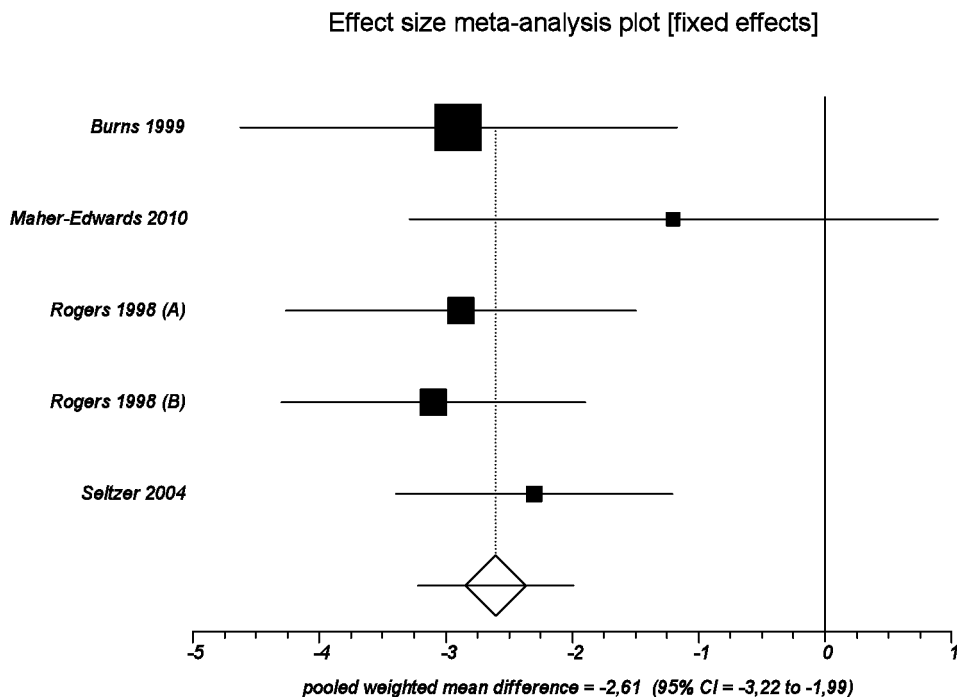


Abbildung 2: Donepezil: Metaanalyse der kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog

MMSE

Sieben der zehn Studien über Donepezil untersuchten die Progression der kognitiven Veränderung mit dem MMSE. Die Unterschiede zwischen der Placebo- und der 10mg-Gruppe lagen hier zwischen 1 und 2,06 zugunsten der Donepezil-Gruppe. Die allesamt positiv gerichteten Werte sprechen für eine bessere kognitive Entwicklung unter Donepezil-Therapie. Die metaanalytische Auswertung ergab eine gepoolte WMD von 1,38 (95% CI = 1,04 to 1,71). Es lag keine Heterogenität in den Ergebnissen vor ($I^2 = 0\%$;95% CI = 0% to 58,5%).

Stratum	N (MED)	N (PC)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	91	100	2,06	1,01	3,11	Gauthier 2002
2	111	96	1,3	0,32	2,28	Mohs 2001
3	150	154	1,37	0,57	2,17	Rogers 1998 (A)
4	156	150	1,26	0,59	1,93	Rogers 1998 (B)
5	91	55	1,2	0,16	2,24	Seltzer 2004
6	76	79	1	-0,00773	2,01	Tariot 2001
7	121	120	1,6	0,67	2,53	Winblad 2001

Effect size meta-analysis plot [fixed effects]

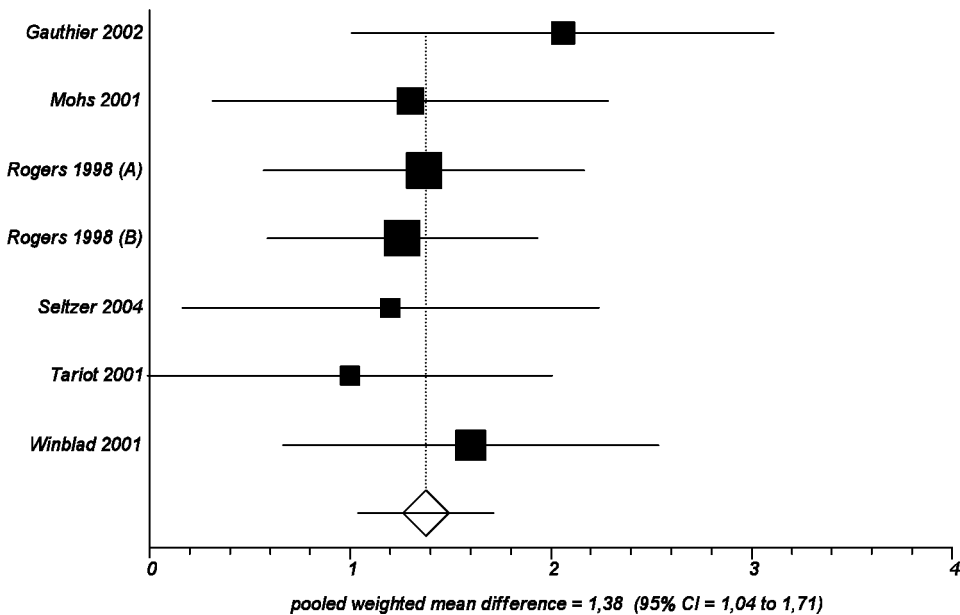


Abbildung 3: Donepezil: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: MMSE

Zusammenfassend kommt es bei beiden Outcome-Parametern zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Therapie mit Donepezil.

Zum Effekt von Donepezil auf der MMSE-Skala wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Zum einen wurde die Studie von Rogers 1998 (B) ausgeschlossen, da sie nur 12 Wochen beträgt. Zwar entspricht dies den in der Methodik definierten Einschlusskriterien, es finden sich jedoch Literaturstellen, in welchen eine Mindestlänge von 24 Wochen als sinnvoll betrachtet wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007). Zum anderen wurde die AD2000 Studie miteinbezogen, welche zunächst wegen des Randomisierungsprozesses nicht miteinbezogen wurde.

Folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der Ausgangssituation gegenüber. Genauere Ergebnisse und Abbildungen finden sich im Anhang E.

Parameter	Ausgangssituation	Ohne Rogers 1998 (B)	Mit Courtney (AD2000)
Gepoolte WMD	1,38 (95% CI = 1,04 to 1,71)	1,41 (95% CI = 1,02 to 1,8)	1,25 (95% CI = 0,96 to 1,54)
Heterogenität (I ²)	0 % (95 % CI = 0% to 58,5%)	0% (95% CI = 0% to 61%)	0% (95% CI = 0% to 56,3%)

Tabelle 6: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen von Donepezil im Vergleich zur Ausgangssituation

Die WMD beträgt nach Hinzufügen der AD2000-Studie 1,25, während sie bei Ausschluss von Rogers 1998 (B) 1,41 beträgt. Der Medikamenteneffekt verändert sich also kaum und bleibt zugunsten von Donepezil. Insgesamt gesehen kann man das Ergebnis der Ausgangssituation als robust betrachten.

In den beiden Funnel Plots (Abbildung 4) zu ADAS-Cog und MMSE zeigte sich mit p-Werten von 0,485 und 0,575 kein Hinweis auf ein Publikation Bias.

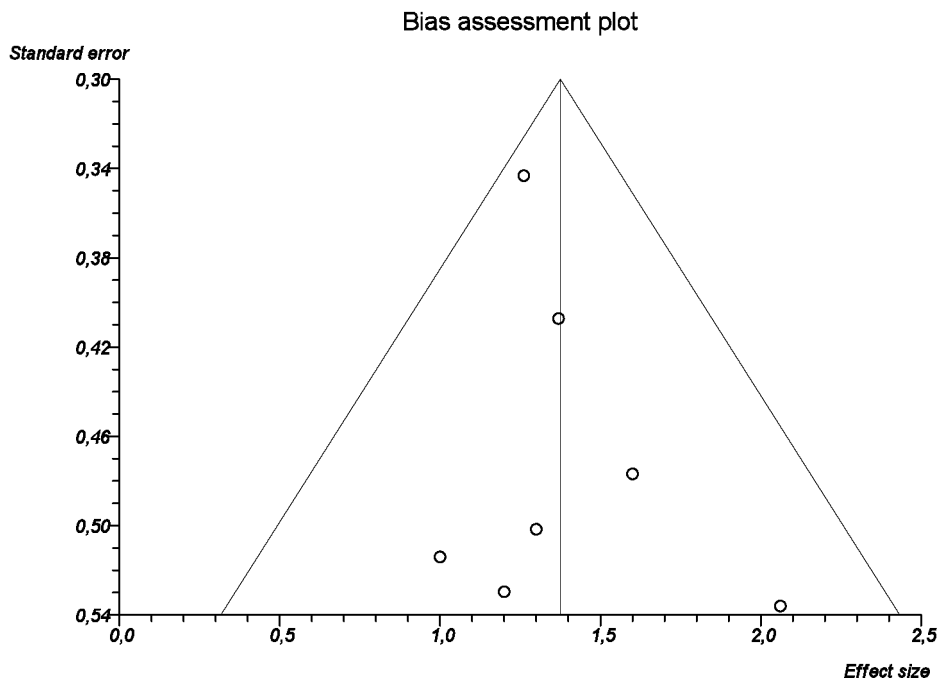
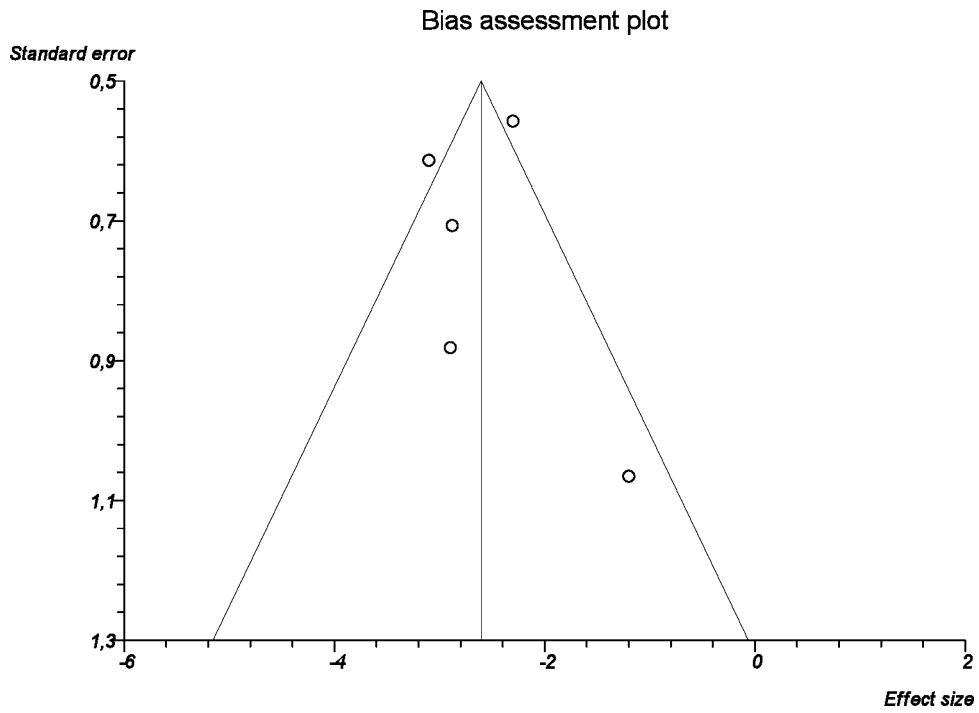


Abbildung 4: Donepezil: Funnel Plot für ADAS-Cog (oben) und MMSE (unten)

3.4 Rivastigmin

3.4.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Sechs Studien entsprachen den Einschlusskriterien, welche alle in die Metaanalyse eingeschlossen wurden (Tabelle 5). Alle Studien waren RCTs und multizentrisch angelegt. Die Studiendauer war jeweils insgesamt relativ kurz und liegt zwischen 18 und 26 Wochen. Es waren insgesamt 4265 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 73 Jahren, einem durchschnittlichen Frauenanteil von 52,5 % und einem durchschnittlichem MMSE-Score von 18,7 in die Studien miteinbezogen.

Alle Studien waren mindestens dreiarmlig angelegt; dabei gab es sowohl Unterschiede in der Dosis (1-4 mg oder 6-12 mg) (Corey-Bloom 1998 und Rösler 1999), als auch in der Häufigkeit der Kapseleinnahme (zweimal oder dreimal täglich) (Feldman and Lane 2007, Forette 1999). Die IDEAL-Studie (Winblad 2007) stellt mit vier Armen eine Ausnahme dar, da hier Rivastigmin sowohl oral als auch transdermal in zwei Größen bzw. Abgabemengen (10cm², 20cm²) wurde.

Auch in Nakamura 2011 wurden die Teilnehmer transdermal behandelt. Diese Studie verwendete neben den 10cm²-Patches auch kleinere Pflaster (5cm²), um eine Abgabemenge zu evaluieren, welche für das allgemein geringere Gewicht der japanischen Bevölkerung geeigneter erscheint. In diese Analyse miteinbezogen wurden jeweils die Ergebnisse des 10cm²-Patches, da dessen effektive Abgabemenge der einer oralen Applikation mit hoher Tagesdosis entspricht (ca. 9,8mg/d) (Winblad et al., 2007).

Alle der sechs Studien stellten die Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala dar. Unterschiede im MMSE-Score waren nur bei Corey-Bloom 1998, Feldman and Lane 2007, Rösler 1999 und Winblad 2007 gegeben.

3.4.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern

ADAS-Cog

Alle sechs der identifizierten Studien erfassten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit auf der ADAS-Cog-Skala. Winblad 2007 berichtet über übereinstimmende, signifikant positive Effektivität der Behandlung mit Kapsel und dem 10cm²-Patch. Der Effekt zwischen der zweimaligen Gabe und Placebo wurde bei Forette 1999 nicht als signifikant

gewertet ($p=0,054$), zur dreimaligen Gabe werden keine spezifischen Aussagen gemacht. Dennoch zeigen sich unter Medikation bessere ADAS-Cog-Werte als mit Placebo. Insgesamt wird in dieser Studie der zweimaligen Gabe im Vergleich zur dreimaligen Gabe mehr Wirkung zugeschrieben, während keine Unterschiede bezüglich der Toleranz auffällig wurden. Im Gegensatz dazu fanden sich bei Feldman and Lane 2007 statistisch signifikante Unterschiede zwischen der zwei- bzw. dreimaligen Gabe und Placebo. Der Effekt bei dreimaliger Gabe wird als „medium“, bei zweimaliger als „small“ beschrieben. Zusätzlich wird über eine höhere Toleranz und bessere Aufdosierung bei dreimaliger Gabe berichtet (Feldman & Lane, 2007).

Corey Bloom 1998 und Rösler 1999, welche den Unterschied zwischen der niedrigeren Dosis (1-4mg) und einer höheren Dosierung (6-12mg) im Gegensatz zu Placebo untersuchten, fanden einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der höheren Dosierung und Placebo, jedoch keinen bedeutenden Unterschied zwischen der niedrigen Dosierung und Placebo. Dies spricht für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der Medikation.

In die Metaanalyse wurden somit nur die höhere Tagesdosis und die zweimalige Applikation miteinbezogen, da es zur dreimaligen Applikation bei Forette 1999 keine verwertbaren Daten gab.

Insgesamt lag die Differenz zur Placebogruppe zwischen -1,2 und -3,78 Punkten. Die Metaanalyse ergab eine gepoolte WMD von -1,56 (95 % CI = -2,08 to -1,04) und einen I^2 -Wert von 0 % (95 % CI = 0% to 58,5%). Demnach wird die Heterogenität nach den oben definierten Einteilungskriterien als zu vernachlässigend eingestuft.

Stratum	N (MED)	N (PC)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	231	234	-3,78	-6,03	-1,53	Corey-Bloom 1998
2	228	220	-1,6	-2,93	-0,27	Feldman and Lane 2007
3	28	19	-1,6	-5,85	2,65	Forette 1999
4	268	265	-1,2	-2,06	-0,34	Nakamura 2011
5	242	238	-1,56	-2,76	-0,36	Rösler 1999
6	253	281	-1,6	-3,2	-3,26E-03	Winblad 2007
7	248	281	-1,6	-3,19	-0,01	Winblad 2007 (patch)

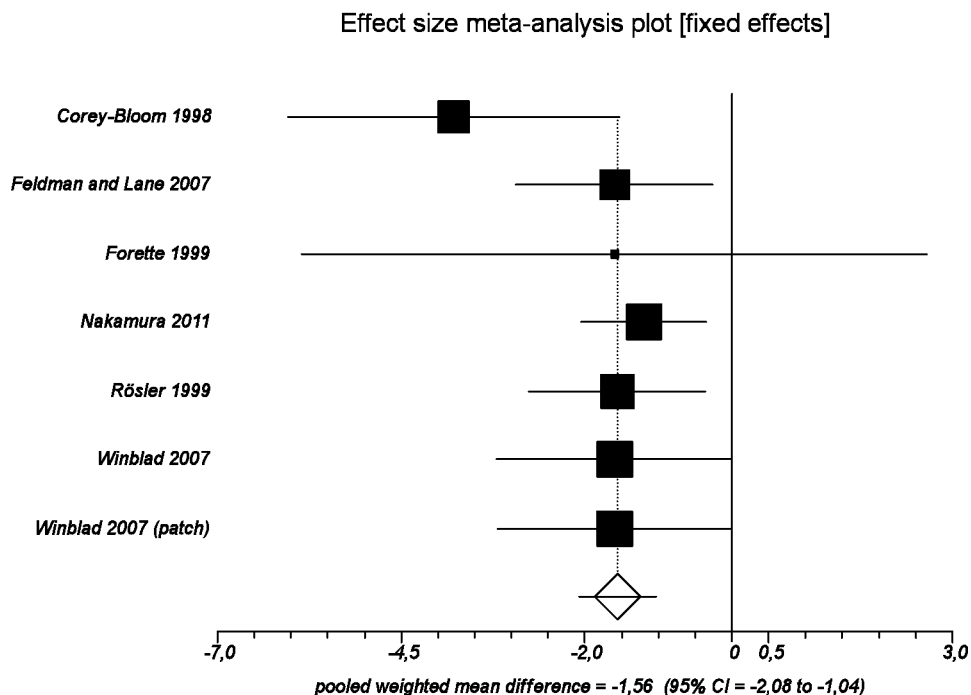


Abbildung 5: Rivastigmin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog

In einer Sensitivitätsanalyse zu Rivastigmin wurden Studien mit transdermaler Anwendung ausgeschlossen. Dazu gehören Nakamura 2011 und Winblad 2007 (patch). Folgende Ergebnisse (Tabelle 7) lassen sich der Ausgangssituation gegenüberstellen. Insgesamt verändert sich die Richtung des Medikamenteneffekts zugunsten von Rivastigmin durch die rein orale Anwendung nicht, scheint sogar einen besseren Effekt aufzuweisen. Jedoch ist die Interpretation bzw. Argumentation zur Kausalität aufgrund der geringen Anzahl an Studien mit Vorsicht zu betrachten.

Parameter	Mit transdermaler Anwendung	Ohne transdermale Anwendung
Gepoolte WMD	-1,56 (95 % CI = -2,08 to -1,04)	-1,81 (95% CI = -2,54 to -1,09)
Heterogenität I ²	0 % (95 % CI = 0% to 58,5%)	0% (95% CI = 0% to 64,1%)

Tabelle 7: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse von Rivastigmin im Vergleich zur Ausgangssituation

MMSE

In vier vorliegenden Studien wurde der MMSE zur Erfassung der kognitiven Entwicklung verwendet.

Corey-Bloom 1998 beschreibt auch hier einen besseren Medikamenteneffekt mit der höheren Dosierung (6-12mg). Auch Rösler berichtet hier über einen statistisch signifikanten Vorteil für Rivastigmin gegenüber Placebo. Winblad 2007 stellt einen signifikanten Unterschied zwischen der sowohl oral als auch transdermal behandelten Gruppe und der Placebogruppe zugunsten von Rivastigmin fest. Die Metaanalyse ergab eine gepoolte WMD von 0,87 (95% CI = 0,54 to 1,21). Es zeigte sich eine zu vernachlässigende Heterogenität von $I^2 = 0\%$ (95% CI = 0% to 64,1%).

Stratum	N (MED)	N (PC)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	231	234	1,1	-0,1	2,3	Corey-Bloom 1998
2	227	220	0,8	0,13	1,47	Feldman and Lane 2007
3	243	239	0,68	0,00149	1,36	Rösler 1999
4	256	281	0,8	0,00410	1,6	Winblad 2007
5	250	281	1,1	0,45	1,75	Winblad 2007 patch

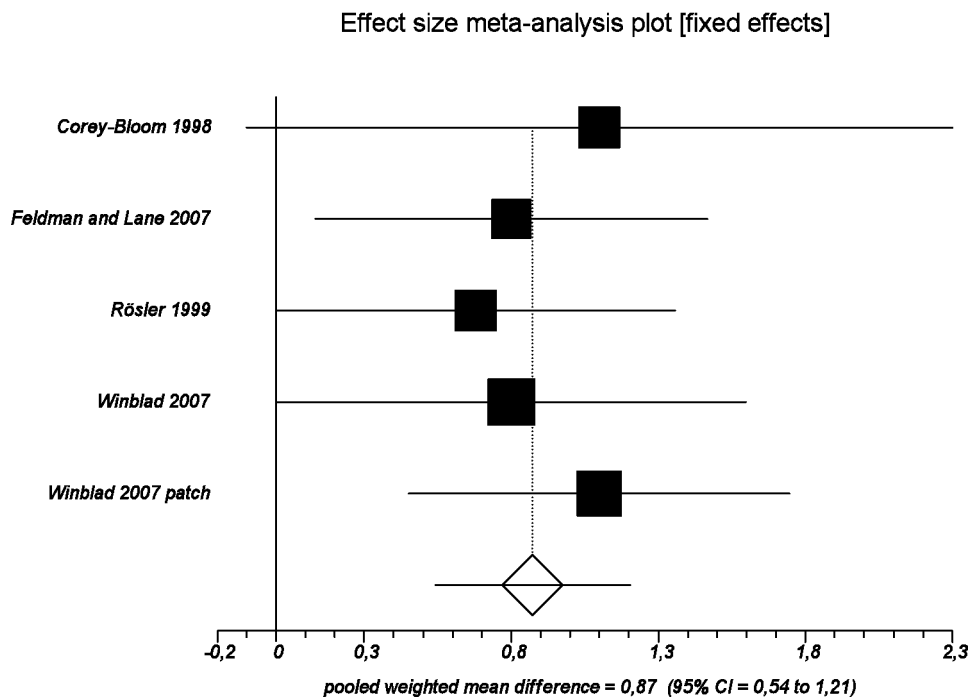


Abbildung 6: Rivastigmin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: MMSE

Zusammenfassend kommt es bei beiden Outcome-Parametern zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Therapie mit Rivastigmin.

In den beiden Funnel Plots (Abbildung 7) zu ADAS-Cog und MMSE zeigte sich, dass ein Publikationsbias nur in geringem Ausmaß vorlag, und die Wirksamkeit der untersuchten Interventionen kaum überschätzt wurde. Der p-Wert, welcher aus einem Test auf Symmetrie resultiert, betrug für ADAS-Cog $p = 0,149$ und für MMSE $p = 0,696$.

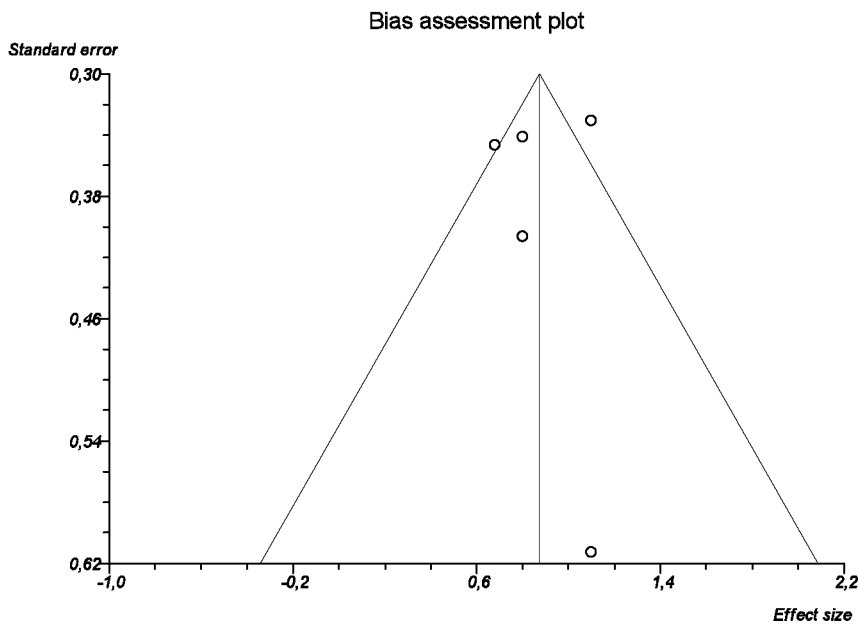
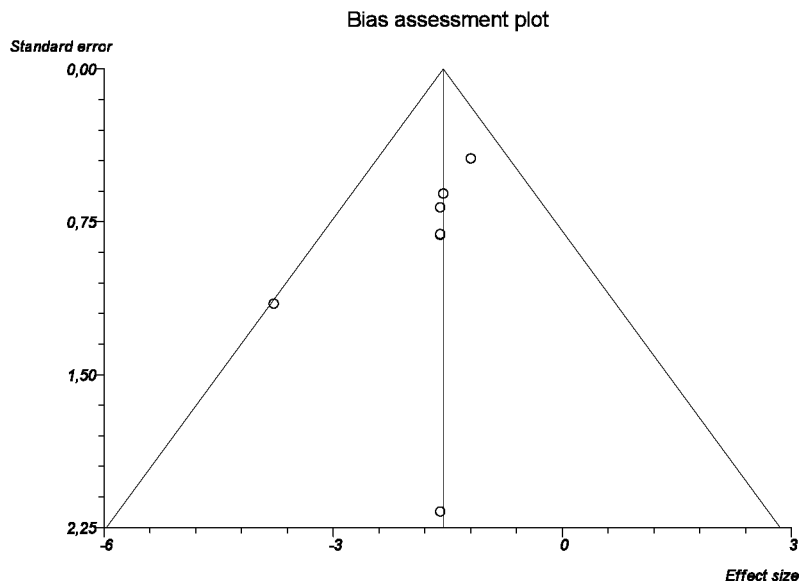


Abbildung 7: Rivastigmin: Funnel Plot für ADAS-Cog (oben) und MMSE (unten)

3.5 Galantamin

3.5.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Es wurden insgesamt neun relevante Studien zu Galantamin identifiziert (Brodaty 2005, Erkinjuntti 2002, GAL-JNP-5, Raskind 2000, Rockwood 2001, Rockwood 2006, Tariot 2000, Wilcock 2000, Wilkinson 2001; siehe Tabelle 5), welche alle randomisiert, kontrolliert und multizentrisch angelegt waren. Der Großteil der Studien überdauerte 24 Wochen, während Rockwood 2001 und Wilkinson 2001 nur 12 Wochen und Rockwood 2006 sogar 32 Wochen lang dauerte. Hier schloss sich jedoch an die verblindete 16-wöchige Phase eine 16-wöchige open-label Phase an, welche nicht relevant für diese Analyse ist.

Insgesamt waren 4904 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 75,6 Jahren, einem durchschnittlichen Frauenanteil von ca. 60 % und einem durchschnittlichen Baseline-MMSE von 17,1 in den Studien miteinbezogen.

Die Dosis der Medikation variierte zwischen 8mg und 36mg, wobei in jeder Studie mindestens einer Gruppe 24mg verabreicht wurde, deren Ergebnisse letztendlich für diese Analyse relevant waren. Höhere Dosierungen (32mg bei Raskind 2000 und Wilcock 2000; 36mg bei Wilkinson 2001) sind in Deutschland noch nicht für die Therapie der Alzheimer-Demenz zugelassen und wurden deshalb nicht beachtet. Rockwood 2001 erlaubte eine Aufdosierung auf 24mg oder 32mg, was die Verwertbarkeit der Daten in Frage stellt. Da er aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosierungen feststellte, finden die Ergebnisse dennoch Eingang in die Metaanalyse. Brodaty 2005 verabreichte sowohl retardiertes als auch nicht-retardiertes Galantamin, wobei in die Metaanalyse aus Gründen der Vergleichbarkeit nur die Daten der Behandlung mit nicht-retardiertem Galantamin miteinbezogen wurden.

Bei Erkinjuntti 2002 (Erkinjuntti et al., 2002) waren neben Patienten mit AD auch Patienten mit vaskulärer Demenz miteinbezogen. Ein geeigneter Report der AD-Subgruppe stellt die Veröffentlichung von Bullock 2004 (Bullock et al., 2004) dar. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird im Folgenden weiterhin von Erkinjuntti 2002 gesprochen.

Diese Studien stellten die Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala dar.

Bei der Literaturrecherche wurde eine weitere Studie identifiziert, welche den Einschlusskriterien entspricht (Hager 2014). Sie stellt bezüglich der Länge (zwei Jahre) bis

dato eine Besonderheit dar. Eingeschlossen wurden über 1000 Patienten. Da jedoch die Resultate nur auf der MMSE-Skala dargestellt wurden, konnten diese nicht in der Metaanalyse berücksichtigt werden. Es wird aber verglichen mit den anderen Studien, welche die Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala bereitstellen, ebenfalls ein positiver Effekt von Galantamin beschrieben.

3.5.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern

ADAS-Cog

Insgesamt stellten neun Studien den Medikamenteneffekt auf der ADAS-Cog-Skala dar.

Durchgehend fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der 24mg-Dosierung von Galantamin. Dieser liegt zwischen -1,7 (Rockwood 2001) und -3,9 (Raskind 2009) und ist konsistent gleichgerichtet. Die metaanalytische Auswertung ergab eine gepoolte WMD von -2,81 (95 % CI = -3,21 to -2,4). Es zeigt sich eine zu vernachlässigende Heterogenität ($I^2 = 10,5\%$ (95 % CI = 0% to 59%).

Stratum	N (MED)	N (PC)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	296	296	-2,8	-3,76	-1,84	Brodaty 2005
2	147	83	-3,1	-4,61	-1,59	Erkinjunetti 2002
3	192	191	-2,56	-3,69	-1,43	GAL-JNP-5
4	202	207	-3,9	-5,03	-2,77	Raskind 2000
5	239	120	-1,7	-2,8	-0,6	Rockwood 2001
6	62	65	-2	-3,88	-0,12	Rockwood 2006
7	253	255	-3,1	-4,18	-2,02	Tariot 2000
8	220	215	-2,9	-3,99	-1,81	Wilcock 2000
9	55	82	-3	-5,21	-0,79	Wilkinson 2001

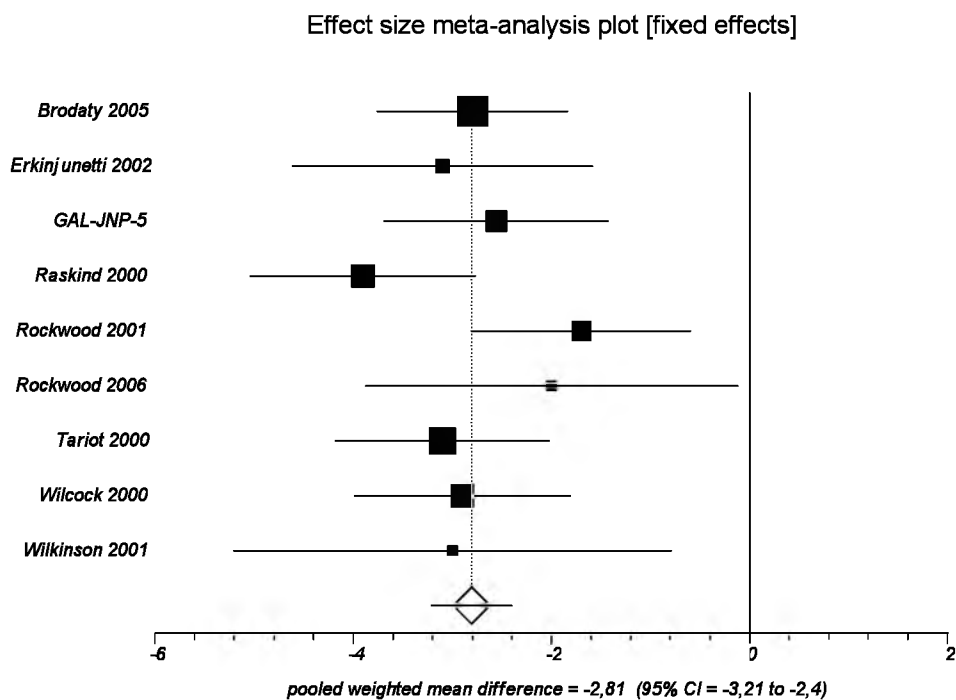


Abbildung 8: Galantamin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog

Im Funnel Plot zu ADAS-Cog zeigten sich die Studien weitgehend symmetrisch verteilt. Der statistische Test auf Symmetrie gab mit einem p-Wert von 0,868 keinen Hinweis auf Heterogenität. Es ist somit nicht von einem Publikation Bias auszugehen.

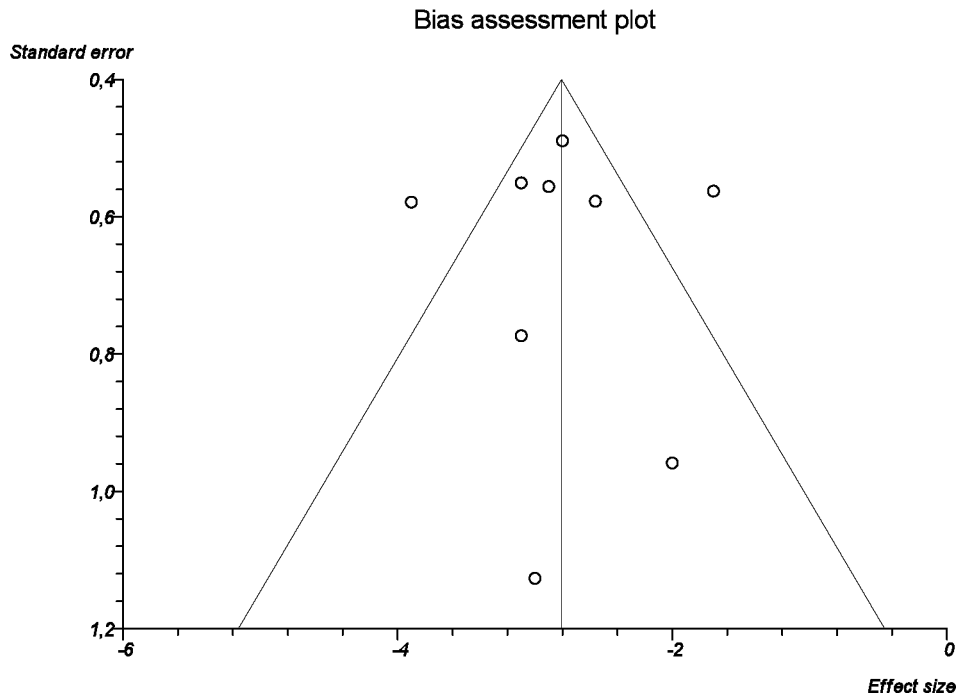


Abbildung 9: Galantamin: Funnel Plot für ADAS-Cog

3.6 Memantin

3.6.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Es wurden insgesamt sieben Studien gefunden, welche die Einschlusskriterien der vorliegenden Analyse erfüllten (Tabelle 5). Die Studien waren alle als randomisierte, kontrollierte und multizentrische Trials angelegt. Sie überdauerten sehr variabel zwischen 12 und 52 Wochen.

Insgesamt waren 2247 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 76 und einem durchschnittlichen Frauenanteil von 60 % in die Studien miteinbezogen. Gemäß der Einschlusskriterien dieser Analyse war die Intervention Memantin ab einem MMSE Wert <20 gegeben. Drei der Studien schlossen Patienten mit einem MMSE > 20 mit ein. Für die metaanalytischen Auswertungen wurden deshalb Daten aus einer Übersichtsarbeit (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2007) herangezogen, welche Subgruppenanalysen (MMSE<20) der Hersteller erfragt hatte.

Die Tagesdosis an Memantin betrug in allen Studien 20mg.

Der Großteil der Studien untersuchte Memantin als Monotherapie. In der Studie MEM-MD-12 wurde Memantin bzw. Placebo als Add-on zu einem Acetylcholinesterasehemmer gegeben. Bei Wilkinson 2012 waren sowohl Patienten mit als auch ohne laufender ACh-Therapie eingeschlossen.

Die Studien MEM-MD-10, MEM-MD-12 und 99679 (Bakchine 2007) stellten Ergebnisse auf der ADAS-Cog-Skala dar. Die Studien 10116, MRZ-9605, MEM-MD-12, Fox 2012 und Wilkinson 2012 enthielten Daten auf der MMSE-Skala.

Eine Besonderheit stellt die DOMINO-Studie (Howard et al., 2012) dar, welche vierarmig aufgestellt war. Hier wurden 295 Patienten mit moderater bis schwerer AD aufgeteilt, die Behandlung mit Donepezil zu verlängern oder abubrechen und dabei Memantin oder Placebo einzunehmen. Es fanden sich hierzu jedoch keine passenden Daten, um die Ergebnisse in die Metaanalyse einzubringen.

3.6.2 Ergebnisse zu den Outcome-Parametern

ADAS-Cog

Drei Studien stellten als Outcome-Parameter den ADAS-Cog dar.

In den Studien 99679 (Bakchine 2007) und MEM-MD-10 wurde unter der Memantin-Behandlung eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit mittels ADAS-Cog festgestellt, wohingegen in der Studie MEM-MD-12 selbst unter Memantin-Behandlung eine Verschlechterung eintrat. Bei allen drei Studien kam es in der Placebogruppe zur Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Es zeigt sich jedoch dennoch ein konsistenter Effekt zugunsten der Memantin-Gruppe, welcher zwischen -1,06 und -2,42 liegt. Dabei sind aber nur die Ergebnisse der Studie MEM-MD-10 statistisch signifikant. Die Metaanalyse ergab eine gepoolte WMD von -1,53 (95 % CI = -2,58 to -0,48). Es zeigte sich keine Heterogenität in den Ergebnissen ($I^2 = 0\%$;95 % CI = 0% to 72,9%). Dabei kam es u.a. aufgrund der geringen Anzahl an Studien zu einem sehr weiten CI; der Wert ist deshalb nicht als aussagekräftig anzusehen.

<u>Stratum</u>	<u>N (MED)</u>	<u>N (PC)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	166	76	-1,11	-3,2	0,98	Bakchine 2007 (99679)
2	125	140	-2,42	-4,23	-0,61	MEM-MD-10
3	149	145	-1,06	-2,73	0,61	MEM-MD-12

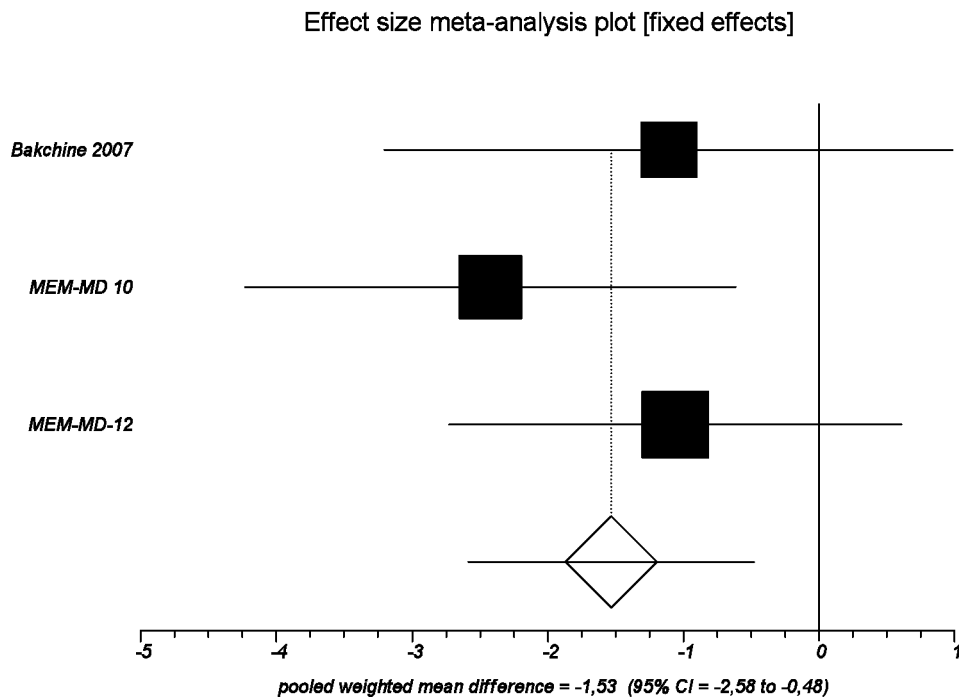


Abbildung 10: Memantin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: ADAS-Cog

MMSE

Fünf der eingeschlossenen Studien stellten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit mittels des MMSE dar.

In allen Studien wird in der Placebogruppe eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt. Bei der Studie MRZ-9605 und Wilkinson 2012 trifft dies ebenfalls auf die Memantin-Gruppe zu.

Bei Fox 2012 und in der Studie 10116 kommt es bei der Memantin-Gruppe hingegen zu einer positiven kognitiven Entwicklung. Signifikant ist der Unterschied zur Placebogruppe bei der Studie 10116 jedoch nur in der Subgruppenanalyse mit einem $MMSE \leq 14$. In der Metaanalyse wurden somit die Daten dieser Subgruppenanalyse verwendet.

Die Studie MEM-MD-12 konnte nicht in die Metaanalyse miteinbezogen werden, da keine verwertbaren Daten für die Subgruppe $MMSE < 20$ vorhanden waren. In der Gesamtgruppe ($MMSE 10-22$) mit einem mittleren Baseline-MMSE Score von 17 wurde jedoch sowohl für die behandelte, als auch für die Placebogruppe eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt.

Insgesamt kann bei den mittleren Differenzen ein positiver kognitiver Effekt zugunsten von Memantin festgestellt werden, welcher zwischen 0,24 und 1,4 Punkten liegt. Dieser ist jedoch nur bei Fox 2012 und bei der Subgruppenanalyse der Studie 10116 von statistischer Relevanz. In der Publikation zur MRZ-9605 Studie wird ein p-Wert von 0,18 angegeben und die Ergebnisse vom Autor als nicht signifikant eingestuft (Reisberg et al., 2003).

Die Metaanalytische Auswertung ergab eine gepoolte WMD von 0,91 (95 % CI = 0,45 to 1,37). Es zeigt sich eine zu vernachlässigende Heterogenität von $I^2 = 6,7\%$ (95 % CI = 0 % to 70 %).

Stratum	N (MED)	N (PC)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	61	65	1,4	0,39	2,41	10116
2	72	77	1,4	0,34	2,46	Fox 2012
3	124	124	0,7	0,02	1,38	MRZ - 9605
4	108	114	0,24	-1	1,48	Wilkinson 2012

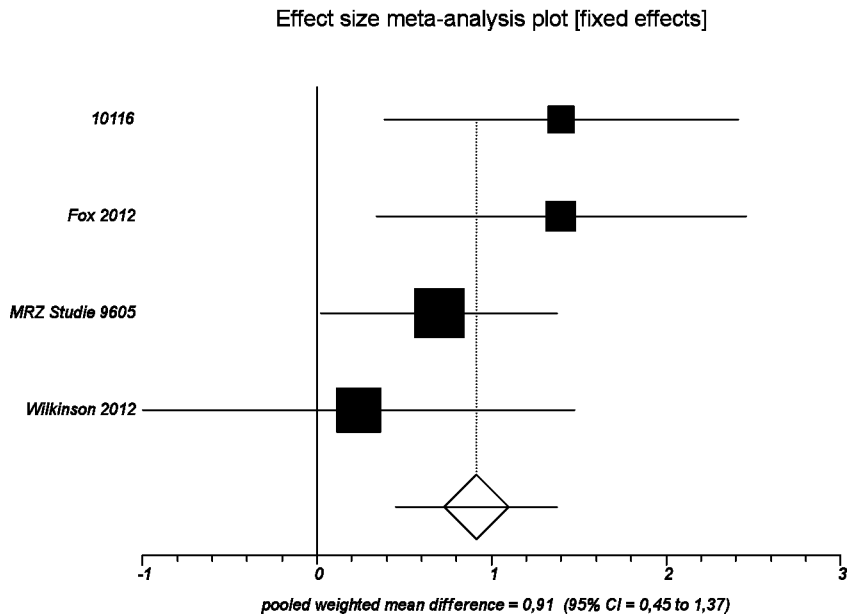


Abbildung 11: Memantin: Metaanalyse zur kognitiven Leistungsfähigkeit: MMSE

Im Funnel Plot für MMSE zeigte sich kein Hinweis auf Asymmetrie. Auch der statistische Test zeigte mit einem p-Wert von 0,815 keine signifikante Abweichung. Es muss somit nicht von einem Publikation Bias ausgegangen werden. Ein Funnel Plot für ADAS-Cog wurde nicht erstellt, da zu wenige Studien mit Ergebnissen zu ADAS-Cog vorlagen.

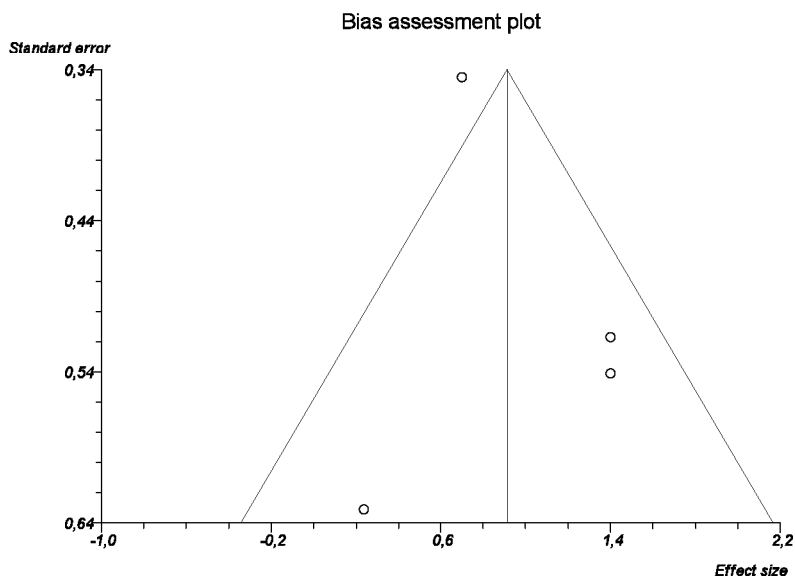


Abbildung 12: Memantin: Funnel Plot für MMSE

3.7 Diskussion

Im ersten Teil dieser Übersichtsarbeit wurde der Medikamenteneffekt von Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit hin evaluiert. Betrachtet wurden insgesamt 34 Studien. Davon fanden 31 Studien Eingang in metaanalytische Auswertungen. Die Studien waren meist nicht länger als 6 Monate angelegt. Es zeigten sich insgesamt sowohl mit ADAS-Cog als auch mit MMSE statistisch signifikante, positive Effekte der Medikamente auf die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Dosierungen von 10mg für Donepezil, 12mg (oral) bzw. 10cm² (transdermal) für Rivastigmin, 24mg für Galantamin und 10mg für Memantin. Die Acetylcholinesterasehemmer wurden bei leichter bis moderater AD eingesetzt, Memantin bei moderater bis schwerer AD. Letzteres wurde als Monotherapie oder Add-on-Medikation verwendet.

In anderen betrachteten Übersichtsarbeiten wurden entweder die Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin untersucht. Insgesamt betrachtet sind die Ergebnisse zur kognitiven Leistungsfähigkeit deckungsgleich mit den Erkenntnissen dieser Arbeit. Es ergab sich aus der Analyse aktueller randomisierter, kontrollierter, doppelblinder Studien kein Hinweis, dass die Empfehlungen zur Therapie der AD geändert werden sollten. Die erstmalige Einbeziehung der transdermalen Applikation von Rivastigmin in die metaanalytischen Auswertungen forderte keine Neubewertung des Medikamenteneffekts.

Einige methodische Einschränkungen sollten bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden. Alle Studien bezeichneten sich als randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, jedoch wurde der Prozess der Randomisierung, der Verdeckung der Gruppenzuteilung und der Verblindung nicht in allen Studien genauer beschrieben. Es mussten zudem zum Teil Daten aus LOCF-Analysen verwendet werden, da keine ITT-Analysen vorhanden waren.

Die gepoolten Effektgrößen, welche in den Metaanalysen aus den Ergebnissen der Einzelstudien berechnet wurden, können aus verschiedenen Gründen eine eingeschränkte Aussagekraft haben. Zum einen ist es allgemein nicht ganz klar definiert, ab welchem Grad der Heterogenität eine Zusammenfassung der Studien nicht mehr sinnvoll ist. In dieser Arbeit wurden die Daten mit den I²-Test auf Homogenität überprüft und eine relevante Heterogenität ab einem Wert von I²>30% angenommen. Die geringe Anzahl an Studien

führte zum Teil zu relativ weiten 95%-CIs, was die Aussagekraft des Ergebnisses des I^2 -Tests schwächt. Zum anderen werden in einer Metaanalyse Studien unterschiedlicher Qualität miteinander integriert. Wenn von einem Zusammenhang zwischen der Studienqualität und dem Ergebnis auszugehen ist, sollten die Studien ein ähnliches, hohes Qualitätsniveau haben. Bei der Beurteilung der Studienqualität muss ein subjektiver Ermessensspielraum hingenommen werden; schließlich ist auch darauf zu achten, den Studienpool nicht unnötig zu verringern.

Bei der Erstellung von Metaanalysen sollte auch auf die Problematik des Publikation Bias hingewiesen werden. Dieses wurde hier mit Hilfe von Funnel Plots evaluiert. Es wurde kein signifikanter Hinweis auf Asymmetrie gefunden. Es muss somit nicht von Publikation Bias ausgegangen werden. Es ist aber zu beachten, dass die Anzahl der Studien jeweils sehr klein war und somit die Aussagekraft des statistischen Tests auf Asymmetrie gering ist.

Zum Teil wurden Studien mit statistisch nicht signifikanten Ergebnissen in die Metaanalyse miteinbezogen. Dies ist vor allem dadurch zu begründen, dass die statistische Signifikanz nicht mit der klinischen Signifikanz gleichgestellt werden darf. Es gibt somit durchaus klinisch relevante Studien, welche zum Beispiel durch zu geringe Fallzahl nicht das Kriterium der statistischen Signifikanz erreichen. Dennoch kann hier in der gepoolten Effektgröße eine statistische Signifikanz erreicht werden. Beispielsweise sind zwei der drei Studien zu Memantin im Bezug auf den ADAS-Cog-Score als nicht statistisch signifikant einzustufen (siehe Abb. 10). Durch die größere Studienpopulation wird in der gepoolten WMD jedoch ein CI berechnet, welches zum einen kleiner ist, zum anderen die Null nicht miteinschließt. Dieses Beispiel zeigt, wie auch im Kapitel 2.4 beschrieben, dass durch eine metaanalytische Integration von Einzelergebnissen eine geringere statistische Unsicherheit und somit eine höhere Evidenz erreicht werden kann.

Zusammengefasst lassen sich durch diese aktuelle Übersichtsarbeit die Empfehlungen bestehender Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2010) in Bezug auf die kognitive Entwicklung bekräftigen. Die Medikation der AD durch Cholinesterasehemmer bei leichter bis moderater AD und mit Memantin bei moderater bis schwerer AD ist weiterhin zu empfehlen. Zu bemerken ist, dass die Studien alle relativ kurz angelegt waren. Zwar gewährleisteten Ergebnisse von RCTs eine höhere Evidenz, doch es sollten in Zukunft auch open-label Studien, welche einen längeren Zeitraum

abdecken könnten, betrachtet werden. Zudem lag das Augenmerk dieser Übersichtsarbeit rein auf der Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei der Therapieplanung spielen eine Vielzahl anderer Faktoren wie z.B. die variable Symptomatik, individuelle Problemkonstellationen und das Auftreten von Nebenwirkungen eine Rolle. Ein möglichst frühzeitiger Beginn der Pharmakotherapie, eine Aufklärung über das Therapieziel, ein Therapiemonitoring sowie das Einbeziehen von Angehörigen in das therapeutische Vorgehen sind weitere Aspekte, die in die Praxis umgesetzt werden sollen (Frölich et al., 2005).

Trotz der Evidenz der klinischen Effektivität werden Antidementiva nur sehr zurückhaltend verschrieben. Nur etwa 20 % der Erkrankten mit leichter bis moderater AD werden mit Acetylcholinesterasehemmern therapiert (Hallauer, 2002; Hoßman et al., 2011; Riepe et al., 2005). Gründe dafür könnte u.a. die fehlende Spezialisierung der beteiligten Ärzte sein.

Wie bereits erwähnt, wird im Zuge der demographischen Entwicklung auch der Kostenfaktor eine hohe Relevanz bei der Wahl der Therapie spielen. Mit der wachsenden Anzahl betroffener Individuen werden auch die Therapiekosten steigen. Es stellt sich die Frage, ob die medikamentöse Therapie aus Gründen der gesellschaftlich ökonomischen Belastung angewandt werden soll. Vor allem die Kostenträger sind deshalb nicht nur an Untersuchungen zur klinischen Effektivität interessiert, sondern auch an Analysen zur Kosten-Effektivität. Auf diese ökonomische Thematik soll im folgenden Teil näher eingegangen werden.

4 Gesundheitsökonomische Untersuchung

Vor dem Hintergrund der Ressourcenknappheit sind ökonomische Überlegungen und Prinzipien in den letzten Jahren im Gesundheitswesen immer wichtiger geworden. Danach ist das Wohlbefinden einer Bevölkerung nicht nur abhängig von der Effektivität einer Therapie, sondern auch von deren effizienten Verteilung. Wir haben bereits herausgefunden, dass die medikamentöse Behandlung von AD klinisch sinnvoll ist. Doch in welcher Relation stehen Aufwand und Nutzen? Welches der Medikamente ist am effektivsten? Was kostet die Therapie überhaupt? Wer trägt diese Kosten? Ökonomische Überlegungen und Kostenfragen sind demnach Aspekte, welche neben der klinischen Effektivität in dieser Übersichtsarbeit näher beleuchtet werden sollen. Im Folgenden werden erst einige grundlegende Theorien der Gesundheitsökonomie dargestellt, schließlich soll eine Kosten-Effektivitäts-Analyse der Alzheimer-Therapie vorgenommen werden und eine Übersicht der direkten Kosten der AD erstellt werden.

4.1 Theoretische Grundlagen

4.1.1 Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen

Grundsätzlich sind gesundheitsökonomische Evaluationen in Studien mit vergleichendem und nicht-vergleichendem Charakter einzuteilen. Da es in dieser Übersichtsarbeit um die Evaluation verschiedener Therapie-Möglichkeiten geht, werden im Folgenden die Formen mit vergleichendem Charakter beschrieben, welche sind

- Kosten-Minimierungs-Analyse
- Kosten-Nutzen-Analyse
- Kosten-Effektivitäts-Analyse
- Kosten-Nutzwert-Analyse.

Bei der **Kosten-Minimierungs-Analyse** werden die Nettokosten von Alternativen mit äquivalenter Wirksamkeit miteinander verglichen. Ziel ist es, die kostengünstigere Alternative zu ermitteln. Da Medikamente nur selten die gleiche Wirksamkeit zeigen, spielt diese Form der Evaluation nur eine geringe Rolle im Gesundheitswesen (z.B. bei Generika).

In der **Kosten-Nutzen-Analyse** wird der Nutzen einer Therapie monetär ausgedrückt. Jedoch ist es praktisch oft schwierig und auch ethisch problematisch, klinische Effektivität in

Geldeinheiten auszudrücken. Wie sollte zum Beispiel ein gewonnenes menschliches Leben monetär bewertet werden? Nach dem hier oft verwendeten Humankapitalansatz wird der Wert des menschlichen Lebens nach seinem Wertschöpfungspotential geschätzt, was in der Regel dem Erwerbseinkommen entspricht. Konsequenzen, welche nicht monetär ausgedrückt werden, gehen hier oft unter. Demgegenüber können durch die Umrechnung auch Interventionen mit unterschiedlichen Endpunkten verglichen werden. Ein weiterer Vorteil ist die Miteinbeziehung intangibler Kosten. Wird der Nutzen einer Behandlung z.B. durch den „Willingness-to-pay“-Ansatz bestimmt, können damit bisher nicht bewertbare Wirkungen, welche den Präferenzen der Patienten entsprechen, miteinbezogen werden.

Die **Kosten-Effektivitäts-Analyse** vergleicht den Nutzen von Behandlungsalternativen, welcher durch medizinisch messbare Einheiten ausgedrückt wird (z.B. Blutdrucksenkung in mmHg oder Lebensverlängerung in Jahren). Die Problematik der Umrechnung in monetäre Einheiten besteht hier im Gegensatz zur Kosten-Nutzen-Analyse nicht. Zudem können im Gegensatz zur Kosten-Minimierungs-Analyse Therapien unterschiedlicher Wirksamkeit verglichen werden, da die Kosten pro Einheit des messbaren Nutzens dargestellt werden.

Als Kritikpunkt wird genannt, dass ein Nutzen auf der jeweiligen Skala nicht unbedingt eine Verbesserung der Lebensqualität des Patienten darstellt. Als Beispiel werden hier oft Patienten genannt, welche mit Chemotherapie behandelt werden. Deren Leben verlängert sich zwar, doch teilweise sind die Nebenwirkungen nicht zumutbar. Diese Einschätzung wiederum hängt natürlich ganz eindeutig von der individuellen Belastungsgrenze ab. Zudem sind Vergleiche bei dieser Art von Analyse nur innerhalb einer Indikation möglich.

Die **Kosten-Nutzwert-Analyse** hingegen – es handelt sich hierbei um eine Art Unterform der Kosten-Effektivitäts-Analyse – macht es möglich, dass übergreifende Interventionen miteinander verglichen werden können. Dies erfolgt durch die Normierung des Nutzens in Nutzwerten. Der Nutzwert gibt auf einer Skala von 0 (Tod) bis 1 (vollkommene Gesundheit) die Präferenz der Zielgruppe für einen bestimmten Gesundheitszustand an. Häufig wird der Nutzen hier durch QALYs (Quality-Adjusted Life Years) angegeben. Dabei handelt es sich um ein Produkt aus Lebenserwartung und Lebensqualität. Die Einbeziehung der Lebensqualität für den Patienten stellt einen weiteren Vorteil der Kosten-Nutzwert-Analyse mit dem QALY-Konzept dar. Jedoch gilt es als umstritten, wie zuverlässig dieses Maß die Lebensqualität angibt. In Deutschland wird diese Art der Analyse deshalb vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) abgelehnt. In England hingegen ist sie die

Grundlage gesundheitsökonomischer Studien. Die Grenze, um ein Medikament als kosteneffizient einzustufen, liegt hier bei 30.000 Pfund pro QALY (Meiflner, 2010; Schlander, 2003). Aber auch die Festlegung einer solchen Grenze ist diskutabel.

Nun werden die Bezeichnungen in der Praxis nicht einheitlich verwendet und im Rahmen von Kosten-Effektivitäts-Analysen werden z.B. als Nutzenkomponente QALYs herangezogen. Im Prinzip geht es jedoch jeweils um das Gleiche, nämlich dass die Alternative mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis realisiert wird.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse ist die derzeit am meisten angewandte Methode und stellt auch bezüglich der Alzheimer-Demenz eine sinnvolle Form der Therapieevaluation dar, da der Nutzen der medikamentösen Alzheimer-Therapie mittels MMSE oder ADAS-Cog messbar dargestellt wird. In der Literatur finden sich auch Kosten-Nutzwert-Analysen bzw. Nutzenangaben in QALYs, jedoch wäre es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, den Nutzen anhand von QALYs zu erheben.

4.1.2 Perspektiven gesundheitsökonomischer Evaluationen

Ökonomische Untersuchungen sind prinzipiell für alle Individuen und Gruppen von Bedeutung, welche Entscheidungen im Gesundheitswesen treffen können oder welche von den Entscheidungen direkt oder indirekt betroffen sind. Für die verschiedenen Standpunkte und Interessen sind jeweils unterschiedliche Kosten- und Nutzenaspekte relevant. Es muss vor einer Durchführung einer Wirtschaftlichkeitsanalyse also eine Perspektive gewählt werden, um eine nützliche Aussage für die jeweilige Interessensgruppe erbringen zu können und um hilfreich für die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen zu sein.

Im Folgenden sollen die wichtigsten Perspektiven dargestellt werden.

Die umfassendste Perspektive ist diejenige aus der **Sicht der Gesellschaft**. Sie berücksichtigt alle erdenklichen Kosten- und Nutzenkomponenten und stellt als Ergebnis die gesamtwirtschaftlichen bzw. sozialen Auswirkungen einer Therapie dar. Praktisch ist sie nur sehr aufwendig durchführbar, kann aber dann Ausgangspunkt für weitere Perspektiven sein. Nicht-relevante Kosten- oder Nutzenkomponenten können bei einem Perspektivenwechsel dann einfach weggelassen werden.

Nach deutscher Gesetzeslage (§ 35b (1) SGB V) sollten die entscheidungsrelevanten Kosten-Nutzen-Überlegungen von Arzneimitteln aus **Sicht der Krankenkasse bzw. Kostenträger**

erbracht werden. Für diese sind weit weniger Kosten- und Nutzenaspekte relevant als aus gesellschaftlicher Sicht, da sie vorwiegend budgetwirksam handeln. So sind hier beispielsweise der volkswirtschaftliche Nutzen aus einer früheren Arbeitsfähigkeit oder die Kosten einer Selbstbeteiligung irrelevant, da diese nicht das Krankenkassenbudget tangieren. In diesem Zusammenhang verweist Schöffski (Schöffski, 2012) auf das Problem der sektoralen Untergliederung im deutschen Sozialversicherungssystem. Rentenversicherung, soziale Pflegeversicherung und Krankenversicherung verwalten getrennte Budgets und sind somit nur an der Optimierung der eigenen Budgetrechnung interessiert. Für die Perspektive der Krankenkasse stellt z.B. eine geringere Pflegebedürftigkeit eines Patienten keinen entscheidungsrelevanten Aspekt dar, da auch diese deren Budget nicht beeinflusst. Es kann unter diesen Umständen nur schwierig zu einer Optimierung im Gesamtsystem kommen. Das IQWiG schlägt für diese Problematik eine **Perspektive der Versichertengemeinschaft** vor, welche weitere Sozialversicherungsträger miteinbezieht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009).

Weitere Perspektiven können aus Sicht der **Krankenhäuser, niedergelassenen Ärzte, Patienten** oder deren **Angehörigen** eingenommen werden.

4.2 Methodik der gesundheitsökonomischen Untersuchung

Wie bereits erläutert, ist eine Kosten-Effektivitäts-Analyse für die ökonomische Untersuchung der Alzheimer-Therapie sinnvoll. Es soll herausgefunden werden, welches Medikament die beste Kosten-Nutzen-Relation aufweist. Zudem wird versucht eine Übersicht der direkten Kosten der AD zu erstellen. Zunächst soll auf die Methodik der Analyse eingegangen werden. Anschliessend werden die Ergebnisse dargestellt. Daraufhin sollen auch die Grenzen und Problematiken gesundheitsökonomischer Untersuchungen aufgezeigt werden.

4.2.1 Erhebung der Kosten und Nutzen der Kosten-Effektivitäts-Analyse

Die für gesundheitsökonomische Evaluationen relevanten Kostenkomponenten lassen sich theoretisch in direkte, indirekte und intangible Kosten einteilen (Abbildung 13).

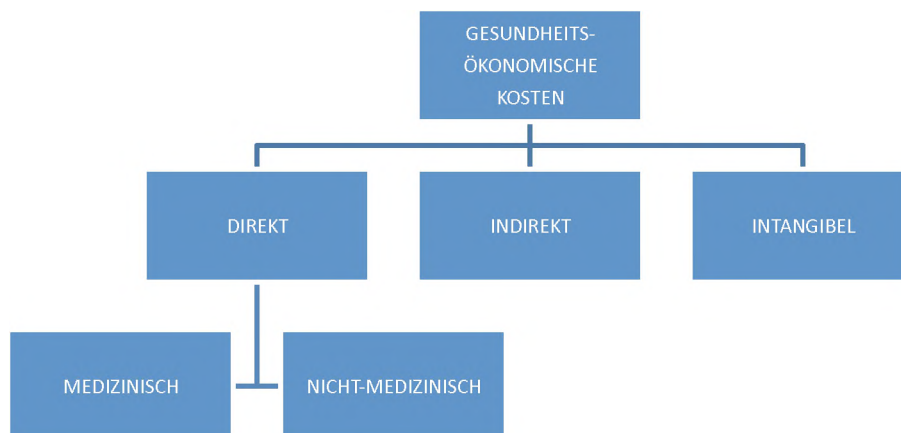


Abbildung 13: Kosten in der Gesundheitsökonomie

Direkte Kosten enthalten zum einen direkte, medizinische Kosten, welche während der Inanspruchnahme einer Gesundheitsleistung anfallen (z.B. Arzneimittel, Arztkosten, Krankenhausaufenthalte, Labortest). Zudem gibt es direkte, nicht-medizinische Kosten (z.B. Krankentransporte). Indirekte Kosten fallen vor allem durch den volkswirtschaftlichen Produktionsverlust aufgrund krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz an. Unter intangiblen Kosten versteht man Effekte, welche nicht monetär greifbar sind und vor allem im Zusammenhang mit der Lebensqualität des Patienten stehen (z.B. Schmerzen, physische Beschränkung) (Schöffski, 2012).

Welche Kosten in eine gesundheitsökonomische Evaluation miteinbezogen werden, hängt von der Perspektive und der Art der Analyse ab. Intangible und indirekte Kosten sind meist nur sehr schwer und zeitaufwendig zu erheben, weshalb in der Regel lediglich die direkten Kosten den „Eckpfeiler der gesundheitsökonomischen Analysen“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009) bilden.

Im Rahmen dieser Arbeit soll zunächst eine sehr vereinfachte Perspektive der Kostenträger eingenommen werden, welche nur die Medikamentenkosten miteinbezieht. Es wird also angenommen, dass die übrigen direkten Kosten, welche bei der Diagnosestellung und der darauffolgenden Therapie anfallen, für alle Acetylcholinesterasehemmer gleich hoch sind. Acetylcholinesterasehemmer sind bei leichter bis moderater AD indiziert. Memantin wird aus dieser Untersuchung herausgenommen, da die Indikation zur Therapie auch bei schwerer Demenz gegeben ist und somit womöglich bereits höhere sonstige Kosten anfallen.

Als Kostenkomponente werden die im Arzneimittelreport 2012 angegebenen Nettokosten einer definierten Tagesdosis (DDD) herangezogen (Schwabe, 2012).

Als Nutzenkomponente wird die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die Intervention im Vergleich zu Placebo mittels ADAS-Cog verwendet. Dieser Wert wurde im ersten Teil der Arbeit durch die Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien erhoben. Die WMD gibt die Differenz auf der ADAS-Cog-Skala zwischen Intervention und Placebo an. Negative Werte entsprechen auf dieser Skala generell einer Verbesserung. Jedoch wird im Folgenden mit dem Betrag der WMD gerechnet.

Medikation	Nutzen (WMD)	Betrag des Nutzens (WMD)
Donepezil	-2,61 (95% CI = -3,22 to -1,99)	2,61 (95% CI = 1,99 to 3,22)
Rivastigmin	-1,56 (95 % CI = -2,08 to -1,04)	1,56 (95 % CI = 1,04 to 2,08)
Galantamin	-2,81 (95% CI = -3,24 to -2,37)	2,81 (95% CI = 2,37 to 3,24)
Memantin	-1,53 (95% CI = -2,58 to -0,48)	1,53 (95% CI = 0,48 to 2,58)

Tabelle 8: WMD (ADAS-Cog-Skala) als Effektivitätsmaß

Die Rangfolge von größtem zu kleinstem Nutzen ist somit Galantamin (2,81), Donepezil (2,61), Rivastigmin (1,56) und schließlich Memantin (1,53). Es ist an dieser Stelle zu bemerken, dass es sich hierbei nur um einen indirekten Vergleich handelt, da die zugrunde liegenden Studien jeweils die Medikation im Vergleich zu Placebo evaluierten.

Das entstehende Kosten-Nutzen-Verhältnis wird durch den Quotienten aus und Kostendifferenz und Nutzendifferenz (WMD) angegeben. Die Kosten für Placebo sind in diesem Fall gleich Null, sodass die Kostendifferenz den Arzneimittelkosten entspricht.

Um die Robustheit des Ergebnisses im Bezug auf die Nutzenkomponente zu prüfen, wurde in einem Szenario als worst bzw. best case die untere bzw. obere Grenze des 95%-CIs eingesetzt.

4.2.2 Erhebung der direkten Kosten der Alzheimer-Demenz

In einem weiteren Schritt sollte versucht werden, eine Übersicht der direkten Kosten für die Alzheimer-Therapie zu erstellen. Dazu wurden aktuelle Übersichtsarbeiten nach gesundheitsökonomischen Studien durchsucht. Die Kostenerhebung stellt sich als relativ komplex dar, da die Methodik, Quellen und Vorgehensweisen bei der Kostenerhebung in

den Studien stark variiert. Daten aus deutschen Studien gibt es nur wenige, weshalb auf multinationale und ältere Studien zurückgegriffen werden musste.

Um die aus den Studien eruierten Kosten vergleichen zu können, mussten diese erst angepasst werden (Andlin-Sobocki et al., 2005). In einem ersten Schritt wurden Kosten, welche zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben wurden, mit dem länderspezifischen Konsumentenpreisindex auf das Jahr 2013 inflationiert. Der Konsumentenpreisindex ist ein aggregiertes Maß für die Veränderung des Preises eines vordefinierten Warenkorbs in einem bestimmten Land. Da die Studien Kosten über unterschiedliche Zeiträume bestimmten, wurde sodann durch die Anzahl der betrachteten Jahre dividiert, um jährliche Kosten zu erhalten.

In einem zweiten Schritt wurden die Daten mit der Kaufkraftparität international vergleichbar gemacht. Dies ist nötig, da die Preise in verschiedenen Währungen angegeben und von dem länderspezifischen Preisniveau abhängig sind.

In einem letzten Schritt wurden die Kosten mit dem durchschnittlichen Wechselkurs vom Zeitraum Januar 2013 bis Mai 2013 in Euro umgewandelt (0,76 Euro/Dollar). Eine Tabelle der verwendeten Konsumentenpreisindizes und Kaufpreisparitäten findet sich im Anhang F und G.

4.2.3 Sensitivitätsanalyse

Durch Sensitivitätsanalysen soll in diesem Teil der Arbeit der Einfluss von Schwankungen des Wechselkurses evaluiert werden. Im Base Case war der WK als durchschnittlicher WK des Jahres 2013 festgelegt. Um das Ergebnis auf Robustheit zu überprüfen, wurde zum einen mit dem durchschnittliche WK seit Bargeldeinführung des Euro 2002, zum anderen mit einer Schwankung von +/- 20% vom Base Case gerechnet. Bei Festlegung von diesem Wert wurde die historische Entwicklung des Wechselkurses berücksichtigt. Natürlich kann in Zukunft durch z.B. weltpolitische Vorfälle der Wechselkurs außerhalb dieses Rahmens liegen, dennoch schien er für eine Sensitivitätsanalyse hier ausreichend weit gesteckt zu sein.

Die Ergebnisse mehrerer Sensitivitätsanalysen können in einem Tornadodiagramm dargestellt werden. In diesem wird die Schwankungsbreite der Variablen aufgetragen (Greiner & Schöffski, 2012).

4.3 Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Untersuchungen

4.3.1 Kosten-Effektivitäts-Analyse

In folgender Tabelle sind die Nutzen- und Kostenkomponenten der einfachen Nutzen-Effektivitäts-Analyse aufgeführt. Die Medikamente sind in der Reihenfolge ihrer Kosten aufgelistet. Diese sind die Nettokosten pro definierter Tagesdosis (DDD) in Euro, der Nutzen der Acetylcholinesterasehemmer in Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit auf der ADAS-Cog-Skala unter Medikation im Vergleich zu Placebo angegeben. Schließlich ist das entstehende Kosten-Effektivitäts-Verhältnis dargestellt.

Wirkstoff	Nettokosten DDD in € (Schwabe, 2012)	Nutzen; WMD ADAS- Cog	Kosten- Effektivitäts- Verhältnis
Donepezil	3,48	2,61	1,33
Galantamin	3,8	2,81	1,35
Rivastigmin	4,46	1,56	2,86

Tabelle 9: Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Acetylcholinesterasehemmer

Donepezil hat mit 1,33 das günstigste Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, gefolgt von Galantamin mit 1,35 und Rivastigmin mit 2,86. Rivastigmin ist eine stark dominierte Alternative, d.h. es kostet mehr und bringt weniger als die Alternativen. Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis von Donepezil und Galantamin hingegen liegt nahe zusammen; Donepezil hat nur eine schwache Dominanz gegenüber Galantamin. Bei einer einzigen DDD ist die Differenz nicht sehr ausschlaggebend. Rechnet man aber damit, dass die Medikation über Jahre eingenommen wird, so summiert sich der Effekt. Die oben genannte Reihenfolge findet sich auch in der aktuellen Verordnungshäufigkeit der Acetylcholinesterasehemmer. So wurden 2011 26,8 Mio. DDD Donepezil, 13 Mio. DDD Galantamin und 11,8 Mio. DDD Rivastigmin verordnet (Schwabe, 2012).

Folgende Abbildung (14) stellt das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis graphisch dar. Auf der X-Achse ist die Nutzendifferenz zu Placebo und auf der Y-Achse die Kostendifferenz zu Placebo angegeben. Rivastigmin, die stark dominierte Alternative, ist mit einem roten Dreieck gekennzeichnet. Donepezil und Galantamin sind durch eine Verbindungslinie mit der Steigung der inkrementellen Kosteneffektivitätsratio verbunden. Diese ist der Quotient aus Kosten- und Nutzendifferenz zwischen den beiden Alternativen.

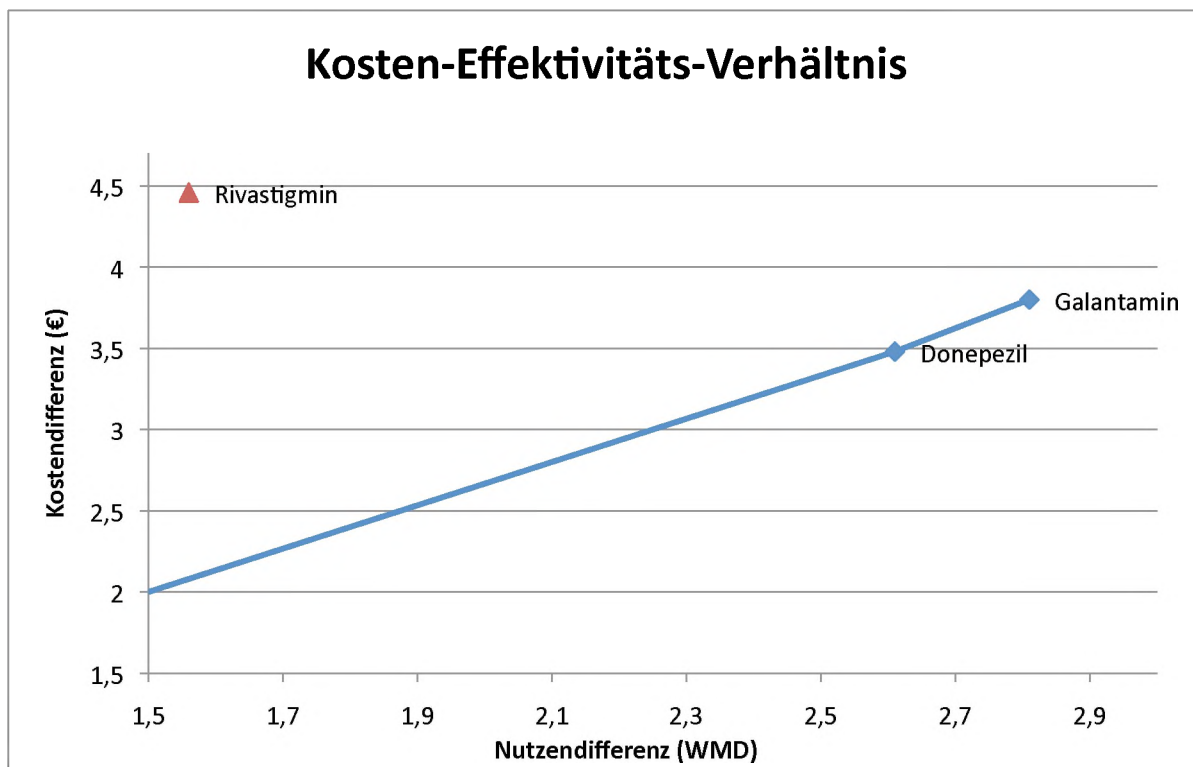


Abbildung 14: Graphische Darstellung zum Kosten-Effektivitäts-Verhältnis

In einem Szenario wurde der Parameter „klinischer Nutzen“ als unsicher angenommen. Die Robustheit der Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analyse wurde jeweils mit der unteren und oberen Grenze des Konfidenzintervalls überprüft. Die jeweiligen Kosten bleiben dabei konstant. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse. Setzt man die obere Grenze des CIs als Nutzenparameter ein, kommt man bezüglich der Reihenfolge der Kosten-Effektivität zum gleichen Ergebnis. Wählt man jedoch die untere Grenze des jeweiligen CIs, so dominiert Galantamin im Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, gefolgt von Donepezil und Rivastigmin.

	Donepezil	Rivastigmin	Galantamin
untere Grenze CI	1,75	4,29	1,60
WMD	1,33	2,86	1,35
obere Grenze CI	1,08	2,14	1,17

Tabelle 10: Szenario zum Kosten-Effektivitäts-Verhältnis; variabler Parameter: klinischer Nutzen

4.3.2 Übersicht der direkten Kosten der Alzheimer-Demenz

Im weiteren Schritt wurde versucht, sämtliche direkten Kosten der medikamentösen Alzheimer-Therapie stratifiziert nach Medikation zu erheben. Eine Übersicht der gefundenen Studien bietet folgende Tabelle.

Studie	Intervention	Basisjahr der Kosten	Währung	Setting	Zeithorizont in Jahren
Wimo 2003(Wimo et al., 2003)	Donepezil	1999	SEK	Schweden	1
Small 1998(Small et al., 1998)	Donepezil	1998	USD	USA	0,5
Fagnani 2004(Fagnani et al., 2004)	Donepezil	2004	EUR	Frankreich	3
Ikeda 2002(Ikeda et al., 2002)	Donepezil	2000	JPY	Japan	2
Fuh 2008(Fuh & Wang, 2008)	Donepezil	2006	USD	Taiwan	5
Getsios 2010(Getsios et al., 2010)	Donepezil	2007	GBP	UK	10
Hauber 2000(Brett Hauber et al., 2000)	Rivastigmin	1993	USD	USA	1
Suh 2009(Suh, 2009)	Galantamin	2007	USD	USA	5
Garfield 2002(Garfield et al., 2002)	Galantamin	1998	SEK	Schweden	1
Getsios 2001(Getsios et al., 2001)	Galantamin	1999	CND	Kanada	10
Caro 2002(Caro et al., 2002)	Galantamin	1998	NDL	Niederlande	10
Ward 2003(Ward et al., 2003)	Galantamin	2001	GBP	UK	10
Migliaccio 2003(Migliaccio-Walle et al., 2003)	Galantamin	2000	USD	USA	10
Gagnon 2007(Gagnon et al., 2007)	Memantin	2005	CND	Kanada	2
Kienke 2010(Kiencke et al., 2010)	Memantin	2005	EUR	Deutschland	1
Jönsson 2005(Jönsson, 2005)	Memantin	2004	SEK	Schweden	5
Weycker 2007(Weycker et al., 2007)	Memantin	2005	USD	USA	1
Lachaine 2011(Lachaine et al., 2011)	Memantin	2010	CND	Kanada	7

Tabelle 11: Charakteristika der ökonomischen Studien

Für **Donepezil** wurden insgesamt sechs Studien aus Schweden, USA, Japan, Frankreich, England und Taiwan gefunden, aus welchen Daten zu direkten Kosten gefunden wurden (Fagnani et al., 2004; Fuh & Wang, 2008; Getsios et al., 2010; Ikeda et al., 2002; Small et al., 1998; Wimo et al., 2003). Der Zeithorizont der ökonomischen Betrachtung variierte zwischen 6 Monaten und 10 Jahren. Es wurden durchschnittlich 16.473 Euro pro Jahr für Donepezil-

Patienten ausgegeben, im Gegensatz dazu 17.009 Euro pro Jahr für unbehandelte Patienten. Dies ergibt eine Differenz von 536 Euro p.a.. Abbildung 14 stellt diese Differenz graphisch dar. Die direkten Kosten behandelter Patienten variieren innerhalb der sechs Studien zwischen 7.634 Euro (Small et al., 1998) jährlich bis hin zu 34.572 Euro (Ikeda et al., 2002). Dies reflektiert die Unstimmigkeit in der Vorgehensweise der Kostendefinition und Methodik der Untersuchungen, jedoch auch mögliche Differenzen im Gesundheitssystem. Auf diese Problematik soll unten näher eingegangen werden.

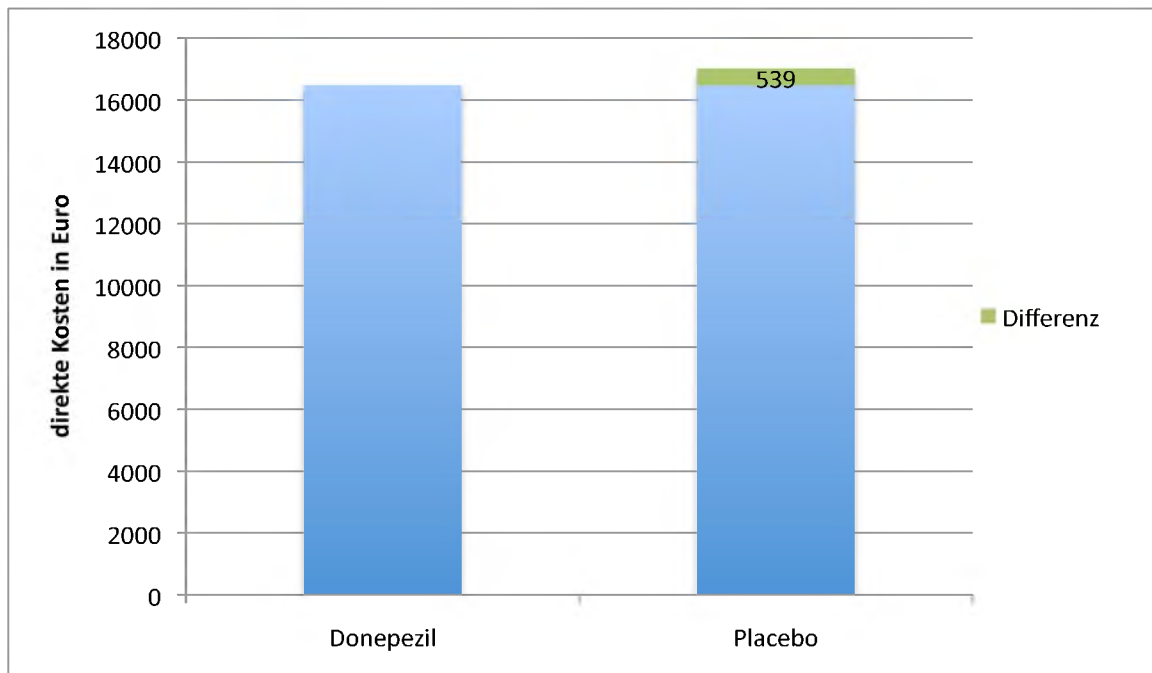


Abbildung 15: Donepezil: jährliche Kostendifferenz zu Placebo

Für **Rivastigmin** wurde nur eine amerikanische Studie gefunden, aus der verwertbare Daten gezogen werden konnten (Hauber 2000). Demnach entstehen in einem Jahr direkte Kosten von 16.193 Euro unter Behandlung mit Rivastigmin und 17.400 Euro ohne spezielle AD-Medikation. Die Arzneimittelkosten für Rivastigmin wurden bei der Kostenerhebung nicht berücksichtigt. Dies beeinflusst die Höhe der Kosteneinsparung (1.207 Euro) positiv (Abbildung 15). Diese Einsparungen werden prinzipiell damit begründet, dass der Zeitpunkt der Institutionalisierung durch die Behandlung mit Rivastigmin hinausgezögert wird. Je früher die Therapie mit Rivastigmin begonnen wird, desto kostengünstiger ist der weitere Verlauf (Brett Hauber et al., 2000).

Weitere Abstracts wurden identifiziert, welche zu den gleichen Ergebnissen kommen (Brooks & Deal, 2000; Pattanaprteep et al., 2005). Brennan (2007) (Brennan et al.,

2007) untersuchte speziell die Kosten-Effektivität der transdermalen Anwendung und beschreibt auch hier die ökonomische Überlegenheit von Rivastigmin gegenüber Placebo.

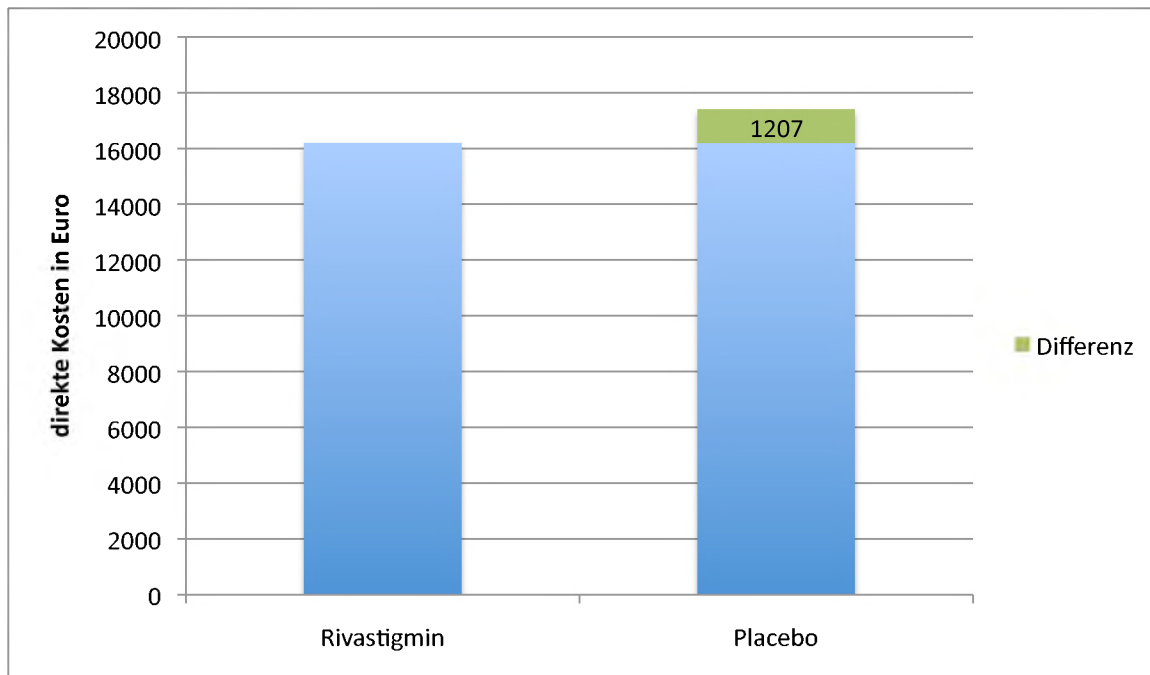


Abbildung 16: Rivastigmin: jährliche Kostendifferenz zu Placebo

Es wurden sechs Studien identifiziert, welche die Kosten-Effektivität von **Galantamin** untersuchten. Auch hier finden sich unterschiedliche Studiendesigns in unterschiedlichen Settings (England, Kanada, Korea, Niederlande, Schweden, USA), was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beschränkt. Beispielsweise stellt Suh 2009 die Situation in Korea dar. Kulturspezifische Unterschiede zwischen Europa und Korea spiegeln sich im Gesundheitssystem wieder und führen zu unterschiedlichen Berechnungsgrundlagen für die Kosten. Fünf der Studien verwendeten für die Erhebung der Kosten das AHEAD-Modell (Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease), welches entwickelt wurde, um den gesundheitlichen und ökonomischen Effekt der Alzheimer-Behandlung zu bewerten. Doch auch hier gibt es Differenzen; so geben vier der Studien die Ergebnisse inklusiv der Medikamentenkosten an; Garfield 2002 (Garfield et al., 2002) rechnet diese nicht mit ein. Dies wirkt sich auf die Kostendifferenz zwischen Behandlung und keiner Behandlung aus. Einsparungen durch die Behandlung mit Galantamin im Gegensatz zu keiner Medikation zeigten sich im Verlauf der Studien jeweils erst nach ca. drei Jahren, da die Kosten für die Medikation früher anfallen, als die Einsparungen, welche durch die Verzögerung für die Vollzeitpflege entstehen.

Dennoch besteht grundsätzliche Einigkeit über die Kosten-Effektivität der Behandlung mit Galantamin, welche vor allem mit der Zeit bis zur Vollzeitpflege korreliert. Es konnten direkte Kosten von 12.701 Euro unter Behandlung mit Galantamin und von 12.719 Euro ohne Medikation ausgemacht werden. Die Differenz beträgt 18 Euro p.a. (Abbildung 16). Die Kosten unter Galantamin-Behandlung variieren dabei zwischen 4.453 Euro (Ward et al., 2003) und 38.213 Euro (Garfield et al., 2002).

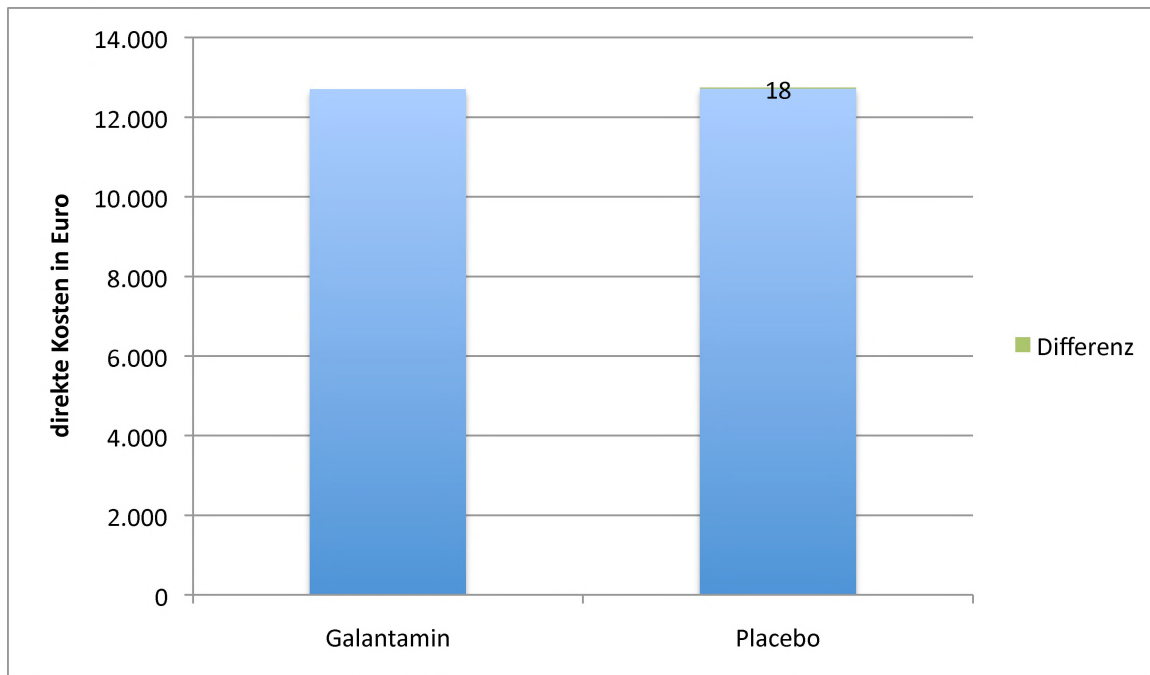


Abbildung 17: Galantamin: jährliche Kostendifferenz zu Placebo

Für **Memantin** wurden fünf Studien identifiziert, welche Daten zu direkten Kosten der Alzheimer-Behandlung eruierten. Diese waren in Kanada, Schweden, Deutschland und den USA lokalisiert. Bei drei der Studien (Gagnon et al., 2007; Jönsson, 2005; Kiencke et al., 2010) war die Vergleichsbehandlung keine Medikation, bei zwei Studien (Lachaine et al., 2011; Weycker et al., 2007) wurde der Vergleich zu Acetylcholinesterasehemmern gezogen. Es fallen durchschnittliche jährliche Kosten von 16.616 Euro unter Memantin-Behandlung an und 17.970 Euro ohne Memantin-Behandlung, was zu Einsparungen von 1.354 Euro führt (Abbildung 17). Die jährlichen direkten Kosten unter Behandlung variieren innerhalb der fünf Studien zwischen 3.605 Euro (Lachaine et al., 2011) und 27.437 Euro (Gagnon et al., 2007).

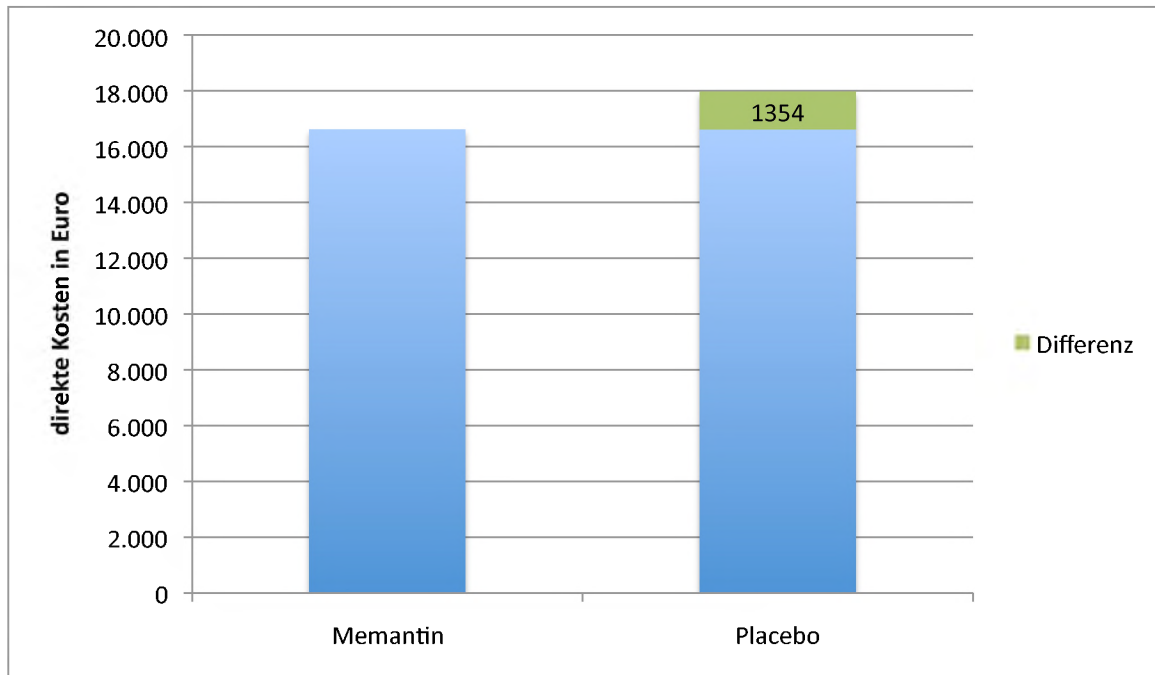


Abbildung 18: Memantin: jährliche Kostendifferenz zu Placebo

In Abbildung 19 sind die direkten Kosten der medikamentösen Therapieoptionen zusammengefasst. Es sind zum einen die durchschnittlichen Kosten (horizontale Marke), zum anderen die Kostenspanne der Studien der jeweiligen Medikation dargestellt.

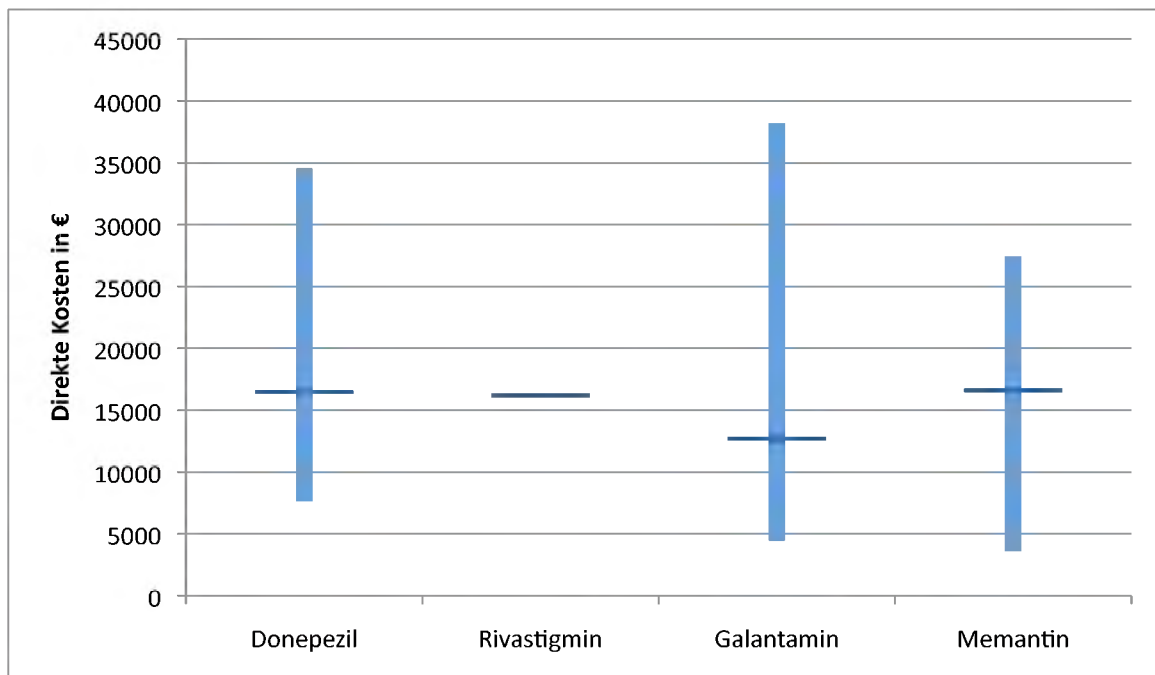


Abbildung 19: Direkte Kosten der Alzheimer-Medikation; Kostenspanne und Durchschnittskosten

In einer *Einweg-Sensitivitätsanalyse* wurde der Wechselkurs als variabler Parameter unter sonst konstanten Bedingungen verändert.

Zum einen wurde dabei statt dem durchschnittlichen Wechselkurs im Jahr 2013 der durchschnittliche Wechselkurs seit Einführung des Euro als Bargeld im Jahre 2002 verwendet. Dieser beträgt 0,79 Euro/Dollar und liegt somit über dem Wechselkurs des Base Case (0,76 Euro/Dollar)(Oanda, 2013).

Zum anderen wurde aufgrund der unsicheren zukünftigen Entwicklung der Wechselkurs jeweils um 20% nach oben und unten variiert. Folgende Tabelle gibt die entstehenden Kosten der verschiedenen Therapieoptionen mit Acetylcholinesterasehemmern wieder.

Veränderte Parameter	Ø direkte Kosten der Intervention in Euro			
	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin	Memantin
Base Case WK 0,76€//\$	16.473	12.701	16.193	16.616
ØWK seit €-Einführung WK=0,79€//\$	17.098	13.182	16.808	17.247
+20% WK=0,91€//\$	19.768	15.241	19.432	19.940
-20% WK=0,61€//\$	13.178	10.160	12.955	13.293

Tabelle 12: Sensitivitätsanalyse zum Wechselkurs

Folgendes Tornadodiagramm (Abbildung 20) zeigt die Auswirkungen der Kostenveränderungen wieder, wenn der WK um +/-20 % schwankt. Die direkten Kosten von Galantamin schwanken am wenigsten, am meisten schwanken die Kosten von Memantin. Das Ergebnis des Base Cases bleibt bei dieser Sensitivitätsanalyse robust.

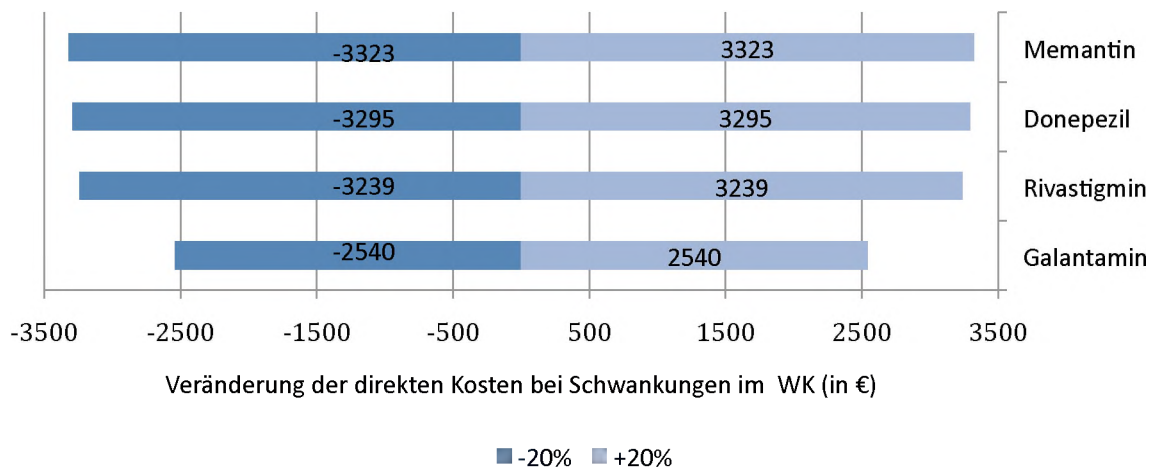


Abbildung 20: Tornadodiagramm der Sensitivitätsanalyse zu Schwankungen im Wechselkurs

4.4 Diskussion

Im zweiten Teil dieser Übersichtsarbeit wurden grundlegende theoretische Aspekte gesundheitsökonomischer Untersuchungen dargestellt. Verschiedene Formen der Analyse und deren möglichen Perspektiven wurden erläutert. Eine einfache Kosten-Effektivitäts-Analyse der medikamentösen Alzheimer-Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern gibt einen Überblick über das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis der Medikamente wieder. Memantin wurde hier von der Untersuchung ausgeschlossen, da die Indikation nicht mit der Indikation der Acetylcholinesterasehemmern übereinstimmt. Unter diesen hat Donepezil, gefolgt von Galantamin und Rivastigmin, das günstigste Kosten-Effektivitäts-Verhältnis. Es sollte beachtet werden, dass das Effektivitätsmaß nur die kognitive Veränderungen durch die Behandlung einschließt.

In einem weiteren Schritt wurde versucht, die Höhe sämtlicher direkter Kosten der medikamentösen AD-Behandlung zu ermitteln. Da eine empirische Erhebung den Rahmen dieser Arbeit bei weitem übersteigen würde, wurde auf bereits vorhandene Daten multinationaler Studien zurückgegriffen. Diese Daten mussten in mehreren Schritten angepasst werden, um durchschnittliche Werte berechnen zu können. Memantin-behandelte Patienten verursachen mit durchschnittlich 16.616 Euro die höchsten direkten Kosten, gefolgt von Donepezil (16.473 Euro), Rivastigmin (16.193 Euro) und Galantamin (12.701 Euro). Eine Sensitivitätsanalyse zeigte, dass durch Schwankungen im Wechselkurs im Rahmen von +/- 20 % diese Reihenfolge nicht verändert wird. Da Memantin bei schwereren Formen der AD indiziert ist, könnten die höheren Kosten am Umstand der höheren Pflegebedürftigkeit liegen. Insgesamt wird in den Studien argumentiert, dass vor allem die Heimeinweisung den treibenden Kostenfaktor darstellt. Da die medikamentöse Behandlung diese hinauszögert, kommt es letztendlich trotz der Medikamentenkosten zu Kosteneinsparungen. Zusammenfassend wird in den Studien der medikamentösen Behandlung sowohl mit Acetylcholinesterasehemmern als auch mit Memantin im Vergleich zu keiner medikamentösen Behandlung eine höhere Kosten-Effektivität zugeschrieben.

Diese Ergebnisse bekräftigen einen aktuellen Review von Hyde 2013 (Hyde et al., 2013). Andere aktuelle systematische Reviews stellten die Kosten der AD nicht stratifiziert nach Medikation, sondern nach Schweregrad der Demenz dar. Insgesamt kommen diese auch

zum Ergebnis, dass die medikamentöse Behandlung zu einem ökonomischen Vorteil im Vergleich zu keiner Medikation führt.

Es kann aus diesen Reviews und auch aus dieser Übersichtsarbeit nun keine Aussage gemacht werden, welcher Acetylcholinesterasehemmer Therapie der Wahl wäre, da sich ganz unabhängig von den ökonomischen Überlegungen die Wahl für eine Therapie am individuellen Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsprofil orientieren sollte (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde, 2010).

Zusätzlich muss beachtet werden, dass diese Ergebnisse nicht für alle Perspektiven entscheidungsrelevant sind. Indirekte und intangible Kosten wurden nicht berücksichtigt, welche z.B. für die Perspektive der Patienten wichtige Einflussgrößen darstellen würden.

Es ist zudem fraglich, ob die Erhebung gesundheitsökonomischer Daten durch internationale Studien sinnvoll ist (Costa et al., 2012). Nun aber ist es für einen ausreichenden Datensatz kaum zu umgehen, auf multinationale Studiendaten zurückzugreifen. Für die Untersuchung der klinischen Effektivität ist dies nicht unbedingt als problematisch zu werten, da dadurch eine größere Patientenfallzahl, eine höhere regionale Abdeckung und somit eine bessere statistische Sicherheit zustande kommt. Bedenklich ist eher die Frage, inwiefern ökonomische Untersuchungen von einem Land auf das andere übertragen werden können. In diese Untersuchungen einfließende Parameter unterscheiden sich länder- und kulturspezifisch oft erheblich. Unterschiede in u.a. Versorgungsstrukturen, im Sozial- und Gesundheitssystem und im Preisniveau können kumulativ die Vergleichbarkeit beeinträchtigen.

Greiner 2012 stellt die Faktoren, welche zu Variabilität in ökonomischen Studien führen können, sehr anschaulich in einer Tabelle dar (Greiner et al., 2012). Dazu gehören neben den Patienten- und Krankheitsfaktoren auch Faktoren, welche vom Gesundheitssystem, der Methodik und dem Zeitpunkt der Untersuchung ausgehen.

Gruppe	Faktoren	Erläuterung
Patientenfaktoren	Demographische und klinische Charakteristika	Demographie (Alter, Geschlecht und Rasse), Co-Morbidität, Risikofaktoren, genetische Voraussetzungen, bisheriger medizinischer Verlauf, Lebenserwartung
	Sozioökonomische Charakteristika	Einkommen, Lebensstil, Bildungsniveau, Religion, Beschäftigung, Migration, Reisen, Lebensumstände, Ernährung und Akzeptanz von Technologien

Krankheitsfaktoren	Klinisches Bild	Epidemiologie (Inzidenz, Prävalenz, Verteilung), Krankheitsschwere und Progression, Mortalität, Interaktion mit anderen Bedingungen und weiteren Behandlungen
	Klinische Praxis	Klinische Konventionen, Guidelines zur Diagnose und Behandlung, angewandte Standardbehandlungsprotokolle
Gesundheitssystemfaktoren	Ressourcen im Gesundheitswesen	Niveau der ökonomischen und technischen Entwicklung, soziale Sicherheit, Zugang zu Ressourcen, Umwelt, absolute und relative Preise, regulatorisches System, Zugang zu fortgeschrittenen Technologien und Behandlungen
	Honorierung und Anreize	Gebühren, Zuzahlung, Selbstbehalte, Anreize für Patienten und Leistungserbringer, Methoden der Honorierung, Verfügbarkeit von Generika und Behandlungsalternativen
	Charakteristika der Leistungsanbieter	Spezialisierung, Qualität der Leistung, technische Effizienz, Wettbewerbslevel
Methodische Faktoren	Studiendesign, -durchführung und -analyse	Protokollbedingte Prozeduren, Industrie-Bias, artifizielle Studienbedingung: Placebokontrolle, erhöhte Behandlungscompliance, nicht repräsentative Settings, Behandlerselektion, Vergleichsalternative, Schätzung von klinischen und ökonomischen Ergebnissen, Kostenerfassungsmethoden
Timing der ökonomischen Evaluation		Lerneffekte, technologische Innovation, Fortschritte in Technologie und Praxis, Entwicklung und Verfügbarkeit neuer Diagnosemethoden und zusätzlicher Behandlungsoptionen

Tabelle 13: Variabilitätsfaktoren ökonomischer Untersuchungen (Greiner et al., 2012)

Die dargestellten Faktoren verdeutlichen, wie wichtig es wäre, eine standardisierte Methode der Kostenerhebung zu entwickeln. Ökonomische Evaluationen werden auch in Zukunft an Bedeutung gewinnen. Die Cochrane Collaboration (Higgins & Green, 2011) geht unter der Überschrift „Special Topic“ bereits auf diese Thematik ein und auch in Deutschland versucht das IQWiG mit Methodik-Papieren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2009) einen Leitfaden zu schaffen. Dennoch fehlt es an international greifenden Leitfäden.

5 Zusammenfassung

In dieser Übersichtsarbeit wurde zum einen die klinische Effektivität anhand der kognitiven Veränderung unter der medikamentösen Behandlung der AD im Vergleich zu Placebo untersucht und zum anderen eine gesundheitsökonomische Evaluation der Medikamente durchgeführt.

Bei der Methodik für die systematische Übersichtsarbeit bzw. Metaanalyse wurde sich an den Vorgaben der Cochrane Collaboration und dem Prisma Statement orientiert. Durch die Literaturrecherche bei MEDLINE via Pubmed, in qualifizierten systematischen Übersichtsarbeiten und in den Studienregistern ALOIS und ClinicalTrials.gov konnten für die klinische Effektivität 34 Studien ausfindig gemacht werden, von denen sich 31 Studien für eine metaanalytische Auswertung qualifizierten. Es wurden randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien, welche einen Acetylcholinesterasehemmer oder Memantin im Vergleich zu Placebo untersuchten, zugelassen. Zudem musste eine Teilnehmerzahl von >100 Patienten über 18 Jahren vorliegen. Ausgeschlossen wurden Studien mit einer Dauer von <12 Wochen oder open-label Studien. 154 Studien wurden ausgeschlossen.

Hauptzielgröße bezüglich der klinischen Effektivität der Untersuchung war die Besserung/Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des ADAS-Cog-Werts und des MMSE-Scores.

Zur metaanalytischen Darstellung des Therapieeffekts wurde der Medikamenteneffekt als die gewichtete Differenz der Mittelwerte zwischen Therapie- und Placebogruppe berechnet. Zusammenfassend findet sich bei Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin bei maximaler Tagesdosis bei beiden Zielgrößen eine signifikant überlegene Effektivität gegenüber Placebo. Hinweise auf Publikationsbias wurden nicht gefunden.

Der zweite Teil der Arbeit widmete sich der Thematik der gesundheitsökonomischen Untersuchung. Zum einen wurde hier eine Kosten-Effektivitäts-Analyse der Acetylcholinesterasehemmer durchgeführt, zum anderen wurde eine Aufstellung der direkten Kosten stratifiziert nach Medikation vorgenommen.

Für die Kosten-Effektivitäts-Analyse wurden als Effektivitätsmaß die Ergebnisse der Metaanalyse auf der ADAS-Cog-Skala verwendet. Als Kostenkomponente dienten die direkten Medikamentenkosten pro definierter Tagesdosis. Unter den

Acetylcholinesterasehemmern hat Donepezil das höchste Kosten-Effektivitäts-Verhältnis, gefolgt von Galantamin und Rivastigmin.

Um die Übersicht der direkten Kosten der medikamentösen Alzheimer-Therapie zu erstellen, wurde in aktuellen Übersichtsarbeiten nach Studien gesucht; letztendlich konnten 18 Studien identifiziert werden, aus denen Daten zu direkten Kosten der AD-Medikation erhoben werden konnten. Um diese Zahlen multinational vergleichbar zu machen, wurden sie in mehreren Schritten auf das Jahr 2013 in Euro angepasst. Dennoch sind die Ergebnisse mit Bedacht zu betrachten, da viele Faktoren die Vergleichbarkeit internationaler, gesundheitsökonomischer Daten beschränken können. Die durchschnittlichen direkten Kosten pro Jahr betragen bei Donepezil 16.473 Euro, für Rivastigmin 16.193 Euro, für Galantamin 12.701 Euro und für Memantin 16.616 Euro. Insgesamt gesehen kommt es durch eine medikamentöse Behandlung zu Einsparungen im Vergleich zu keiner medikamentösen Behandlung. Diese betragen pro Jahr bei Donepezil durchschnittlich 536 Euro, bei Rivastigmin 1.207 Euro, bei Galantamin 19 Euro und bei Memantin 1.354 Euro pro Jahr. Durch eine add-on Therapie (ACh-Hemmer + Memantin) können ebenfalls Kosten gespart werden.

Zusammenfassend kann der medikamentösen Therapie der Alzheimer-Demenz durch Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin eine klinische und ökonomische Effektivität zugeschrieben werden.

Weiterer Forschungsbedarf besteht vor allem darin, die indirekten und intangiblen Kosten der AD greifbar zu machen. Hierzu müsste eine Methodik entwickelt werden, welche die Patienten und Pfleger in die Datenerhebung miteinbezieht. Da die meisten ökonomischen Studien die klinische Effektivität nur an der kognitiven Verbesserung festmachen, sollte auch hier eine Erweiterung auf alltagsspezifische Faktoren erfolgen. Hier könnten auch Ansatzpunkte zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten und auch Angehörigen entwickelt werden. Deren Belastung durch die Betreuung der Dementen wird sowohl hinsichtlich gesellschaftlicher als auch ökonomischer Faktoren häufig unterschätzt.

In Zukunft könnte durch eine Senkung der Medikamentenkosten die ökonomische Effektivität der Medikation verbessert werden. Solange noch keine Sicht auf Heilung der Erkrankung besteht, ist im Besonderen eine frühe Diagnosestellung sowohl für die klinische als auch für die ökonomische Effektivität anzustreben. Nach Diagnosestellung würden eine

bessere Kommunikation und Vernetzung im Gesundheitssystem helfen, den Patienten einen würdevollen Krankheitsverlauf zu ermöglichen. Zudem würden sie den pflegenden Angehörigen zugute kommen.

LITERATURVERZEICHNIS

Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) (2011) Glossar zur Evidenzbasierten Medizin (<http://www.ebm-netzwerk.de/was-ist-ebm/images/dnebm-glossar-2011.pdf>) Stand: 14.06.2013

Altman, D.A., Machin, D. , Bryant, T.N. "Statistics with Confidence" BMJ Books, London, 2000

Andlin-Sobocki, P., Jönsson, B., Wittchen, H.-U. , Olesen, J. Cost of disorders of the brain in Europe. European Journal of Neurology. 12 (2005) 1-27

Arzneimittelkommission der Deutsch Ärzteschaft. "Demenz: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft" AKdÄ, Berlin, 2004

Behl, C. Alzheimer-Demenz und weitere neurodegenerative Erkrankungen. In: "Handbuch der Psychopharmakotherapie", Gründer, G. , Benkert, O. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2012, 267-279

Bond, M., Rogers, G., Peters, J., Anderson, R., Hoyle, M., Miners, A., Moxham, T., Davis, S., Thokala, P., Wailoo, A., Jeffreys, M. , Hyde, C. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 16 (2012) 1-470

Brennan, A., Nagy, B., Brandtmuller, A., Thomas, S.K., Sullivan, S.D. , Akehurst, R. The cost-utility of exelon patch in the management of patients with moderate alzheimer's disease in the united kingdom. Value in Health. 10 (2007) A384

Brett Hauber, A., Gnanasakthy, A., Snyder, E.H., Bala, M.V., Richter, A. , Mauskopf, J.A. Potential Savings in the Cost of Caring for Alzheimer's Disease: Treatment with Rivastigmine. Pharmacoeconomics. 17 (2000) 351-360

Brooks, E. , Deal, L. The effect of rivastigmine on the direct and indirect costs of alzheimer's disease. Value in Health. 3 (2000) 79

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

Caro, J.J., Salas, M., Ward, A., Getsios, D. , Mehnert, A. Economic Analysis of Galantamine, a Cholinesterase Inhibitor, in the Treatment of Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease in The Netherlands. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 14 (2002) 84-89

Costa, N., Derumeaux, H., Rapp, T., Garnault, V., Ferlicq, L., Gillette, S., Andrieu, S., Vellas, B., Lamure, M., Grand, A., Molinier, L. Methodological considerations in cost of illness studies on Alzheimer disease. *Health Econ Rev.* 2 (2012) 18

Courtney, C., Farrell, D., Gray, R., Hills, R., Lynch, L., Sellwood, E., Edwards, S., Hardyman, W., Raftery, J., Crome, P., Lendon, C., Shaw, H., Bentham, P. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 363 (2004) 2105-2115

Deutsche Alzheimer Gesellschaft, Das Wichtigste-Die medikamentöse Behandlung der Demenz, 2012.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie Psychotherapie und Nervenheilkunde. "Diagnose- und Behandlungsleitlinie Demenz" Springer, 2010

Egert, S., Wagenpfeil, S., Förstl, H. Cholinesterase-Inhibitoren und Alzheimer-Demenz: Metaanalyse zu Wirksamkeitsnachweis, Ursprung und Ergebnisverzerrung in publizierten Studien. *Dtsch med Wochenschr.* 132 (2007) 1207-1213

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

Fagnani, F., Lafuma, A., Pechevis, M., Rigaud, A.S., Traykov, L., Seux, M.L., Forette, F. Donepezil for the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease in France: The Economic Implications. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 17 (2004) 5-13

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

Feldman, H.H., Lane, R. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 78 (2007) 1056-1063

Finckh, U. Genetische Faktoren bei Alzheimer-Demenz. *Dtsch Arztebl International.* 103 (2006) 1010-1016

Förstl, H. "Demenzen in Theorie und Praxis" Springer, 2011

Frölich, L., Schmitt, B., Calabrese, P., Diener, H., Förstl, H., Gertz, H.J., Hallauer, J.F., Hampel, H., Ihl, R., Rieke, K., Riepe, M., Supprian, T. Neue Optionen in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Krankheit nach der Zulassung von Memantine? *Dtsch med Wochenschr.* 130 (2005) 408-412

Fuh, J.-L. , Wang, S.-J. Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 23 (2008) 73-78

Gagnon, M., Rive, B., Hux, M. , Guilhaume, C. Cost-effectiveness of memantine compared with standard care in moderate-to-severe Alzheimer disease in Canada. *Can J Psychiatry*. 52 (2007) 519-526

Garfield, F.B., Getsios, D., Caro, J.J., Wimo, A. , Winblad, B. Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD): Treatment with Galantamine in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 20 (2002) 629-637

Getsios, D., Blume, S., Ishak, K.J. , Maclaine, G.D.H. Cost Effectiveness of Donepezil in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Pharmacoeconomics*. 28 (2010) 411-427

Getsios, D., Caro, J.J., Caro, G. , Ishak, K. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): galantamine treatment in Canada. *Neurology*. 57 (2001) 972-978

Greiner, W., Filonenko, A. , Schöffski, O. Die Übertragbarkeit internationaler Ergebnisse auf nationale Fragestellungen. In: "Gesundheitsökonomische Evaluationen", Schöffski, O. , Graf von der Schulenburg, J.M. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2012, 481-499

Greiner, W. , Schöffski, O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: "Gesundheitsökonomische Evaluationen", Schöffski, O. , Graf von der Schulenburg, J.M. (Hrsg.), Springer Berlin Heidelberg, 2012, 155-180

Hallauer, J.F. Versorgungsdefizite bei der Alzheimer- Krankheit. *Arzneimittel Forschung Drug Res*. 52 (2002) 4-12

The Cochrane Collaboration (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (www.cochrane-handbook.org) Stand: 14.02.2014

Hoßman, I., Klingholz, R. , Sütterlin, S., Demenz-Report. Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung, 2011.

Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., Burns, A., Denning, 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. *New England Journal of Medicine*. 366 (2012) 893-903

Hyde, C., Peters, J., Bond, M., Rogers, G., Hoyle, M., Anderson, R., Jeffreys, M., Davis, S., Thokala, P. , Moxham, T. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age and Ageing*. 42 (2013) 14-20

Ikeda, S., Yamada, Y. , Ikegami, N. Economic Evaluation of Donepezil Treatment for Alzheimer's Disease in Japan. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 13 (2002) 33-39

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. "Allgemeine Methoden zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten", Köln, 2009

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. "Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz-Abschlussbericht", Köln, 2007

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. "Memantin bei Alzheimer Demenz-Abschlussbericht", Köln, 2009

Jönsson, L. Cost-effectiveness of memantine for moderate to severe Alzheimer's disease in Sweden. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 3 (2005) 77-86

Kiencke, P., Rychlik, R., Grimm, C. , Daniel, D. Krankheitskosten bei Alzheimer-Demenz. *Medizinische Klinik*. 105 (2010) 327-333

Kornhuber, J. Begrenzte Wirksamkeit der Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 72 (2004) 553-554

Lachaine, J., Beauchemin, C., Legault, M. , Bineau, S. Economic evaluation of the impact of memantine on time to nursing home admission in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 56 (2011) 596-604

Loveman, E., Green, C., Kirby, J., Takeda, A., Picot, J., Payne, E. , Clegg, A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess*. 10 (2006)

Meiflner, M. Was ist ein Qaly? *Dtsch Arztebl International*. 107 (2010) 546

Migliaccio-Walle, K., Getsios, D., Caro, J.J., Ishak, K.J., O'Brien, J.A. , Papadopoulos, G. Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States. *Clin Ther*. 25 (2003) 1806-1825

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*. 1 (2011) 163-179

NICE., Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease, 2011.

Oanda (2013) Average Exchange Rates
(<http://www.oanda.com/lang/de/currency/average>) Stand: 02.06.2013

Pattanaprateep, O., Phongchareonsuk, R., Chaikledkaew, U. The cost-effectiveness of donepezil and rivastigmine in the treatment of alzheimer's disease in thailand private hospital. *Value in Health*. 8 (2005) 314-315

Prel, J.-B.d., Hommel, G., R`hrig, B., Blettner, M. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. *Dtsch Arztebl International*. 106 (2009) 335-339

Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Mobius, H.J. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 348 (2003) 1333-1341

Riepe, M.W., Frölich, L., Gertz, H.-J., Haupt, M., Kohler, J.r., Mielke, R.d., Damerau-Dambrowski, V.v.d., Kurz, A. Evidenzbasierte medikamentöse Therapie der Alzheimer-Erkrankung. *Deutsches Ärzteblatt International*. 102 (2005) 3587-3593

Schlender, M. Zur Logik der Kosteneffektivität. *Deutsches Ärzteblatt*. 33 (2003) 2140-2141

Schöffski, O. "Gesundheitsökonomische Evaluationen" Springer Berlin, 2012

Schwabe, U., Arzneiverordnungs-Report 2012. Springer, 2012.

Siebert, U., Jahn, B., Mühlberger, N., Fricke, F.-U., Schöffski, O. Entscheidungsanalyse und Modellierungen. In: "Gesundheitsökonomische Evaluationen", Schöffski, O., Graf von der Schulenburg, J.M. (Hrsg.), Springer Berlin, 2012, 275-324

Small, G.W., Donohue, J.A., Brooks, R.L. An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*. 20 (1998) 838-850

Statistisches Bundesamt (2010) Krankheitskosten 2002,2004,2006 und 2008 (https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankheitskosten/Krankheitskosten2120720089004.pdf?__blob=publicationFile) Stand: 04.06.2013

Suh, G.-H. Modeling the Cost-Effectiveness of Galantamine for Mild to Moderately Severe Alzheimer's Disease in Korea. *Value in Health*. 12, Supplement 3 (2009) 49-54

Ward, A., Caro, J.J., Getsios, D., Ishak, K., O'Brien, J., Bullock, R. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD): treatment with galantamine in the UK. *Int J Geriatr Psychiatry*. 18 (2003) 740-747

Weycker, D., Taneja, C., Edelsberg, J., Erder, M.H., Schmitt, F.A., Setyawan, J., Oster, G. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin*. 23 (2007) 1187-1197

Wimo, A., Winblad, B., Engedal, K., Soininen, H., Verhey, F., Waldemar, G., Wetterholm, A.L., Mastey, V., Haglund, A., Zhang, R., Miceli, R., Chin, W. , Subbiah, P. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 15 (2003) 44-54

Winblad, B., Grossberg, G., Frolich, 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.* 69 (2007) 14-22

ANHANG - ÜBERSICHT

Anhang A: Suchstrategie

Anhang B: Liste eingeschlossener Studien

Anhang C: Liste ausgeschlossener Studien

Anhang D: Ergebnisse eingeschlossener Studien

Anhang E: Zusätzliche Metaanalyse zu Donepezil und Rivastigmin

Anhang F: Konsumentenpreisindizes

Anhang G: Kaufkraftparität

Anhang A: Suchstrategie in MEDLINE via Pubmed, 02/2013 und 10/2014

Search	Query	Items found	Time
#35	Search (#23 AND #34)	1026	04:26:39
#34	Search (#31 NOT #33)	830830	04:22:42
#33	Search (animals[mh] NOT humans[mh])	3758401	04:22:09
#31	Search (#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30)	893833	04:20:49
#30	Search trial[Title]	112495	04:19:54
#29	Search randomly[Title/Abstract]	192924	04:19:37
#28	Search clinical trials as topic	266698	04:18:28
#27	Search placebo[Title/Abstract]	146841	04:17:39
#26	Search randomized[Title/Abstract]	282107	04:17:28
#25	Search "controlled clinical trial"[Publication Type]	85139	04:17:10
#24	Search "randomized controlled trial"[Publication Type]	339489	04:16:40
#23	Search (#22 AND #3)	2916	04:12:40
#22	Search (#9 OR #15 OR #18 OR #21)	5563	04:12:17
#21	Search (#19 OR #20)	1052	04:10:19
#20	Search Exelon*[Title/Abstract]	61	04:09:54
#19	Search Rivastigmin*[Title/Abstract]	1045	04:09:26
#18	Search (#16 OR #17)	2041	04:08:00
#17	Search Aricept[Title/Abstract]	109	04:07:35
#16	Search Donepezil[Title/Abstract]	2014	04:07:13
#15	Search (#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	1540	04:05:22
#14	Search Reminyl[Title/Abstract]	51	04:04:42
#13	Search Nivalin*[Title/Abstract]	108	04:04:22
#12	Search Lycoremin*[Title/Abstract]	2	04:03:49
#11	Search Galantamin*[Title/Abstract]	928	04:03:05
#10	Search Galantamine/	1506	04:00:58
#9	Search (#4 OR #5 OR #6 OR #7)	2143	04:00:15
#7	Search axura[Title/Abstract]	9	03:58:06
#6	Search ebixa[Title/Abstract]	19	03:57:54
#5	Search memantin*[Title/Abstract]	1909	03:57:36
#4	Search Memantine/	2140	03:56:25
#3	Search (#1) OR #2	91438	03:55:40
#2	Search alzheimer*[Title/Abstract]	81728	03:55:24
#1	Search Alzheimer Disease/	64931	03:55:07

Anhang B: Liste eingeschlossener Studien

Tabelle 1: Eingeschlossene Studien zu Donepezil

Studie	Setting	N	Frauenanteil(%)	Alter $\bar{\sigma}$	MMSE $\bar{\sigma}$	Interventionsgruppen	Dauer(Wochen)	Relevante Zielgrößen	
Burns 1999	EU	818	57	72	20	1. Donepezil 5 mg: n=271 2. Donepezil 10 mg: n=273 3. Placebo: n=274	24	ADAS-cog	MMSE
Gauthier 2002	Kanada, Australien, Frankreich	207	63	74	14	1. Donepezil (5-) 10 mg: n=102 2. Placebo: n=105	24	-	sMMSE
Homma 2000	Japan	267	67	70	17	1. Donepezil 5 mg: n= 136 2. Placebo: n= 131	24	ADAS-cog	-
Maher- Edwards 2010	Europa, Chile	196	67	71	19	1. Donepezil 10 mg: n=67 2. Placebo: n= 63 (3.SB-742457:n=68)	24	ADAS-cog	-
Mohs 2001	USA	431	63	75	17	1. Donepezil (5-) 10 mg: n=214 2. Placebo: n=217	54	-	MMSE
Rogers 1998 (A)	USA	473	62	73	19	1. Donepezil 5 mg: n=154 2. Donepezil 10 mg: n=157 3. Placebo: n=162	24	ADAS-cog	MMSE
Rogers 1998 (B)	USA	468	64	74	20	1. Donepezil 5 mg: n=157 2. Donepezil 10mg: n=158 3. Placebo: n=153	12	ADAS-cog	MMSE
Seltzer 2004	USA	153	55	74	24	1. Donepezil (5-) 10 mg: n=96 2. Placebo: n=57	24	modified ADAS-cog	MMSE
Tariot 2001	USA	208	83	86	14	1. Donepezil(5-) 10mg:n=103 2. Placebo: n=105	24	-	MMSE
Winblad 2001	EU	286	64	73	19	1. Donepezil (5-) 10 mg: n=142 2. Placebo: n=144	52	-	MMSE

Tabelle 2: Eingeschlossene Studien zu Rivastigmin

Studie	Setting	N	Frauenanteil(%)	Alter \bar{x}	MMSE \bar{x}	Interventionsgruppen	Dauer(Wochen)	Relevante Zielgrößen	
Corey-Bloom 1998	USA	699	62	75	20	1. Rivastigmin 1-4 mg: n=233 2. Rivastigmin 6-12 mg: n=231 3. Placebo: n=235	26	ADAS-Cog	MMSE
Feldman and Lane 2007	International	678	59	71	18	1. Rivastigmin 2x/d (2-12 mg/d): n=229 2. Rivastigmin 3x/d (2-12 mg/d): n=227 3. Placebo: n=222	26	ADAS-Cog	MMSE
Forette 1999	EU, Kanada	114	n.g.	71	20	1. Rivastigmin 2x/d (6-12 mg/d): n=45 2. Rivastigmin 3x/d (6-12 mg/d): n=45 3. Placebo: n=24	18	ADAS-Cog	-
Nakamura 2011	Japan	859	68	75	17	1. Rivastigmin 5-cm ² : n=284 2. Rivastigmin 10-cm ² : n=287 3. Placebo: n=288	24	ADAS-Cog	-
Rösler 1999	International	725	59	72	20	1. Rivastigmin 1-4 mg: n=243 2. Rivastigmin 6-12 mg: n=243 3. Placebo: n=239	26	ADAS-Cog	MMSE
Winblad 2007 (IDEAL)	International	1190	67	74	17	1. Rivastigmin 10-cm ² patch: n=291 2. Rivastigmin 20-cm ² patch: n=303 3. Rivastigmin 12mg/d: n=297 4. Placebo: n=302	24	ADAS-Cog	MMSE

Tabelle 3: Eingeschlossene Studien zu Galantamin

Studie	Setting	N	Frauenanteil(%)	Alter $\bar{\sigma}$	MMSE $\bar{\sigma}$	Interventionsgruppen	Dauer(Wochen)	Relevante Zielgrößen
Brodsky 2005	International	971	64	77	18	1. Galantamin Prolonged Release (PRC) 16-24mg: n=320 2. Galantamin nichtretadiert (GAL) 16-24mg: n=327 3. Placebo: n=324	24	ADAS-cog
Erkinjunetti 2002	EU, Kanada	285	47	77	20	1. Galantamin 24mg: n=188 2. Placebo: n=97	24	ADAS-cog
GAL-JNP-5	Japan	580	70	75	n.g.	1. Galantamin 16 mg: n=192 2. Galantamin 24 mg: n= 194 3. Placebo: n= 194	24	ADAS-cog
Raskind 2000	USA	636	64	75	20	1. Galantamin 24 mg: n=212 (2. Galantamin 32mg: n=211) 3. Placebo: n=213	24	ADAS-cog
Rockwood 2001	USA, Kanada	386	44	75	20	1. Galantamin 32mg: n=261 2. Placebo: n=125	12	ADAS-cog
Rockwood 2006	USA, Kanada	130	63	77	20	1. Galantamin 16-24 mg: n=64 2. Placebo: n=66	32	ADAS-cog
Tariot 2000	USA	978	64	77	18	1. Galantamin 8 mg: n=140 2. Galantamin 16 mg: n=279 3. Galantamin 24 mg: n=273 4. Placebo: n=286	24	ADAS-cog
Wilcock 2000	International	653	63	72	18	1. Galantamin 24 mg: n=220 (2. Galantamin 32 mg: n=218) 3. Placebo: n=215	24	ADAS-cog
Wilkinson 2001	EU	285	58	75	20	1. Galantamin 18 mg: n= 88 2. Galantamin 24mg: n=56 3. Galantamin 36mg: n=54 4 Placebo: n=87	12	ADAS-cog

Tabelle 4: Eingeschlossene Studien zu Memantin

Studie	Setting	N	Frauenanteil(%)	Alter $\bar{\sigma}$	MMSE $\bar{\sigma}$	Interventionsgruppen	Dauer(Wochen)	Relevante Zielgrößen	
10116	China	258	58	72	12	1.Memantin 20 mg: n = 128 2.Placebo: n = 130	16	-	MMSE
Bakchine 2007 (99679)	EU	470	62	74	19	1.Memantin 20 mg: n=318 2.Placebo:n=152	24	ADAS-Cog	-
<i>Subgruppe mit MMSE< 20</i>	EU	246	71	74	16	1. Memantine 20mg/d: n= 169 2. Placebo: n= 77	24	ADAS-Cog	-
Fox 2012	EU	153	55	85	7	1.Memantine 20mg: n= 74 2. Placebo: n= 79	12	-	MMSE
MEM-MD 10	USA	403	59	77	17	1.Memantin 20 mg: n=201 2.Placebo:n=202	24	ADAS-Cog	-
<i>Subgruppe mit MMSE< 20</i>	USA	273	62	78	15	1.Memantin 20 mg: n = 130 2.Placebo: n = 143	24	ADAS-Cog	-
MRZ Studie 9605	USA	252	67	76	8	1.Memantin 20 mg: n = 126 2.Placebo: n = 126	28	-	MMSE
Wilkinson 2012	EU	278	57	74	17	1.Memantine 20 mg: n=134 2.Placebo:n=144	52	-	MMSE
MEM-MD-12	USA	433	52	75	17	1. Memantin 20 mg + CHE-H: n = 217 2. Placebo + CHE-H: n =216	24	ADAS-Cog	MMSE
<i>Subgruppe mit MMSE< 20</i>	USA	302	56	75	15	1. Memantin 20 mg + CHE-H: n = 154 2. Placebo + CHE-H: n =148	24	ADAS-Cog	-

Anhang C: Liste ausgeschlossener Studien nach Ausschlussgrund

A1 (Studien mit einer Dauer von <12W)

Forest Laboratories. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Memantine in Non-Institutionalized Agitated Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease: study no. MD-MEM-23 [online]. In: Forest Clinical Trials Registry. 2006 [Zugriff: 18.02.2013]. URL: <http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRCompletedListStudies>

A2 (Studien mit einer Fallzahl <100 randomisierten Teilnehmern)

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. PubMed PMID: 24938502.

Almkvist O, Darreh-Shori T, Stefanova E, Spiegel R, Nordberg A. Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *Eur J Neurol.* 2004 Apr;11(4):253-61. PubMed PMID: 15061827.

Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2005 Apr 16;330(7496):874. Epub 2005 Feb 18. PubMed PMID: 15722369; PubMed Central PMCID: PMC556156.

Bergman J, Brettholz I, Shneidman M, Lerner V. Donepezil as add-on treatment of psychotic symptoms in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Clin Neuropharmacol.* 2003 Mar-Apr;26(2):88-92. PubMed PMID: 12671528.

Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM, Avila R, Zukauskas PR, Bustamante SE, Andrade FC, Hototian SR, Saffi F, CĂmargo CH. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil.* 2005 Dec;19(8):861-9. PubMed PMID: 16323385.

Brown D, Chisholm JA, Owens J, Pimlott S, Patterson J, Wyper D. Acetylcholine muscarinic receptors and response to anti-cholinesterase therapy in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003 Feb;30(2):296-300. Epub 2002 Nov 26. PubMed PMID: 12552349.

Cretu O, Szalontay AS, Chiriță R, Chiriță V. [Effect of memantine treatment on patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease treated with donepezil]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008 Jul-Sep;112(3):641-5. Romanian. PubMed PMID: 20201245.

Cummings JL, McRae T, Zhang R; Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Jul;14(7):605-12. PubMed PMID: 16816014.

Davis ML, Barrett AM. Selective benefit of donepezil on oral naming in Alzheimer's disease in men compared to women. *CNS Spectr*. 2009 Apr;14(4):175-6. PubMed PMID: 19407728; PubMed Central PMCID: PMC2928142.

Dong GS, Li X, Jiang QH, Yang HQ. [Effects of donepezil treatment on platelets ATP and ADP secretase activities in Alzheimer's disease patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011 Dec 20;91(47):3341-5. Chinese. PubMed PMID: 22333201.

Doody RS, Corey-Bloom J, Zhang R, Li H, Leni 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. PubMed PMID: 18257603.

Fleischhacker WW, Buchgeher A, Schubert H. Memantine in the treatment of senile dementia of the Alzheimer type. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1986;10(1):87-93. PubMed PMID: 3517967.

Gavrilova SI, Kolykhanov IV, Kalyn IaB, Selezneva ND. [Galantamine (reminyl) in the treatment of severe Alzheimer's disease]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2009;109(7):57-61. Russian. PubMed PMID: 19672237.

Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gomez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, Walsh KL, Corwin C, Daffner KR, Friedman P, Meadows ME, Sperling RA, Growdon JH. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol*. 2000 Jan;57(1):94-9. PubMed PMID: 10634454.

Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Mar;22(3):258-62. PubMed PMID: 17243195.

Kadir A, Darreh-Shori T, Almkvist O, Wall A, Grut M, Strandberg B, Ringheim A, Eriksson B, Blomquist G, Långström B, Nordberg A. PET imaging of the in vivo brain acetylcholinesterase activity and nicotine binding in galantamine-treated patients with AD. *Neurobiol Aging*. 2008 Aug;29(8):1204-17. Epub 2007 Mar 26. PubMed PMID: 17379359.

Kanetaka H, Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Akai T, Iwamoto T, Koizumi K. Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion. *Nucl Med Commun*. 2008 Jun;29(6):568-73. doi: 10.1097/MNM.0b013e3282f5e5f4. PubMed PMID: 18458605.

Karaman Y, Erdoğlan F, Kılıçoğlu E, Turan T, Ersoy AO. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(1):51-6. Epub 2004 Sep 21. PubMed PMID: 15383747.

Keller C, Kadir A, Forsberg A, Porras O, Nordberg A. Long-term effects of galantamine treatment on brain functional activities as measured by PET in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(1):109-23. doi: 10.3233/JAD-2010-101290. PubMed PMID: 21157026.

Kemp PM, Holmes C, Hoffmann S, Wilkinson S, Zivanovic M, Thom J, Bolt L, Fleming J, Wilkinson DG. A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Nov;74(11):1567-70. PubMed PMID: 14617718; PubMed Central PMCID: PMC1738233.

Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C, Ieni JR, Rogers S. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2003 Nov;160(11):2003-11. PubMed PMID: 14594748.

Leyhe T, Stransky E, Eschweiler GW, Buchkremer G, Laske C. Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Mar;258(2):124-8. Epub 2007 Nov 7. PubMed PMID: 17990049.

Likitjaroen Y, Meindl T, Friese U, Wagner M, Buerger K, Hampel H, Teipel SJ. Longitudinal changes of fractional anisotropy in Alzheimer's disease patients treated with galantamine: a 12-month randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Jun;262(4):341-50. doi: 10.1007/s00406-011-0234-2. Epub 2011 Aug 5. PubMed PMID: 21818628.

Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006 Sep;13(9):981-5. PubMed PMID: 16930364.

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. PubMed PMID: 18515851.

Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*. 2008 Mar;133(3):677-83. doi: 10.1378/chest.07-1446. Epub 2008 Jan 15. PubMed PMID: 18198262.

Moretti DV. Alpha rhythm oscillations and MMSE scores are differently modified by transdermal or oral rivastigmine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis.* 2014;3(2):72-83. PubMed PMID: 25232512; PubMed Central PMCID: PMC4162588.

Moretti DV, Frisoni GB, Binetti G, Zanetti O. Comparison of the effects of transdermal and oral rivastigmine on cognitive function and EEG markers in patients with Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:179. PubMed PMID: 25100996; PubMed Central PMCID: PMC4107674.

Onofrj M, Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Di Iorio A. The effects of a cholinesterase inhibitor are prominent in patients with fluctuating cognition: a part 3 study of the main mechanism of cholinesterase inhibitors in dementia. *Clin Neuropharmacol.* 2003 Sep-Oct;26(5):239-51. PubMed PMID: 14520164.

Requena C, Lopez Ibor MI, Maesto F, Campo P, Lopez Ibor JJ, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(1):50-4. Epub 2004 Apr 6. PubMed PMID: 15084794.

Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia.* 1996 Nov-Dec;7(6):293-303. PubMed PMID: 8915035.

Tateno M, Kobayashi S, Utsumi K, Morii H, Fujii K. Quantitative analysis of the effects of donepezil on regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease by using an automated program, 3DSRT. *Neuroradiology.* 2008 Aug;50(8):723-7. doi: 10.1007/s00234-008-0401-y. Epub 2008 May 16. PubMed PMID: 18483726.

Thomas A, Iacono D, Bonanni L, D'Andreamatteo G, Onofrj M. Donepezil, rivastigmine, and vitamin E in Alzheimer disease: a combined P300 event-related potentials/neuropsychologic evaluation over 6 months. *Clin Neuropharmacol.* 2001 Jan-Feb;24(1):31-42. PubMed PMID: 11290880.

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. PubMed PMID: 23948786.

Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, Fontaine CS, Svetlik DA. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *J Clin Psychiatry.* 2000 Jul;61(7):487-92. PubMed PMID: 10937606.

Winstein CJ, Bentzen KR, Boyd L, Schneider LS. Does the cholinesterase inhibitor, donepezil, benefit both declarative and non-declarative processes in mild to moderate Alzheimer's disease? *Curr Alzheimer Res.* 2007 Jul;4(3):273-6. PubMed PMID: 17627484.

A3 (Studien, in die überwiegend Patienten einer anderen Demenzform oder der MCI eingeschlossen wurden)

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. PubMed PMID: 19176895.

Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del Ser T, Inzitari D, Orgogozo JM, Sauer H, Scheltens P, Scarpini E, Herrmann N, Farlow M, Potkin S, Charles HC, Fox NC, Lane R. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):501-12. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2007 Oct;6(10):849. PubMed PMID: 17509485.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Hux M, Xu Y, Schwam EM, Shah S, Mastey V; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):644-50. PubMed PMID: 15326236.

Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock GK, Truyen L, Mayorga AJ, Wang D, Brashear HR, Nye JS; GAL-INT-11/18 Study Group. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology*. 2008 May 27;70(22):2024-35. doi: 10.1212/01.wnl.0000303815.69777.26. Epub 2008 Mar 5. Erratum in: *Neurology*. 2010 Oct 19;75(16):1485. PubMed PMID: 18322263.

A4 (Open-label-Studien oder gepoolte Analysen)

Boada-Rovira M, Brodaty H, Cras P, Baloyannis S, Emre M, Zhang R, Bahra R; 322 Study Group. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a global, multinational, clinical experience study. *Drugs Aging*. 2004;21(1):43-53. PubMed PMID: 14715043.

Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Mar;19(3):243-9. PubMed PMID: 15027039.

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. PubMed PMID: 21561398.

Dengiz AN, Kershaw P. The clinical efficacy and safety of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Spectr*. 2004 May;9(5):377-92. PubMed PMID: 15115951.

Doraiswamy PM, Krishnan KR, Anand R, Sohn H, Danyluk J, Hartman RD, Veach J. Long-term effects of rivastigmine in moderately severe Alzheimer's disease: does early initiation of therapy offer sustained benefits? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002 May;26(4):705-12. PubMed PMID: 12188103.

Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Potential long-term effects of rivastigmine on disease progression may be linked to drug effects on vascular changes in Alzheimer brains. *Int J Clin Pract*. 2003 Nov;57(9):756-60. PubMed PMID: 14686563.

Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*. 2000;44(4):236-41. PubMed PMID: 11096224.

Farlow MR, Grossberg GT, Meng X, Olin J, Somogyi M. Rivastigmine transdermal patch and capsule in Alzheimer's disease: influence of disease stage on response to therapy. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011 Dec;26(12):1236-43. doi: 10.1002/gps.2669. Epub 2010 Dec 23. PubMed PMID: 22068922.

Farlow MR, Hake A, Messina J, Hartman R, Veach J, Anand R. Response of patients with Alzheimer disease to rivastigmine treatment is predicted by the rate of disease progression. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):417-22. PubMed PMID: 11255445.

Farlow M, Potkin S, Koumaras B, Veach J, Mirski D. Analysis of outcome in retrieved dropout patients in a rivastigmine vs placebo, 26-week, Alzheimer disease trial. *Arch Neurol*. 2003 Jun;60(6):843-8. PubMed PMID: 12810489.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Jun;51(6):737-44. Erratum in: *J Am Geriatr Soc*. 2003 Sep;51(9):1331. PubMed PMID: 12757558.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Xu Y, Ieni JR, Schwam EM; Donepezil MSAD Study Investigators Group. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Jun;20(6):559-69. PubMed PMID: 15920715.

Griffith P, Lichtenberg P, Goldman R, Payne-Parrish J. Safety and efficacy of donepezil in African Americans with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Natl Med Assoc*. 2006 Oct;98(10):1590-7. PubMed PMID: 17052048; PubMed Central PMCID: PMC2569765.

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. PubMed PMID: 21309961.

Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Takase T, Ohbayashi T. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: results from a 52-week, open-label, multicenter, extension study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(3):232-9. doi: 10.1159/000203887. Epub 2009 Feb 25. PubMed PMID: 19246907.

Kurz AF, Erkinjuntti T, Small GW, Lilienfeld S, Damaraju CR. Long-term safety and cognitive effects of galantamine in the treatment of probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *Eur J Neurol*. 2003 Nov;10(6):633-40. PubMed PMID: 14641507.

Lyketsos CG, Reichman WE, Kershaw P, Zhu Y. Long-term outcomes of galantamine treatment in patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Sep-Oct;12(5):473-82. PubMed PMID: 15353385.

Marcusson J, Bullock R, Gauthier S, Kurz A, Schwalen S. Galantamine demonstrates efficacy and safety in elderly patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Jul-Sep;17 Suppl 3:S86-91. PubMed PMID: 14512822.

Orgogozo JM, Small GW, Hammond G, Van Baelen B, Schwalen S. Effects of galantamine in patients with mild Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*. 2004 Nov;20(11):1815-20. PubMed PMID: 15537482.

Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Jan-Mar;21(1):60-4. PubMed PMID: 17334274.

Pratt RD, Perdomo CA, Surick IW, Ieni JR. Donepezil: tolerability and safety in Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2002 Nov;56(9):710-7. PubMed PMID: 12469988.

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. PubMed PMID: 15525294.

Raskind M, Kumar V, Malaty L, Messina J, Hartman R, Anand R. Rivastigmine for Alzheimer's Disease: Improvement Versus Reduced Worsening. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000 Aug;2(4):134-138. PubMed PMID: 15014648; PubMed Central PMCID: PMC181126.

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. PubMed PMID: 14967774.

Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS Drugs*. 2003;17(12):905-14. PubMed PMID: 12962529.

Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, Maud CM, Engelbrecht I, Hock C, Ieni JR, Bahra RS. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract*. 2002 Jul-Aug;56(6):441-6. PubMed PMID: 12166542.

Wilkinson D, Schindler R, Schwam E, Waldemar G, Jones RW, Gauthier S, Lopez OL, Cummings J, Xu Y, Feldman HH. Effectiveness of donepezil in reducing clinical worsening in patients with mild-to-moderate alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(3):244-51. doi: 10.1159/000241877. Epub 2009 Sep 25. PubMed PMID: 19786776; PubMed Central PMCID: PMC3202931.

A5 (Keine verwertbaren Ergebnisse gefunden)

Howard, R., et al., Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(10): p. 893-903.

Scarpini E, Guidi I, Zappala G, Carrera V, Cotrufo R, Bruno G. Long-term treatment with galantamine in Alzheimer's disease: GAL-ITA 2, an Italian, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2007; 254(Suppl 3): 148.

Nicht E1 (Patienten, welche nach allgemein akzeptierten Standards die Diagnose der Alzheimer Demenz erfüllen)

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. PubMed PMID: 21971472.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2509-18. PubMed PMID: 15590953.

Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrij M, Hsu C, Tekin S, Lane R; EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):456-61. PubMed PMID: 16229010.

Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, Fernandez HH, Trieschmann MM, Reichwein S, Simuni T. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jul;76(7):934-9. PubMed PMID: 15965198; PubMed Central PMCID: PMC1739697.

Sharma T, Reed C, Aasen I, Kumari V. Cognitive effects of adjunctive 24-weeks Rivastigmine treatment to antipsychotics in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, double-blind investigation. *Schizophr Res*. 2006 Jul;85(1-3):73-83. Epub 2006 Jun 21. PubMed PMID: 16797163.

Nicht E2 (Vergleich eines Cholinesterasehemmers oder Memantin mit Placebo; Intervention passend zum Schweregrad der Demenz)

Agüera-Ortiz LF, Ramos-Garcia M, Gobartt AL; en Representacion 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. Spanish. PubMed PMID: 18446692.

Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Rea R, Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim Results after Two Years of Treatment. *J Alzheimers Dis*. 2014 Jan 1;42(0):S281-8. PubMed PMID: 24898643.

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. PubMed PMID: 17664405.

Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL; en representacion del grupo de investigadores del estudio kAPA. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia*. 2011 Jun;26(5):262-71. doi: 10.1016/j.nrl.2010.10.007. Epub 2011 Jan 11. English, Spanish. PubMed PMID: 21227548.

Bullock R, Bergman H, Touchon J, Gambina G, He Y, Nagel J, Lane R. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*. 2006 Mar;22(3):483-94. PubMed PMID: 16574032.

Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, Nagel J, Lane R. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin.* 2005 Aug;21(8):1317-27. PubMed PMID: 16083542.

Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, Raivio M, Triaux E, Vandewoude M, Wimo A, Came E, Van Baelen B, Hammond GL, van Oene JC, Schwalen S. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009 Jan;8(1):39-47. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70261-8. Epub 2008 Nov 29. PubMed PMID: 19042161.

Carrasco MM, Agüera L, Gil P, Moríñigo A, Leon T. Safety and effectiveness of donepezil on behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2011 Oct;25(4):333-40. doi: 10.1097/WAD.0b013e318212ab7a. PubMed PMID: 21399485.

Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, Kressig RW, Downs P, Caputo A, Strohmaier C. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(5):341-53. doi: 10.1159/000340056. Epub 2012 Jul 11. PubMed PMID: 22796905.

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. PubMed PMID: 22572767.

Eisai Medical Research [Sponsor]. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study With 3 Groups Receiving Placebo, 5 Mg of E2020 and 10 Mg of E2020 [online]. In: *ClinicalTrials.gov.* 2010 [Zugriff: 18.02.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00165659>

Farlow MR, Salloway S, Tariot PN, Yardley J, Moline ML, Wang Q, Brand-Schieber E, Zou H, Hsu T, Satlin A. Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study. *Clin Ther.* 2010 Jul;32(7):1234-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.06.019. PubMed PMID: 20678673; PubMed Central PMCID: PMC3068609.

Hogan DB. Donepezil for severe Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1031-2. PubMed PMID: 16581383.

Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Clare C, El-Okf M, Hensford C, Moghul S. Risperidone and rivastigmine and agitated behaviour in severe Alzheimer's disease: a randomised double blind placebo controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Apr;22(4):380-1. PubMed PMID: 17380475.

Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns AS, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindesay J, O'Brien JT, Wilcock G, Katona C, Jones RW, DeCesare J, Rodger M; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007 Oct 4;357(14):1382-92. PubMed PMID: 17914039.

Hu HT, Zhang ZX, Yao JL, Yu HZ, Wang YH, Tang HC, Ji CJ, Xu T. [Clinical efficacy and safety of akatinol memantine in treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a donepezil-controlled, randomized trial]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2006 Apr;45(4):277-80. Chinese. PubMed PMID: 16780671.

Jones RW, Kivipelto M, Feldman H, Sparks L, Doody R, Waters DD, Hey-Hadavi J, Breazna A, Schindler RJ, Ramos H; LEADe investigators. The Atorvastatin/Donepezil in Alzheimer's Disease Study (LEADe): design and baseline characteristics. *Alzheimers Dement*. 2008 Mar;4(2):145-53. doi: 10.1016/j.jalz.2008.02.001. PubMed PMID: 18631958.

Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, Zhang R, Bahra R. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jan;19(1):58-67. PubMed PMID: 14716700.

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. PubMed PMID: 22606044; PubMed Central PMCID: PMC3354329.

Lopez-Pousa S, Turon-Estrada A, Garre-Olmo J, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch M, Hernández-Ferrándiz M, Morante-Munoz V, Isern-Vila A, Gelada-Batlle E, Majó-Llopart J. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(4):189-95. Epub 2005 Jan 25. PubMed PMID: 15677866.

Marder K. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind parallel-group, placebo controlled study. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 Sep;6(5):364-3. PubMed PMID: 16928344.

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. PubMed PMID: 19874395.

Suh GH, Jung HY, Lee CU, Choi S; Korean Galantamine Study Group. Economic and clinical benefits of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population: a 52-week prospective study. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb;23(1):10-7. doi: 10.3346/jkms.2008.23.1.10. PubMed PMID: 18303192; PubMed Central PMCID: PMC2526501.

Suh GH, Yeon Jung H, Uk Lee C, Hoon Oh B, Nam Bae J, Jung HY, Ju YS, Kil Yeon B, Park J, Hong I, Choi S, Ho Lee J; Korean Galantamine Study Group. A prospective, double-blind, community-controlled comparison of three doses of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population. *Clin Ther.* 2004 Oct;26(10):1608-18. PubMed PMID: 15598477.

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. PubMed PMID: 22681723; PubMed Central PMCID: PMC3493328.

Waldemar G, Hyvärinen M, Josiassen MK, Kørner A, Lehto H, Wetterberg P. Tolerability of switching from donepezil to memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008 Sep;23(9):979-81. doi: 10.1002/gps.1979. PubMed PMID: 18229874.

Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, Bullock R, Kershaw P; GAL-GBR-2 Study Group. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2003;20(10):777-89. PubMed PMID: 12875613.

Wilkinson DG, Howe I. Switching from donepezil to galantamine: a double-blind study of two wash-out periods. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005 May;20(5):489-91. PubMed PMID: 15852437.

Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsman S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1057-65. Erratum in: *Lancet.* 2006 Jun 17;367(9527):1980. *Lancet.* 2006 Nov 11;368(9548):1650. PubMed PMID: 16581404.

Zhang Z, Yu L, Gaudig M, Schürubel B, Richarz U. Galantamine versus donepezil in Chinese patients with Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:571-7. doi: 10.2147/NDT.S38747. Epub 2012 Dec 4. PubMed PMID: 23233806; PubMed Central PMCID: PMC3518285.

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. PubMed PMID: 24991162; PubMed Central PMCID: PMC4054562.

Nicht E3 (Als Resultate ist eines oder beide Zielgrößen angegeben)

Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate-to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Oct-Dec;20(4):263-8. PubMed PMID: 17132971.

Ferris S, Karantzoulis S, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in moderately severe-to-severe Alzheimer's disease: Severe Impairment Battery factor analysis. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(6):63. PubMed PMID: 24351447; PubMed Central PMCID: PMC3978681.

Forest Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the effectiveness and safety of memantine in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: study no. MEM-MD-22 [online]. In: Forest Clinical Trials Registry. 2006 [Zugriff: 18.02.2013]. URL: http://www.forestclinicaltrials.com/CTR/CTRController/CTRViewPdf?_file_id=scsr/SCSR_MEM-MD-22_final.pdf.

Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 133 mg/24 h versus 46 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther*. 2013 Oct;19(10):745-52. PubMed PMID: 23924050.

Markowitz JS, Gutterman EM, Lilienfeld S, Papadopoulos G. Sleep-related outcomes in persons with mild to moderate Alzheimer disease in a placebo-controlled trial of galantamine. *Sleep*. 2003 Aug 1;26(5):602-6. PubMed PMID: 12938815.

Migliaccio-Walle K, Getsios D, Caro JJ, Ishak KJ, O'Brien JA, Papadopoulos G; AHEAD Study Group. Economic evaluation of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in the United States. *Clin Ther*. 2003 Jun;25(6):1806-25. PubMed PMID: 12860500.

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. PubMed PMID: 24673497; PubMed Central PMCID: PMC4025599.

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. PubMed PMID: 21955815.

Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Oct-Dec;20(4):255-62. PubMed PMID: 17132970.

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. PubMed 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. PubMed PMID: 17545739.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999 Feb;14(2):135-46. PubMed PMID: 10885864.

Nicht E4 (Randomisierte kontrollierte Studien)

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. PubMed PMID: 19358618.

Bullock R, Passmore P, Wilkinson D, Howard R, Jones R. Effectiveness of rivastigmine in Alzheimer's disease. Participation in trials should be based on clinical uncertainty, not enforcement. *BMJ.* 2000 Feb 19;320(7233):511-2. PubMed PMID: 10678874; PubMed Central PMCID: PMC1127540.

Doody RS, Dunn JK, Clark CM, Farlow M, Foster NL, Liao T, Gonzales N, Lai E, Massman P. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001 Jul-Aug;12(4):295-300. PubMed PMID: 11351141.

Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(2):227-32. Epub 2004 Jul 14. PubMed PMID: 15256834.

Froelich L, Gertz HJ, Heun R, Heuser I, Jendroska K, Kornhuber J, Kurz A, Mueller-Thomsen T, Ries F, Waechtler C, Metz M, Goebel C. Donepezil for Alzheimer's disease in clinical practice--The DONALD Study. A multicenter 24-week clinical trial in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(1):37-43. Epub 2004 Apr 6. PubMed PMID: 15084792.

Galvin JE, Cornblatt B, Newhouse P, Ancoli-Israel S, Wesnes K, Williamson D, Zhu Y, Sorra K, Amatniek J. Effects of galantamine on measures of attention: results from 2 clinical trials in Alzheimer disease patients with comparisons to donepezil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008 Jan-Mar;22(1):30-8. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181630b81. PubMed PMID: 18317244.

Gasser US, Gasser T. [Alzheimer dementia. Comparison of the effectiveness of cholinesterase inhibitors and ginkgo]. *MMW Fortschr Med*. 2001 Dec 13;143(51-52):40-1. German. PubMed PMID: 11824165.

Gaudig M, Richarz U, Han J, Van Baelen B, Schürubel 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. PubMed PMID: 21707533.

Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 Feb;26(1):65-71. doi: 10.1177/1533317510391240. PubMed PMID: 21282280.

Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E. Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry*. 2005 Apr;162(4):676-82. PubMed PMID: 15800138.

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. PubMed PMID: 22513699.

Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Vethanayagam S, Olivieri S, Langley A, Pandita-Gunawardena ND, Hogg F, Clare C, Damms J. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):214-9. PubMed PMID: 15277611.

Jelic V, Haglund A, Kowalski J, Langworth S, Winblad B. Donepezil treatment of severe Alzheimer's disease in nursing home settings. A responder analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(5):458-66. doi: 10.1159/000167267. Epub 2008 Nov 4. PubMed PMID: 18984956.

Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, Schindler R; AWARE Study Group. Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2006;20(4):311-25. Erratum in: *CNS Drugs*. 2006;20(10):866. PubMed PMID: 16599649.

Kurz A, Grimmer T. Efficacy of memantine hydrochloride once-daily in Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Sep;15(13):1955-60. PubMed PMID: 25085661.

Lyle S, Grizzell M, Willmott S, Benbow S, Clark M, Jolley D. Treatment of a whole population sample of Alzheimer's disease with donepezil over a 4-year period: lessons learned. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(3):226-31. doi: 10.1159/000114450. Epub 2008 Jan 30. PubMed PMID: 18230972.

Maruyama M, Tomita N, Iwasaki K, Ootsuki M, Matsui T, Nemoto M, Okamura N, Higuchi M, Tsutsui M, Suzuki T, Seki T, Kaneta T, Furukawa K, Arai H. Benefits of combining donepezil plus traditional Japanese herbal medicine on cognition and brain perfusion in Alzheimer's disease: a 12-week observer-blind, donepezil monotherapy controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May;54(5):869-71. PubMed PMID: 16696770.

Mercier F, Lefèvre G, Huang HL, Schmidli H, Amzal B, Appel-Dingemanse S. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. *Curr Med Res Opin*. 2007 Dec;23(12):3199-204. PubMed PMID: 18001519.

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. PubMed PMID: 17784995.

Nobili F, Vitali P, Canfora M, Girtler N, De Leo C, Mariani G, Pupi A, Rodriguez G. Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. *Clin Neurophysiol*. 2002 Aug;113(8):1241-8. PubMed PMID: 12140003.

Ohnishi T, Sakiyama Y, Okuri Y, Kimura Y, Sugiyama N, Saito T, Takahashi M, Kobayashi T. The prediction of response to galantamine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2014 Feb;11(2):110-8. PubMed PMID: 24156269; PubMed Central PMCID: PMC3979115.

Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jul;61(5-6):361-8. Epub 2005 May 24. PubMed PMID: 15912389.

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. PubMed PMID: 16401736.

Relkin NR, Reichman WE, Orazem J, McRae T. A large, community-based, open-label trial of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(1):15-24. PubMed PMID: 12714795.

Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Gunay I, Tracik F. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(5):258-63. PubMed PMID: 17235381; PubMed Central PMCID: PMC1764534.

Robinson DM, Plosker GL. Galantamine extended release. *CNS Drugs*. 2006;20(8):673-81; discussion 682-3. PubMed PMID: 16863272.

Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer disease progression. *Alzheimers Dement*. 2012 Oct 23. doi:pii: S1552-5260(12)00016-7. 10.1016/j.jalz.2012.01.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23102979.

Sabbagh M, Cummings J. Progressive cholinergic decline in Alzheimer's Disease: consideration for treatment with donepezil 23 mg in patients with moderate to severe symptomatology. *BMC Neurol*. 2011 Feb 7;11:21. doi: 10.1186/1471-2377-11-21. Review. PubMed PMID: 21299848; PubMed Central PMCID: PMC3042005.

Sabbagh M, Cummings J, Christensen D, Doody R, Farlow M, Liu L, Mackell J, Fain R. Evaluating the cognitive effects of donepezil 23 mg/d in moderate and severe Alzheimer's disease: analysis of effects of baseline features on treatment response. *BMC Geriatr*. 2013 Jun 6;13:56. PubMed PMID: 23742728; PubMed Central PMCID: PMC3681558.

Santens P, Ventura M. Donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: report of a Belgian multicenter study. *Acta Neurol Belg*. 2003 Sep;103(3):159-63. PubMed PMID: 14626696.

Scarpini E, Bruno G, Zappalà G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, Jacobs A, Schäuble B. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(2):211-20. doi: 10.3233/JAD-2011-110134. PubMed PMID: 21606568.

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. PubMed PMID: 18631948.

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. PubMed PMID: 20395684.

Weiner MW, Sadowsky C, Saxton J, Hofbauer RK, Graham SM, Yu SY, Li S, Hsu HA, Suhy J, Fridman M, Perhach JL. Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 Jul;7(4):425-35. doi: 10.1016/j.jalz.2010.09.003. Epub 2011 Jun 8. PubMed PMID: 21646051.

Weintraub D, Somogyi M, Meng X. Rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ADAS-cog factor analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 Sep;26(6):443-9. doi: 10.1177/1533317511424892. Epub 2011 Oct 18. PubMed PMID: 22009228.

Weycker D, Taneja C, Edelsberg J, Erder MH, Schmitt FA, Setyawan J, Oster G. Cost-effectiveness of memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease patients receiving donepezil. *Curr Med Res Opin*. 2007 May;23(5):1187-97. PubMed PMID: 17519086.

Doppelpublikation

Alva G, Isaacson R, Sadowsky C, Grossberg G, Meng X, Somogyi M. Efficacy of higher-dose 133 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. PubMed PMID: 24549933.

Blesa R, Davidson M, Kurz A, Reichman W, van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides sustained benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease for at least 12 months. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;15(2):79-87. PubMed PMID: 12566596.

Deleu D. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2002 Mar 12;58(5):835-6; author reply 836. PubMed PMID: 11889261.

Erkinjuntti T, Skoog I, Lane R, Andrews C. Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease and concurrent hypertension. *Int J Clin Pract*. 2002 Dec;56(10):791-6. PubMed PMID: 12510954.

Grossberg G. Comparative study of donepezil and rivastigmine. *Int J Clin Pract.* 2003 Jan-Feb;57(1):70-1; author reply 71. PubMed PMID: 12587950.

Grossberg G, Cummings J, Frölich L, Bellelli G, Molinuevo JL, Krahnke T, Strohmaier C. Efficacy of higher dose 133 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. PubMed PMID: 23982674.

Kertesz A. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 Nov;2(6):503-4. PubMed PMID: 12359103.

Lilienfeld S, Kurz A. Broad therapeutic benefits in patients with probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease treated with galantamine. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Nov;977:487-92. PubMed PMID: 12480790.

Marder K. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 Sep;2(5):389-90. PubMed PMID: 12169216.

Mintzer JE, Kershaw P. The efficacy of galantamine in the treatment of Alzheimer's disease: comparison of patients previously treated with acetylcholinesterase inhibitors to patients with no prior exposure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Apr;18(4):292-7. PubMed PMID: 12673604.

Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D, Messina J, Wu JC, Hartman R, Fallon JH. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Sep;4(3):223-30. PubMed PMID: 11602028.

Rountree SD, Atri A, Lopez OL, Doody RS. Effectiveness of antidementia drugs in delaying Alzheimer's disease progression. *Alzheimers Dement.* 2013 May;9(3):338-45. PubMed PMID: 23102979.

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. PubMed PMID: 15326237.

Wimo A, Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm AL, Mastey V, Haglund A, Zhang R, Miceli R, Chin W, Subbiah P; Donepezil Nordic Study Group. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15(1):44-54. Erratum in: *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;16(2):102. PubMed PMID: 12457078.

Anhang D: Ergebnisse eingeschlossener Studien

Studie/Report	Intervention			Placebo		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Donepezil ADAS-Cog						
Burns 1999	273	-1,4	10,3	274	1,5	10,3
Homma 2000	126	-2,4	5,1	113	0,1	5,2
Maher-Edwards 2010	65	-1,5	5,8	56	-0,3	5,9
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
Seltzer 2004	91	-1,6	3,3	55	0,7	3,2
Donepezil MMSE						
Courtney 2007 (AD2000)	245	0,93	3,2	263	0	2,96
Gauthier 2002	91	1,5	3,7	100	-0,56	3,7
Mohs 2001	111	1,8	3,6	96	0,5	3,6
Rogers 1998 (A)	150	0,4	3,6	154	-0,97	3,5
Rogers 1998 (B)	156	1,3	2,9	150	0,04	3,1
Seltzer 2004	91	1,5	3,1	55	0,3	3,1
Tariot 2001	76	0	3,2	79	-1	3,2
Winblad 2001	121	0,5	3,7	120	-1,1	3,7
Rivastimgin ADAS-Cog						
Corey-Bloom 1998	231	0,31	12,4	234	4,09	12,4
Feldman and Lane 2007	228	1,2	7,2	220	2,8	7,2
Forette 1999	28	0,4	7,3	19	2	7,3
Nakamura 2011	268	0,1	5	265	1,3	5,1
Rösler 1999	242	-0,26	6,7	238	1,3	6,7
Winblad 2007	253	-0,6	9,4	281	1	9,4
Winblad 2007 (patch)	248	-0,6	9,3	281	1	9,3
Rivastigmin MMSE						
Corey-Bloom 1998	231	0,3	6,6	234	-0,8	6,6
Feldman and Lane 2007	227	-0,6	3,6	220	-1,4	3,6
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	3,8
Galantamin ADAS-Cog						
Brodaty 2005	296	-1,6	6,2	296	1,2	5,7
Erkinjunetti 2002	147	-1,1	5,7	83	2	5,5
GAL-JNP-5	192	-1,66	5,4	191	0,9	5,9
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

Memantin ADAS-Cog

Bakchine 2007	166	-0,89	7,9	76	0,22	7,3
MEM-MD 10	125	-0,53	7,5	140	1,89	7,5
MEM-MD-12	149	0,65	7,2	145	1,71	7,4

Memantin MMSE

10116	61	1,1	2,9	65	-0,3	2,9
Fox 2012	72	0,9	3,3	77	-0,5	3,3
MRZ Studie 9605	124	-0,5	2,4	124	-1,2	3
Wilkinson 2012	108	-0,5	4,7	114	-0,74	4,7

Anhang E: Zusätzliche Metaanalysen zu Donepezil und Rivastigmin

Donepezil: Effect size (weighted mean difference) meta-analysis mit Courtney 2004 (AD2000)

<u>Stratum</u>	<u>N (exptl.)</u>	<u>N (ctrl.)</u>	<u>Mean diff.</u>	<u>Approximate 95% CI</u>		
1	245	263	0,93	0,39	1,47	Courtney 2004 (AD2000)
2	91	100	2,06	1,01	3,11	Gauthier 2002
3	111	96	1,3	0,32	2,28	Mohs 2001
4	150	154	1,37	0,57	2,17	Rogers 1998 (A)
5	156	150	1,26	0,59	1,93	Rogers 1998 (B)
6	91	55	1,2	0,16	2,24	Seltzer 2004
7	76	79	1	-7,73E-03	2,01	Tariot 2001
8	121	120	1,6	0,67	2,53	Winblad 2001

Fixed effects (Mulrow-Oxman)

Pooled effect size wmd+ = 1,25 (95% CI = 0,96 to 1,54)

Z (test wmd+ differs from 0) = 8,56 P < 0,001

Non-combinability of studies

Cohran Q = 4,51 (df = 7) P = 0,72

Moment-based estimate of between studies variance = 0

I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 56,3%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled wmd+ = 1,25 (95% CI = 0,96 to 1,54)

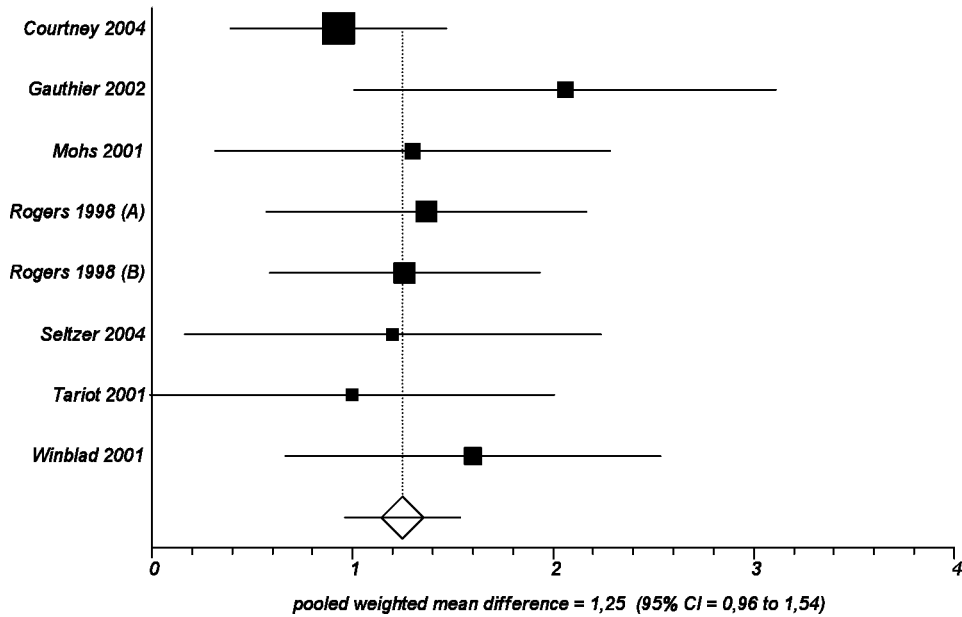
Z (test wmd+ differs from 0) = 8,56 P < 0,001

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = 0,29 P = 0,399 (low power)

Egger: bias = 1,94 (95% CI = -0,46 to 4,34) P = 0,096

Effect size meta-analysis plot [fixed effects]



Donepezil: Effect size (weighted mean difference) meta-analysis ohne Rogers 1998 (B)

Stratum	N (exptl.)	N (ctrl.)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	91	100	2,06	1,01	3,11	Gauthier 2002
2	111	96	1,3	0,32	2,28	Mohs 2001
3	150	154	1,37	0,57	2,17	Rogers 1998 (A)
4	91	55	1,2	0,16	2,24	Seltzer 2004
5	76	79	1	-7,73E-03	2,01	Tariot 2001
6	121	120	1,6	0,67	2,53	Winblad 2001

Fixed effects (Mulrow-Oxman)

Pooled effect size wmd+ = 1,41 (95% CI = 1,02 to 1,8)

Z (test wmd+ differs from 0) = 7,11 P < 0,001

Non-combinability of studies

Cohran Q = 2,48 (df = 5) P = 0,78

Moment-based estimate of between studies variance = 0

I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 61%)

Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled wmd+ = 1,41 (95% CI = 1,02 to 1,8)

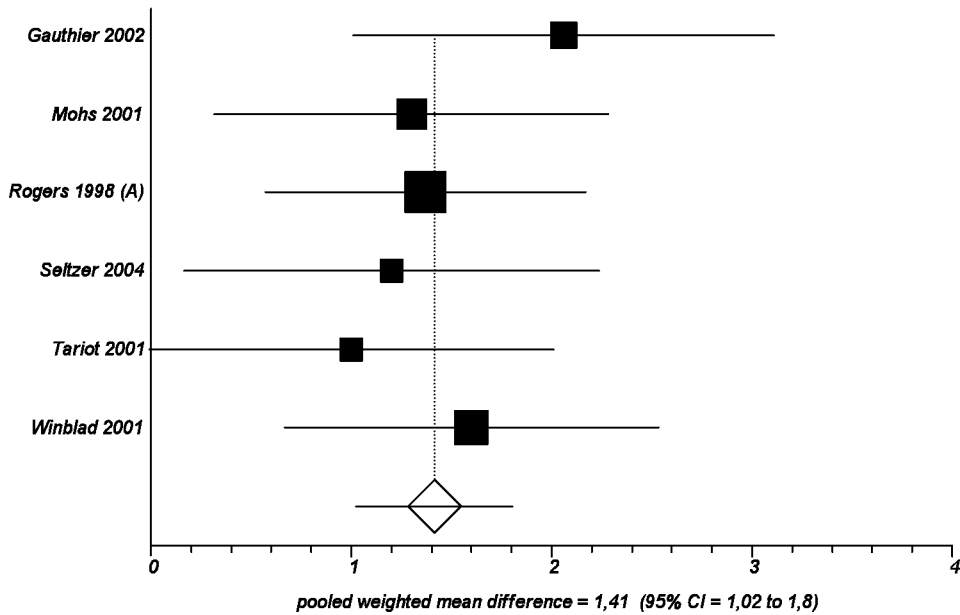
Z (test wmd+ differs from 0) = 7,11 P < 0,001

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = -0,07 P = 0,719 (low power)

Egger: bias = 0,72 (95% CI = -8,36 to 9,8) P = 0,836

Effect size meta-analysis plot [fixed effects]



Rivastigmin: Effect size (weighted mean difference) meta-analysis ohne Patch

Stratum	N (exptl.)	N (ctrl.)	Mean diff.	Approximate 95% CI		
1	231	234	-3,78	-6,03	-1,53	Corey-Bloom 1998
2	228	220	-1,6	-2,93	-0,27	Feldman and Lane 2007
3	28	19	-1,6	-5,85	2,65	Forette 1999
4	242	238	-1,56	-2,76	-0,36	Rösler 1999
5	253	281	-1,6	-3,2	-3,26E-03	Winblad 2007

Fixed effects (Mulrow-Oxman)

Pooled effect size wmd+ = -1,81 (95% CI = -2,54 to -1,09)
 Z (test wmd+ differs from 0) = -4,9 P < 0,001

Non-combinability of studies

Cohran Q = 3,27 (df = 4) P = 0,513
 Moment-based estimate of between studies variance = 0
 I² (inconsistency) = 0% (95% CI = 0% to 64,1%)

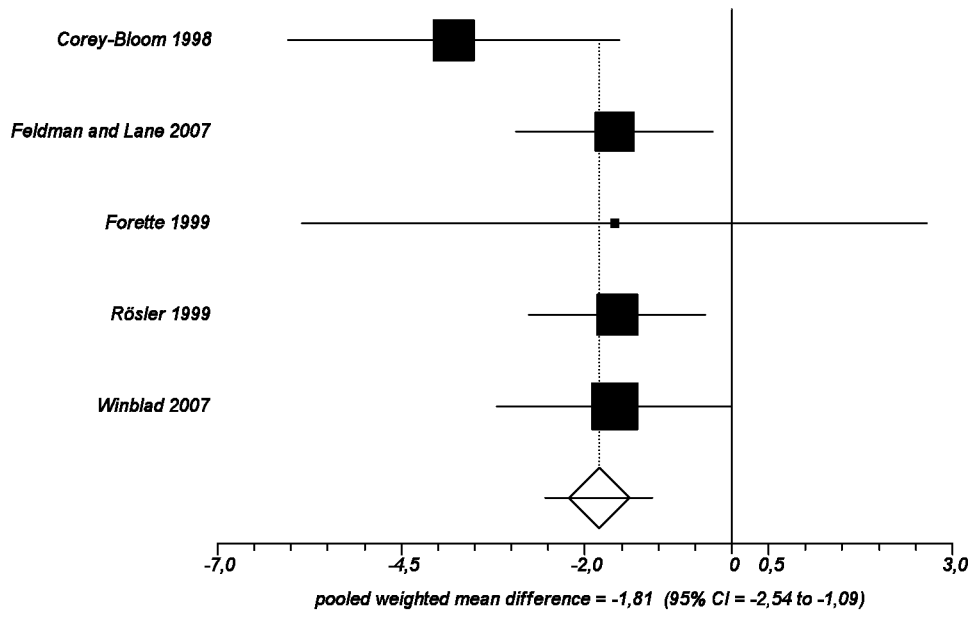
Random effects (DerSimonian-Laird)

Pooled wmd+ = -1,81 (95% CI = -2,54 to -1,09)
 Z (test wmd+ differs from 0) = -4,9 P < 0,001

Bias indicators

Begg-Mazumdar: Kendall's tau = -0,8 P = 0,017 (low power)
 Egger: bias = -1,04 (95% CI = -4,83 to 2,76) P = 0,448

Effect size meta-analysis plot [fixed effects]



Anhang F: Konsumentenpreisindizes

Country	1993	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Canada				92.842	95.383	97.775	100.000	102.742
France		99.358	100.000	100.533	102.259	103.900	105.859	108.126
Germany		89.967	90.508	91.083	92.358	94.117	95.392	96.375
Italy		83.342	84.992	86.400	88.625	90.683	93.050	95.667
Japan		103.019	103.707	103.366	102.693	101.868	100.951	100.699
Korea		65.955	70.911	71.487	73.102	76.075	78.177	80.924
Netherlands		81.923	83.376	85.073	87.064	91.514	95.053	97.178
Sweden		92.004	91.758	92.182	93.011	95.249	97.305	99.178
Switzerland		89.354	89.370	90.092	91.499	92.405	92.996	93.588
Taiwan		87.088	88.557	88.710	89.822	89.815	89.635	89.387
United Kingdom				92.300	93.100	94.200	95.400	96.700
US	144.475	160.525	163.008	166.583	172.192	177.042	179.867	184.000

2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
104.633	106.967	109.125	111.450	114.108	114.450	116.475	119.858	121.675	123.487
110.443	112.376	114.249	115.954	119.219	119.324	121.165	123.684	126.130	128.111
98.100	99.983	101.767	104.083	106.950	107.200	108.433	111.125	113.500	115.328
97.842	100.000	102.217	104.300	107.950	108.775	110.558	113.767	117.525	119.860
100.689	100.414	100.657	100.719	102.107	100.736	100.012	99.724	99.686	99.748
83.830	86.139	88.070	90.302	94.523	97.129	99.983	104.008	106.283	108.792
98.519	99.999	101.650	103.259	105.542	106.570	107.561	110.225	113.336	116.527
99.549	100.000	101.360	103.602	107.163	106.633	107.868	111.062	112.049	112.385
94.337	95.445	96.458	97.169	99.533	99.059	99.737	99.965	99.269	99.071
90.827	92.923	93.478	95.159	98.514	97.655	98.595	100.002	101.933	103.972
98.000	100.000	102.300	104.700	108.500	110.800	114.500	119.600	123.000	126.264
188.908	195.267	201.558	207.344	215.254	214.567	218.085	224.935	229.604	233.802

ANHANG G: Kaufpreisparität 2013

Einheit: Nationale Währung pro Dollar

Country	2013
Canada	1.220
France	0.900
Germany	0.828
Italy	0.851
Japan	100.500
Korea	810.497
Netherlands	0.852
Sweden	9.105
Switzerland	1.610
Taiwan	15.589
United Kingdom	0.660

DANKSAGUNG

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Stefan Wagenpfeil, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Interessensgebiete der Medizin und der Ökonomie in einer Doktorarbeit zu vereinen. Er hatte stets ein offenes Ohr für meine Anliegen und auch nach seinem Umzug ins Saarland sorgte er mit seinen wertvollen Ratschlägen für ein Gelingen der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium ermöglicht haben und natürlich meinen Freunden, die es zu einer tollen Zeit gemacht haben.