

# Rezente Evidenz zur medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltens- symptomen bei Alzheimer-Demenz

Ein systematischer Review zur Wirksamkeit

---

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit



# Rezente Evidenz zur medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltens- symptomen bei Alzheimer-Demenz

Ein systematischer Review zur Wirksamkeit

Autorinnen und Autor:

Heidi Stürzlinger  
Katharina Antony  
Alexander Eisenmann  
Daniela Pertl  
Anja Laschkolnig

Externe Reviewer:

Thomas Frühwald, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel  
Christian Jagsch, LKH Graz Süd-West, Abteilung für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie

Projektassistentz:

Romana Landauer

Wien, im März 2016

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Zitiervorschlag: Stürzlinger, Heidi; Katharina, Antony; Alexander, Eisenmann; Daniela, Pertl (2016): Medikamentöse Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimer-Demenz. Gesundheit Österreich GmbH, Wien.

ISBN 978-3-85159-198-9

Eigentümerin, Herausgeberin und Verlegerin: Gesundheit Österreich GmbH –  
Alle: Stubenring 6, 1010 Wien, Tel. +43 1 515 61, Website: [www.goeg.at](http://www.goeg.at)

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

# Kurzfassung

## Hintergrund

Im Jahr 2000 litten in Europa 7,1 Millionen Menschen unter einer demenziellen Erkrankung. Mit einer Verdoppelung dieser Zahl bis spätestens zum Jahr 2050 wird gerechnet. Neben der kognitiven Kernsymptomatik treten häufig Verhaltensstörungen wie Depression, Angst, Agitiertheit oder Aggressivität auf. Dies kann Angehörige und Pflegende massiv belasten und deren eigene Gesundheit beeinträchtigen, möglicherweise auch eine institutionelle Aufnahme begünstigen.

Eine Demenztherapie richtet sich dementsprechend sowohl auf die kognitiven Störungen und Beeinträchtigung von Alltagstätigkeiten, als auch bei Bedarf auf die psychischen und Verhaltenssymptome. Sie umfasst medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen, desgleichen psychosoziale Interventionen für Betroffene und Angehörige und benötigt – gerade für die komplexe Zielgruppe älterer, multimorbider Patienten – einen hohen Grad an Individualisierung.

Das Bundesministerium für Gesundheit beauftragte die Gesundheit Österreich im Jahr 2014 im Rahmen der Erarbeitung der österreichischen Demenzstrategie mit der Erstellung eines systematischen Reviews zur Wirksamkeit von nicht-medikamentösen Maßnahmen und Interventionen zur Prävention und Therapie von Alzheimer-Demenz und gemischter Demenz. Mit der vorliegenden Arbeit zur medikamentösen Therapie der psychischen und Verhaltenssymptome kommt ein weiterer Teil der wissenschaftlichen Begleitung der Demenzstrategie hinzu.

## Fragestellung

Folgende Forschungsfrage wird behandelt: Wie ist die Effektivität der medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimer-Demenz, bezogen auf ausgewählte Wirkstoffgruppen?

Die Behandlung mit Antidementiva, Antipsychotika, Antidepressiva, Antiepileptika oder Benzodiazepinen wird mit Placebo oder anderen medikamentösen oder nicht medikamentösen Interventionen verglichen. Endpunkte sind die Besserung/Normalisierung von psychischen und Verhaltenssymptomen, von Alltagsfunktionen sowie Lebensqualität (der Erkrankten und der Angehörigen), Pflegeabhängigkeit, Mortalität und Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse. Gesucht ist rezente Evidenz ab dem Jahr 2010.

## Methodik

Eine systematische Literatursuche nach deutsch- oder englischsprachigen Publikationen ab dem Jahr 2010 wurde in den Datenbanken Medline, Cochrane Library und PsycINFO durchgeführt, ergänzt durch eine Handsuche. Zusammenfassungen und Volltexte wurden anhand vorab definierter Kriterien selektiert, die entsprechenden und in die Berichterstellung eingeschlossenen Studien

werden tabellarisch dargestellt. Zur Beurteilung der Studienqualität wird die interne Validität (Biasrisiko) anhand vorab definierter Kriterien bewertet. In der Synthese wird zusammenfassend die Stärke der Evidenz zu jedem Endpunkt (Outcome) dargestellt; sie drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention richtig einschätzt.

## Ergebnisse

Für den durchsuchten Zeitraum Jänner 2010 bis Mai 2015 verbleiben nach Erst- und Zweitselektion anhand der vorab definierten Kriterien 26 randomisierte und 2 nicht randomisierte klinische Studien zur Beantwortung der Forschungsfrage, davon 11 zu Antidementiva, 5 zu Antipsychotika, 10 zu Antidepressiva, 2 zu Antiepileptika, hingegen keine Studie zu Benzodiazepinen.

**Antidementiva:** Memantin (4 RCTs) zeigt sich für neuropsychiatrische Symptome im Vergleich zu Placebo wirksam (*Evidenzstärke: moderat*). Für andere Endpunkte zeigt Memantin keine signifikanten Effekte (*Evidenzstärke: niedrig bis moderat*). Die für eine kleine Patientenzahl berichteten unerwünschten Ereignisse sind in der Regel leicht bis mittelschwer (*Evidenzstärke: moderat*). Die Effekte von Cholinesterase-Hemmern (3 RCTs) sind insgesamt widersprüchlich, mehrheitlich jedoch nicht signifikant (*Evidenzstärke: niedrig*). Auch hier waren die vergleichsweise häufigsten unerwünschten Ereignisse leicht bis mittelschwer (*Evidenzstärke: moderat*). In 2 RCTs zu Ginkgo biloba bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz wird von einer signifikanten Reduktion von psychischen und Verhaltenssymptomen und einer Verbesserung der Lebensqualität (Patientinnen/Patienten und Pflegepersonen) bei guter Verträglichkeit berichtet (*Evidenzstärke: niedrig*), allerdings haben beide Studien ein hohes Bias-Risiko. Huperzin A, ein „natürlicher“ Cholinesterase-Hemmer (1 RCT), zeigt keine Effekte auf psychische und Verhaltenssymptome sowie Aktivitäten des täglichen Lebens (*Evidenzstärke: niedrig*).

**Antipsychotika:** Risperidon (2 RCTs) und Haloperidol (1 RCT, 10 Teilnehmende je Gruppe) können neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit bei Alzheimerpatienten/-patientinnen reduzieren (*Evidenzstärke: moderat*), allerdings treten sowohl bei diesen Neuroleptika (2 RCT) als auch bei den atypischen Antipsychotika Olanzapin und Quetiapin (1 RCTs) häufig (erhebliche) unerwünschte Ereignisse auf (*Evidenzstärke: moderat*). In einem RCT wurde unter Therapie mit Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin eine Verringerung der psychischen Belastung bei Pflegepersonen beobachtet (*Evidenzstärke: niedrig*).

**Antidepressiva:** Unter Sertralin, Mirtazapin, Venlafaxin und Desipramin kann auf Basis der eingeschlossenen Studien (5 RCTs bzw. Subanalysen) kein eindeutiger Vorteil in Bezug auf eine Reduktion der Depression im Vergleich zu Placebo festgestellt werden (*Evidenzstärke: niedrig*). Mirtazapin zeigt in einem RCT keine signifikant positiven Effekte für die Endpunkte Depression, neuropsychiatrische Symptome und Lebensqualität bei Patientinnen/Patienten und Pflegepersonen, jedoch signifikant mehr leichte und schwere unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur Placebo-Gruppe (*Evidenzstärke: niedrig*). Citalopram (1 RCT) reduziert neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit besser als Placebo, Sertralin (1 RCT) hingegen nicht (*Evidenzstärke: niedrig*). Bei Sertralin (1 RCT) zeigt sich keine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens sowie der Lebensqualität nicht professioneller Pflegepersonen im Vergleich zu Placebo (*Evidenzstärke: niedrig*). Citalopram zeigt keine

Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens gegenüber Placebo, jedoch eine geringere Belastung bei den nicht professionellen Pflegepersonen (je 1 RCT, *Evidenzstärke: niedrig*). Bei Sertralinen und Citalopram werden (leichte) unerwünschte Ereignisse berichtet, bei Citalopram (1 RCT) auch eine Verlängerung des QT-Intervalls (*Evidenzstärke: moderat*). In einem RCT mit hohem Bias-Risiko wurde unter Therapie mit Trazodon bei Alzheimerpatienten/-patientinnen mit Schlafstörungen eine Verlängerung der Schlafdauer festgestellt (*Evidenzstärke: sehr niedrig*).

**Antiepileptika:** Unter Topiramaten und Lamotrigin (1 RCT, 1 CCT, beide mit hohem Bias-Risiko) zeigt sich eine Verbesserung gegenüber der Ausgangssituation hinsichtlich neuropsychiatrischer Symptome und Agitiertheit, bei Lamotrigin im Vergleich zu Placebo häufiger (leichte) unerwünschte Ereignisse (*Evidenzstärke: sehr niedrig*).

Die Ergebnisse werden generell als übertragbar auf Österreich eingeschätzt, mit Ausnahme der Ergebnisse zu Ginkgo biloba (Übertragbarkeit unklar).

## Diskussion und Schlussfolgerungen

Der vorliegende Bericht inkludiert (ausschließlich) rezente Forschungsergebnisse seit 2010 und ist limitiert dadurch, dass lediglich 9 der 28 identifizierten Studien ein geringes Bias-Risiko aufweisen. Daraus ergibt sich weiterer Forschungsbedarf: Hochwertige Studien mit hinreichend großen Studiengruppen, mit längeren Interventionszeiträumen und längerem Follow-up sind erforderlich, darüber hinaus pragmatischere Studiendesigns, um den in dieser Patientengruppe wichtigen Faktor Multimorbidität besser abbilden zu können. Wünschenswert wäre auch eine stärkere Berücksichtigung des Vergleichs mit nicht-medikamentösen Therapien.

Wenn aufgrund der klinischen Situation möglich, sollten vor Beginn einer medikamentösen Therapie alle verfügbaren und einsetzbaren nicht-medikamentösen Interventionen bzw. Maßnahmen ausgeschöpft werden. Die Evidenz der letzten fünf Jahre zur Wirksamkeit von Wirkstoffen aus den Gruppen Antidementiva, Antipsychotika, Antidepressiva und Antiepileptika zeigt ein uneinheitliches Bild. Für manche Wirkstoffe liegen nur wenige Einzelergebnisse mit teilweise hohem Bias-Risiko vor, sodass die Evidenzstärke der Aussagen häufig niedrig oder sehr niedrig, bestenfalls moderat ist.

Positive Wirksamkeitsbelege mit moderater Evidenzstärke liegen für die Wirkstoffe Memantin (Endpunkt: neuropsychiatrische Symptome) sowie für Risperidon und Haloperidol (Endpunkt: neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit) vor – bei den Antipsychotika allerdings mit häufigen und erheblichen unerwünschten Ereignissen. Hinweise auf Wirksamkeit mit niedriger Evidenzstärke zeigen sich bei den Wirkstoffen Ginkgo biloba (Endpunkte: psychische und Verhaltenssymptome, Lebensqualität; Übertragbarkeit auf Österreich unklar), Risperidon, Olanzapin und Quetiapin (Endpunkt: psychische Belastung bei Pflegepersonen) sowie Citalopram (Endpunkte: neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit, Belastung der nicht professionellen Pflegepersonen); bei Citalopram wurde allerdings in einer Studie als Nebenwirkung auch eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.





# Inhalt

Kurzfassung .....	III
Tabellen .....	IX
Abbildung .....	XII
Abkürzungen.....	XIII
Glossar.....	XV
1 Einleitung .....	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund.....	2
2.1 Definition der Erkrankung .....	2
2.2 Ursachen und Pathomechanismus .....	3
2.3 Betroffene Personengruppe .....	3
2.4 Verlauf der Alzheimer-Demenz .....	4
2.5 Diagnostik .....	5
2.6 Messinstrumente zur Beurteilung der psychischen und Verhaltenssymptome .....	6
2.7 Therapie der Alzheimer-Demenz .....	11
2.7.1 Nicht-medikamentöse Therapie .....	11
2.7.2 Medikamentöse Therapie .....	11
2.7.2.1 Medikamentöse Behandlung der Kernsymptomatik .....	11
2.7.2.2 Medikamentöse Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz.....	13
3 Fragestellung.....	15
4 Methodik.....	16
4.1 Literatursuche.....	16
4.1.1 Systematische Literatursuche .....	16
4.1.2 Handsuche.....	16
4.2 Selektion der Literatur.....	17
4.2.1 Erstselektion .....	17
4.2.2 Zweitselektion.....	17
4.3 Studienbeschreibung und Datenextraktion .....	18
4.4 Bewertung der Studienqualität.....	18
4.4.1 Interne Validität (Bias-Risiko) .....	19
4.4.2 Externe Validität (Generalisierbarkeit) und Übertragbarkeit auf Österreich.....	19
4.5 Synthese der Evidenz .....	21
5 Ergebnisse.....	22
5.1 Ergebnisse der Literatursuche und -selektion .....	22
5.1.1 Ergebnisse der systematischen Literatursuche .....	22
5.1.2 Ergebnisse der Erstselektion.....	22
5.1.3 Ergebnisse der Zweitselektion .....	23
5.1.4 Ergebnisse der Handsuche .....	23
5.1.5 Darstellung des Selektionsprozesses .....	23
5.2 Ergebnisdarstellung .....	24

5.2.1	Eingeschlossene Publikationen .....	24
5.2.2	Datenauswertung der Studien.....	26
5.2.3	Qualitätsbewertung der Studien.....	34
5.2.4	Synthese der Evidenz.....	34
5.2.5	Laufende klinische Studien .....	42
6	Diskussion der Ergebnisse und Beantwortung der Forschungsfrage .....	45
6.1	Antidementiva .....	45
6.2	Antipsychotika .....	47
6.3	Antidepressiva .....	48
6.4	Antiepileptika .....	50
6.5	Limitationen und weiterer Forschungsbedarf, Abgleich zu anderen Arbeiten .....	50
7	Schlussfolgerungen .....	52
8	Literatur .....	55
9	Anhang .....	64
9.1	Suchstrategien .....	64
9.2	Nicht beschaffbare Volltexte .....	68
9.3	Identifizierte systematische Übersichtsarbeiten .....	70
9.4	Tabellenvorlagen zur Datenextraktion und Beurteilung des Bias-Risikos .....	72
9.5	Tabellen zur Datenextraktion und Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien .....	74

# Tabellen

Tabelle 2.1:	Demenz–Schweregrade und deren Auswirkungen .....	6
Tabelle 2.2:	Messinstrumente zur Beurteilung der psychischen und Verhaltenssymptome (keine vollständige Aufzählung) .....	8
Tabelle 3.1:	PICOS–Prinzip zur medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimer–Demenz .....	15
Tabelle 4.1:	Ein– und Ausschlusskriterien für die Erstselektion .....	17
Tabelle 4.2:	Ein– und Ausschlusskriterien für die Zweitselektion.....	18
Tabelle 4.3:	Klassifizierung des Bias–Risikos .....	19
Tabelle 4.4:	Kriterien zur Beurteilung der externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	20
Tabelle 4.5:	Klassifizierung der externen Validität .....	20
Tabelle 4.6:	Klassifizierung der Stärke der Evidenz .....	21
Tabelle 5.1:	Anzahl der nach Erstselektion eingeschlossenen Studien .....	22
Tabelle 5.2:	Eingeschlossene Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung.....	24
Tabelle 5.3:	Hauptergebnisse der eingeschlossenen Studien (Übersicht), gruppiert nach Wirkstoffgruppen .....	27
Tabelle 5.4:	Synthese der Evidenz .....	35
Tabelle 9.1:	Suchstrategie zu „Alzheimer AND Antipsychotika/Antidepressiva/Benzodiazepine/Antiepileptika“ über Ovid (Medline, Cochrane Library, PsycINFO), 29. 5. 2015 .....	64
Tabelle 9.2:	Suchstrategie zu „Alzheimer AND Antidementiva“ über Ovid (Medline, Cochrane Library, PsycINFO), 28. 5. 2015 .....	67
Tabelle 9.3:	Nicht beschaffbare Volltexte .....	68
Tabelle 9.4:	Übersicht über die in der Volltextselektion als potenziell relevant verbliebenen systematischen Übersichtsarbeiten: eingeschlossene relevante* Primärstudien mit Publikationsdatum ab 2010, Intervention .....	70
Tabelle 9.5:	Vorlage Datenextraktion für Primärstudien.....	72
Tabelle 9.6:	Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias–Risiko) von RCTs.....	73
Tabelle 9.7:	Banerjee et al. 2011 <sup>1</sup> – Evidenztabelle .....	74
Tabelle 9.8:	Banerjee et al. 2011 – interne Validität (Bias–Risiko) .....	76
Tabelle 9.9:	Banerjee et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	77
Tabelle 9.10:	Barak et al. 2011 <sup>2</sup> – Evidenztabelle.....	77

Tabelle 9.11: Barak et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko).....	79
Tabelle 9.12: Barak et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	80
Tabelle 9.13: Camargos et al. 2014 <sup>5</sup> – Evidenztabelle.....	80
Tabelle 9.14: Camargos et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko).....	82
Tabelle 9.15: Camargos et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	83
Tabelle 9.16: Choi et al. 2011 <sup>7</sup> – Evidenztabelle .....	83
Tabelle 9.17: Choi et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	85
Tabelle 9.18: Choi et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	86
Tabelle 9.19: Cumbo/Ligori 2014 <sup>8</sup> – Evidenztabelle .....	86
Tabelle 9.20: Cumbo/Ligori 2014 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	88
Tabelle 9.21: Cumbo/Ligori 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	89
Tabelle 9.22: Devanand et al. 2011 <sup>11</sup> – Evidenztabelle.....	89
Tabelle 9.23: Devanand et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko).....	91
Tabelle 9.24: Devanand et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	92
Tabelle 9.25: Devanand et al. 2012 <sup>10</sup> – Evidenztabelle.....	92
Tabelle 9.26: Devanand et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko).....	94
Tabelle 9.27: Devanand et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	95
Tabelle 9.28: Drye et al. 2010 <sup>15</sup> (DIADS-2, subgroup analysis) – Evidenztabelle.....	95
Tabelle 9.29: Drye et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko).....	97
Tabelle 9.30: Drye et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	98
Tabelle 9.31: Drye et al. 2014 <sup>16</sup> – Evidenztabelle.....	98
Tabelle 9.32: Drye et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko).....	100
Tabelle 9.33: Drye et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	101
Tabelle 9.34: Fox et al. 2012 <sup>19</sup> – Evidenztabelle .....	101
Tabelle 9.35: Fox et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	103
Tabelle 9.36: Fox et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	104
Tabelle 9.37: Freund-Levi et al. 2014 <sup>20</sup> – Evidenztabelle .....	104
Tabelle 9.38: Freund-Levi et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko).....	106
Tabelle 9.39: Freund-Levi et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	107
Tabelle 9.40: Grossberg et al. 2013 <sup>25</sup> – Evidenztabelle .....	107
Tabelle 9.41: Grossberg et al. 2013 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	109

Tabelle 9.42: Grossberg et al. 2013 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich ...	110
Tabelle 9.43: Herrmann et al. 2013 <sup>27</sup> – Evidenztabelle.....	110
Tabelle 9.44: Herrmann et al. 2013 – interne Validität (Bias-Risiko).....	112
Tabelle 9.45: Herrmann et al. 2013 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich....	113
Tabelle 9.46: Herrschaft et al. 2012 <sup>28</sup> – Evidenztabelle.....	113
Tabelle 9.47: Herrschaft et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	115
Tabelle 9.48: Herrschaft et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich ...	116
Tabelle 9.49: Howard et al. 2012 <sup>31</sup> – Evidenztabelle .....	117
Tabelle 9.50: Howard et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	118
Tabelle 9.51: Howard et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	119
Tabelle 9.52: Ihl et al. 2011 <sup>33</sup> – Evidenztabelle .....	120
Tabelle 9.53: Ihl et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	121
Tabelle 9.54: Ihl et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	122
Tabelle 9.55: Longmire et al. 2014 <sup>45</sup> (DIADS-2, additional analysis) – Evidenztabelle .....	123
Tabelle 9.56: Longmire et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko).....	126
Tabelle 9.57: Longmire et al. 2014– externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	127
Tabelle 9.58: Maher-Edward et al. 2011 <sup>46</sup> – Evidenztabelle .....	127
Tabelle 9.59: Maher-Edward et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko).....	129
Tabelle 9.60: Maher-Edward et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	130
Tabelle 9.61: Mohamed et al. 2012 <sup>50</sup> (CATIE-AD, additional analysis) – Evidenztabelle .....	130
Tabelle 9.62: Mohamed et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	134
Tabelle 9.63: Mohamed et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich ....	135
Tabelle 9.64: Mokhber et al. 2014 <sup>51</sup> – Evidenztabelle .....	135
Tabelle 9.65: Mokhber et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko).....	137
Tabelle 9.66: Mokhber et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	138
Tabelle 9.67: Mowla et al. 2010 <sup>52</sup> – Evidenztabelle .....	138
Tabelle 9.68: Mowla et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	140
Tabelle 9.69: Mowla et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	141
Tabelle 9.70: Porsteinsson et al. 2014 <sup>59</sup> – Evidenztabelle .....	141
Tabelle 9.71: Porsteinsson et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko).....	143

Tabelle 9.72: Porsteinsson et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	144
Tabelle 9.73: Rafii et al. 2011 <sup>61</sup> – Evidenztabelle .....	144
Tabelle 9.74: Rafii et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	146
Tabelle 9.75: Rafii et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	147
Tabelle 9.76: Rosenberg et al. 2010 <sup>64</sup> (DIADS-2) – Evidenztabelle .....	148
Tabelle 9.77: Rosenberg et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	150
Tabelle 9.78: Rosenberg et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich...	151
Tabelle 9.79: Song et al. 2013 <sup>74</sup> – Evidenztabelle .....	152
Tabelle 9.80: Song et al. 2013 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	153
Tabelle 9.81: Song et al. 2013 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	154
Tabelle 9.82: Suzuki et al. 2015 <sup>75</sup> – Evidenztabelle.....	155
Tabelle 9.83: Suzuki et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko).....	156
Tabelle 9.84: Suzuki et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich.....	157
Tabelle 9.85: Vigen et al. 2011 <sup>80</sup> (CATIE-AD, additional analysis) – Evidenztabelle.....	158
Tabelle 9.86: Vigen et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko) .....	161
Tabelle 9.87: Vigen et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich .....	162
Tabelle 9.88: Weintraub et al. 2010 <sup>82</sup> (DIADS-2, extension phase) – Evidenztabelle .....	162
Tabelle 9.89: Weintraub et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko).....	166
Tabelle 9.90: Weintraub et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich....	167

## Abbildung

Abbildung 5.1: Prozess der Literaturselektion .....	24
---	----

# Abkürzungen

AD	Alzheimer–Demenz
ADAS–cog–Skala	Alzheimer’s Disease Assessment Scale
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification / Anatomisch–Thera– peutisch–Chemisches Klassifikationssystem
BDI	Beck Depression Inventory
BEHAVE–AD	Behavioural Pathology in Alzheimer’s Disease
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CCT	controlled clinical trial / kontrollierte klinische Studie
CDR	Clinical Dementia Rating
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CMAI	Cohen–Mansfield Agitation Inventory
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HTA	Health Technology Assessment
HR	Hazard Ratio
ICD–10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision / Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
MA	Meta–Analyse
MCI	Mild Cognitive Impairment / milde kognitive Beeinträchtigung
NMDA	N–Methyl–D–Aspartam
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed To Treat
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar

Pat.	Patientinnen und Patienten
RCT	randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie
RR	risk ratio / relatives Risiko
SGAP	Schweizerische Gesellschaft für Alterspsychiatrie & -psychotherapie
sig.	signifikant/significant
SKT	Syndrom Kurztest
TESS	Treatment Emergent Symptom Scale
UAE	Unerwünschte Arzneimittelereignisse
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VAS	Visuelle Analogskala



# Glossar

Absolute Risikoreduktion	Gibt an, um wie viel das Risiko durch eine Intervention reduziert werden kann.
Bias-Risiko	Das Bias-Risiko beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der Studienergebnisse durch Störfaktoren verzerrt werden. Ein geringes Bias-Risiko drückt beispielsweise aus, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Studienergebnisse durch Störfaktoren wesentlich verzerrt werden; das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.
Externe Validität	Die externe Validität (Synonym: Generalisierbarkeit) drückt aus, inwieweit die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation übertragbar sind. Eine hohe externe Validität bedeutet beispielsweise, dass die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation gut übertragbar sind.
Hazard Ratio	Die Hazard Ratio beschreibt, wie wahrscheinlich es ist, dass eine Person in der Interventionsgruppe in einer bestimmten Zeit (der Studiendauer) den Endpunkt erlebt im Vergleich zu einer Person in der Kontrollgruppe.
Interne Validität / Bias-Risiko	Unter Bias versteht man systematische Fehler, die zu einer Verzerrung der Resultate und Schlussfolgerungen führen. Vorhandensein und Ausmaß von Bias kann jedoch nicht direkt gemessen, sondern nur indirekt über die Beurteilung der Qualität des Studiendesigns und der Ausführung der Studie bestimmt werden.
Inzidenz	Anzahl der neu auftretenden Fälle einer Erkrankung in der Bevölkerung in einer definierten Zeitstrecke.
Inzidenzrate	Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Personen in der Bevölkerung pro Jahr.
Kontrollierte Studie	Studie, in der zusätzlich zur Interventions- bzw. Expositionsgruppe eine Kontrollgruppe (d. h. eine Gruppe ohne Studienintervention bzw. ohne Studienexposition) untersucht wird. Bei einer quasi-kontrollierten Studie ist zwar eine Kontrollgruppe in diesem Sinne nicht vorhanden, jedoch ermöglicht das Studiendesign einen Vergleich der Studiengruppe mit einer Gruppe ohne Studienintervention bzw. ohne Studienexposition (Quasi-Kontrollgruppe, z. B. Vorher-nachher-Studiendesign).
Number needed to treat (NNT) / Number needed to harm (NNH)	Die NNT und die NNH geben an, wie viele Personen behandelt werden müssen, um bei einer Person innerhalb eines bestimmten Zeitraumes einen bestimmten Endpunkt zu erzielen bzw. zu vermeiden.
Odds Ratio	Bezeichnet das Verhältnis der Chance, dass ein Ereignis oder Endpunkt in der experimentellen Gruppe eintritt, zu jener Chance, dass ein Ereignis in der Kontrollgruppe eintritt.

Prävalenz	Häufigkeit einer Erkrankung in der Bevölkerung. Bezogen auf die definierte Zeitstrecke wird zwischen Punktprävalenz (Prävalenz zum Zeitpunkt der Erhebung), 1-Jahres-Prävalenz und Lebenszeitprävalenz (Häufigkeit des Auftretens über die Gesamtzahl der erlebten Jahre) unterschieden.
Minimal-wesentlicher Unterschied aus Patientenperspektive	Der kleinste Unterschied auf einer Skala, der von Patientinnen/Patienten als Veränderung (Verbesserung bzw. Verschlechterung) ihres Zustandes erlebt werden kann.
Relatives Risiko	Beschreibt, um wie viel höher die Wahrscheinlichkeit für jemanden mit Exposition (Intervention) ist, einen bestimmten Endpunkt zu erreichen, als für jemanden ohne Exposition.
Risikofaktoren	Krankheitsbegünstigende, risikoe erhöhende und entwicklungshemmende Merkmale.
Signifikanz	Statistik: Aussage über die Wahrscheinlichkeit, mit der ein beobachteter Unterschied durch einen tatsächlichen Unterschied zustande kommt.
Unerwünschte Arzneimittelereignisse	Schädliches und unbeabsichtigtes medizinisches Ereignis, das in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt, aber nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung mit dieser Anwendung steht.

# 1 Einleitung

Im Arbeitsprogramm 2013–2018 der Bundesregierung<sup>56</sup> wurden unter dem Schwerpunkt 4 „Länger gesund leben und arbeiten“ mehrere Ziele definiert. Eines davon ist, Pflegebedürftigkeit zu vermeiden. Als erste, spezifische Maßnahme für dieses Ziel ist für das Jahr 2015 das Erarbeiten einer österreichweiten **Demenzstrategie** geplant, bei der Handlungsempfehlungen unter anderem für die notwendige öffentliche Bewusstseinsbildung, für Versorgungsstrukturen, Prävention und Früherkennung sowie für Schulung und Unterstützung pflegender Angehöriger erarbeitet werden. Dies soll in einem breiten partizipativen Prozess geschehen, in den alle relevanten Stakeholder einbezogen sind. Begleitet wird dieser Prozess von der Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Arbeit und Konsumentenschutz (BMAK) und des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG).

Als evidenzbasierte Vorarbeit für diese Strategie beauftragte das BMG die Gesundheit Österreich im Jahr 2014 mit der Erstellung eines systematischen Reviews zur Wirksamkeit von **nicht-medikamentösen** Maßnahmen und Interventionen zur Prävention und Therapie von Alzheimer-Demenz und gemischter Demenz. Mit der vorliegenden Arbeit kommt ein weiterer Teil der wissenschaftlichen Begleitung der Demenzstrategie hinzu: Schwerpunkt ist hier die **medikamentöse** Behandlung der **nicht-kognitiven psychischen und Verhaltenssymptome** der Demenz, und zwar mit Blickrichtung auf rezente (neue) Erkenntnisse.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die folgenden Hintergrundinformationen zu den Themen

- » Definition der Erkrankung
- » Ursachen
- » Betroffene Personengruppe
- » Verlauf der Alzheimer-Demenz
- » Diagnostik
- » Nicht-medikamentöse Therapien

werden weitgehend aus dem im Jahr 2014 von der GÖG erstellten Bericht „Nicht-medikamentöse Prävention und Therapie bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz und gemischter Demenz“<sup>21</sup> übernommen.

### 2.1 Definition der Erkrankung

Demenz ist ein Syndrom, das meist durch eine chronische oder fortschreitende Krankheit des Gehirns ausgelöst wird, mit Störung vieler höherer kognitiver Funktionen einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen.<sup>83</sup> Derzeit sind etwa 50 Krankheiten bekannt, die zu einem demenziellen Syndrom führen können, wie z. B. Alzheimer-Erkrankung, Morbus-Parkinson-Erkrankung, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, Epilepsie, multiple Sklerose, Gefäßerkrankungen des Gehirns und Gehirntumoren.

Es gibt also unterschiedliche Formen von Demenz, deren Häufigkeit und Ursachen stark voneinander abweichen. Prinzipiell kann unterschieden werden zwischen primären und sekundären Demenzformen, wobei primäre Demenzen (z. B. die Alzheimer-Demenz) durch Schädigung des Hirngewebes entstehen, während die Symptomatik sekundärer Demenzen Folge einer anderen organischen Erkrankung (z. B. Schädel-Hirn-Traumata, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch sowie Stoffwechselveränderungen) ist. Darüber hinaus lassen sich degenerative und nicht degenerative Demenzen unterscheiden. Entscheidend ist hier, ob sich der Abbauprozess des Gehirns kontinuierlich verstärkt oder ob eine einmalige Schädigung zugrunde liegt<sup>84</sup>.

Die häufigste und bekannteste Form einer demenziellen Erkrankung stellt die Alzheimer-Demenz dar. Sie kommt auch in Kombination mit anderen vaskulären Demenzen vor. Man spricht dann von einer gemischten Alzheimer-Demenz. Die Alzheimer-Demenz und die gemischte Demenz machen gemeinsam einen Anteil von 60 bis 80 Prozent aller Demenzerkrankungen aus<sup>14,83</sup>.

Die Persönlichkeitsbereiche, die von Demenzerkrankungen betroffen sein können, lassen sich durch die sogenannte ABC-Regel beschreiben: A steht für Activities of daily living (Alltagsfertigkeiten), B für Behavior (das Verhalten der an Demenz erkrankten Person) und C für Cognition (Kognition, Lernen und Gedächtnis der Patientin / des Patienten).

Störungen der Alltagsfertigkeiten (A) zeigen sich beispielsweise durch Schwierigkeiten im Umgang mit Geld, beim Einkaufen, Kochen, im Haushalt, beim Lesen und Schreiben sowie beim Anziehen, in Verlegen von Gegenständen, Verirren bis hin zum völligen Verlust der Alltagskompetenz, in Kontinenzproblemen sowie in der Nichtbewältigung von einfachsten Alltagsanforderungen (Nahrungsaufnahme, Körperpflege). Störungen des Verhaltens (B) drücken sich aus in Form von Depressionen, Isolierung, Reizbarkeit, Apathie, Schlaflosigkeit, Wahnvorstellungen sowie verbaler und körperlicher Unruhe. Störungen der Kognition (C) äußern sich durch Einschränkungen der Lernfähigkeit, Wortfindungsstörungen, verminderte Problemlösungskompetenz, Einschränkung des Urteilsvermögens und/oder des Rechnens, Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Sprach- und Orientierungsstörungen, Einschränkung des räumlichen Vorstellungsvermögens, Aufmerksamkeitsstörungen sowie Störungen bei der Ausführung von willkürlichen, zielgerichteten und geordneten Bewegungen (Apraxie). Der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung wird anhand der 70-Punkte-ADAS-Cog-Skala (Cognitive Subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale) oder des 30-Punkte-Mini-Mental-Status-Tests (engl. Mini Mental State Examination, MMSE) beurteilt, die klinische Werkzeuge zur Beurteilung der Gedächtnisleistung darstellen<sup>14,24</sup>.

## 2.2 Ursachen und Pathomechanismus

Die genauen Ursachen für die Entstehung einer Demenz konnten noch nicht eindeutig geklärt werden. Man weiß aber inzwischen, dass sich im Laufe der Erkrankung in jenen Gehirnregionen, die für Lernen, Gedächtnis, Verhalten und emotionale Reaktionen verantwortlich sind, immer mehr pathologische Peptid- bzw. Glykoprotein-Ablagerungen bilden: außerhalb der Nervenzellen (extrazellulär) finden sich hauptsächlich Beta-Amyloid-Ablagerungen, während intrazellulär die Einlagerung von Neurofibrillen dominiert, die sich aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bilden. Diese Vorgänge führen schließlich zu einem Funktionsverlust von Nervenzellverbindungen und in weiterer Folge zum Untergang von Nervenzellen<sup>39</sup>. Ein wesentlicher Pathomechanismus für die Entwicklung einer Demenzerkrankung ist ein zerebraler Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin, wobei jedoch auch andere Prozesse eine Rolle zu spielen scheinen, wie Veränderungen weiterer Neurotransmitter-Systeme, oxidativer Stress und eine verlangsamte zerebrale Metabolisierungsrate<sup>24,13</sup>.

## 2.3 Betroffene Personengruppe

Datenquellen wie Diagnoseaufzeichnungen von Krankenhäusern, niedergelassenen Ärztinnen/Ärzten oder Pflegeeinrichtungen erweisen sich als zu unvollständig, um das Vorkommen von Demenzen in der Bevölkerung zu errechnen. Zudem werden Demenzerkrankungen (so wie andere psychische oder körperliche Erkrankungen) im klinischen Alltag noch immer häufig übersehen oder nicht erkannt. Eine Berechnung der Krankenzahlen (Prävalenz) ist daher ausschließlich auf Basis repräsentativer Feldstudien möglich. Obwohl derartige Feldstudien weltweit in großer Zahl durchgeführt wurden und insgesamt bezüglich alters- und geschlechtsbezogener Merkmale in hohem Maß übereinstimmen, weichen die Ergebnisse teilweise deutlich voneinander ab. Die Gründe für diese Abweichungen sind bislang weitgehend unklar. Diskutiert werden unter anderem

Unterschiede im Studiendesign bzw. in den diagnostischen Kriterien und Schweregrad-Kriterien. Derartige Unterschiede zwischen einzelnen Feldstudien sind in Meta-Analysen bzw. gepoolten Re-Analysen mehrerer Einzelstudien naturgemäß nicht so stark ausgeprägt.<sup>21</sup>

Als übereinstimmendes Ergebnis all dieser Untersuchungen zeigt sich aber, dass die Prävalenz und die Inzidenz ab einem Lebensalter von 60 Jahren deutlich zunehmen. Berechnungen basierend auf den Bevölkerungsvorausschätzungen der Vereinten Nationen kommen zu folgenden Ergebnissen: Im Jahr 2000 litten in Europa 7,1 Millionen unter einer demenziellen Erkrankung. Bis zum Jahr 2050 wird sich diese Zahl auf etwa 16,9 Millionen mehr als verdoppelt haben. Die Zahlen für Alzheimer-Demenz steigen von 4,7 Millionen im Jahr 2000 auf 11,7 Millionen im Jahr 2050.<sup>29</sup>

Im Jahr 2013 lag – basierend auf Berechnungen aus Routinedaten der Sozialversicherung – in Österreich die Demenzprävalenz über alle Bundesländer hinweg – inklusive aller Personen, die keinem Bundesland zugeordnet werden konnten – bei einem Wert von 64.307 Personen (im Jahr 2012 waren es 63.882 Personen, im Jahr 2011 61.076 Personen). Da Demenzkranke hier fast ausschließlich über Heilmittelverschreibungen (90,6 %) sowie eine vergleichsweise kleine Gruppe über stationäre Diagnosen (9,3 %) oder Arbeitsunfähigkeitsmeldungen (< 0,1 %) identifiziert werden können, ist bei diesen Zahlen jedenfalls von einer Unterschätzung der tatsächlichen Prävalenz auszugehen. Umgelegt auf die Gesamtbevölkerung Österreichs waren damit zumindest rund 670 Personen pro 100.000 Einwohner/innen im Jahr 2013 von Demenz betroffen.<sup>29</sup>

Störungen des Verhaltens (Symptome wie Depression, Angst oder Aggressivität) treten bei Demenz häufig auf und variieren in Häufigkeit, Dauer und Intensität über die verschiedenen Krankheitsstadien und bei einzelnen Erkrankten. In verschiedenen Studien zur Prävalenz dieser so genannten psychischen und Verhaltenssymptome bei Demenz finden sich Angaben von bis zu 90 oder mehr Prozent der mit Demenz diagnostizierten Personen.<sup>12,38</sup>

## 2.4 Verlauf der Alzheimer-Demenz

Der Krankheitsverlauf der Alzheimer-Demenz ist relativ charakteristisch, häufig beginnt er mit Störungen der Emotion. Die weiteren Symptome der Erkrankung betreffen den Verlust kognitiver und geistiger Fähigkeiten, wie beispielsweise der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses, des Urteilsvermögens oder des abstrakten Denkvermögens sowie Orientierungslosigkeit, Sprach- und Kommunikationsstörungen. Später treten auch motorische Einschränkungen auf bis hin zu Bewegungsstörungen, Inkontinenz und gestörter Nahrungsaufnahme. Diese Beeinträchtigungen führen zum Verlust der beruflichen Leistungsfähigkeit und des sozialen Rollenbildes. Zusätzlich treten im Krankheitsverlauf häufig (siehe auch weiter oben) Verhaltens- bzw. Persönlichkeitsveränderungen auf, wie Angst- und Erregungszustände, Unruhe, Launenhaftigkeit, ein gestörter Tag-Nacht-Rhythmus bis hin zu Paranoia. Auf diese Veränderungen reagieren Alzheimer-Patientinnen und -Patienten in weiterer Folge oft mit Feindseligkeit bis hin zu gewalttätigem Verhalten. Dies erschwert die Betreuung und Pflege der Erkrankten enorm, kann Angehörige und Pflegenden massiv belasten und ihre psychische und körperliche Gesundheit beeinträchtigen.<sup>13</sup> Von der S3-Leitlinie<sup>13</sup>

werden die Verhaltenssymptome sowie die Befähigung der Angehörigen im Umgang damit als wesentlicher Prädiktor für die Aufnahme von Erkrankten in eine Pflegeeinrichtung genannt.

Die Alzheimerdemenz-Erkrankung verläuft progressiv über mehrere Jahre, wobei die Pflegebedürftigkeit immer weiter zunimmt; ihre Dauer ist jedoch variabel. Im Allgemeinen versterben Patientinnen/Patienten mit Alzheimer-Demenz nicht unmittelbar an dieser Erkrankung, sondern Begleiterkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Versagen, Infektionen) führen letztlich zum Tod<sup>14,24</sup>.

## 2.5 Diagnostik

Die Entstehung der Alzheimer-Krankheit ist ein Prozess, der sich über Jahre bzw. Jahrzehnte hinziehen kann, ohne dass sich anfänglich Symptome zeigen. Eine möglichst frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik ist Grundlage für Therapie und Betreuung, die den Krankheitsverlauf hinauszögern können. Grundlage für die Diagnostik ist neben der Eigenanamnese die Fremdanamnese im Umfeld der betroffenen Person (Symptom-Entwicklung, Medikamenteneinnahme, psychische und somatische Erkrankungen, Sozial- und Familienanamnese). Erhoben werden weiters der neurologische, psychiatrische und internistische Status. Einen weiteren Teil der Diagnostik stellen kurze neuropsychologische Tests dar, die wesentlich für Differenzialdiagnostik und Schweregradbestimmung sind. Sie bieten einen Hinweis auf das prinzipielle Vorhandensein und den Schweregrad von Merkfähigkeitsverlusten und kognitiven Beeinträchtigungen. Laut medizinischen Leitlinien<sup>13,14</sup> sollten diese Tests in der Abklärung von Demenzsyndromen bei allen Patientinnen und Patienten eingesetzt werden. Als Screening-Test und zur Verlaufsbeobachtung wird als Minimalerfordernis die *Mini-Mental State Examination* (MMSE) empfohlen. Die MMSE fokussiert auf Domänen wie Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Konstruktion und Orientierung. Entsprechend den Empfehlungen der österreichischen Leitlinie<sup>14</sup> kann folgende Einteilung vorgenommen werden, wobei die Grenzen zwischen den einzelnen Stufen fließend sind:

- » MMSE 19–26 Punkte: leichte Alzheimer-Demenz
- » MMSE 12–18 Punkte: moderate/mittelschwere Alzheimer-Demenz
- » MMSE < 12 Punkte: schwere Alzheimer-Demenz

Ausschlaggebend für diese Zuordnung nach der MMSE ist die Beurteilung der Fähigkeit zur selbstständigen Lebensführung. Folgende Tabelle gibt eine Einschätzung zur Lebensführung und Pflegebedürftigkeit der Betroffenen in den einzelnen Stadien.

Tabelle 2.1:  
Demenz-Schweregrade und deren Auswirkungen

Schweregrad	Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung	Lebensführung	Ausmaß der benötigten Pflege/Hilfe
leicht	Komplexe tägliche Aufgaben oder Freizeitbeschäftigungen können nicht (mehr) ausgeführt werden.	Die selbstständige Lebensführung ist zwar eingeschränkt, ein unabhängiges Leben ist aber noch möglich.	Hilfestellung/Pflege ist fallweise notwendig.
moderat/mittelschwer	Nur einfache Tätigkeiten werden beibehalten; andere werden nicht mehr vollständig oder nur unangemessen ausgeführt.	Ein unabhängiges Leben ist nicht mehr möglich, die Betroffenen sind auf fremde Hilfe angewiesen; z. T. ist eine selbstständige Lebensführung aber noch möglich.	Hilfestellung/Pflege ist notwendig, jedoch (noch) keine ununterbrochene (dauerhafte) Pflege und Beaufsichtigung.
schwer	Gedankengänge können nicht mehr nachvollziehbar kommuniziert werden.	Es ist keine unabhängige, selbstständige Lebensführung möglich.	Dauerhafte Pflege und Beaufsichtigung sind notwendig.

Quellen: Schmidt 2010<sup>67</sup> und Dorner 2011<sup>14</sup>; Darstellung: GÖG

Bei leichten und schweren Demenzgraden weist die MMSE aber diagnostische Unschärfen auf. Hier sind Fremdbeurteilungsskalen und andere neuropsychologische Untersuchungen besser geeignet. Zur Differentialdiagnose und Verlaufsbeobachtung können zusätzlich andere, aufwendigere, validierte Tests oder Skalen verwendet werden. Zur klinischen Erfassung des Demenz-Schweregrades eignen sich vor allem fremdanamnestic Fragelisten, wie z. B. das Clinical Dementia Rating (CDR) oder die „Global Deterioration Scale“ (GDS) nach Reisberg<sup>14</sup>. Eine valide Frühdiagnostik ist für die Wirksamkeit von Interventionen von großer Bedeutung.

Abzugrenzen von einer manifesten Demenzerkrankung sind milde kognitive Beeinträchtigungen (Mild Cognitive Impairment, MCI). Sie stellen ein Zwischenstadium zwischen normalem kognitiven Altern und einer demenziellen Erkrankung dar. MCI bezeichnen subjektive und objektivierbare kognitive Leistungsverschlechterungen bei Erhalt der Alltagskompetenz<sup>13</sup>. Darum sind die Ergebnisse der üblichen Screening-Tests zur Erkennung einer Demenz oft unauffällig. MCI können (müssen aber nicht) den Beginn einer Demenz anzeigen. Auf jeden Fall stellen Personen mit MCI eine Risikogruppe für Alzheimer-Demenz dar, da 12 bis 15 Prozent der Personen mit MCI diese Erkrankung entwickeln<sup>14,13</sup>.

## 2.6 Messinstrumente zur Beurteilung der psychischen und Verhaltenssymptome

Für die Einschätzung der zusätzlich zur (kognitiven) Kernsymptomatik bei vielen Demenzerkrankungen auftretenden psychischen Symptome bzw. Verhaltensauffälligkeiten kommen ebenfalls verschiedene Instrumente (unterschiedlich häufig) zur Anwendung (vgl. Tabelle 2.2). Auch hier wird teilweise auf Selbst- und teilweise auf Fremdeinschätzung (Betreuungs- oder andere geeignete Personen) zurückgegriffen.<sup>6</sup>



Der Begriffsdefinition in der deutschen S3-Leitlinie folgend, wird im weiteren einheitlich der Begriff „psychische und Verhaltenssymptome“ für die bei Demenzerkrankungen neben den kognitiven Störungen auftretenden „Veränderungen des Erlebens und Verhaltens“ verwendet.

Tabelle 2.2:

## Messinstrumente zur Beurteilung der psychischen und Verhaltenssymptome (keine vollständige Aufzählung)

Messinstrument	Erhobene Dimensionen	Kurzbeschreibung
Neuropsychiatric Inventory (NPI) <sup>54,60</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Wahnvorstellung</li> <li>» Halluzinationen</li> <li>» Unruhe (Agitiertheit)</li> <li>» Depression</li> <li>» Angst</li> <li>» Euphorie</li> <li>» Apathie</li> <li>» Enthemmung</li> <li>» Reizbarkeit</li> <li>» Motorische Unruhe</li> <li>» nächtliche Unruhe</li> <li>» Appetit/Essverhalten</li> </ul>	<p>Instrument zur Fremdeinschätzung (Interview mit Angehörigen oder Pflegepersonal)</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Wurde speziell für Personen mit Demenz entwickelt.</li> <li>» Durchführung in zweistufigem Verfahren: Zunächst werden Screening-Fragen für die jeweilige Dimension gestellt, nach positiver Beantwortung dieser folgen erst die weiteren Fragen.</li> <li>» Es werden sowohl Häufigkeit als auch Schwere der Verhaltensauffälligkeit abgefragt.</li> <li>» Zur Verlaufsbeobachtung geeignet.</li> <li>» Der komplette Fragenkatalog enthält 92 Fragen.</li> <li>» Bei jeder Dimension wird die Häufigkeit von 1 bis 4 (1 = selten; 4 = sehr oft); der Schweregrad von 1 bis 3 (1 = leicht; 3 = schwer) und die Belastung des Pflegenden von 0 bis 5 (1 = gar nicht; 5 = sehr stark) bewertet.</li> <li>» Es kann ein zusammenfassender NPI-Score gebildet werden, in dem die Scores einzelner Domänen zusammen gerechnet werden, je höher der Score, desto schlechter die Einschätzung.</li> <li>» Bei Beantwortung aller Fragen beträgt der Zeitaufwand ca. 30 Minuten.</li> <li>» Eine Kurzversion (NPI-Q) liegt vor, die nur die Schwere der Symptome erhebt.</li> <li>» Dem NPI werden gute psychometrische Eigenschaften bescheinigt<sup>72</sup>.</li> </ul>
Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) <sup>37,40</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» paranoide Ideen und Wahnvorstellungen</li> <li>» Halluzinationen</li> <li>» Störungen der Motorik</li> <li>» Aggressivität</li> <li>» Tag-Nacht-Rhythmus</li> <li>» affektive Störungen</li> <li>» Angst</li> <li>» Phobien</li> </ul>	<p>Instrument zur Fremdeinschätzung (Interview mit Angehörigen oder Pflegepersonal)</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Mit insgesamt 25 Items werden Art und Schweregrad des Verhaltens bewertet.</li> <li>» Zeitraum der Bewertung sind die zwei davorliegenden Wochen.</li> <li>» Ist zur Verlaufsbeobachtung und Schweregradeinschätzung von Verhaltensstörungen geeignet.</li> <li>» Zudem wird die Belastungssituation von Angehörigen erhoben.</li> <li>» Für jedes Item liegt eine vierstufige Skala vor, wobei ein höherer Punktwert für eine höhere Beeinträchtigung steht.</li> <li>» Die Items werden einzeln ausgewertet, wobei die Summe der Item-Auswertungen je Kategorie den Schweregrad ergibt.</li> <li>» Das Gesamtmaß der Verhaltensveränderung wird durch den Summen-Score aller Kategorien wiedergegeben – je höher der Wert, desto höher die Verhaltensauffälligkeit.</li> <li>» Die Belastung der Angehörigen wird mit Hilfe einer Globalskala angegeben.</li> <li>» Die Durchführung dauert 20–35 Minuten.</li> </ul>
Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) <sup>3,37,40</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» körperlich aggressives Verhalten (z. B. Schlagen, Treten)</li> <li>» körperlich nicht aggressives Verhalten (z. B. Eindringen in fremde Räume)verbal</li> </ul>	<p>Instrument zur Fremdeinschätzung (durch Betreuungsperson oder Pflegepersonal)</p> <p>Beschreibung: Instrument umfasst insgesamt 29 beobachtbare agitierte Verhaltensweisen in vier Dimensionen, die auf einer 7-stufigen Likert-Skala entsprechend der Häufigkeit der Verhaltensweise bewertet werden (1 = nie; 7 = mehrmals/Stunde)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Es wird kein Gesamtscore über alle Dimensionen gebildet.</li> <li>» Einschätzung erfolgt nach einem Beobachtungszeitraum von zwei Wochen.</li> </ul>

Messinstrument	Erhobene Dimensionen	Kurzbeschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>» agitiertes Verhalten (z. B. anhaltendes Schreien)</li> <li>» Verstecken bzw. Horten von Gegenständen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Passivität und Apathie werden nicht erfasst.</li> <li>» Wird häufig in der Forschung verwendet.</li> <li>» Es ist eine Kurzform mit 14 Items vorhanden.</li> <li>» Zeitaufwand bei der langen Version mit 29 Items liegt bei 10–15 Minuten.</li> <li>» Zur Verlaufsbeobachtung geeignet.</li> <li>» Die Validität der deutschsprachigen Fassung wurde bislang noch nicht untersucht.</li> </ul>
Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) <sup>58,63,78</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Angst/Depression</li> <li>» Energie</li> <li>» Denkstörungen</li> <li>» Aktivierung</li> <li>» Feindseligkeit/Misstrauen</li> </ul>	<p>Instrument zur Fremdeinschätzung (durch Betreuungsperson oder Pflegepersonal), eine Selbsteinschätzung durch Patienten/Patientinnen kann ergänzt werden.</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Bereits im Jahr 1962 veröffentlichtes Instrument zur Erfassung des Verhaltens bzw. psychotischer Symptome, welches immer noch häufig in der klinischen Praxis sowie in der psychopharmakologischen Forschung verwendet wird.</li> <li>» Es werden je nach Version 18 bzw. 24 Items abgefragt.</li> <li>» Die Items werden auf einer Skala mit sieben Ausprägungen gemessen und bewertet (0 = nicht vorhanden; 7 = extrem stark).</li> <li>» Dauer von 20 Minuten bei Durchführungen durch einen erfahrenen Kliniker bzw. einen geschulten Interviewer.</li> </ul>
Beck Depression Inventory (BDI) <sup>73</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Traurigkeit</li> <li>» Soziale Isolation</li> <li>» Pessimismus</li> <li>» Entschlussunfähigkeit</li> <li>» Versagen</li> </ul>	<p>Instrument zur Selbsteinschätzung</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Nicht spezifisch für Demenz entwickelt, aber auch bei Demenzkranken einsetzbar.</li> <li>» Eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Messinstrumente zur Selbsteinschätzung der Schwere einer Depression.</li> <li>» Es liegen verschiedene Versionen in unterschiedlichen Längen vor, die größten Überarbeitungen gingen mit dem BDI-IA im Jahr 1978 und dem Beck Depression Inventory-II (BDI-II) im Jahr 1996 einher.</li> <li>» Die Version BDI-II ist die aktuell gängige und enthält unter anderem Items zu Gewichtsverlust, Körperbild, Hypochondrie und Arbeitsunfähigkeit und korrespondiert somit mit dem diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen (DSM-IV).</li> <li>» Dauer der Durchführung: ca. 10 Minuten</li> <li>» Jeder Antwortmöglichkeit eines Items ist eine Punktzahl zugewiesen, die Punkte je Item werden zur Auswertung addiert. Je höher die Punktzahl, desto schwerer die Depression.</li> <li>» Für den BDI-II wurden eine hohe Reliabilität sowie eine hohe inhaltliche und strukturelle Validität in verschiedenen Populationen gezeigt. In einer Studie mit älteren Alzheimer-Patienten/-Patientinnen zeigten sich jedoch Hinweise darauf, dass Depressionen bei Demenzpatienten durch den BDI-II untererfasst werden.<sup>69 41</sup></li> </ul>
Clinical Interview-Based Impression of Change plus caregiver input (CIBIC-Plus) <sup>30,72</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Mentaler/kognitiver Zustand</li> <li>» Verhalten</li> <li>» Funktionsfähigkeit/Aktivitäten des täglichen Lebens</li> </ul>	<p>Instrument zur Selbsteinschätzung durch separate Interviews mit Patienten/Patientinnen und Pflegenden</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Umfassendes globales Messinstrument zur Erfassung von Veränderungen hinsichtlich Kognition, Funktion und Verhalten.</li> <li>» Nicht speziell für Demenzerkrankte entwickelt, aber auch hier eingesetzt.</li> </ul>

Messinstrument	Erhobene Dimensionen	Kurzbeschreibung
		<ul style="list-style-type: none"> <li>» Sollte von geschultem Kliniker durchgeführt werden.</li> <li>» Globaler Eindruck der Veränderung wird auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet (1 = „sehr verbessert“ und 7 = „sehr verschlechtert“).</li> <li>» Die Dauer der Durchführung beträgt 10 bis 40 Minuten.</li> <li>» Unterschiedliche Aussagen zur Reliabilität und Validität, wobei diese zusammenfassend als eher durchschnittlich bis schlecht beschrieben werden<sup>3</sup>.</li> </ul>
Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD-Skala) <sup>42,72</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Stimmungsauffälligkeiten</li> <li>» Verhaltensauffälligkeiten</li> <li>» Körperliche Auffälligkeiten</li> <li>» Störungen biologischer Rhythmen</li> <li>» Auffälligkeiten bezüglich der Lebenseinstellung</li> </ul>	<p>Instrument zur Fremdeinschätzung des Patienten durch Interview mit Pflegenden; wenn der Patient noch in der Lage ist, die Fragen zu beantworten, auch zur Selbsteinschätzung durch Interview mit Patienten/Patientinnen</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Die Cornell-Skala wurde speziell zur Messung von Depressionen bei demenzkranken Personen entwickelt und wird hierfür als Goldstandard bezeichnet.</li> <li>» Es wird immer die vergangene Woche bewertet.</li> <li>» 19 Items werden abgefragt, die von 0 (gar nicht) bis 2 (schwer) bewertet werden.</li> <li>» Die Punkte je Item werden zusammengerechnet, der maximal zu erreichende Wert liegt in der Gesamtauswertung bei 38 Punkten; je höher die Punktezahl, desto schwerer die Depression.</li> <li>» Es wird der Cut-off Wert von <math>\geq 8</math> Punkten für die Identifikation von Depression bei Patienten mit Demenz genannt.</li> <li>» Die Skala wurde bei Patienten/Patientinnen mit und ohne Demenz validiert und in die meisten europäischen Sprachen sowie Chinesisch, Koreanisch und Japanisch übersetzt.</li> <li>» Der Cornell-Skala werden gute psychometrische Eigenschaften bescheinigt<sup>42</sup>.</li> </ul>
<b>Zur Einschätzung der Belastung pflegender Personen:</b>		
Zarit Burden Interview (caregiver burden) <sup>70,79</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Physische Gesundheit</li> <li>» Psychologisches Wohlbefinden</li> <li>» Finanzielle Situation</li> <li>» Soziales Leben</li> <li>» Interaktion mit dem Patienten / der Patientin</li> </ul>	<p>Instrument zur Selbsteinschätzung</p> <p>Beschreibung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Eines der am häufigsten verwendeten Instrumente, um die Belastung des Pflegepersonals Demenzerkrankter zu erfassen.</li> <li>» In verschiedene Sprachen übersetzt und in verschiedenen Populationen validiert und verwendet.</li> <li>» Langversion mit 22 Items, es liegen auch Versionen mit 18 und 12 Items vor, wobei die Version mit 22 Items am häufigsten verwendet wird.</li> <li>» Die Antworten je Item werden auf einer fünfstufigen Skala gegeben (von 0 = nie zu 4 = fast immer), die Punkte werden zu einem Gesamtscore (0 bis 88 Punkte) aufsummiert, je höher der Gesamtscore, desto höher die Belastung des Pflegepersonals.</li> <li>» Verschiedene Studien bewerten die psychometrischen Eigenschaften des Zarit Burden Interviews positiv, die interne Konsistenz fällt innerhalb der optimalen Parameter, auch Reliabilität und Validität werden als gut bewertet<sup>55,70</sup>.</li> </ul>

Darstellung: GÖG

## 2.7 Therapie der Alzheimer–Demenz

Leitlinien<sup>13,14</sup> halten fest, dass die Therapie von Demenzerkrankten pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen sowie psychosoziale Interventionen für Betroffene und Angehörige im Kontext eines Gesamtbehandlungsplans umfassen soll. Sie sollte aufgrund „variabler Symptom- und Problemkonstellationen individualisiert“ und „auf die progrediente Veränderung des Schweregrads der Erkrankung abgestimmt sein“. Dabei wird einerseits die Kernsymptomatik, wie kognitive Störungen und Beeinträchtigung der Alltagstätigkeiten, behandelt, andererseits werden – bei Bedarf – psychische und Verhaltenssymptome (wie Depression, Wahn) therapiert<sup>13,14</sup>.

### 2.7.1 Nicht–medikamentöse Therapie

Neben der medikamentösen Therapie zur Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit und der Alltagsbewältigung, zur Milderung von Verhaltensstörungen sowie in manchen Fällen auch zur Verhinderung weiterer Peptid- bzw. Glykoprotein–Ablagerungen im Gehirn werden vermehrt nicht–medikamentöse Verfahren diskutiert und begleitend eingesetzt.

Folgende nicht–medikamentöse Verfahren werden insbesondere für die Anwendung bei Personen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer–Demenz genannt<sup>14</sup>:

- » kognitive Interventionen (kognitives Training und Simulation und Rehabilitation);
- » Ergotherapie zur Erhaltung der Alltagskompetenzen bei Patientinnen und Patienten im frühen und mittleren Stadium einer Demenz (gemeinsam mit der Therapeutin oder dem Therapeuten üben Betroffene Tätigkeiten wie Einkaufen oder Kochen);
- » körperliche Aktivität/Bewegung: spezielle, individuell auf Demenzkranke zugeschnittene Trainingsprogramme;
- » weitere nicht–medikamentöse Therapieformen wie z. B. Musiktherapie, Kunsttherapie, multisensorische Verfahren und Lichttherapie<sup>13,14</sup>.

Zusätzliche Maßnahmen – gerade auch in Hinblick auf den Umgang mit Verhaltensstörungen – sind die Begleitung, Aufklärung und Supervision der pflegenden Angehörigen.

### 2.7.2 Medikamentöse Therapie

#### 2.7.2.1 Medikamentöse Behandlung der Kernsymptomatik

Zur Behandlung der Kernsymptomatik (kognitive Symptome) aktuell verfügbar sind die Acetylcholinesterase–Hemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin und das zu den N–Methyl–D–Aspartam (NMDA)–Rezeptor–Antagonisten gehörende Memantin<sup>13</sup>. Diskutiert werden des Weiteren Ginkgo–haltige Präparate<sup>34,35</sup>. Verschiedene weitere, in der Praxis teilweise eingesetzte Therapie–

tika wie nicht-steroidale antiinflammatorische Substanzen, Hormonersatztherapie, Statine, verschiedene Vitamine und die zu den so genannten Nootropika gehörenden Stoffe wie Phosphatidylcholin (Lecithin), Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Selegilin oder Nimodipin werden nicht empfohlen (mit unterschiedlichen Evidenzstärkegraden)<sup>9,13,14,66</sup>.

Memantin und Ginkgoblätter fasst der ATC-Code unter der Gruppe „Andere Antidementiva“ zusammen, die gemeinsam mit den anfangs erwähnten Cholinesterase-Hemmern die Gruppe der „Antidementiva“ (ATC-Code = N06D) als Untergruppe der Psychoanaleptika (N06) bilden<sup>57</sup>. In der Gruppe der Cholinesterase-Hemmer werden zusätzlich zu den oben genannten noch „Tacrin“ (frühester Vertreter der Gruppe, aufgrund seiner Lebertoxizität vom Markt genommen (DEGAM 2008)), „Ipidacrin“, „Donepezil and Memantine“ gelistet. Die meisten Präparate bzw. Darreichungsformen der in Österreich zugelassenen Wirkstoffe Donepezil, Rivastigmin, Galantamin und Memantin sind im Erstattungssystem der gelben Box zugeordnet („unter bestimmten Voraussetzungen erstattet“). Die Ginkgo-haltigen Präparate sind großteils bzw. in den meisten Darreichungsformen frei verschreibbar (grüne Box).

### **Acetylcholinesterase-Hemmer**

Acetylcholinesterase-Hemmer wirken dem bei der Alzheimer-Demenz auftretenden Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin entgegen, indem das für den Acetylcholinabbau verantwortliche Enzym gehemmt wird. Dies reduziert die Symptome einer Demenz<sup>14</sup>. Österreichische Empfehlungen<sup>14,66</sup> nennen sie, basierend auf verschiedenen (nationalen und internationalen) Referenzleitlinien, als „Mittel erster Wahl in der Behandlung leichter und mittelschwerer Alzheimer-Krankheit“. Donepezil wird als am besten untersuchte Substanz bezeichnet. Für Donepezil – und Galantamin – gäbe es auch Hinweise auf eine Wirksamkeit bei Alzheimer-Demenz im schweren Krankheitsstadium, jedoch keine Zulassung für diese Indikation. Für die Überlegenheit eines Acetylcholinesterase-Hemmers gegenüber einem anderen gibt es keine eindeutige Evidenz<sup>14</sup>.

### **Memantin**

Der NMDA-Rezeptorantagonist Memantin blockiert die schädlichen Wirkungen eines Glutamat-Überschusses. Glutamat ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Gehirn, der mit Lernen, Gedächtnisprozessen und neuronaler Plastizität verbunden ist. Ein Überschuss führt jedoch zu Funktionseinschränkungen sowie letztlich zum Absterben von Nervenzellen<sup>36</sup>. Memantin wird bei Patientinnen und Patienten mit schwerer und mittelschwerer Alzheimer-Demenz empfohlen<sup>13,14</sup>.

### **Ginkgo**

Ginkgo-biloba-Extrakten werden verschiedene pharmakologische Wirkungen zugeschrieben, darunter durchblutungsfördernde und neuroprotektive<sup>35</sup>. Sie werden aufgrund der Evidenz nicht oder nur eingeschränkt empfohlen<sup>13,14,66</sup>.

## 2.7.2.2 Medikamentöse Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz

Vor einer pharmakologischen Intervention sollten, wenn es aufgrund der klinischen Situation möglich ist, alle verfügbare und einsetzbare psychosoziale Interventionen ausgeschöpft werden<sup>13</sup>. Nicht-medikamentöse Behandlungen sind darüber hinaus auch begleitend zur Pharmakotherapie zu setzen.<sup>65</sup>

Je nach Symptom in Frage kommende Medikamente sind – neben den oben genannten Antidementiva – psychotrope Medikamente wie Antipsychotika/Neuroleptika, Antidepressiva, Antikonvulsiva/Antiepileptika und Tranquilizer/Anxiolytika (v. a. Benzodiazepine)<sup>13,14</sup>. Der ATC-Code listet die Antipsychotika (N05A) und Anxiolytika (N05B) in der Gruppe der „Psycholeptika“ (N05), die Antidepressiva (N06A) sind wie die Antidementiva eine Untergruppe der „Psychoanaleptika“ (N06). Die Antiepileptika bilden einen eigenen Dreisteller (N03).

Das einzige in der Indikation der Demenz zugelassene **Antipsychotikum** ist Risperidon. Österreichische Empfehlungen stufen es als Mittel erster Wahl ein<sup>14,66</sup>. Die Fachinformation für „Risperdal“ (Filmtabletten, Schmelztabletten, Lösung zum Einnehmen) beschreibt das Anwendungsgebiet bei Demenz folgendermaßen: „[...] indiziert zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen, und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht“.

Explizit nicht zugelassen bei psychischen bzw. Verhaltensstörungen Demenzerkrankter – u. a. wegen erhöhten Mortalitätsrisikos – sind u. a. folgende Antipsychotika: Levomepromazin (N05AA02), Loxapin (N05AH01), Clozapin (N05AH02), Olanzapin (N05AH03), Quetiapin (N05AH04), Asenapin (N05AH05), Sertindol (N05AE03), Ziprasidon (N05AE04), Flupentixol (N05AF01), Chlorprothixen (N05AF03), Zuclopenthixol (N05AF05), Haloperidol (N05AD01), Sulpirid (N05AL01), Tiaprid (N05AL03), Amisulprid (N05AL05), Aripiprazol (N05AX12) (Quellen: Austria Codex 2015<sup>57</sup>, Fachinformationen).

Die „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Behavioralen und Psychologischen Symptome der Demenz (BPSD)“, erstellt im Jahr 2014 unter Federführung der Schweizerischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie & -psychotherapie (SGAP)<sup>65</sup>, empfiehlt bei den typischen Antipsychotika jedoch Haloperidol unter ganz bestimmten Voraussetzungen und erwähnt weitere häufig eingesetzte Antipsychotika wie z. B. Pipamperon, zu denen es keine kontrollierten Studien, jedoch „gute klinische Erfahrung“ gäbe. Unter den atypischen Antipsychotika werden neben Risperidon Olanzapin und Aripiprazol erwähnt, für Quetiapin wird wenig Evidenz, aber „gute klinische Erfahrung“ angeführt. Die S3-Leitlinie nennt Aripiprazol als alternative Substanz zu Risperidon (erste Wahl), Olanzapin wird nicht explizit empfohlen. Verwiesen wird hier wie dort auf die Empfehlungen betreffend Off-label-Verschreibungen.

Als Mittel erster Wahl für Demenzerkrankte mit Depressionen empfehlen Schmidt et al.<sup>66</sup> und Dornier et al.<sup>14</sup> Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder den reversiblen MAO-A-Hemmer Moclobemid (**Antidepressiva**). Nur der Wirkstoff Citalopram (SSRI) ist in dieser Indikation zugelassen. Die Schweizer Empfehlungen<sup>65</sup> nennen für Depression und Angst lediglich SSRI (für MAO-Hemmer sei die Datenlage für eine Empfehlung noch nicht klar).

Hinsichtlich des Einsatzes von Antipsychotika und Antidepressiva bei vaskulärer Demenz (die auch gleichzeitig mit Alzheimer-Demenz vorliegen kann: „gemischte Demenz“) verweisen die Schweizer Empfehlungen<sup>65</sup> auf ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko.

Zu **Antiepileptika** werden nur eingeschränkte Empfehlungen ausgesprochen (bei agitierten Demenzerkrankten)<sup>66</sup>. Die Schweizer Empfehlungen konstatieren Hinweise zur Wirksamkeit von Gabapentin bei Agitation, Aggression, Angst und Schlafproblemen sowie von Lamotrigin bei Agitation, Aggression, Enthemmung und Depression.

Eine bestenfalls nur stark eingeschränkte Empfehlung wird für Benzodiazepine (**Anxiolytika**) ausgesprochen.<sup>4,14,65</sup>

Weitere Wirkstoffe wie Mirtazapin für depressive Symptome, Trazodon, Trimipramin, Doxepin und Melatonin (verschiedene Schlafstörungen) werden mit Einschränkungen angeführt<sup>65</sup>. Die Datenlage zu Analgetika wird von den Schweizer Empfehlungen als inkonsistent bezeichnet. Des Weiteren wird Ginkgo-biloba-Extrakten – mit niedrigem Empfehlungsgrad – eine mögliche positive Wirksamkeit auf Angst, Reizbarkeit, Apathie und Depression aufgrund mehrerer kontrollierter Studien zugeschrieben.<sup>65</sup>



### 3 Fragestellung

Die Fragestellung für den vorliegenden Bericht lautet:

**Wie ist die Effektivität der medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimer-Demenz, bezogen auf ausgewählte Wirkstoffgruppen?**

Die nachfolgende Tabelle zeigt mit Hilfe des sogenannten PICOS-Prinzips die Definition von Population, Intervention, Vergleichsintervention (Comparator), Endpunkten (Outcome) sowie Studiendesigns für diese Fragestellung.

Tabelle 3.1:  
PICOS-Prinzip zur medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimer-Demenz

PICOS-Komponenten	
<b>P – Population</b>	Personen mit Alzheimer-Demenz und Vorliegen von psychischen und Verhaltenssymptomen
<b>I – Intervention</b>	Medikamentöse Interventionen: Antidementiva*, Antipsychotika, Antidepressiva, Antiepileptika, Benzodiazepine (jeweils auch kombiniert mit nicht-medikamentöser Therapie)
<b>C – Comparator (Vergleichsintervention)</b>	Placebo Andere medikamentöse Intervention Nicht-medikamentöse Intervention
<b>O – Outcome (Endpunkte)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Besserung bzw. Normalisierung von psychischen und Verhaltenssymptomen: Affektive Symptome (Depression, Angst), Hyperaktivität (Agitiertes Verhalten / Aggressivität, Desinhibition/Enthemmung, Euphorie, gesteigerte Psychomotorik), psychotische Symptome (Halluzination, Wahn), Apathie, Schlafstörungen, Appetit- und Essstörungen</li> <li>» Besserung bzw. Normalisierung von Alltagsfunktionen</li> <li>» Besserung bzw. Erhalt der krankheitsbezogenen Lebensqualität</li> <li>» Vermeidung der Notwendigkeit einer professionellen Pflege bzw. einer Pflegeabhängigkeit</li> <li>» Reduktion von Mortalität</li> <li>» Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (z. B. unerwünschte Arzneimittel-Ereignisse (UAE), unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), inkl. Verschlechterung der kognitiven Funktion)</li> <li>» Lebensqualität der Pflegenden bzw. Angehörigen („caregiver burden“)</li> </ul>
<b>S – Studiendesigns</b>	Systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, HTA-Berichte, randomisierte und nicht randomisierte kontrollierte Interventions-Studien (RCT, CCT)

\* das sind: Donepezil, Rivastigmin, Galantamin, Memantin, Ginkgo biloba, vgl. auch Abschnitt 2.7.2.1  
RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CCT = kontrollierte klinische Studie, UAE = unerwünschte Arzneimittel-Ereignisse

Quelle und Darstellung: GÖG

Da die vorliegenden, in den letzten (etwa fünf) Jahren publizierten Leitlinien eine prinzipiell gute/adäquate Erfassung des Wissensstandes aus klinischen Studien zeigen, wurde in Absprache mit dem Auftraggeber der **Suchzeitraum** a priori auf den aktuellen Zeitraum ab 2010 eingeschränkt.

## 4 Methodik

Im Rahmen eines HTA-Berichts erfolgt eine umfassende Einschätzung des aktuell verfügbaren Wissensstandes zur Fragestellung. Für die methodische Vorgangsweise wird das „Methodenhandbuch für Health Technology Assessment, Version 1.2012<sup>22</sup> herangezogen.

### 4.1 Literatursuche

#### 4.1.1 Systematische Literatursuche

Über die Suchoberfläche OVID wurde in den Datenbanken Medline, Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) und PsycINFO eine systematische Literatursuche durchgeführt. Dafür wurden die im Anhang angeführten Suchstrategien (siehe 9.1) formuliert.

Für die Suche nach relevanten Texten wurden zwei Schlagwortgruppen definiert mit Begriffen zu

- » Erkrankung: Alzheimer Demenz
- » Medikamente/Wirkstoffe:
  - » Antipsychotika/Antidepressiva/Benzodiazepine/Antiepileptika
  - » Antidementiva

Die Gruppe „Medikamente/Wirkstoffe“ wurde in zwei Untergruppen aufgespalten (siehe oben). Die Begriffe innerhalb der Gruppen wurden mit OR verknüpft; die Ergebnisse aus der Gruppe „Erkrankung“ wurden mit jeder Untergruppe der „Medikamente / Wirkstoffe“ mit AND verknüpft („Alzheimer Demenz“ AND „Antipsychotika/Antidepressiva/Benzodiazepine/Antiepileptika“; „Alzheimer Demenz“ AND „Antidementiva“).

Eingeschränkt wurde auf Publikationen ab 2010. Tierexperimentelle sowie in-vitro-Studien wurden ausgeschlossen. Es wurden sowohl deutsch- als auch englischsprachige Meta-Analysen, HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte Studien (RCT), kontrollierte Studien (CT) sowie klinische Studien berücksichtigt.

#### 4.1.2 Handsuche

Die systematische Literatursuche wurde durch eine Handsuche ergänzt, die z. B. die Prüfung von Literaturreferenzen vorliegender Studien oder einschlägige Hinweise von Expertinnen und Experten umfasst. Zusätzlich wurde eine Internetsuche nach (laufenden) klinischen Studien durchge-

führt (Quellen: ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register, Deutsches Register Klinischer Studien). Gesucht wurde hierbei nach den Suchworten „Alzheimer\*“ UND den einzelnen Wirkstoffnamen bzw. -gruppen UND Begrifflichkeiten zu psychischen und Verhaltenssymptomen (z. B. Agitation).

## 4.2 Selektion der Literatur

### 4.2.1 Erstselektion

Das Titel- und Abstract-Screening der durch die systematische Literatursuche aufgefundenen Studien (vgl. Abschnitt 4.1.1) erfolgte nach folgenden Selektionskriterien:

Tabelle 4.1:  
Ein- und Ausschlusskriterien für die Erstselektion

Ausschlusskriterien
<b>Formale Ausschlusskriterien</b>
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2 Duplikate, Mehrfachpublikation
<b>Thematische Ausschlusskriterien</b>
A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7)
A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt (z. B. Behandlung der Kernsymptomatik)
A6 Andere Intervention
A7 Andere Zielgruppe
<b>Publikationstyp/Studiendesign</b>
A9 Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B. Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)
A10 Nicht geeignetes Studiendesign (z. B. keine systematische Übersichtsarbeit/Meta-Analyse/HTA-Bericht, keine Interventionsstudie)
A11 Studie mit einer Studiengröße $n < 20$
Einschlusskriterien
E1 Grundvoraussetzungen laut Titel bzw. Schlagwort erfüllt, aber kein (genügend aussagekräftiger) Abstract vorhanden
E2 Systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht
E3 Randomisierte oder nicht-randomisierte kontrollierte Studie (RCT, CCT)

Quelle und Darstellung: GÖG

### 4.2.2 Zweitselektion

Die nachfolgende Tabelle 4.2 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien der Zweitselektion (Volltextebene) für die im Rahmen der Erstselektion ausgewählten Studien.

Tabelle 4.2:  
Ein- und Ausschlusskriterien für die Zweitselektion

Ausschlusskriterien
<b>Formale Ausschlusskriterien</b>
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2 Duplikate
<b>Thematische Ausschlusskriterien</b>
A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7, A8)
A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt
A6 Andere Intervention
A7 Andere Zielgruppe
<b>Publikationstyp/Studiendesign</b>
A9 Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B: Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)
A10 Nicht geeignetes Studiendesign (keine systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht, keine Interventionsstudie)
A11 Studie mit einer Studiengröße $n < 20$
<b>Andere Ausschlussgründe</b>
A12 Primärstudie, die schon in einer eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit enthalten ist
A13 Systematische Übersichtsarbeit, die nur Studien bis inkl. 2009 enthält bzw. nur Studien, die einem Ausschlusskriterium A1–A11 entsprechen
Einschlusskriterien
<b>Einschlusskriterien</b>
E2 Systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht
E3 Randomisierte oder nicht-randomisierte kontrollierte Studie (RCT, CCT)

Quelle und Darstellung: GÖG

### 4.3 Studienbeschreibung und Datenextraktion

Die eingeschlossenen Studien werden im Ergebniskapitel (Kapitel 5) tabellarisch beschrieben. Zusätzlich werden die zentralen Studiendaten in Form von Extraktionstabellen im Anhang dargestellt. Die Vorlagen zur Datenextraktion finden sich ebenfalls im Anhang (Abschnitt 9.4).

### 4.4 Bewertung der Studienqualität

Für die zur Beantwortung der Fragestellung eingeschlossenen Studien wird die interne Validität (Bias-Risiko) sowie die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse beurteilt. Die Qualitätsbewertungen werden in Tabellenform im Anhang sowie im Ergebniskapitel 5 dargestellt.

## 4.4.1 Interne Validität (Bias-Risiko)

Zur Einschätzung der internen Validität (Bias-Risiko) von Studien werden elementare Komponenten des Studiendesigns und der Studiendurchführung bewertet. Gutes Studiendesign und gute Ausführung einer Studie lassen darauf schließen, dass das Bias-Risiko – also das Risiko für systematische Fehler, die zu einer Verzerrung von Studienergebnissen und Schlussfolgerungen führen – gering ist (vgl. GÖG-HTA-Methodenhandbuch, Version 1.2012). Das Bias-Risiko kann wie folgt klassifiziert werden:

Tabelle 4.3:  
Klassifizierung des Bias-Risikos

Bias-Risiko	Erläuterung
Gering	Es ist unwahrscheinlich, dass das Ergebnis der Studie durch Störfaktoren wesentlich verzerrt wird. Das Vertrauen in die Korrektheit der Ergebnisse ist hoch.
Mittel	Es ist unklar, inwieweit die Ergebnisse der Studie durch Störfaktoren verzerrt sind. Störfaktoren sind möglich und könnten die Korrektheit der Resultate infrage stellen.
Hoch	Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Ergebnis der Studie wesentlich durch Störfaktoren verzerrt ist. Das Vertrauen in die Korrektheit der Resultate ist sehr gering.
Unklar	Das Bias-Risiko kann aufgrund fehlender Angaben in der Studie nicht bewertet werden und ist unklar.

Quelle und Darstellung: GÖG

## 4.4.2 Externe Validität (Generalisierbarkeit) und Übertragbarkeit auf Österreich

Für die Einschätzung der externen Validität der eingeschlossenen Studien wird geprüft, ob die Studienergebnisse auf Populationen außerhalb der Studienpopulation anwendbar sind. Zusätzlich wird für die eingeschlossenen Studien eingeschätzt, wie gut die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar sind. In der nachfolgenden Tabelle sind die Kriterien ersichtlich, die zur Beurteilung der externen Validität und der Übertragbarkeit auf Österreich im Rahmen des vorliegenden Bereichs herangezogen werden.

Tabelle 4.4:

Kriterien zur Beurteilung der externen Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?			
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?			
<b>Beurteilung der externen Validität</b>	<b>Hoch</b>	<b>Mittel</b>	<b>Niedrig</b>
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?			
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			

Quelle und Darstellung: GÖG

Die externe Validität wird anhand von Tabelle 4.5 klassifiziert.

Tabelle 4.5:

Klassifizierung der externen Validität

Externe Validität	Definition
Hoch	Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation gut übertragbar.
Mittel	Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation eingeschränkt übertragbar.
Niedrig	Die Studienergebnisse sind auf Populationen außerhalb der Studienpopulation nicht übertragbar.

Quelle und Darstellung: GÖG

## 4.5 Synthese der Evidenz

Für jeden Endpunkt wird die Stärke der Evidenz eingeschätzt. Die Stärke der Evidenz drückt das Ausmaß des Vertrauens aus, dass die vorhandene Evidenz den Effekt der Intervention (Maßnahme) richtig einschätzt. Als Bewertungskriterien werden das Bias-Risiko der einzelnen Studien und die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den Studien herangezogen. Die Stärke der Evidenz wird nach dem GRADE-Konzept (siehe Tabelle 4.6) klassifiziert.

Tabelle 4.6:  
Klassifizierung der Stärke der Evidenz

Stärke der Evidenz	Definition
Hoch	Es ist unwahrscheinlich, dass weitere Forschung das Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt verändert.
Moderat	Weitere Forschung wird sich vermutlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.
Niedrig	Weitere Forschung wird sich sehr wahrscheinlich erheblich auf unser Vertrauen in den beobachteten Interventionseffekt auswirken. Möglicherweise ändert sich der Interventionseffekt.
Sehr niedrig	Der beobachtete Interventionseffekt ist mit sehr großer Unsicherheit behaftet.

Quelle: Fröschl et al. 2012<sup>22</sup>

Darüber hinaus wird im Rahmen der Synthese die generelle Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Österreich eingeschätzt. Die Übertragbarkeit bezieht sich auf das österreichische Gesundheitssystem und hängt vor allem ab von der Studienpopulation und vom Gesundheitssystem, in dem eine Studie durchgeführt wird.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ergebnisse der Literatursuche und -selektion

#### 5.1.1 Ergebnisse der systematischen Literatursuche

Die Literatursuche wurde über die Suchoberfläche OVID in den Datenbanken Medline, Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment, NHS Economic Evaluation Database) und PsycINFO am 28. 5. 2015 bzw. 29. 5. 2015 durchgeführt und erzielte in Summe 1.207 Treffer. Davon entfielen 360 Treffer auf die Suche zu „Erkrankung“ AND „Antipsychotika/Antidepressiva/Benzodiazepine/Antiepileptika“ und 847 Treffer auf die Suche zu „Erkrankung“ AND „Antidementiva“.

#### 5.1.2 Ergebnisse der Erstselektion

Tabelle 5.1 zeigt die Anzahl der nach Erstselektion eingeschlossenen Studien. Studien mit Einschlusskriterium E1 bis E3 werden im Volltext bestellt.

Tabelle 5.1:  
Anzahl der nach Erstselektion eingeschlossenen Studien

Ausschlusskriterien	Anzahl Studien
<b>Formale Ausschlusskriterien</b>	
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind	226
A2 Duplikate	
<b>Thematische Ausschlusskriterien</b>	
A4 Andere Fragestellung (wenn nicht A5, A6, A7)	
A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt	559
A6 Andere Intervention	
A7 Andere Zielgruppe	
<b>Publikationstyp/Studiendesign</b>	
A9 Publikation ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B: Abstract ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentation, Poster, „Comment“, „Letter“)	300
A10 Nicht geeignetes Studiendesign (keine systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht oder randomisierte kontrollierte Studie)	
A11 Studie mit einer Studiengröße $n < 20$	
<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Anzahl Studien</b>
E1 Grundvoraussetzungen laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort erfüllt	6
E2 Systematische Übersichtsarbeit, Meta-Analyse, HTA-Bericht	45
E3 Randomisierte oder nicht-randomisierte kontrollierte Studie (RCT, CCT)	71

Quelle und Darstellung: GÖG



### 5.1.3 Ergebnisse der Zweitselektion

Von den im Volltext angeforderten Texten waren 21 nicht lieferbar. Von den als Volltext vorliegenden bzw. über Handsuche ergänzten Studien erfüllten 28 Primärstudien die Einschlusskriterien der Zweitselektion (siehe Tabelle 4.2). Keine der in der Erstselektion identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten erfüllte die Einschlusskriterien der Zweitselektion und zeigte sowohl hohe methodische Qualität als auch einen ausreichend hohen Deckungsgrad mit der Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts (die Aufstellung identifizierter Übersichtsarbeiten und darin enthaltener Primärstudien findet sich im Anhang, Abschnitt 9.3).

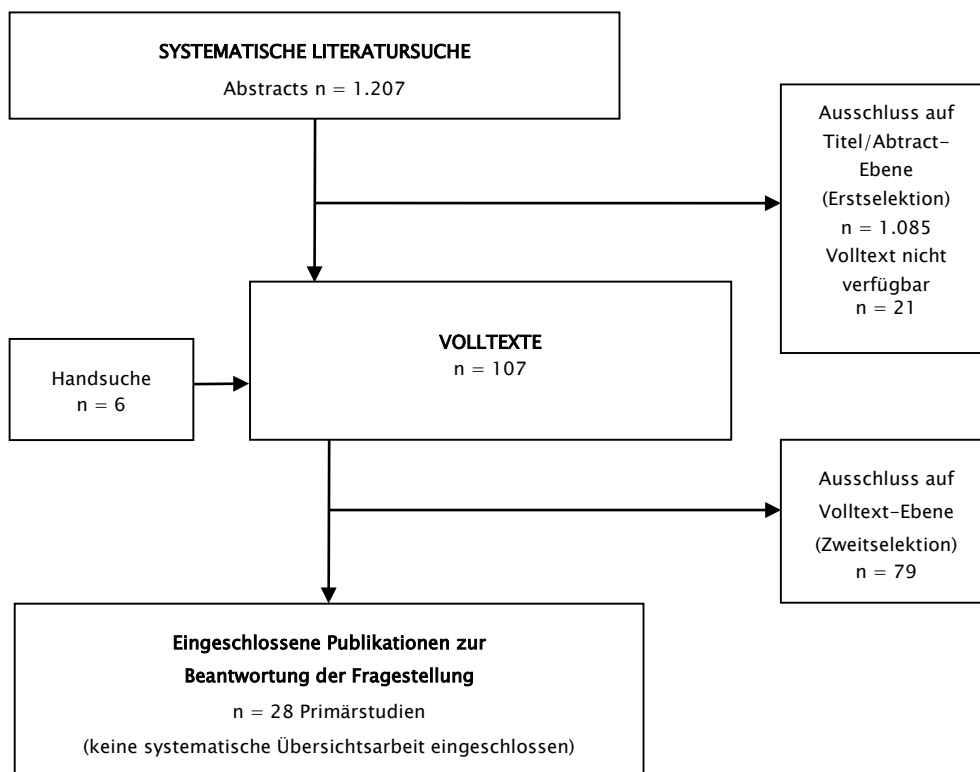
### 5.1.4 Ergebnisse der Handsuche

Fünf systematische Reviews wurden zusätzlich aufgespürt und im Volltext durchgesehen; sie waren zwar als „Provisional Abstract“ oder „Structured Abstract“ des CRD (Centre for Reviews and Dissemination) gefunden worden, nicht jedoch als Originalartikel. Eine weitere Meta-Analyse wurde nach Durchsicht der Literaturverzeichnisse der systematischen Übersichtsarbeiten (E2) ergänzt. Zusätzlich wurden 19 noch laufende bzw. noch nicht publizierte klinische Studien gefunden (Abschnitt 5.2.5).

### 5.1.5 Darstellung des Selektionsprozesses

Nachstehende Grafik veranschaulicht den Selektionsprozess.

Abbildung 5.1:  
Prozess der Literaturselektion



Quelle und Darstellung: GÖG 2016

## 5.2 Ergebnisdarstellung

### 5.2.1 Eingeschlossene Publikationen

In der nachfolgenden Tabelle sind die 28 eingeschlossenen Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung für diesen Bericht aufgelistet (alphabetisch nach Erstautor/in gereiht).

Tabelle 5.2:  
Eingeschlossene Publikationen zur Beantwortung der Fragestellung

Erstautor/in Jahr	Titel	Studien- design
Banerjee 2011	Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial	RCT
Barak 2011	Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study	RCT

Erstautor/in Jahr	Titel	Studien- design
Camargos 2014	Trazodone Improves Sleep Parameters in Alzheimer Disease Patients: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study.	RCT
Choi 2011	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.	RCT
Cumbo 2014	Differential Effects of Current Specific Treatments on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month, Randomized, Open-Label Trial.	RCT
Devanand 2011	A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease.	RCT
Devanand 2012	Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease.	RCT
Drye 2010	Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study +/- 2 (DIADS-2)?	RCT
Fox 2012	Efficacy of Memantine for Agitation in Alzheimer's Dementia: A Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial.	RCT
Freund-Levi 2014	Galantamine versus Risperidone for Agitation in People with Dementia: A Randomized, Twelve-Week, Single-Center Study.	RCT
Grossberg 2013	The Safety, Tolerability, and Efficacy of Once-Daily Memantine (28 mg): A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease Taking Cholinesterase Inhibitors.	RCT
Herrmann 2013	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease.	RCT
Herrschaft 2012	Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg.	RCT
Howard 2012	Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease.	RCT
Ihl 2011	Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial.	RCT
Longmire 2014	Is sertraline treatment or depression remission in depressed Alzheimer patients associated with improved caregiver well being? Depression in Alzheimer's disease study 2	RCT
Maher-Edwards 2011	SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study.	RCT
Mohamed 2012	Effect of second-generation antipsychotics on caregiver burden in Alzheimer's disease	RCT
Mokhber 2014	Comparison of Sertraline, Venlafaxine and Desipramine Effects on Depression, Cognition and the Daily Living Activities in Alzheimer Patients.	RCT
Mowla 2010	Comparison of Topiramate and Risperidone for the Treatment of Behavioral Disturbances of Patients With Alzheimer Disease.	RCT
Porsteinsson 2014	Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease. The CitAD Randomized Clinical Trial.	RCT
Rafii 2011	A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease.	RCT
Rosenberg 2010	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease.	RCT
Song 2013	Effect of the timing of acetylcholinesterase inhibitor ingestion on sleep.	CCT
Suzuki 2015	Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: A preliminary open-label trial.	CCT
Vigen 2011	Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD.	RCT
Weintraub 2010	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes.	RCT

RCT = randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie  
CCT = controlled clinical trial / kontrollierte klinische Studie

Quelle und Darstellung: GÖG

## 5.2.2 Datenauswertung der Studien

In der nachfolgenden Tabelle 5.3 sind die Studiencharakteristika und die Hauptergebnisse der eingeschlossenen Studien dargestellt. Zusätzlich wird aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit in dieser Tabelle auch das Bias-Risiko für jede Studie angegeben. Ausführliche Extraktionstabellen sowie Tabellen zur Bewertung des Bias-Risikos zu sämtlichen bewerteten Studien finden sich im Anhang im Abschnitt 9.5.

Tabelle 5.3:  
Hauptergebnisse der eingeschlossenen Studien (Übersicht), gruppiert nach Wirkstoffgruppen

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
<b>Antidementiva</b>					
Choi 2011	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD</i> IG (Memantin plus Rivastigmin Patch): n = 88 KG (nur Rivastigmin Patch): n = 84	IG: Memantin plus Rivastigmin 10 cm <sup>2</sup> Patch für 16 Wochen KG: Rivastigmin 10cm <sup>2</sup> Patch für 16 Wochen	» NPI » Agitiertheit (Cohen Mansfield Agitation Inventory, CMAI) » UAE	Sig. weniger Agitiertheit (CMAI in der KG (Rivastigmin Monotherapie) gegenüber IG. Keine Unterschiede hinsichtlich Effekte auf NPI. Keine sig. Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse zwischen IG und KG	mittel
Cumbo 2014	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD</i> IG1 (Memantin): n = 48 IG2 (Donepezil): n = 42 IG3 (Rivastigmin): n = 46 IG4 (Galantamin): n = 41	Für 12 Monate: IG1 (Memantine): 20 mg/d IG2 (Donepezil): 12 mg/d IG3 (Rivastigmin): 10 mg/d IG4 (Galantamin): 24 mg/d	» NPI » Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAV-AD)	Sig. Verbesserung in NPI und BEHAVE-AD Gesamtscore nach 12 Monaten in allen vier IG. Keine sig. Unterschiede hinsichtlich UAE zwischen den IG.	hoch
Grossberg 2013	<i>Pat. mit mittelschwerer bis schwerer AD</i> IG (Memantin): n = 342 KG (Placebo): n = 335	Memantin mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung 28 mg/d	» CIBIC-Plus » Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL 19) » NPI » UAE	Sig. bessere Ergebnisse in der Memantingruppe gegenüber Placebo hinsichtlich CIBIC-Plus und NPI. Keine sig. Unterschiede zwischen Memantingruppe und Placebo hinsichtlich Aktivitäten des täglichen Lebens (ADCS-ADL 19). UAE sig. häufiger in Memantingruppe (v. a. Kopfschmerzen und Diarrhoe).	gering
Herrmann 2013	<i>Pat. mit mittelschwerer bis schwerer AD</i> IG (Memantin): n = 182 KG (Placebo): n = 187	Memantin 20 mg/d	Primäre Endpunkte: » NPI » Kognition (Severe Impairment Battery, SIB) Sekundäre Endpunkte: » CIBIC-Plus » Activities of Daily Living Inventory » CMAI	Keine sig. Unterschiede zwischen Memantin und Placebo im NPI und SIB. Auch für die sekundären Endpunkte (CIBIC-Plus, Aktivitäten des täglichen Lebens, CMAI) keine sig. Unterschiede zwischen Memantin und Placebo beobachtet.	mittel
Howard 2012	<i>Pat. mit mittelschwerer bis schwerer AD</i> IG 1 (Donepezil): n = 73 IG 2 (Memantin): n = 76 IG 3 (Donepezil plus Memantin): n = 73 Placebogruppe: n = 73	IG 1: Donepezil 10 mg/d IG 2: Memantin 20 mg/d IG 3: Donepezil 10 mg/d und Memantine 20 mg/d	» NPI » DEMQOL-Proxy (gesundheitsbezogenen Lebensqualität) » GHQ-12 (Caregiver health status)	Patienten mit Memantintherapie zeigen sig. weniger psychische und Verhaltenssymptome (NPI) als die Placebogruppe, jedoch ist dieser Effekt geringer als der minimal-wesentlichen Unterschied aus Patientenperspektive. Kein sig. Effekte im NPI für Donepezil gegenüber Placebo sowie kein sig. zusätzlicher Effekt im NPI für die Kombinationstherapie (Donepezil und Memantin) gegenüber der Einzeltherapie. Keine sig. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der	gering

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
				Placebogruppe in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (DEMQOL-Proxy) sowie hinsichtlich der (psychischen) Gesundheit der nicht professionellen Pflegepersonen (GHQ-12).	
Maher-Edwards 2011	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD</i> IG1 (SB-742457): n = 68 IG2 (Donepezil): n = 67 KG (Placebo): n = 61	IG1: SB-742457 (selektiver Serotonin-rezeptor-Antagonist), 35mg/d IG2: Donepezil, 10 mg/d	» NPI » Disability Assessment for Dementia (DAD) scale » Alzheimer Carer's Quality of Life Instrument (ACQLI)	Keine sig. Unterschiede zwischen Interventionen (SB-742457 und Donepezil) gegenüber Placebo für NPI, DAD-Skala und ACQLI.	mittel
Song 2013	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD</i> IG (Donepezil AM <sup>1</sup> ): n = 24 KG 1 (Donepezil PM <sup>1</sup> ): n = 30 KG 2 (Galantamine AM): n = 38	IG (Donepezil AM): 10 mg (oral soluble formulation) KG 1 (Donepezil PM): 10 mg (oral soluble formulation) KG 2 (Galantamin AM): 8-24 mg (of the prolonged-release formulation)	» VAS Schlafqualität » VAS Tagesmüdigkeit	Durchschnittl. VAS-Scores (Schlafqualität und Tages-schläfrigkeit) zu Baseline sig. unterschiedlich zwischen Donepezil und Galantamin, zum Follow-Up sig. unterschiedlich zwischen allen 3 Gruppen: sig. Anstieg des durchschnittl. VAS-Score zur Schlafqualität und sig. Reduktion des durchschnittl. VAS-Score zur Tages-schläfrigkeit (nur) bei Donepezil AM.	unklar
Fox 2012	<i>Pat. mit Agitiertheit</i> IG (Memantin): n = 74 KG (Placebo): n = 79	Memantin 20 mg/d für 12 Wochen	» Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) » Clinical Global Impression Change (CGI-C) » NPI » MMSE	Keine sig. Unterschiede zwischen IG (Memantin) und Placebo hinsichtlich Agitiertheit (CMAI), Clinical Global Impression Change (CGI-C) und unerwünschten Ereignissen. Sig. Verbesserung hinsichtlich NPI und MMSE in der IG (Memantin) gegenüber Placebo.	gering
Herrschaft 2012	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD und neuropsychiatrischen Symptomen</i> IG (Ginkgo-biloba-Extrakt): n = 200 KG (Placebo): n = 202	Ginkgo biloba EGb 761, 240 mg, 1 Tablette/d	Primäre Endpunkte: » NPI » Syndrom Kurztest (SKT) Sekundäre Endpunkte: » ADCS Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) » Verbal Fluency Test » Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS) » DEMQOL-Proxy Quality of Life scale » Skalen zu Tinnitus und Benommenheit » UAE	Sig. bessere Ergebnisse hinsichtlich NPI Gesamtscore, NPI caregiver distress Score, SKT, ADCS Clinical Global Impression of Change, Verbal Fluency Test, Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS) sowie hinsichtlich Benommenheit für Patienten mit Ginkgo biloba EGb 761 gegenüber Placebo. Keine sig. Unterschiede zwischen IG und KG in der DEMQOL-Proxy Quality-of-Life-Skala sowie hinsichtlich Tinnitus. Keine sig. Unterschiede hinsichtlich UAE zwischen Ginkgo-Gruppe und Placebo.	hoch

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
Ihl 2011	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD und neuropsychiatrischen Symptomen</i> IG (Ginkgo-biloba-Extrakt): n = 202 KG (Placebo): n = 202	Ginkgo biloba EGb 761, 240 mg, 1 Tablette/d	Primäre Endpunkte: » NPI » Syndrom Kurztest (SKT) Sekundäre Endpunkte: » ADCS Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) » Verbal Fluency Test » Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS) » DEMQOL-Proxy Quality of Life scale » UAE	Sig. Verbesserungen hinsichtlich neuropsychiatrischer Symptome (NPI, SKT) bei Pat. nach Ginkgo-Therapie; keine Veränderungen in der Placebogruppe. Signifikant bessere Ergebnisse bei neurokognitiven Indikatoren (ADCS-CGIC, Verbal Fluency Test), sowie für Aktivitäten des täglichen Lebens und Lebensqualität für Ginkgo-Gruppe gegenüber Placebo. Keine sig. Unterschiede hinsichtlich UAE zwischen Ginkgo-Gruppe und Placebo.	hoch
Rafii 2011	<i>Pat. mit leichter bis mittelschwerer AD</i> IG 1 (Huperzin A 200 µg BID): n = 69 IG 2 (Huperzin A 400 µg BID): n = 68 CG (Placebo): n = 73	IG 1: 100 µg BID für 2, 200 µg BID für 22 Wochen IG 2: Huperzin A 100 µg BID für 2, 200 µg BID für 2, 300 µg BID für 2, 400 µg BID für 18 Wochen CG (Placebo): Placebo für 16, Huperzin A 100 µg BID für 4, 200 µg BID für 4 Wochen	» ADAS-Cog » MMSE » ADCS-ADL » NPI » CGIC » UAE	Keine (sig.) Effekte bei ADL, NPI, und CGIC bis Woche 16. Für Woche 16 bis 24 (medikamentöse Behandlung auch für Placebo-Gruppe) nur Ergebnisse für ADAS-Cog publiziert (online). Keine sig. Unterschiede bei schwerwiegenden UAE zwischen den Gruppen.	gering
<b>Antipsychotika</b>					
Devanand 2011	<i>AD-Pat. mit psychotischen Symptomen, Aggression oder Agitiertheit</i> IG (Fortsetzen der Haloperidol-Einnahme): n = 10 KG (Absetzen von Haloperidol): n = 10	Flexible Haloperidol-Dosis (0,5 - 5 mg/d)	» Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) » CGIC » Extrapyramidale Symptome (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) » MMSE	Bei den Haloperidol-Respondern sig. Reduktion psychotischer Symptome (BPRS) unter Haloperidoltherapie, aber auch Zunahme extrapyramidaler Symptome. Nach Absetzen von Haloperidol sig. mehr psychotische Symptome (Rückfall) im 24-wöchigen Beobachtungszeitraum als bei Pat. mit fortgesetzter Haloperidol-Therapie.	hoch
Devanand 2012	<i>AD-Pat. mit psychotischen Symptomen, Aggression oder Agitiertheit</i> IG 1 (Fortsetzen Risperidon-Therapie): n = 32 IG 2 (Risperidon-Therapie für 16 Wochen, anschließend Placebo für 16 Wochen): n = 38 KG (Placebo): n = 40	Flexible Risperidon-Dosis (Durchschnitt: 0,97 mg/d)	» CGIC » NPI » Extrapyramidale Symptome (Simpson-Angus scale) » AIMS » Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) » MMSE	Bei den Risperidon-Respondern sig. mehr psychotische Symptome (NPI, Agitiertheit, Halluzination) in den ersten 16 Wochen nach Absetzen von Risperidon verglichen mit den beiden Gruppe mit fortgesetzter Risperidon-Therapie. In den folgenden 16 Wochen ebenfalls sig. mehr psychotische Symptome (NPI) in der Gruppe, die Risperidon in der zweiten Studienphase abgesetzt hat (IG 2) verglichen mit der Gruppe, die Risperidon bis Studienende eingenommen hat (IG1).	mittel

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
				Keine sig. Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen (Simpson-Angus scale, AIMS, TESS) und Tod.	
Freund-Levi 2014	<i>AD-Pat. mit neuropsychiatrischen Symptomen</i> IG (Galantamin): n = 50 KG (Risperidon): n = 50	IG: Galantamin, 4 mg zweimal/d (1. Woche), 8 mg zweimal/d (2. Woche), 12 mg zweimal/d (ab 3. Woche) KG: Risperidon, 0,25 mg zweimal/d (1. Woche), 0,5 mg zweimal/d (2. Woche), 1,5/d (ab 3. Woche)	» Agitiertheit (CMAI) » UAE	Reduktion der Agitiertheit durch Galantamin und Risperidon, Effekt von Risperidon sig. stärker als von Galantamin, jedoch mehr UAE in der Risperidon-Gruppe.	mittel
Mohamed 2012 (CATIE-AD, Zusatzanalyse)	<i>AD-Pat. mit psychotischen und/oder Verhaltenssymptomen</i> IG (Olanzapin): n = 100 <sup>3</sup> IG (Quetiapin): n = 94 <sup>3</sup> IG (Risperidon): n = 85 <sup>3</sup> KG (Placebo): n = 142 <sup>3</sup>	mg/d, Mittelwert [Bandbreite] <sup>2</sup> : IG (Olanzapin): Anfangsdosis 3,2 [0-10], letzte Dosis 5,5 [0-17,5] IG (Quetiapin): Anfangsdosis 34,1 [0-100], letzte Dosis 56,5 [0-200] IG (Risperidon): Anfangsdosis 0,7 [0,5-2,5], letzte Dosis 1,0 [0-2,0]	Caregiver outcomes: » Burden Interview (Definition siehe Tabelle 9.61) » Beck Depression Inventory (Definition siehe Tabelle 9.61) » Caregiver Distress Scale (Definition siehe Tabelle 9.61)	Sowohl in der Analyse über die 361 der 421 randomisierten Pat. mit zumindest einem Follow-Up-Assessment als auch in der Analyse ausschließlich der Phase-1-Beobachtungswerte (vgl. Tabelle 9.61) hatten die pflegenden Personen in der Medikamentengruppe sig. geringere Werte bei „Burden Interview“ und „Caregiver Distress Scale“ als jene in der Placebogruppe. Die Unterschiede zw. Medikamentengruppen und Placebogruppe waren jedoch gering.	mittel
Vigen 2011 (CATIE-AD, additional analysis)	<i>AD-Pat. mit psychotischen Symptomen, Aggression oder Agitiertheit</i> IG (Olanzapin): n = 100 <sup>4</sup> IG (Quetiapin): n = 94 <sup>4</sup> IG (Risperidon): n = 85 <sup>4</sup> KG (Placebo): n = 142 <sup>4</sup>	mg/d, Mittelwert [Bandbreite] <sup>2</sup> : IG (Olanzapin): Anfangsdosis 3,2 [0-10], letzte Dosis 5,5 [0-17,5] IG (Quetiapin): Anfangsdosis 34,1 [0-100], letzte Dosis 56,5 [0-200] IG (Risperidon): Anfangsdosis 0,7 [0,5-2,5], letzte Dosis 1,0 [0-2,0]	» MMSE » ADAS-Cog » Drei zusätzliche Subskalen des ADAS-Cog (siehe Tabelle 9.85) » Weitere kognitive Endpunkte, für genaue Beschreibung siehe Tabelle 9.85	Im gesamten Sample sig. Verschlechterung über 36 Wochen Follow-Up auf verschiedenen kognitiven Skalen, darunter MMSE (2,4 Punkte über 36 Wochen), und ADAS-Cog (4,4 Punkte). Pat. mit mind. zweiwöchiger Einnahme von atypischen Antipsychotika vor Messzeitpunkt hatten sig. höhere Verschlechterungsraten der kognitiven Funktion als Placebo-Patienten/Patientinnen. Kein sig. Einfluss von Baseline MMSE-Score, BPRS-Gesamtscore und Größe des Studienzentrums. Die durchschnittliche CGIC zeigte minimale Verbesserung für alle Pat. (ohne sig. Unterschiede zw. den Gruppen).	mittel
<b>Antidepressiva</b>					
Banerjee, 2011	<i>AD-Pat. mit Depression</i> IG1 (Sertralin): n = 107 IG2 (Mirtazapin): n = 108 KG (Placebo): n = 111	Antidepressiva: IG1: Sertralin (150 mg/d) IG2: Mirtazapin (45 mg/d)	» Reduktion Depression (CSDD-Skala) » Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DEMQOL) » NPI » UAE » (Mentale) Gesundheit der	Keine sig. Unterschiede hinsichtlich Reduktion der Depression nach 13 Wochen Intervention sowie zum Follow-up nach 39 Wochen zwischen den Interventionsgruppen (Sertralin bzw. Mirtazapin) und der Kontrollgruppe (Placebo). Sig. weniger UAE in der Kontrollgruppe (26 %) im Vergleich zur Sertralin-Gruppe (43 %; p = 0,010) und zur Mirtazapin-Gruppe (41 %;	gering



Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
			<ul style="list-style-type: none"> <li>» Pflegeperson (GHQ-12)</li> <li>» Lebensqualität der Pflegeperson (SF-12)</li> <li>» carer burden (Zarit)</li> </ul>	<p>p = 0,031) sowie weniger schwere UAE in der Kontrollgruppe im Vergleich zu beiden Interventionsgruppen (p = 0,003).</p> <p>Zum 39-Wochen-Follow-up zeigten sich keine sig. Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der Placebogruppe hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (DEMQOL), der Häufigkeit neuropsychiatrischer Symptome (NPI), der Lebensqualität der Pflegeperson (SF-12), ihrer (mental) Gesundheit (GHQ-12) sowie hinsichtlich der Belastung der Pflegepersonen (carer burden).</p>	
Barak 2011	<p><i>AD-Pat. mit psychotischen und/oder Verhaltenssymptomen</i></p> <p>IG (Escitalopram): n = 20</p> <p>KG (Risperidon): n = 20</p>	<p>IG: Escitalopram 5 mg/d (erste Studienwoche), dann 10 mg/d (Woche 2-6)</p> <p>KG: Risperidon 0,5 mg/d (erste Studienwoche), dann 1 mg/d (Woche 2-6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» NPI</li> <li>» UAE</li> </ul>	<p>Durchschnittlicher NPI-Wert von Baseline bis Studienende (Woche 6) in beiden Studiengruppen sig. reduziert. Zwischen den beiden Studiengruppen (Escitalopram und Risperidon) kein sig. Unterschied hinsichtlich NPI-Reduktion. Signifikant weniger Studienabbrüche in der Escitalopram-Gruppe (25 %) gegenüber der Risperidon-Gruppe (45 %). Sig. mehr unerwünschte Ereignisse in der Risperidon-Gruppe.</p>	hoch
Camargos 2014	<p><i>AD-Pat. mit Schlafstörung</i></p> <p>IG (Trazodon): n = 15</p> <p>KG (Placebo): n = 15</p>	Trazodon 50 mg/d für 2 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Schlafdauer</li> <li>» Schlafqualität (Actigraphie)</li> <li>» UAE</li> </ul>	<p>In IG (Trazodon) durchschnittlich 42,5 Minuten mehr Schlaf pro Nacht als in KG (Placebo). Studienergebnisse zur Schlafqualität (Actigraphie) nicht aussagekräftig. Keine sig. Unterschiede hinsichtlich unerwünschter Ergebnisse zwischen IG und KG.</p>	hoch
Drye 2010 (DIADS-2, Subgruppenanalyse)	<p><i>AD-Pat. mit Depression</i></p> <p>IG (Sertralin): n = 67 (MaD = 26, MiD = 28, AAAD = 47)</p> <p>KG (Placebo): n = 64 (MaD = 26, MiD = 26, AAAD = 43)</p>	Siehe DIADS-2	Siehe DIADS-2	<p>Keine Unterschiede für alle drei Subgruppen und Endpunkte (mADCS-CGIC, CSDD, Remission) zwischen Sertralin und Placebo.</p>	gering
Longmire 2014 (DIADS-2, Zusatzanalyse)	<p><i>AD-Pat. mit Depression</i></p> <p>IG (Sertralin): n = 67</p> <p>KG (Placebo): n = 64</p>	Siehe DIADS-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>» BDI</li> <li>» NPI-Distress</li> <li>» Zarit Burden Interview</li> <li>» SF-12</li> </ul>	<p>Depression (BDI) sank in der Placebo-Gruppe sig. und mit sig. höherer Veränderung als bei Sertralin, aber mit unklarer klinischer Bedeutung. Die NPI-Distress-Scores sanken sig. in beiden Gruppen (und stärker bei Pflegenden von in Woche 12 remittierten Pat.), aber ohne sig. Unterschied zw. den Gruppen. Die Ergebnisse hinsichtlich „burden“ und Lebensqualität ergaben wenige Veränderungen über die Zeit und keine (sig.) Unterschiede zw. den Gruppen.</p>	mittel

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
Mokhber 2014	<i>AD-Pat. mit Depression</i> IG Sertralin: n = 20 IG Venlafaxin: n = 20 IG Desipramin: n = 19	IG Sertralin: 150 mg/d IG Venlafaxin: 150 mg/d IG Desipramin: 150 mg/d	» Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) » MMSE » Barthel Index	Gegenüber den Ausgangswerten (baseline) zeigt im 12 Wochen-Follow-up Sertralin für alle 3 Endpunkte (HRSD, MMSE, Barthel-Index) sig. Verbesserungen, Venlafaxin zeigte sig. Verbesserung für MMSE und Barthel-Index, Desipramin nur für den Barthel-Index.	hoch
Drye 2014 (CitAD)	<i>AD-Pat. mit Agitiertheit</i> IG Citalopram: n = 94 KG Placebo: n = 92	Citalopram 30 mg/d	» Neurobehavioral Rating Scale Agitation subscale (NBRS-A) » UAE: QT Intervall	bei Citalopram-Therapie gegenüber Placebo sig. Reduktion der Agitiertheit, jedoch sig. häufiger QT-Intervall-Verlängerung (erhöhtes Arrhythmie-Risiko).	mittel
Porsteinsson 2014 (CitAD)	<i>AD-Pat. mit Agitiertheit</i> IG Citalopram: n = 94 KG Placebo: n = 92	Citalopram 30 mg/d	» Neurobehavioral Rating Scale Agitation subscale (NBRS-A) » CMAI » NPI » ADL » caregiver distress	Sig. Verbesserungen in der Citalopram-Gruppe gegenüber Placebo für Agitiertheit (NBRS-A), CMAI, NPI Gesamtscore und Caregiver distress. Keine sig. Effekte für die NPI-Subskala Agitation hinsichtlich Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Sig. Verschlechterung in der Citalopram-Gruppe gegenüber Placebo hinsichtlich kognitiver Indikatoren (MMSE) sowie sig. häufiger QT-Intervallverlängerung in der Citalopram-Gruppe als in der Placebo-Gruppe.	gering
Rosenberg 2010 (DIADS-2)	<i>Ad-Pat. mit Depression</i> IG (Sertralin): n = 67 KG (Placebo): n = 64	IG: Sertralin 50 mg/d (1. Woche), 100 mg/d (2. bis 12. Woche) <sup>5</sup> KG: entsprechend IG, idente Placebo-Tabletten <sup>5</sup>	Primäre Endpunkte: » mADCS-CGIC sekundäre Endpunkte: » CSDD - Baseline und Woche 2, 4, 8, 12 » Patienten in Remission (Definition siehe Tabelle 9.76) » UAE (Definition siehe Tabelle 9.76)	Keine sig. Unterschiede zw. den Behandlungsgruppen bei mADCS-CGIC, CSDD Scores und Remission, mit 33 % remittierten Patienten in der Sertralin-Gruppe und 19 % in der Placebo-Gruppe. Durchfall, Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, und Schwindel sowie Tremor in der Sertralin-Gruppe häufiger. Agitation in der Placebo-Gruppe häufiger. Bei schwerwiegenden UAE keine sig. Unterschiede zw. den Behandlungsgruppen.	gering
Weintraub 2010 (12-Wochen-Follow-Up zu DIADS-2 mit Option auf open-label-Behandlung, wenn keine Verbesserung eingetreten war)	<i>AD-Pat. mit Depression</i> IG (Sertralin): n = 64 KG (Placebo): n = 60	IG: Sertralin Zieldosis (12.-24. Woche). KG: entsprechend IG, idente Placebo-Tabletten	Primäre Endpunkte: » mADCS-CGIC sekundäre Endpunkte: » CSDD » Patienten in Remission (Definition siehe Tabelle 9.88) » MMSE » 7 „non-mood items“ des NPI » ADCS-ADL » ADRQL » UAE (Definition siehe Tabelle 9.88)	Keine sig. Unterschiede zw. den Behandlungsgruppen bei mADCS-CGIC, CSDD Scores und Remission, mit 32,8 % remittierten Patienten in der Sertralin-Gruppe und 21,8 % in der Placebo-Gruppe. Keine Unterschiede in Bezug auf Erreichen einer „nachhaltigen Remission“. Bei NPI (7 „non-mood items“) und ADRQL gesamt Verbesserung über Studiendauer hinweg, keine Unterschiede zw. den Behandlungsgruppen. Bei ADCS-ADL und MMSE gesamt keine Veränderung über die Studiendauer hinweg, keine Unterschiede zw. den Behandlungsgruppen. Durchfall, Mundtrockenheit und Verwirrtheit sowie schwerwiegende bzw. pulmonale UAE in der Sertralin-Gruppe häufiger.	gering

Erstautor/in / Jahr	Studienpopulation (Pat. mit Alzheimer-Demenz (AD) und psychischen und/oder Verhaltenssymptomen)	Intervention	Endpunkte	Ergebnisse	Bias-Risiko
<b>Benzodiazepine (Anxiolytika)</b>					
Keine geeigneten Studien identifiziert.					
<b>Antiepileptika</b>					
Mowla 2010	<i>AD-Pat. mit Verhaltenssymptomen</i> IG (Topiramate): n = 21 KG (Risperidon): n = 20	IG: Topiramate 25 – 50 mg/d KG: Risperidon 2 mg/d	» CMAI » NPI » Clinical Global Impression » MMSE	Sig. Verbesserung gegenüber den Ausgangswerten (baseline) hinsichtlich der geprüften Endpunkten (CMAI, NPI und Clinical Global Impression) in beiden Studiengruppen. Keine sig. unterschiedliche Effekte zwischen Topiramate und Risperidon. Keine Veränderung kognitiver Indikatoren (MMSE) während der Studie.	hoch
Suzuki 2015	<i>AD-Pat. mit psychischen und Verhaltenssymptomen</i> IG (Lamotrigin): n = 20 KG Placebo: n = 20	IG (Lamotrigin): Anfangsdosis 12,5 mg/d (zusätzlich zu bestehender Medikation); alle 3 Wochen um 12,5 mg erhöht <sup>6</sup> ; Mittelwert Enddosis 46,3 ± 24,4 mg/d CG (keine zusätzliche Intervention): bestehende Medikation fortgesetzt	» NPI » MMSE » Dosisänderungen bei psychotroper Begleitmedikation	Sig. Reduktion in beiden Gruppen beim NPI Gesamtscore, keine sig. Unterschiede zw. den Gruppen; sig. Reduktionen bei 6 NPI-Subskalen in der Kontroll- und bei 3 NPI-Subskalen in der Lamotrigingruppe; sig. größere durchschnittl. Reduktion in der NPI-Subskala Agitation in der Lamotrigingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Sig. Reduktion der Diazepam-Äquivalentdosis in der Lamotrigingruppe im Vergleich zu Baseline (und sig. größere Veränderung als in der Kontrollgruppe). Nebenwirkungen in der Lamotrigingruppe: Tagesmüdigkeit (1 / 20), Hautausschlag (3 / 20), Übelkeit (1 / 20), Unwohlsein (1 / 20).	hoch

AD = Alzheimer Demenz; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale; AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; AM = in the morning; BID = Bis in die / zweimal täglich; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; HR = hazard ratio; d = day/Tag; KG = Kontrollgruppe; IG = Interventionsgruppe; mg = Milligramm; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; Pat. = Patientinnen und Patienten; PM = in the evening; RR = relatives Risiko; sig. = signifikant; UAE = Unerwünschte Arzneimittel-Ereignisse; UAW = Unerwünschte Arzneimittelwirkung; vs = versus

<sup>1</sup> 24 Patienten in der Donepezil-Gruppe (in Summe 54) wurden randomisiert einer Gruppe zugeteilt, bei der der Einnahmezeitpunkt von Abend auf Morgen verlegt wurde.

<sup>2</sup> pragmatisches Studiendesign, Dosisanpassungen durch die Studienärzte möglich; Daten jeweils der Originalstudie<sup>68</sup> entnommen

<sup>3</sup> Die Zahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der 421 in der Originalstudie<sup>68</sup> randomisierten Patienten/Patientinnen. Für die Analyse der Caregiver outcomes wurden nur jene 361 Teilnehmer/innen herangezogen, die zumindest ein Follow-Up-Assessment hatten.

<sup>4</sup> Die Zahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der 421 in der Originalstudie<sup>68</sup> randomisierten Patienten/Patientinnen. Für die Analyse der kognitiven Endpunkte in Vigen et al. 2011<sup>80</sup> wurden insgesamt 64 Pat. ausgeschlossen (1 wegen Sedation zu Baseline, 16 wegen fehlender Daten zur Ausbildungsdauer und weitere 47, da keine Follow-Up-Daten zu den kognitiven Endpunkten vorlagen).

<sup>5</sup> Die Dosisanpassung durch die behandelnden Ärzte innerhalb der ersten 4 Wochen nach Randomisierung war in Abhängigkeit von Ansprechen der Pat. und Verträglichkeit möglich. Zusätzlich erhielten die pflegenden Personen eine standardisierte psychosoziale Intervention.

<sup>6</sup> Nach 6 Wochen Dosiserhöhung/-optimierung nach Bedarf, Reduktion der psychotropen Begleitmedikation, wo möglich.

Quelle und Darstellung: GÖG

### 5.2.3 Qualitätsbewertung der Studien

Für jede zur Beantwortung der Fragestellung eingeschlossene Studie wurden das Bias-Risiko, die externe Validität (Generalisierbarkeit) sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Österreich bewertet. Die Ergebnisse dieser Qualitätsbewertungen sind in den Tabellen in Abschnitt 9.5 im Anhang dieses Berichts im Detail dargestellt. In der Übersichtstabelle zu den Hauptergebnissen der eingeschlossenen Studien (Tabelle 5.3) wurde das Bias-Risiko zusätzlich für jede Studie angegeben. Zusammengefasst zeigen neun Studien ein geringes Bias-Risiko, für neun Studien wird das Bias-Risiko als mittel bewertet und neun Studien weisen ein hohes Bias-Risiko auf. Für eine Studie wurde das Bias-Risiko als unklar eingestuft.

### 5.2.4 Synthese der Evidenz

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Synthese der inkludierten Studienevidenz, gegliedert nach den untersuchten Wirkstoffgruppen und den Studienendpunkten. Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden zusammengefasst, es wird ein Gesamteffekt beschrieben und für diesen die Stärke der Evidenz beurteilt. Etwaige Limitationen und Anmerkungen werden angeführt.

Tabelle 5.4:  
Synthese der Evidenz

Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den Wirkstoff und Endpunkt untersuchen (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
<b>Wirkstoffgruppe: Antidementiva</b>				
<b>Memantin</b>				
Neuropsychotische/neuropsychiatrische Symptome (NPI, Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)	<p>Choi 2011, RCT IG (Memantin plus Rivastigmin), n = 88, KG (nur Rivastigmin): n = 84, Bias-Risiko: mittel</p> <p>Cumbo 2014, RCT IG1 Memantin: n = 48, IG2 Donepezil: n = 42, IG3 Rivastigmin: n = 46, IG4 Galantamin: n = 41, Bias-Risiko: hoch</p> <p>Grossberg 2013, RCT IG: n = 342, KG (Placebo): n = 335, Bias-Risiko: gering</p> <p>Herrmann 2013, RCT IG: n = 182, KG (Placebo): n = 187, Bias-Risiko: mittel</p> <p>Howard 2012, RCT IG1 Donepezil: n = 73, IG2 Memantin: n = 76, IG3 Donepezil plus Memantin: n = 73, Placebogruppe: n = 73, Bias-Risiko: gering</p>	Memantin kann im Vergleich zu Placebo neuropsychiatrische/psychotische Symptome (NPI, Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease) reduzieren.	Inkonsistente Effekte	niedrig
Agitiertheit	<p>Fox 2012, RCT IG: n = 74, KG (Placebo): n = 79, Bias-Risiko: gering</p> <p>Choi 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben</p> <p>Herrmann 2013, RCT, Studienmerkmale siehe oben</p>	Die inkludierten Studien zeigen keine sig. Reduktion der Agitiertheit durch Memantin.		moderat
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DEMQOL)	Howard 2012	Kein sig. Effekt von Memantin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen/Patienten.	Einzelergebnis	niedrig
Aktivitäten des täglichen Lebens	Grossberg 2013, RCT, Studienmerkmale siehe oben Herrmann 2013, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Keine sig. Verbesserung hinsichtlich der Aktivitäten des täglichen Lebens durch Memantin.		moderat

Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den Wirkstoff und Endpunkt untersuchen (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
Unerwünschte Arzneimittel-Ereignisse (UAE)	Choi 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben Cumbo 2014, RCT, Studienmerkmale siehe oben Grossberg 2013, RCT, Studienmerkmale siehe oben Fox 2012, RCT, Studienmerkmale siehe oben Howard 2012, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Memantin ist für die Mehrzahl der Pat. gut verträglich. Die möglichen Nebenwirkungen sind in der Regel leicht bis mittelschwer, am häufigsten wurden berichtet: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Müdigkeit und gastrointestinale Beschwerden (Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen). Eine Verschlechterung von kognitiven Funktionen durch Memantin wurde in den inkludierten Studien nicht berichtet.	Keine Angaben zu UAE bei der Langzeittherapie mit Memantin.	moderat
Lebensqualität der Pflegenden (GHQ, ACQLI)	Howard 2012, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Kein sig. Effekt von Memantin auf die Lebensqualität der (nicht professionellen) Pflegenden.	Einzelergebnis	niedrig
<b>Cholinesterase-Hemmer</b>				
Psychische und Verhaltenssymptome (NPI)	Cumbo 2014, RCT IG1 Memantin: n = 48, IG2 Donepezil: n = 42, IG3 Rivastigmin: n = 46, IG4 Galantamin: n = 41, Bias-Risiko: hoch  Howard 2012, RCT IG1 Donepezil: n = 73, IG2 Memantin: n = 76, IG3 Donepezil plus Memantin: n = 73, Placebogruppe: n = 73, Bias-Risiko: gering  Maher-Edwards 2011, RCT IG1 (selektiver Serotoninrezeptor-Antagonist), n = 68, IG2 (Donepezil): n = 67, KG (Placebo): n = 61, Bias-Risiko: mittel	Die Effekte von Cholinesterase-Hemmern auf psychische und Verhaltenssymptome (NPI) sind nicht einheitlich, mehrheitlich jedoch nicht signifikant.		niedrig
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DEMQOL-Proxy)	Howard 2012, RCT IG1 Donepezil: n = 73, IG2 Memantin: n = 76, IG3 Donepezil plus Memantin: n = 73, Placebogruppe: n = 73, Bias-Risiko: gering	Kein Effekt von Donepezil gegenüber Placebo hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität.	Einzelergebnis	niedrig
Schlafqualität	Song 2013, CCT IG (Donepezil, Einnahme am Morgen) n = 24 KG 1 (Donepezil Einnahme am Abend): n = 30 KG 2 (Galantamine): n = 38, Bias-Risiko: unklar	Verbesserte Schlafqualität und reduzierte Tagesschläfrigkeit bei Donepezil mit morgendlicher Einnahme.	Einzelergebnis mit unklarem Bias-Risiko	niedrig

Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den Wirkstoff und Endpunkt untersuchen (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
Lebensqualität und allg. Gesundheitszustand der Pflegenden (ACQLI, GHQ-12)	Howard 2012, RCT IG1 Donepezil: n = 73, IG2 Memantin: n = 76, IG3 Donepezil plus Memantin: n = 73, Placebogruppe: n = 73, Bias-Risiko: gering  Maher-Edwards 2011, RCT IG1 (selektiver Serotoninrezeptor-Antagonist), n = 68, IG2 (Donepezil): n = 67, KG (Placebo): n = 61, Bias-Risiko: mittel	Kein Effekt von Donepezil gegenüber Placebo hinsichtlich Lebensqualität und allg. Gesundheitszustand der Pflegepersonen (auch für Memantin oder Donepezil+Memantin kein Effekt).		niedrig
UAE	Cumbo 2014, Studienmerkmale siehe oben Howard 2012, Studienmerkmale siehe oben Maher-Edwards 2011, Studienmerkmale siehe oben	Im Vergleich zu Placebo bei Therapie mit Cholinesterase-Hemmern häufiger UAE, v. a. gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) sowie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel.		moderat
<b>Ginkgo-biloba-Extrakt</b>				
» NPI » Syndrom Kurztest (SKT)	Herrschaft 2012, RCT IG (Ginkgo-biloba-Extrakt): n = 200, KG (Placebo): n = 202, Bias-Risiko: hoch  Ihl 2011, RCT IG (Ginkgo-biloba-Extrakt): n = 202 KG (Placebo): n = 202, Bias-Risiko: mittel	Bei Pat. mit milder bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz kann eine Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt zu sig. Reduktion von psychischen und Verhaltenssymptomen (NPI, SKT) führen.	Möglicher Interessenkonflikt der Studienautoren, da beide Studien vom Hersteller des geprüften Ginkgo-biloba-Extrakts beauftragt, finanziert und inhaltlich begleitet wurden.	niedrig
Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS)	Herrschaft 2012, RCT, Studienmerkmale siehe oben Ihl 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Sig. Verbesserung von Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL-IS) unter Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt gegenüber Placebo.		niedrig
Lebensqualität (DEMQOL)	Herrschaft 2012, RCT, Studienmerkmale siehe oben Ihl 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Sig. Verbesserung der Lebensqualität (DEMQOL) unter Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt gegenüber Placebo.		niedrig
UAE	Herrschaft 2012, RCT, Studienmerkmale siehe oben Ihl 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Keine sig. Unterschiede zwischen Ginkgo-Gruppe und Placebogruppe hinsichtlich UAE.		niedrig
<b>Huperzin A („natürliches“ Antidementivum)</b>				
NPI	Rafii 2011, RCT IG 1 (Huperzin A 200 µg): n = 69, IG 2 (Huperzin A 400 µg BID): n = 68, KG Placebo: n = 73, Bias-Risiko: gering	Keine sig. Effekte von Huperzin A auf psychische und Verhaltenssymptome (NPI).	Einzelergebnis	niedrig
» MMSE » ADAS-Cog.	Rafii 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Keine sig. Effekte von Huperzin A auf kognitive Parameter (MMSE, ADAS-Cog.)	Einzelergebnis	niedrig

Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den <b>Wirkstoff und Endpunkt untersuchen</b> (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
ADCS-ADL	Rafii 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Kein sig. Effekt von Huperzin A hinsichtlich Aktivitäten des täglichen Lebens (ADCS-ADL).	Einzelergebnis	niedrig
UAE	Rafii 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Kein sig. Unterschied zwischen Huperzin A und Placebo hinsichtlich UAE.	Einzelergebnis	niedrig
<b>Wirkstoffgruppe: Antipsychotika</b>				
» Neuropsychiatrische Symptome (NPI, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)) » Agitiertheit (CMAI)	Devanand 2011, RCT IG (Haloperidol): n = 10, KG (Absetzen von Haloperidol): n = 10, Bias-Risiko: hoch  Devanand 2012, RCT IG1 (Risperidon): n = 32, IG2 (Risperidon für 16 Wochen, anschließend Placebo für 16 Wochen): n = 38, KG (Placebo): n = 40, Bias-Risiko: mittel  Freund-Levi 2014, RCT IG (Galantamin): n = 50, KG (Risperidon): n = 50, Bias-Risiko: mittel	Haloperidol und Risperidon können neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit bei Alzheimerpatienten/-patientinnen reduzieren.		moderat
UAE	Devanand 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben Freund-Levi 2014, RCT, Studienmerkmale siehe oben Vigen 2011 (CATIE-AD), RCT IG (Olanzapin): n = 100, IG (Quetiapin): n = 94, IG (Risperidon): n = 85, KG (Placebo): n = 142, Bias-Risiko: mittel	Therapie mit hochpotenten Neuroleptika (Haloperidol und Risperidon) sowie mit atypischen Antipsychotika (Olanzapin und Quetiapin) sind häufig mit UAE assoziiert (a. u. Zunahme von Bewegungsstörungen inkl. extrapyramidale Symptome, Verschlechterung kognitiver Parameter).		moderat
Caregiver burden („Burden Interview“ und „Caregiver Distress Scale“)	Mohamed 2012 (CATIE-AD), RCT IG (Olanzapin): n = 100, IG (Quetiapin): n = 94, IG (Risperidon): n = 85, KG (Placebo): n = 142, Bias-Risiko: mittel	Therapie von Alzheimerpatienten/-patientinnen mit Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin kann die psychische Belastung bei Pflegepersonen (caregiver burden) reduzieren.	Einzelergebnis	niedrig



Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den Wirkstoff und Endpunkt untersuchen (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
<b>Wirkstoffgruppe: Antidepressiva</b>				
<b>Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)</b>				
Depression (CSDD, Beck Depression Scale, HRSD)	Banerjee 2011, RCT IG1 (Sertralin): n = 107, IG2 (Mirtazapin): n = 108, KG (Placebo): n = 111, Bias-Risiko: gering  Drye 2010 und Longmire 2014 (beide DIADS-2), RCT IG (Sertralin): n = 67, KG (Placebo): n = 64, Bias-Risiko Drye: gering, Bias-Risiko: mittel  Mokhber 2014, RCT IG Sertralin: n = 20, IG Venlafaxin: n = 20, IG Desipramin: n = 19, Bias-Risiko: hoch	Therapie mit den hier geprüften Antidepressiva (Sertralin, Mirtazapin, Venlafaxin, Desipramin) zeigt insgesamt keine sig. Reduktion der Depression im Vergleich zu Placebo.	Studienergebnisse nicht einheitlich	niedrig
Neuropsychiatrische Symptome (NPI)	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben  Drye 2014 und Porsteinsson 2014 (beide CitAD), RCT IG Citalopram: n = 94, KG Placebo: n = 92, Bias-Risiko: mittel  Barak 2011, RCT IG (Escitalopram): n = 20 KG (Risperidon): n = 20, Bias-Risiko: hoch	Citalopram und Escitalopram können neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit im Vergleich zu Placebo reduzieren. Für Sertralin wird dieser Effekt nicht beobachtet.	Escitalopram und Sertralin: Einzelergebnisse	niedrig
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DEMQOL)	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Sertralin-Therapie.	Einzelergebnis	niedrig
Aktivitäten des täglichen Lebens	Porsteinsson 2014 (beide CitAD), RCT IG Citalopram: n = 94, KG Placebo: n = 92, Bias-Risiko: mittel  Weintraub (DIADS-2): RCT IG (Sertralin): n = 67, KG (Placebo): n = 64, Bias-Risiko: gering	Therapie mit Sertralin oder Citalopram zeigt gegenüber Placebo keine sig. Verbesserung von Aktivitäten des täglichen Lebens.		niedrig
Schlaf (Dauer, Qualität)	Camargos, RCT IG (Trazodon): n = 15 KG (Placebo): n = 15, Bias-Risiko: hoch	Trazodon kann die Schlafdauer verlängern (keine valide Aussage zur Schlafqualität durch Studienergebnis).	Einzelstudie mit hohem Bias-Risiko	sehr niedrig

Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den <b>Wirkstoff und Endpunkt untersuchen</b> (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
UAE	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben CitAD-Studie: Drye 2014, RCT, Studienmerkmale siehe oben DIADS-2-Studie: Rosenberg 2010 und Weintraub 2010, Studienmerkmale siehe oben Barak 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Bei Therapie mit SSRI (Sertralin, Citalopram) treten im Vergleich zu Placebo sig. häufiger leichte UAE auf (v. a. gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Mundtrockenheit). Citalopram-Therapie kann das QT-Intervall verlängern (Arrhythmie-Risiko). Kognitive Leistungsindikatoren (MMSE) werden durch Therapie mit Sertralin oder Citalopram nicht negativ beeinflusst.		moderat
Lebensqualität und Belastung der pflegenden Personen (caregiver burden) (SF-12, Zarit-Skala)	Banerjee 2011, Studienmerkmale siehe oben Longmire 2014 (DIADS-2), Studienmerkmale siehe oben  Porsteinsson 2014 (CitAD), RCT IG Citalopram: n = 94, KG Placebo: n = 92, Bias-Risiko: mittel	Therapie mit Sertralin zeigt im Vergleich zu Placebo keine Verbesserung der Lebensqualität bei den Pflegenden, die Alzheimerpatientinnen/-patienten (nicht professionell) betreuen. Einzelstudie zeigt geringere Belastung bei Pflegenden unter Citalopram-Therapie im Vergleich zu Placebo.	Kurzer Beobachtungszeitraum für Beurteilung von Lebensqualität und Belastung bei Pflegenden	niedrig
<b>Mirtazapin (Tetrazyklisches Antidepressivum)</b>				
Depression (CSDD-Skala)	Banerjee 2011, RCT IG1 (Sertralin): n = 107 IG2 (Mirtazapin): n = 108, KG (Placebo): n = 111, Bias-Risiko: gering	Kein sig. positiver Effekt der Mirtazapin-Therapie zur Reduktion der Depression gegenüber Placebo.	Einzelergebnis	niedrig
NPI	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Kein sig. positiver Effekt der Mirtazapin-Therapie zur Reduktion von psychischen und Verhaltenssymptomen (NPI) gegenüber Placebo.	Einzelergebnis	niedrig
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DEMQOL)	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Kein sig. Effekt der Mirtazapin-Therapie hinsichtlich Lebensqualität der Pat. gegenüber Placebo (DEMQOL)	Einzelergebnis	niedrig
Lebensqualität und Belastung der pflegenden Personen (caregiver burden) (SF-12, Zarit-Skala)	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Kein sig. Effekt der Mirtazapin-Therapie hinsichtlich Lebensqualität und Belastung der pflegenden Personen (SF-12, Zarit-Skala) gegenüber Placebo (DEMQOL)	Einzelergebnis	niedrig
UAE	Banerjee 2011, RCT, Studienmerkmale siehe oben	Sig. mehr leichte und schwere UAE in der Mirtazapin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe.	Einzelergebnis	niedrig

Endpunkt	Studien (mit Publikationsjahr ab 2010), die den <b>Wirkstoff und Endpunkt untersuchen</b> (inkl. Studiengröße und Bias-Risiko)	Effekt (Synthese der Einzelergebnisse)	Anmerkungen, Limitationen	Stärke der Evidenz
<b>Benzodiazepine (Anxiolytika)</b>				
Keine Studien identifiziert				
<b>Wirkstoffgruppe: Antiepileptika</b>				
» NPI » Agitiertheit	Mowla 2010, RCT IG (Topiramat): n = 21, KG (Risperidon): n = 20, Bias-Risiko: hoch  Suzuki 2015, CCT IG (Lamotrigin): n = 20, KG (Placebo): n = 20, Bias-Risiko: hoch	Verbesserung hinsichtlich NPI unter Therapie mit Topiramat (gegenüber Risperidon) und Lamotrigin (gegenüber Placebo). Weniger Agitiertheit unter Lamotrigin im Vergleich zu Placebo.	Einzelergebnisse mit hohem Bias-Risiko.	sehr niedrig
» UAE » MMSE	Suzuki 2015, Studienmerkmale siehe oben Mowla 2010, Studienmerkmale siehe oben	Häufiger UAE in der Lamotrigingruppe (Hautausschlag, Tagesmüdigkeit, Übelkeit, Unwohlsein. Keine Verschlechterung kognitiver Indikatoren (MMSE) während der Therapie mit Topiramat und Lamotrigin.		niedrig

ACQLI = Alzheimer's Carer's Quality of Life Instrument; AD = Alzheimer Demenz; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale; ADL-IS = Activities of Daily Living International Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; BPSD = Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; CCT = controlled clinical trial / kontrollierte klinische Studie; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; d = Tag; DEMQOL = Disease-specific health related quality of life; GHQ = general health questionnaire; HRSD = Hamilton Rating Scale for Depression; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; NPI = Neuropsychiatrisches Inventar; Pat. = Patientinnen und Patienten; RCT = randomised clinical trial / randomisiert kontrollierte Studie; SF-12 = Short Form Gesundheitsfragebogen; sig. = signifikant; SKT = Syndrom Kurztest; UAE = Unerwünschtes Arzneimittelereignis

Quellen: siehe Tabelle 5.2, Darstellung: GÖG

## 5.2.5 Laufende klinische Studien

Im Folgenden findet sich eine Auflistung verschiedener international derzeit in Gang befindlicher bzw. aktuell (Jänner 2016) fertiggestellter Studien und Projekte zur Fragestellung, wie wirksam medikamentöse Demenztherapie mit Berücksichtigung der Behandlung psychischer und Verhaltenssymptome ist.

„A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Aripiprazole in the Treatment of Patients with Agitation Associated with Dementia of the Alzheimer's Type” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02168920); Studienende: Juli 2017; RCT – Phase III; Sponsor: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

„A Phase 3, 12-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of 2 Fixed Doses of Brexpiprazole (OPC-34712) in the Treatment of Subjects With Agitation Associated With Dementia of the Alzheimer's Type” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01862640, NCT01922258); Studienende: Juni 2017; RCT – Phase III; Sponsor: Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

“A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AVP-786 (Deuterated [d6]-Dextromethorphan Hydrobromide [d6-DM]/Quinidine Sulfate [Q]) for the Treatment of Agitation in Patients With Dementia of the Alzheimer's Type” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02442765, NCT02442778); Studienende: Juli 2018; RCT – Phase III; Sponsor: Avanir Pharmaceuticals

“A Phase 3, Multicenter, Long Term, Extension Study of the Safety and Efficacy of AVP-786 (Deuterated [d6] Dextromethorphan Hydrobromide [d6-DM]/Quinidine Sulfate [Q]) for the Treatment of Agitation in Patients With Dementia of the Alzheimer's Type” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02446132); Studienende: Juli 2019; Open-label-Studie; Sponsor: Avanir Pharmaceuticals

“Safety and Efficacy of Nabilone in Alzheimer's Disease: a Pilot Study” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02351882); Studienende: Dezember 2017; RCT; Sponsor: Sunnybrook Health Sciences Centre

„Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Fixed-dose Study of Lu AE58054 in Patients With Mild-moderate Alzheimer's Disease Treated With Donepezil – STARBEAM” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02006641); Studienende: offen; RCT – Phase III; Sponsor: H. Lundbeck A/S

„Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Fixed-dose Study of Lu AE58054 in Patients With Mild – Moderate Alzheimer's Disease Treated With Donepezil – STARSHINE” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01955161); Studienende: offen; RCT – Phase III; Sponsor: H. Lundbeck A/S

„An Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Lu AE58054 as Adjunctive Treatment to Donepezil in Patients With Mild-moderate Alzheimer's Disease – STAR

Extension" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02079246); Studienende: offen; Unkontrollierte Open-label-Studie – Phase III; Sponsor: H. Lundbeck A/S

„Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Multi-center Registration Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Azeliragon (TTP488) in Patients With Mild Alzheimer's Disease Receiving Acetylcholinesterase Inhibitors and/or Memantine" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02080364); Studienende: März 2018; RCT – Phase III; Sponsor: vTv Therapeutics

„A 12-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Bupropion for the Treatment of Apathy in Alzheimer's Dementia (Apa-AD)" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01047254); Studienende: Juli 2014; RCT – Phase III; Sponsor: University Hospital, Bonn

„Venlafaxine for Depression in Alzheimer's Disease (DIADs-3)" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01609348); Studienende Jänner 2017; RCT; Sponsor: Johns Hopkins University

“A 12-Week Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial With and Open-label, 12-week Extension, Multicenter to Evaluation of the Efficacy of Escitalopram for the Treatment of Depression in Alzheimer's Disease" (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01841125); Studienende: Juli 2014; RCT – Phase IV mit Verlängerung als open-label-Studie; Sponsor: Konkuk University Medical Center

“Treatment of Psychosis and Agitation in Alzheimer's Disease" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02129348); Studienende: April 2019; RCT – Phase II; Sponsor: New York State Psychiatric Institute

“Efficacy of ORM-12741 on Agitation/Aggression Symptoms in Patients With Alzheimer's Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group, Multicentre Study of 12 Weeks" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02471196); Studienende: Februar 2017; RCT – Phase II; Sponsor: Orion Corporation, Orion Pharma

“Wirksamkeit von ORM-12741 auf Erregungs-/Aggressionssymptome bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit: Eine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Multicenterstudie mit Parallelgruppen" (EudraCT Number: 2014-000217-30); Studienende: k. A.; RCT – Phase III; Sponsor: Orion Corporation

“A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Efficacy and Safety Study of Oral ELND005 for Treatment of Agitation and Aggression in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's Disease" (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01735630; EudraCT Number: 2012-004299-20); Studienende: Mai 2015; RCT – Phase II; Sponsor: Transition Therapeutics Ireland Limited

“A 36-Week Safety Extension Study of Oral ELND005 for Treatment of Agitation and Aggression in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's Disease." (EudraCT number: 2012-005524-15); Studienende: (offenbar) August 2015; CT – Phase II; Sponsor: Elan Pharma International Ltd

“A Single center, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Examine the Safety and Efficacy of Pimavanserin for the Treatment of Psychosis in Alzheimer’s Disease” (EudraCT number: 2010-020008-31; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02035553); Studienende: 2016; RCT - Phase II; Sponsor: ACADIA Pharmaceuticals Inc

“A 2-month, Observational, Rollover Trial to Evaluate the Safety of Subjects with Agitation Associated with Dementia of the Alzheimer’s Type who were Previously Treated with Brexpiprazole (OPC-34712) or Placebo in a Phase 3, Double-blind Trial” (EudraCT number: 2014-000424-23); Studienende: k. A; Observational rollover trial; Sponsor: Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.

## 6 Diskussion der Ergebnisse und Beantwortung der Forschungsfrage

Der vorliegende Bericht stellt eine systematische Aufarbeitung rezenter Studienevidenz zur medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Patienten und Patientinnen mit Alzheimer-Demenz dar. Folgende Arzneimittelgruppen wurden (in Abstimmung mit dem Auftraggeber) berücksichtigt: Antidementiva, Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepine und Antiepileptika. In Hinblick auf das a priori gesetzte Ziel, neue (rezente) Ergebnisse zu finden und von einer kompletten Aufarbeitung weiter zurückliegender Publikationszeiträume Abstand zu nehmen, erstreckte sich die Literatursuche auf den Zeitraum ab dem Jahr 2010. Folgende Studienendpunkte wurden in Abstimmung mit Fachexperten festgelegt, anhand derer die Effekte der medikamentösen Interventionen zu beurteilen waren:

- » psychische und Verhaltenssymptome wie affektive Symptome (Depression, Angst), Hyperaktivität (agitiertes Verhalten, Aggressivität, Enthemmung, Euphorie, gesteigerte Psychomotorik), psychotische Symptome (Halluzination, Wahn), Apathie, Schlafstörungen, Appetit- und Essstörungen
- » Besserung bzw. Normalisierung von Alltagsfunktionen (Aktivitäten des täglichen Lebens)
- » krankheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen/Patienten
- » Vermeidung der Notwendigkeit einer professionellen Pflege bzw. einer Pflegeabhängigkeit
- » Reduktion von Mortalität
- » Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse (z. B. unerwünschte Arzneimittel-Ereignisse/UAE, unerwünschte Arzneimittelwirkungen inkl. Verschlechterung der kognitiven Funktion)
- » Lebensqualität der Pflegenden bzw. Angehörigen (sog. „caregiver burden“)

Insgesamt konnten 26 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) und zwei nicht-randomisierte kontrollierte Studien (CCT) identifiziert werden, die die Einschlusskriterien für diesen Bericht erfüllen. Entsprechende systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen oder HTA-Berichte (mit hoher methodischer Qualität und ausreichend hohem Deckungsgrad mit der Fragestellung) wurden hingegen nicht gefunden.

### 6.1 Antidementiva

Für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Antidementiva hinsichtlich der für diesen Bericht festgelegten Endpunkte bei Patienten/Patientinnen mit Alzheimer-Demenz konnten für den Zeitraum ab 2010 insgesamt elf RCTs identifiziert werden, von denen sich sechs auf Memantin und vier auf Cholinesterase-Hemmer beziehen (zwei dieser Studien prüfen sowohl Memantin als auch Cholinesterase-Hemmer als Intervention). Zwei weitere RCTs beziehen sich auf die Anwendung eines Ginkgo-biloba-Extrakts und ein RCT untersucht Huperzin A („natürlicher“ Cholinesterase-Hemmer) als Studienintervention.

## Memantin

Die Wirksamkeit von Memantin auf psychische und Verhaltenssymptome (erfasst mittels NPI bzw. dem Fragebogen „Behavioral Pathology in Alzheimer’s Disease“) wurde in vier RCTs untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Memantin im Vergleich zu Placebo **neuropsychiatrische Symptome** bei Alzheimerpatienten/-patientinnen reduzieren kann. Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis ist moderat. Eine signifikante Reduktion der **Agitiertheit** durch Memantin im Vergleich zu Placebo wurde jedoch nicht beobachtet (in drei RCTs geprüft). Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis ist ebenfalls moderat. Zwei RCTs untersuchten den Endpunkt **„Aktivitäten des täglichen Lebens“**: Beide zeigen keinen signifikanten Effekt von Memantin. Auch für dieses Ergebnis ist die Stärke der Evidenz moderat. Die **gesundheitsbezogene Lebensqualität sowohl der Patienten und Patientinnen als auch der Pflegepersonen** wurde in einem der inkludierten RCTs explizit geprüft und zeigte keine signifikante Verbesserung durch Memantin. Die Stärke der Evidenz für dieses Einzelergebnis wird als niedrig beurteilt.

Memantin war für die Mehrzahl der Studienpatientinnen/-patienten gut verträglich. Die berichteten **unerwünschten Ereignisse** sind in der Regel leicht bis mittelschwer, am vergleichsweise häufigsten wurde von den Patienten/Patientinnen über Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Müdigkeit und gastrointestinale Beschwerden (Verstopfung, Durchfall, Erbrechen) berichtet. Die Stärke der Evidenz hierzu wird als moderat bewertet.

Die hier berichteten (rezenten) Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Memantin werden als übertragbar auf Alzheimerpatienten/-patientinnen in Österreich eingeschätzt.

## Cholinesterase-Hemmer

Die Effekte von Cholinesterase-Hemmern auf **psychische und Verhaltenssymptome** (erfasst mittels NPI) wurden in drei RCTs geprüft und sind insgesamt widersprüchlich, mehrheitlich jedoch nicht signifikant. Insgesamt legen die Ergebnisse nahe, dass die in den rezenten eingeschlossenen Studien untersuchten Cholinesterase-Hemmer (Rivastigmin, Galantamin und Donepezil) psychische und Verhaltenssymptome nicht wesentlich verringern. Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis wird jedoch aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse als niedrig eingeschätzt. Für die Studienendpunkte **„Lebensqualität der Patienten“** und **„Lebensqualität der Pflegepersonen“** konnte jeweils ein RCT eingeschlossen werden, wobei beide Studien keinen signifikanten Effekt der Cholinesterase-Hemmer auf diese Endpunkte zeigen. Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis wird als niedrig eingeschätzt. Eine Studie mit unklarem Bias-Risiko berichtet eine verbesserte **Schlafqualität** und reduzierte Tagesschläfrigkeit bei Donepezil mit morgendlicher im Vergleich zu abendlicher Einnahme. Die Stärke der Evidenz für dieses Einzelergebnis ist ebenfalls niedrig.

Bei Therapie mit Cholinesterase-Hemmer wurden im Vergleich zu Placebo mehr **unerwünschte Ereignisse** beobachtet. Am vergleichsweise häufigsten nannten die Patienten/Patientinnen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) sowie Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel. Die Stärke der Evidenz für dieses Ergebnis moderat.



Die Ergebnisse zu den Cholinesterasehemmern werden als auf Österreich übertragbar eingeschätzt.

### **Antidementiva: Ginkgo**

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit eines Ginkgo-biloba-Extrakts wurden zwei RCTs mit hohem Bias-Risiko gefunden. In beiden Studien wird berichtet, dass bei Patientinnen/Patienten mit milder bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz eine Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt zu einer signifikanten Reduktion von **psychischen und Verhaltenssymptomen** führen und die **Lebensqualität der Patientinnen/Patienten und Pflegepersonen** verbessern kann. **Unerwünschte Ereignisse** wurden unter Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt nicht signifikant häufiger beobachtet als in der Placebogruppe. Hinsichtlich der Gültigkeit dieser Ergebnisse ist jedoch zu bedenken, dass für beide Studien ein Interessenkonflikt der Studienautoren wahrscheinlich ist: Beide Studien wurden vom Hersteller des geprüften Ginkgo-biloba-Extrakts beauftragt, finanziert und von angestellten Mitarbeiterinnen/Mitarbeitern des Herstellers inhaltlich begleitet. Die Stärke der Evidenz für die Ergebnisse zu Ginkgo biloba wird als niedrig eingestuft.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Ginkgo biloba auf Österreich wird als unklar eingeschätzt.

### **Antidementiva: Huperzin A**

Ein RCT wurde identifiziert, mit dem die Wirksamkeit von Huperzin A in Bezug auf **psychische und Verhaltenssymptome** (NPI, GCIG) sowie **Aktivitäten des täglichen Lebens** untersucht wird. Huperzin A kommt in Bärlappgewächsen vor und hemmt reversibel die Acetylcholinesterase („natürlicher“ Cholinesterase-Hemmer). Die inkludierte Studie zeigt keine Effekte auf die untersuchten Endpunkte (psychische und Verhaltenssymptome, Aktivitäten des täglichen Lebens) durch Huperzin A. Die Stärke der Evidenz für dieses Einzelergebnis wird als niedrig bewertet.

Die Ergebnisse zu Huperzin A werden als auf Österreich übertragbar eingeschätzt.

## **6.2 Antipsychotika**

Zur Bewertung von Antipsychotika wurden insgesamt fünf RCTs eingeschlossen, wobei zwei RCTs Zusatzanalysen einer 2006 publizierten Studie (CATIE-AD) sind. **Risperidon**, ein hochpotentes Neuroleptikum, wurde in vier RCTs geprüft; in zwei dieser Studien wurden zusätzlich **Olanzapin** und **Quetiapin** (atypische Antipsychotika) als Studienintervention untersucht. Ein einzelner RCT mit hohem Bias-Risiko (Studien- und Kontrollgruppe umfassen nur jeweils zehn Patienten) bezieht sich auf **Haloperidol** als Intervention. Als Studienendpunkte wurden die Effekte der Antipsychotika auf neuropsychiatrische Symptome geprüft (3 RCTs). Ebenfalls in drei RCTs wurden unerwünschte Ereignisse erfasst und in einem RCT wurde die Belastung bei den nicht professionellen Pflegepersonen erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass **Risperidon** und **Haloperidol neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit** bei Alzheimerpatienten/-patientinnen reduzieren können. Die

Stärke der Evidenz hierzu wird als moderat beurteilt. Jedoch zeigen die Ergebnisse auch, dass sowohl eine Therapie mit hochpotenten Neuroleptika (**Haloperidol** und **Risperidon**) als auch eine Therapie mit atypischen Antipsychotika (**Olanzapin** und **Quetiapin**) bei Alzheimerpatienten/-patientinnen häufig mit (erheblichen) **unerwünschten Ereignissen** einher geht, u. a. mit einer Zunahme von extrapyramidalen Symptomen und anderen Bewegungsstörungen sowie einer Verschlechterung kognitiver Parameter. Die Stärke der Evidenz für das Synthese-Ergebnis betreffend die unerwünschten Ereignisse unter Antipsychotika-Therapie wird als moderat eingestuft. In einem RCT wurde während der Therapie von Alzheimerpatienten/-patientinnen mit **Risperidon**, **Olanzapin** oder **Quetiapin** eine Verringerung der **psychischen Belastung bei Pflegepersonen** (caregiver burden) beobachtet. Da es sich um das Ergebnis einer einzelnen Studie handelt, wird die Evidenzstärke hierzu jedoch als niedrig bewertet.

Insgesamt ist festzustellen, dass die in diesem Bericht zusammengefasste (rezente) Evidenz zu einer zuverlässigen Bewertung der Wirkung und Sicherheit von Antipsychotika bei Alzheimerpatienten/-patientinnen nicht ausreichend ist, da – bezogen auf die geprüften Interventionen in Kombination mit den jeweiligen Endpunkten – fast nur einzelne Studienergebnisse vorliegen.

Dessen ungeachtet legen auch die hier berichteten Studienergebnisse die geltende Empfehlung (z. B. S3<sup>13</sup>) nahe, dass Nutzen und Risiken (unerwünschte Ereignisse) im Rahmen einer Antipsychotikatherapie zur Reduktion von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimerpatienten/-patientinnen besonders sorgfältig abzuwägen sind und dass aufgrund des Nebenwirkungsprofils der Einsatz von Antipsychotika bei dieser Patientengruppe nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen sollte.

Die Ergebnisse zur Antipsychotikatherapie bei Alzheimerpatienten/-patientinnen werden als übertragbar auf Österreich eingeschätzt.

### 6.3 Antidepressiva

Zur Bewertung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) als medikamentöse Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimerpatienten/-patientinnen wurden zehn Publikationen eingeschlossen, wobei sich vier Publikationen auf die „Depression in Alzheimer's Disease Study – Phase 2“ (DIADS-2) beziehen und zwei auf die „Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease“-Studie (CitAD). Als weitere Intervention wurden in den inkludierten Studien Venlafaxin (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI), Desipramin (trizyklisches Antidepressivum) und das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin geprüft.

Auf Basis der eingeschlossenen Studien kann für die Therapie mit den Antidepressiva **Sertralin** (SSRI), **Mirtazapin** (SSRI), sowie auch für **Venlafaxin** (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI) und **Desipramin** (trizyklisches Antidepressivum) kein eindeutiger Vorteil in Bezug auf eine Reduktion der **Depression** bei Alzheimerpatienten/-patientinnen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Da die Studienergebnisse hierzu jedoch nicht einheitlich sind, wird die Stärke der Evidenz für dieses Synthese-Ergebnis als niedrig eingestuft.

In Bezug auf den Endpunkt „Reduktion neuropsychiatrischer Symptome“ wurden jeweils ein RCT zu **Citalopram** und ein RCT zu **Sertralin** eingeschlossen. Citalopram reduziert **neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit** besser als Placebo. Für Sertralin wird dieser Effekt nicht beobachtet. Da diese Aussagen jeweils nur auf dem Ergebnis einer einzelnen Studie basieren, wird die Stärke der Evidenz als niedrig bewertet.

Die Synthese der Studienergebnisse zu **Sertralin** ergibt keine signifikante Verbesserung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Menschen mit Alzheimer** sowie keine signifikante Verbesserung von **Aktivitäten des täglichen Lebens** im Vergleich zur Placebogruppe. Auch hinsichtlich der **Lebensqualität nicht professioneller Pflegepersonen** wird unter Sertralin-Therapie im Vergleich zu Placebo keine signifikante Verbesserung festgestellt. Die Evidenzstärke ist für diese drei Ergebnisse niedrig. Auch bei einer Therapie mit **Citalopram** zeigt sich keine Verbesserung der **Aktivitäten des täglichen Lebens** gegenüber Placebo. Eine Einzelstudie zeigt aber eine geringere **Belastung bei den nicht professionellen Pflegenden** von Alzheimerpatienten/-patientinnen unter Citalopram-Therapie im Vergleich zu Placebo. Die Stärke der Evidenz auch für die beiden letztgenannten Ergebnisse ist als niedrig einzustufen.

Bei einer Therapie mit den SSRI **Sertralin und Citalopram** treten im Vergleich zu Placebo häufiger (leichte) **unerwünschte Ereignisse** auf (v. a. gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit und Mundtrockenheit). Darüber hinaus zeigt eine Einzelstudie, dass eine Citalopram-Therapie zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen und damit das Risiko für kardiale Arrhythmien erhöhen kann. Kognitive Leistungsindikatoren der Alzheimerpatienten/-patientinnen wurden durch die Therapie mit Sertralin oder Citalopram nicht negativ beeinflusst. Die Stärke der Evidenz zu den unerwünschten Ereignissen ist insgesamt moderat.

In einem RCT wurde unter Therapie mit **Trazodon** (Serotonin-Antagonist) bei Alzheimerpatienten/-patientinnen mit **Schlafstörungen** eine Verlängerung der Schlafdauer festgestellt. Da diese Einzelstudie ein hohes Bias-Risiko aufweist, wird die Stärke der Evidenz zu diesem Endpunkt als sehr niedrig eingestuft. Zur Schlafqualität und zu etwaigen Effekten auf die Tagesmüdigkeit der Patientinnen/Patienten sind aufgrund der methodischen Mängel dieser Studie keine Aussagen möglich.

Zur Therapie mit **Mirtazapin** (tetrazyklisches Antidepressivum) wurde ein RCT eingeschlossen, der keine signifikanten positiven Effekte der Mirtazapin-Therapie gegenüber Placebo für die geprüften Endpunkte **Depression, neuropsychiatrische Symptome und Lebensqualität bei Patientinnen/Patienten und Pflegepersonen** zeigt. In der Mirtazapin-Gruppe wurden jedoch signifikant mehr leichte und schwere unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur Placebo-Gruppe berichtet. Die Stärke der Evidenz für diese Ergebnisse wird als niedrig bewertet.

Insgesamt werden die Synthese-Ergebnisse zur Wirkung und Sicherheit von Antidepressiva bei Alzheimerpatienten/-patientinnen als übertragbar auf Österreich eingeschätzt.

## 6.4 Antiepileptika

Zwei Studien der letzten fünf Jahre (1 RCT, 1 CCT) beziehen sich auf den Einsatz von Antiepileptika (**Topiramat** und **Lamotrigin**) bei Alzheimerpatienten/-patientinnen und zeigen eine Verbesserung gegenüber der Ausgangssituation (baseline) hinsichtlich **neuropsychiatrischer Symptome** (NPI) und **Agitiertheit**. In der Lamotrigingruppe zeigen sich im Vergleich zur Placebogruppe häufiger **unerwünschte Ereignisse** (u. a. Hautausschlag, Tagesmüdigkeit, Übelkeit, Unwohlsein). Beide Studien weisen jedoch ein hohes Bias-Risiko auf. Für diese Ergebnisse wird nur eine sehr geringe Evidenzstärke festgestellt.

Die Ergebnisse zu Antiepileptika werden als übertragbar auf Österreich eingeschätzt.

## 6.5 Limitationen und weiterer Forschungsbedarf, Abgleich zu anderen Arbeiten

Der vorliegende Bericht versucht, alle wichtigen in Frage kommenden Wirkstoffgruppen in der Behandlung psychischer und Verhaltenssymptome bei Demenzerkrankten abzudecken, ist jedoch limitiert auf rezente Forschungsergebnisse seit 2010.

Die eingeschlossenen Studien weisen relevante Limitationen auf: Von den insgesamt 28 inkludierten Studien zeigen sieben Studien ein hohes und elf Studien ein mittleres Bias-Risiko. Bei neun Studien wurde das Bias-Risiko als gering bewertet, für eine Studie wurde es als unklar eingestuft. Die wichtigsten und häufigsten Limitationen der eingeschlossenen Studien sind (zu) kleine Studiengrößen, kurze Interventionsdauer und kurze Nachbeobachtungszeiträume (Follow-up) sowie das Fehlen einer Placebogruppe.

Daraus ergibt sich weiterer Forschungsbedarf: Hochwertige Studien mit hinreichend großen Studiengruppen, mit längeren Interventionszeiträumen und längerem Follow-up sind erforderlich, um die Wirkung und Sicherheit von medikamentösen Therapien bei Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz in Bezug auf psychische und Verhaltenssymptome zuverlässiger beurteilen zu können.

In den meisten der eingeschlossenen Studien wurden darüber hinaus stark selektierte Patientenspopulationen untersucht (v. a. Patientinnen/Patienten ohne schwerwiegende Zusatzerkrankungen). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit pragmatischerer Studien, die besser berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz häufig multimorbide Patientinnen/Patienten sind und daher die medikamentöse Therapie der Demenzerkrankung mit anderen erforderlichen therapeutischen Interventionen abzustimmen ist. Wünschenswert wäre auch eine bessere Berücksichtigung des Vergleichs mit nicht-medikamentösen Therapien.

Aus dem Publikationszeitraum ab 2010 wurde nur eine systematische Übersichtsarbeit mit einer ähnlichen Fragestellung wie jene des vorliegenden Berichts gefunden (Wang et al. 2015<sup>81</sup>). Diese untersucht die „pharmakologische Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei Alzheimer-

Demenz“ mit einem Suchzeitraum bis Dezember 2013, inkludiert sind jedoch – vermutlich aufgrund anderer Einschlusskriterien – nur zwei auch in der vorliegenden Arbeit enthaltene, seit 2010 publizierte Primärstudien<sup>19,27</sup>. Insgesamt wurden in den Review 32 zwischen 1998 und 2013 publizierte RCTs eingeschlossen. In Meta-Analysen, die Ergebnisse zum NPI heranziehen, zeigen Cholinesterase-Hemmer und atypische Antipsychotika einen Nutzen in Bezug auf die Reduktion von neuropsychiatrischen Symptomen, allerdings mit hohem Nebenwirkungsrisiko. Keine signifikanten Vorteile werden für Memantin und Antidepressiva gefunden. Kritisch muss – hier und generell – gesehen werden, dass für eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Symptome die alleinige Verwendung des NPI als Summenscore etwas zu kurz greifen dürfte.

## 7 Schlussfolgerungen

Generell ist darauf hinzuweisen, dass – wenn aufgrund der klinischen Situation möglich – vor Beginn einer medikamentösen Therapie alle verfügbaren und einsetzbaren *nicht*-medikamentösen Interventionen ausgeschöpft bzw. auch als begleitende Maßnahmen zur Pharmakotherapie in Betracht gezogen werden sollen. Insgesamt lassen die inkludierten rezenten Studien (Publikationsdatum ab 2010) betreffend die Wirksamkeit und Sicherheit der medikamentösen Therapie von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Patientinnen/Patienten mit Alzheimer-Demenz folgende Schlussfolgerungen zu:

### Wirksamkeit und Sicherheit von Antidementiva:

- » **Memantin** kann im Vergleich zu Placebo allgemeine neuropsychiatrische Symptome bei Menschen mit Alzheimer-Demenz reduzieren, eine signifikante Reduktion der Agitiertheit durch Memantin bei Alzheimerpatienten/-patientinnen zeigt sich in der rezenten Studienevidenz jedoch nicht.
- » Ebenso zeigen sich keine signifikanten Effekte durch Memantin in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen.
- » Für die Mehrzahl der Patientinnen/Patienten ist Memantin gut verträglich. Die berichteten unerwünschten Ereignisse im Rahmen einer Memantin-Therapie sind in der Regel leicht (bis mittelschwer), am häufigsten werden Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Müdigkeit und gastrointestinale Beschwerden (Verstopfung, Durchfall, Erbrechen) berichtet.
- » Die Ergebnisse zu den geprüften **Cholinesterase-Hemmern** (Rivastigmin, Galantamin und Donepezil) zeigen im Vergleich zu Placebo insgesamt keine bedeutende Reduktion von neuropsychiatrischen Symptomen und keine Effekte auf die Lebensqualität der Patientinnen/Patienten oder der nicht professionellen Pflegepersonen. Im Vergleich zu Placebo traten bei Therapie mit Cholinesterase-Hemmer jedoch häufiger unerwünschte Ereignisse auf (v. a. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel).
- » Die Wirksamkeit einer Therapie mit **Ginkgo-biloba-Extrakt** kann anhand der herangezogenen Evidenz nicht zuverlässig beurteilt werden, da die beiden eingeschlossenen Studien, die berichten, dass bei Patientinnen/Patienten mit milder bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz eine Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt zu einer signifikanten Reduktion von psychischen und Verhaltenssymptomen führen und die Lebensqualität der Patientinnen/Patienten und Pflegepersonen verbessern kann, ein hohes Bias-Risiko aufweisen. Unerwünschte Ereignisse wurden unter Therapie mit Ginkgo-biloba-Extrakt nicht häufiger beobachtet als in der Placebogruppe.
- » Für **Huperzin A**, einem in Bärlappgewächsen natürlich vorkommenden Cholinesterase-Hemmer, wurden keine Effekte hinsichtlich der Endpunkte dieses Berichts beobachtet.

## Wirksamkeit und Sicherheit von Antipsychotika

- » **Risperidon** und **Haloperidol** können neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit bei Alzheimerpatienten/-patientinnen reduzieren. Jedoch zeigen die Ergebnisse auch, dass sowohl eine Therapie mit den geprüften hochpotenten Neuroleptika Haloperidol und Risperidon als auch eine Therapie mit den atypischen Antipsychotika **Olanzapin** und **Quetiapin** bei Alzheimerpatienten/-patientinnen häufiger mit (erheblichen) unerwünschten Ereignissen assoziiert ist, u. a. mit einer Zunahme von extrapyramidalen Symptomen und einer Verschlechterung kognitiver Parameter.
- » In einem der inkludierten RCT wird beobachtet, dass die Therapie von Alzheimerpatienten/-patientinnen mit Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin die psychische Belastung bei nicht professionellen Pflegepersonen (caregiver burden) reduziert.
- » Zusammenfassend ist festzustellen, dass die in diesem Bericht eingeschlossene Evidenz zur zuverlässigen Bewertung der Wirkung und Sicherheit von Antipsychotika bei Alzheimerpatienten/-patientinnen nicht ausreicht, da – bezogen auf die geprüften Interventionen in Kombination mit den jeweiligen Endpunkten – fast nur Einzelergebnisse vorliegen.
- » Insgesamt legen die Studienergebnisse nahe, dass Nutzen und Risiken (unerwünschte Ereignisse) im Rahmen der Antipsychotika-Therapie zur Reduktion von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Alzheimerpatienten/-patientinnen sorgfältig abzuwägen sind und dass aufgrund des Nebenwirkungsprofils der Einsatz von Antipsychotika bei dieser Patientengruppe nur unter strenger Indikationsstellung erfolgen sollte.

## Wirksamkeit und Sicherheit von Antidepressiva

- » Auf Basis der in diesem Bericht ausgewerteten Studien kann für die Therapie mit den Antidepressiva **Sertralin** (SSRI), **Mirtazapin** (SSRI) sowie für **Venlafaxin** (selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI) und **Desipramin** (trizyklisches Antidepressivum) kein eindeutiger Vorteil in Bezug auf eine Reduktion einer Depression bei Alzheimerpatienten/-patientinnen im Vergleich zu Placebo festgestellt werden.
- » **Citalopram** kann im Vergleich zu Placebo neuropsychiatrische Symptome inklusive Agitiertheit stärker reduzieren. Für Sertralin wird dieser Effekt in den eingeschlossenen Studien nicht beobachtet.
- » Die Therapie mit **Sertralin** zeigt im Vergleich zu Placebo keine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Alzheimerpatienten/-patientinnen und der Pflegepersonen sowie keine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens der Patientinnen/Patienten.
- » Bei einer Therapie mit den geprüften SSRI Sertralin und Citalopram sowie bei Therapie mit Mirtazapin (tetrazyklisches Antidepressivum) treten im Vergleich zu Placebo häufiger leichte unerwünschte Ereignisse auf (v. a. gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit und Mundtrockenheit). Darüber hinaus zeigt eine Einzelstudie, dass eine Citalopram-Therapie das QT-

Intervall verlängern und damit das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen kann. Kognitive Leistungsindikatoren der Alzheimerpatienten/-patientinnen wurden durch die Therapie mit Sertralin oder Citalopram nicht negativ beeinflusst.

#### **Wirksamkeit und Sicherheit von Benzodiazepinen**

- » Zu Benzodiazepinen wurden keine geeigneten Studien gefunden.

#### **Wirksamkeit und Sicherheit von Antiepileptika**

- » Zwei inkludierte Studien mit hohem Bias-Risiko zeigen für die Therapie mit **Topiram** und **Lamotrigin** bei Alzheimerpatienten/-patientinnen eine Verbesserung hinsichtlich neuropsychiatrischer Symptome und Agitiertheit gegenüber dem Status vor Therapiebeginn (Baseline). In der Lamotrigingruppe zeigten sich im Vergleich zur Placebogruppe häufiger unerwünschte Ereignisse (Hautausschlag, Tagesmüdigkeit, Übelkeit, Unwohlsein).



## 8 Literatur

1. Banerjee, S.; Hellier, J.; Dewey, M.; Romeo, R.; Ballard, C.; Baldwin, R.; Bentham, P.; Fox, C.; Holmes, C.; Katona, C.; Knapp, M.; Lawton, C.; Lindsay, J.; Livingston, G.; McCrae, N.; Moniz-Cook, E.; Murray, J.; Nurock, S.; Orrell, M.; O'Brien, J.; Poppe, M.; Thomas, A.; Walwyn, R.; Wilson, K.; Burns, A. (2011): Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The Lancet* 378/9789:403–411
2. Barak, Y.; Plopsi, I.; Tadger, S.; Paleacu, D. (2011): Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: A randomized double-blind pilot study. In: *International Psychogeriatrics* 23/9:1515–1519
3. Bartholomeyczik, Sabine; Halek, Margareta; Sowinski, Christine; Besselmann, Klaus; Dürrmann, Peter; Haupt, Martin; Kuhn, Christina; Müller-Hergl, Christian; Perrar, Klaus Maria; Riesner, Christine; Rüsing, Detlef; Schwerdt, Ruth; van der Kooij, Cora; Zegelin, Angelika (2007): *Rahmenempfehlungen zum Umgang mit herausforderndem Verhalten bei Menschen mit Demenz in der stationären Altenhilfe*. Berlin: Bundesministerium für Gesundheit
4. Bavazzano, Antonio ; Biagini, Carlo Adriano; Bracco, Laura; Carriero, Giovanni; Cavallini, Maria Chiara; Fagiolini, Andrea; Faravelli, Carlo; Federico, Antonio; Gabbani, Luciano; Marchionni, Niccolò; Marini, Monica; Maurri, Sandro; Mossello, Enrico; Murri, Luigi; Nastruzzi, Alessio; Piccininni, Maristella; Rossi, Cristina; Siciliano, Gabriele; Simoni, David; Sorbi, Sandro; Stefani, Paolo; Tognoni, Gloria; Tonelli, Luigi; Vannucci, Sandra (2015): *Dementia Diagnosis and Treatment. Guideline*. Hg. v. SNLG Regions. Toscana
5. Camargos, Einstein F.; Louzada, Luciana L.; Quintas, Juliana L.; Naves, Janeth O.; Louzada, Fernando M.; Nobrega, Otavio T. (2014): Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. In: *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22/12:1565–1574
6. Cerejeira, J.; Lagarto, L.; Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012): Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. In: *Frontiers in Neurology* 373
7. Choi, Seong Hye; Park, Kyung Won; Na, Duk L.; Han, Hyun Jeong; Kim, Eun-Joo; Shim, Yong S.; Lee, Jae-Hong (2011): 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. In: *Current Medical Research and Opinion* 27/7:1375–1383
8. Cumbo, Eduardo; Ligorì, Leonarda Domenica (2014): Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 39/3:477–485

9. DEGAM (2008): Demenz. DEGAM – Leitlinie Nr. 12. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Düsseldorf
10. Devanand, D. P.; Mintzer, J.; Schultz, S. K.; Andrews, H. F.; Sultzer, D. L.; de la Pena, D.; Gupta, S.; Colon, S.; Schimming, C.; Pelton, G. H.; Levin, B. (2012): Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. In: *The New England Journal of Medicine* 367/16:1497–1507
11. Devanand, D. P.; Pelton, G. H.; Cunqueiro, K.; Sackeim, H. A.; Marder, K. (2011): A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26/9:937–943
12. Devshi, Rajal; Shaw, Sarah; Elliott-King, Jordan; Hogervorst, Eef; Hiremath, Avinash; Velayudhan, Latha; Kumar, Satheesh; Baillon, Sarah; Bandelow, Stephan (2015): Prevalence of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Individuals with Learning Disabilities. In: *Diagnostics* 5/4:564
13. DGPPN; DGN (2016): S3-Leitlinie "Demenzen". Langversion. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
14. Dorner, Thomas; Rieder, Anita; Stein, Viktoria K. (2011): *Besser Leben mit Demenz. Medizinische Leitlinie für die integrierte Versorgung Demenzerkrankter: Netzwerk aktiv*. 1. Aufl. Wien: Wiener Gebietskrankenkasse, Competence Center Intgrierte Versorgung
15. Drye, L. T.; Martin, B. K.; Frangakis, C. E.; Meinert, C. L.; Mintzer, J. E.; Munro, C. A.; Porsteinsson, A. P.; Rabins, P. V.; Rosenberg, P. B.; Schneider, L. S.; Weintraub, D.; Lyketsos, C. G.; Group, Diads- Research (2010): Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study +/- 2 (DIADS-2)? In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26/6:573–583
16. Drye, L. T.; Spragg, D.; Devanand, D. P.; Frangakis, C.; Marano, C.; Meinert, C. L.; Mintzer, J. E.; Munro, C. A.; Pelton, G.; Pollock, B. G.; Porsteinsson, A. P.; Rabins, P. V.; Rosenberg, P. B.; Schneider, L. S.; Shade, D. M.; Weintraub, D.; Yesavage, J.; Lyketsos, C. G. (2014): Changes in QTc interval in the Citalopram for agitation in Alzheimer's Disease (CitAD) randomized trial. In: *PloS one* 9/6:
17. Farlow Martin, R.; Grossberg George, T.; Sadowsky Carl, H.; Meng, Xiangyi; Somogyi, Monique (2013): A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. In: *CNS Neuroscience & Therapeutics* 19/10:745–752
18. Farrimond, Lucy E; Roberts, Emmert; McShane, Rupert (2012): Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review In: *BMJ Open* 2 1–9
19. Fox, C.; Crugel, M.; Maidment, I.; Auestad, B. H.; Coulton, S.; Treloar, A.; Ballard, C.; Boustani, M.; Katona, C.; Livingston, G. (2012): Efficacy of memantine for agitation in

- Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. In: PLoS ONE [Electronic Resource] 7/5:e35185
20. Freund-Levi, Yvonne; Bloniecki, Victor; Auestad, Bjorn; Tysen Backstrom, Ann Christine; Larksater, Marie; Aarsland, Dag (2014): Galantamine versus risperidone for agitation in people with dementia: a randomized, twelve-week, single-center study. In: *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 38/3-4:234-244
  21. Fröschl, Barbara; Antony, Katharina; Pertl, Daniela; Schneider, Peter (2015): Nicht-medikamentöse Prävention und Therapie bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz und gemischter Demenz, Wien: Gesundheit Österreich GmbH
  22. Fröschl, Barbara; Bornschein, Bernhard; Brunner-Ziegler, Sophie; Conrads-Frank, Annette; Eisenmann, Alexander; Pertl, Daniela; Gartlehner, Gerald; Grillich, Ludwig; Kaminski, Angela; Mühlberger, Nikolai; Schnell-Inderst, Petra; Sroczyński, Gaby; Siebert, Uwe; Thaler, Kylie; Wild, Claudia; Wurm, Johannes; Zechmeister, Ingrid; Zsifkovits, Johannes (2012): *Methodenhandbuch für Health Technology Assessment*, Aufl. 1.2012, Wien: Gesundheit Österreich GmbH / BIQG
  23. Gentile, Salvatore (2010): Second-generation antipsychotics in dementia: beyond safety concerns. A clinical, systematic review of efficacy data from randomised controlled trials. In: *Psychopharmacology* 212/2:119-129
  24. Gleichweit, Sonja; Rossa, Martina (2009): Erster Österreichischer Demenzbericht. Teil 1: Analyse zur Versorgungssituation durch das CC Integrierte Versorgung der österreichischen Sozialversicherung, 1. Aufl.: Wiener Gebietskrankenkasse, Competence Center Integrierte Versorgung
  25. Grossberg, George T.; Manes, Facundo; Allegri, Ricardo F.; Gutierrez-Robledo, Luis Miguel; Gloger, Sergio; Xie, Lei; Jia, X.; Pejovic, Vojislav; Miller, Michael L.; Perhach, James L.; Graham, Stephen M. (2013): The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. In: *CNS Drugs* 27/6:469-478
  26. Henry, Genevieve; Williamson, Deena; Tampi, Rajesh R. (2011): Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. In: *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 26/3:169-183
  27. Herrmann, Nathan; Gauthier, Serge; Boneva, Neli; Lemming, Ole Michael (2013): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. In: *International Psychogeriatrics* 25/6:919-927
  28. Herrschaft, Horst; Nacu, A.; Likhachev, S.; Sholomov, I.; Hoerr, R.; Schlaefke, S. (2012): Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. In: *Journal of Psychiatric Research* 46/6:716-723

29. Höfler, Sabine; Bengough, Theresa; Winkler, Petra; Griebler, Robert (2015): Österreichischer Demenzbericht 2014, Wien: Bundesministerium für Gesundheit & Sozialministerium
30. Homma, A.; Nakamura, Y.; Kobune, S.; Haraguchi, H.; Kodani, N.; Takami, I.; Matsuoka, J.; Matsuda, H.; Kusunoki, T. (2006): Reliability study on the Japanese version of the Clinician's Interview-Based Impression of Change. In: *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 21/2:97-103
31. Howard, Robert; McShane, Rupert; Lindsay, James; Ritchie, Craig; Baldwin, Ashley; Barber, Robert; Burns, Alistair; Dening, Tom; Findlay, David; Holmes, Clive; Hughes, Alan; Jacoby, Robin; Jones, Rob; Jones, Roy; McKeith, Ian; Macharouthu, Ajay; O'Brien, John; Passmore, Peter; Sheehan, Bart; Juszcak, Edmund; Katona, Cornelius; Banerjee, Sube; Onions, Caroline; Griffin, Mary; Adams, Jessica; Gray, Richard; Johnson, Tony; Bentham, Peter; Phillips, Patrick (2012): Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. In: *The New England Journal of Medicine* 366/10:893-903
32. Ihl, Ralf (2013): Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: Review of recently completed randomised, controlled trials. In: *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 17/Suppl 1:8-14
33. Ihl, Ralf; Bachinskaya, Natalia; Korczyn, Amos D.; Vakhapova, Veronika; Tribanek, Michael; Hoerr, Robert; Napryeyenko, Oleksandr (2011): Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: A randomized controlled trial. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26/11:1186-1194
34. Ihl, Ralf; Frolich, Lutz; Winblad, Bengt; Schneider, Lon; Burns, Alistar; Moller, Hans-Jürgen; WFSBP Task Force (2011): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. In: *World Journal of Biological Psychiatry* 12/1: 2-32
35. IQWiG (2008): Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Bd. Nr. 39. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
36. IQWiG (2009): Memantin bei Alzheimer Demenz. Bd. Nr. 59. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)
37. Jeon, Yun-Hee; Sansoni, Jan; Low, L. F.; Chenoweth, L.; Zapart, S.; Sansoni, E.; Marosszeky, N. (2011): Recommended measures for the assessment of behavioral disturbances associated with dementia. In: *American Journal of Geriatric Psychiatry* 19/5:403-415
38. Kales, Helen C.; Gitlin, Laura N.; Lyketsos, Constantine G. (2015): Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. In: *BMJ : British Medical Journal* 350:h369
39. Kasper, S.; Rainer, M.; Bacher, R.; Croy, A.; Fasching, P.; Fruhwürth, G.; Grunze, H.; Jagsch, C.; Jelem, H.; Kapfhammer, H-P.; Köller, M.; Lehofer, M.; Praschak-Rieder, N.; Psota, G.; Sachs, G-M.; Stastka, K.; Windhager, E.; Winkler, A.; Winkler, D.; Wuschitz, A.; Zauner, K.

- (2015): Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2015. In: *CliniCum neuropsych Sonderausgabe* 1–24
40. Köpke, S.; Möhler, R.; Abraham, J. ; Henkel, A.; Kupfer, R. ; Meyer, G. (2015): Leitlinie FEM – Evidenzbasierte Praxisleitlinie Vermeidung von freiheitsentziehenden Maßnahmen in der beruflichen Altenpflege. Universität zu Lübeck & Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg
  41. Kühner, C.; Bürger, C.; Keller, F.; Hautzinger, M. (2006): Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). In: *Nervenarzt* 2007 2007/6
  42. Lam, Raymond; Michalak, Erin; Swinson, Richard (2004): *Assessment Scales in Depression, Mania and Anxiety. Assessment Scales in Psychiatry Series*, London and New York: Taylor & Francis
  43. Leong, Christine (2014): Antidepressants for depression in patients with dementia: a review of the literature. In: *Consultant Pharmacist* 29/4:254–263
  44. Levy, Karen; Lanctot, Krista L.; Farber, Shale B.; Li, Abby; Herrmann, Nathan (2012): Does pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease relieve caregiver burden? In: *Drugs & Aging* 29/3:167–179
  45. Longmire, Crystal V.; Drye, Lea T.; Frangakis, Constantine E.; Martin, Barbara K.; Meinert, Curtis L.; Mintzer, Jacobo E.; Munro, Cynthia A.; Porsteinsson, Anton P.; Rabins, Peter V.; Rosenberg, Paul B.; Schneider, Lon S.; Weintraub, Daniel; Lyketsos, Constantine G. (2014): Is sertraline treatment or depression remission in depressed Alzheimer patients associated with improved caregiver well being? *Depression in Alzheimer's disease study 2*. In: *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22/1:14–24
  46. Maher-Edwards, Gareth; Dixon, Ruth; Hunter, Jackie; Gold, Michael; Hopton, Gillian; Jacobs, Gemma; Hunter, Jo; Williams, Pauline (2011): SB-742457 and donepezil in Alzheimer's disease: A randomized, placebo-controlled study. In: *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26/5:536–544
  47. Matsunaga, Shinji; Kishi, Taro; Iwata, Nakao (2015): Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 1–11
  48. McCleery, Jenny; Cohen, A. Daniel; Sharpley, Ann L. (2014): Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3CD009178
  49. Modrego, P. J. (2010): Depression in Alzheimer's disease. Pathophysiology, diagnosis, and treatment. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 21/4:1077–1087
  50. Mohamed, S.; Rosenheck, R.; Lyketsos, C. G.; Kaczynski, R.; Sultzer, D. L.; Schneider, L. S. (2012): Effect of second-generation antipsychotics on caregiver burden in Alzheimer's disease. In: *Journal of Clinical Psychiatry* 73/1:121–128

51. Mokhber, N.; Abdollahian, E.; Soltanifar, A.; Samadi, R.; Saghebi, A.; Haghighi, M. B.; et al. (2014): Comparison of sertraline, venlafaxine and desipramine effects on depression, cognition and the daily living activities in Alzheimer patients. In: *Pharmacopsychiatry* 47/4-5:131-140
52. Mowla, A.; Pani, A. (2010): Comparison of topiramate and risperidone for the treatment of behavioral disturbances of patients with Alzheimer disease: a double-blind, randomized clinical trial. In: *Journal of Clinical Psychopharmacology* 30/1:40-43
53. Muayqil, Taim; Camicioli, Richard (2012): Systematic Review and Meta-Analysis of Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine in Alzheimer's Disease and Other Dementias. In: *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2/1: 546-572
54. npITEST (2016): What is the Neuropsychiatric Inventory? [Online]. Jeffrey Cummings. <http://npitest.net/npi/about-npi.html> [Zugriff am 20.01.2016].
55. O'Rourke, N.; Tuokko, H. A. (2003): Psychometric properties of an abridged version of The Zarit Burden Interview within a representative Canadian caregiver sample. In: *Gerontologist* 43/1:121-127
56. Österreichische Bundesregierung (2013): Arbeitsprogramm der österreichischen Bundesregierung 2008-2013 – Erfolgreich. Österreich. Bundeskanzleramt, Wien,
57. Österreichischer Apotheker-Verlag (2015): Austria Codex. Spezialitäten Informationssystem (SIS), Informationen über alle in Österreich zugelassenen Arzneyspezialitäten.
58. Overall, J.E; Gorham, D.R. (1962): The Brief Psychiatric Rating Scale. In: *Psychological Reports*
59. Porsteinsson, A. P.; Drye, L. T.; Pollock, B. G.; Devanand, D. P.; Frangakis, C.; Ismail, Z.; Marano, C.; Meinert, C. L.; Mintzer, J. E.; Munro, C. A.; Pelton, G.; Rabins, P. V.; Rosenberg, P. B.; Schneider, L. S.; Shade, D. M.; Weintraub, D.; Yesavage, J.; Lyketsos, C. G.; Cit, A. D. Research Group (2014): Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. In: *JAMA* 311/7:682-691
60. Radzey, Beate; Kuhn, Christina; Rauh, Janthe; Heeg, Sibylle (2001): Qualitätsbeurteilung der institutionellen Versorgung und Betreuung dementiell Erkrankter. In: *Schriftenreihe des Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend*
61. Rafii, M. S.; Walsh, S.; Little, J. T.; Behan, K.; Reynolds, B.; Ward, C.; Jin, S.; Thomas, R.; Aisen, P. S. (2011): A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. In: *Neurology* 76/16:1389-1394
62. Rea, Raffaele; Carotenuto, Anna; Fasanaro, Angiola M.; Traini, Enea; Amenta, Francesco (2014): Apathy in Alzheimer's disease: any effective treatment? In: *The Scientific World Journal* 2014421385

63. Robert, P.; Ferris, S.; Gauthier, S.; Ihl, R.; Winblad, B.; Tennigkeit, F. (2010): Review of Alzheimer's disease scales: is there a need for a new multi-domain scale for therapy evaluation in medical practice? In: *Alzheimer's Research & Therapy* 2010/4/24:
64. Rosenberg, P. B.; Drye, L. T.; Martin, B. K.; Frangakis, C.; Mintzer, J. E.; Weintraub, D.; Porsteinsson, A. P.; Schneider, L. S.; Rabins, P. V.; Munro, C. A.; Meinert, C. L.; Lyketsos, C. G.; Group, Diads- Research (2010): Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. In: *American Journal of Geriatric Psychiatry* 18/2:136-145
65. Savaskan, E.; Bopp-Kistler, I.; Buerge, M.; Fischlin, R.; Georgescu, D.; Giardini, U.; Hatzinger, M.; Hemmeter, U.; Justiniano, I.; Kressig, R.W.; Monsch, A.; Mosimann, U. P.; Mueri, R.; Munk, A.; Jopp, J.; Schmid, R.; Wollmer, M. A. (2014): Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Behavioralen und Psychologischen Symptome der Demenz (BPSD). In: *Praxis -Schweizer Rundschau für Medizin* 2 1-24
66. Schmidt, R.; Marksteiner, M.; Dal-Bianco, P.; Ransmayr, G.; Bancher, C.; Benke, T.; Wancata, J.; Fischer, P.; Leblhuber, C. F.; Psota, G.; Ackerl, M.; Alf, C.; Berek, K.; Croy, A.; Delazer, M.; Fasching, P.; Fruhwald, T.; Fruhwurth, G.; Fuchs-Nieder, B.; Gatterer, G.; Grossmann, J.; Hinterhuber, H.; Iglseder, B.; Imarhiagbe, D.; Jagsch, C.; Jellinger, K.; Kalousek, M.; Kapeller, P.; Ladurner, G.; Lampl, C.; Lechner, A.; Lingg, A.; Nakajima, T.; Rainer, M.; Reisecker, F.; Spatt, J.; Walch, T.; Uranus, M.; Walter, A. (2010): [Consensus statement "Dementia 2010" of the Austrian Alzheimer Society]. In: *Neuropsychiatrie* 24/2:67-87
67. Schmidt, S.; Döbele, M. (2010): Demenzbegleiter. Leitfaden für zusätzliche Betreuungskräfte in der Pflege, Kapitel 1, Demenz. Springer-Verlag
68. Schneider, L. S.; Tariot, P. N.; Dagerman, K. S.; Davis, S. M.; Hsiao, J. K.; Ismail, M. S.; Lebowitz, B. D.; Lyketsos, C. G.; Ryan, J. M.; Stroup, T. S.; Sultzer, D. L.; Weintraub, D.; Lieberman, J. A. (2006): Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. In: *New England Journal of Medicine* 355/15:1525-1538
69. Segal, D. L.; Coolidge, F. L.; Cahill, B. S.; O'Riley, A. A. (2008): Psychometric properties of the Beck Depression Inventory II (BDI-II) among community-dwelling older adults. In: *Behavior Modification* 32/1:3-20
70. Seng, B. K.; Luo, N.; Ng, W. Y.; Lim, J.; Chionh, H. L.; Goh, J.; Yap, P. (2010): Validity and reliability of the Zarit Burden Interview in assessing caregiving burden. In: *Ann Acad Med Singapore* 39/10:758-763
71. Sepehry, A. A.; Lee, P. E.; Hsiung, G. Y.; Beattie, B. L.; Jacova, C. (2012): Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcomes. In: *Drugs & Aging* 29/10:793-806
72. Sheehan, Bart (2012): Assessment scales in dementia. In: *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 5/6: 349-358
73. Smarr, K. L.; Keefer, A. L. (2011): Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and

- Patient Health Questionnaire–9 (PHQ–9). In: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 Suppl 11S454–466
74. Song, H. R.; Woo, Y. S.; Wang, H. R.; Jun, T. Y.; Bahk, W. M. (2013): Effect of the timing of acetylcholinesterase inhibitor ingestion on sleep. In: *International Clinical Psychopharmacology* 28/6:346–348
  75. Suzuki, Hidenobu; Gen, Keishi (2015): Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: A preliminary open-label trial. In: *Psychogeriatrics* 15/1:32–37
  76. Tan, C. C.; Yu, J. T.; Wang, H. F.; Tan, M. S.; Meng, X. F.; Wang, C.; Jiang, T.; Zhu, X. C.; Tan, L. (2014): Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 41/2:615–631
  77. Tan, Meng-Shan; Yu, Jin-Tai; Tan, Chen-Chen; Wang, Hui-Fu; Meng, Xiang-Fei; Wang, Chong; Jiang, Teng; Zhu, Xi-Chen; Tan, Lan (2015): Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 43/2:589–603
  78. Testsystem, Hogrefe (2016): BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale [Online]. Universität Freiburg. <https://www.unifr.ch/ztd/HTS/infctest/WEB-Informationssystem/de/4dek01/e3118742178a11d58b620001028b2ad7/hb.htm> [Zugriff am 22.01.2016].
  79. University of Iowa Burden Interview [Online]. University of Iowa Health Care. <https://www.healthcare.uiowa.edu/igec/tools/caregivers/burdenInterview.pdf> [Zugriff am 20.01.2016].
  80. Vigen, C. L.; Mack, W. J.; Keefe, R. S.; Sano, M.; Sultzer, D. L.; Stroup, T. S.; Dagerman, K. S.; Hsiao, J. K.; Lebowitz, B. D.; Lyketsos, C. G.; Tariot, P. N.; Zheng, L.; Schneider, L. S. (2011): Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. In: *American Journal of Psychiatry* 168/8:831–839
  81. Wang, Jun; Yu, Jin-Tai; Wang, Hui-Fu; Meng, Xiang-Fei; Wang, Chong; Tan, Chen-Chen; Tan, Lan (2015): Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 86/1:101–109
  82. Weintraub, D.; Rosenberg, P. B.; Drye, L. T.; Martin, B. K.; Frangakis, C.; Mintzer, J. E.; Porsteinsson, A. P.; Schneider, L. S.; Rabins, P. V.; Munro, C. A.; Meinert, C. L.; Lyketsos, C. G.; Group, Diads- Research (2010): Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. In: *American Journal of Geriatric Psychiatry* 18/4:332–340
  83. WHO (2012): Dementia. Fact sheet No. 362 [Online]. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/index.html> [Zugriff am 12.02.2014].



84. Wolf, Rainer (2006): Klassifikation der Demenzen. Eine Übersichtsarbeit über Einteilungssysteme, Abgrenzung und Formen der Demenz. In: *Neurologie* 2 41–47
85. Yang, Mengmeng; Xu, Dan Dan; Zhang, Yan; Liu, Xinyou; Hoeven, Robin; Cho, William Chi Shing (2014): A systematic review on natural medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's disease with meta-analyses of intervention effect of ginkgo. In: *American Journal of Chinese Medicine* 42/3:505–521
86. Yang, Zhendong; Zhou, Xiangyu; Zhang, Qi (2013): Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. In: *Journal of Alzheimer's Disease* 36/3:445–458

# 9 Anhang

## 9.1 Suchstrategien

Tabelle 9.1:

Suchstrategie zu „Alzheimer AND Antipsychotika/Antidepressiva/Benzodiazepine/Antiepileptika“ über Ovid (Medline, Cochrane Library, PsycINFO), 29. 5. 2015

1.	exp Alzheimer Disease/	107388
2.	"alzheimer*".ab,ti.	146836
3.	1 or 2	158665
4.	exp Antipsychotic Agents/	111973
5.	exp Risperidone/	9393
6.	exp antipsychotic agents/ or exp haloperidol/ or exp risperidone/	119377
7.	exp antipsychotic agents/ or exp acepromazine/ or exp azaperone/ or exp benperidol/ or exp butaclamol/ or exp chlorpromazine/ or exp chlorprothixene/ or exp clopenthixol/ or exp clozapine/ or exp droperidol/ or exp etazolate/ or exp flupenthixol/ or exp fluphenazine/ or exp fluspirilene/ or exp haloperidol/ or exp loxapine/ or exp mesoridazine/ or exp methiothepin/ or exp methotrimeprazine/ or exp molindone/ or exp ondansetron/ or exp penfluridol/ or exp perazine/ or exp perphenazine/ or exp pimozide/ or exp prochlorperazine/ or exp promazine/ or exp raclopride/ or exp remoxipride/ or exp reserpine/ or exp risperidone/ or exp ritanserin/ or exp spiperone/ or exp sulphiride/ or exp thioridazine/ or exp thiothixene/ or exp tiapride hydrochloride/ or exp trifluoperazine/ or exp trifluoperidol/ or exp triflupromazine/	126711
8.	exp Haloperidol/	20694
9.	"risperidon*".ab,ti.	14833
10.	"haloperidol*".ab,ti.	26994
11.	"pipamperon*".ab,ti.	158
12.	"olanzapin*".ab,ti.	13871
13.	"aripiprazol*".ab,ti.	4947
14.	"quetiapin*".ab,ti.	7047
15.	(antipsychotic adj3 drug*).ab,ti.	14262
16.	(antipsychotic adj3 agent*).ab,ti.	4777
17.	Antipsychotika.ab,ti.	1
18.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	151745
19.	3 and 18	1704
20.	limit 19 to yr="2010 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	400
21.	limit 20 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	356
22.	limit 20 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	356
23.	limit 20 to human [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	341
24.	21 or 22 or 23	356
25.	remove duplicates from 24	285
26.	exp Antidepressive Agents/	133365
27.	exp antidepressive agents/ or exp benactyzine/ or exp clorgyline/ or exp deanol/ or exp iproniazid/ or exp isocarboxazid/ or exp lithium carbonate/ or exp lithium compounds/ or exp moclobemide/ or exp nialamide/ or exp phenelzine/ or exp pizotyline/ or exp rolipram/ or exp sertraline/ or exp tranlylcypromine/ or exp antidepressive agents, second-generation/ or exp 5-hydroxytryptophan/ or exp amoxapine/ or exp bupropion/ or exp citalopram/ or exp fluoxetine/ or exp fluvoxamine/ or exp maprotiline/ or exp mianserin/ or exp paroxetine/ or exp quipazine/ or exp ritanserin/ or exp sulphiride/ or exp trazodone/ or exp tryptophan/ or exp viloxazine/ or exp antidepressive agents, tricyclic/ or exp amitriptyline/ or exp clomipramine/ or exp desipramine/ or exp dothiepin/ or exp doxepin/ or exp imipramine/ or exp iprindole/ or exp lofepramine/ or exp nortriptyline/ or exp opipramol/ or exp protriptyline/ or exp trimipramine/	171520
28.	exp Antidepressive Agents, Second-Generation/	63966
29.	exp Antidepressive Agents, Tricyclic/	32541
30.	exp Serotonin Uptake Inhibitors/	37020

31.	exp serotonin uptake inhibitors/ or exp amoxapine/ or exp citalopram/ or exp clomipramine/ or exp fenfluramine/ or exp fluoxetine/ or exp fluvoxamine/ or exp norfenfluramine/ or exp paroxetine/ or exp sertraline/ or exp trazodone/ or exp zimeldine/	46158
32.	(antidepress* adj3 agent*).ab,ti.	3191
33.	(antidepress* adj3 drug*).ab,ti.	13330
34.	serotonin uptake inhibitor*.ab,ti.	798
35.	selective serotonin reuptake inhibitor*.ab,ti.	15857
36.	"serotonin reuptake inhibitor*".ab,ti.	18947
37.	Antidepressiva.ab,ti.	11
38.	Serotonin Wiederaufnahmemhemmer.ab,ti.	0
39.	SSRI.ab,ti.	8718
40.	"Selektiv* Serotonin Wiederaufnahmemhemmer".ab,ti.	0
41.	Antidepressivum.ab,ti.	2
42.	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	191909
43.	exp Citalopram/	5791
44.	"Citalopram*".ab,ti.	7245
45.	exp Imipramine/	12630
46.	"Imipramin*".ab,ti.	14475
47.	exp Clomipramine/	4211
48.	"Clomipramin*".ab,ti.	5218
49.	exp Sertraline/	4261
50.	"Sertralin*".ab,ti.	7079
51.	exp Fluoxetine/	12406
52.	"Fluoxetin*".ab,ti.	17887
53.	exp Mianserin/	3013
54.	"Mianserin*".ab,ti.	3037
55.	exp Paroxetine/	5910
56.	"Paroxetin*".ab,ti.	9366
57.	exp Amitriptyline/	8369
58.	"Amitriptylin*".ab,ti.	9851
59.	exp Moclobemide/	987
60.	"Moclobemid*".ab,ti.	1711
61.	"Mirtazapin*".ab,ti.	2960
62.	exp Trazodone/	1677
63.	"Trazodon*".ab,ti.	2619
64.	exp Trimipramine/	379
65.	"Trimipramin*".ab,ti.	647
66.	exp Doxepin/	971
67.	"Doxepin*".ab,ti.	1855
68.	"Venlafaxin*".ab,ti.	6024
69.	"Milnacipran*".ab,ti.	1003
70.	"Duloxetin*".ab,ti.	3011
71.	"Escitalopram*".ab,ti.	3283
72.	"Tianeptin*".ab,ti.	796
73.	"Reboxetin*".ab,ti.	1462
74.	exp Bupropion/	3819
75.	"Bupropion*".ab,ti.	5930
76.	43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 or 73 or 74 or 75	89575
77.	42 or 76	210708
78.	3 and 77	1564
79.	remove duplicates from 78	1224
80.	limit 79 to yr="2010 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	389
81.	limit 80 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	313
82.	exp Benzodiazepines/	76478
83.	"Benzodiazepin*".ab,ti.	42367

84.	exp Oxazepam/	1545
85.	"Oxazepam*".ab,ti.	1858
86.	exp Lorazepam/	3929
87.	"Lorazepam*".ab,ti.	5768
88.	exp Alprazolam/	2770
89.	"Alprazolam*".ab,ti.	3918
90.	"Zolpidem*".ab,ti.	2932
91.	"Zopiclon*".ab,ti.	1312
92.	"zaleplon*".ab,ti.	453
93.	exp Temazepam/	843
94.	"Temazepam*".ab,ti.	1331
95.	82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94	98572
96.	3 and 95	696
97.	remove duplicates from 96	572
98.	limit 97 to yr="2010 –Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	115
99.	limit 98 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	88
100.	exp Carbamazepine/	11802
101.	"Carbamazepin*".ab,ti.	16533
102.	"Gabapentin*".ab,ti.	6541
103.	"Lamotrigin*".ab,ti.	6325
104.	exp anticonvulsants/ or exp acetazolamide/ or exp bromides/ or exp carbamazepine/ or exp chlormethiazole/ or exp clonazepam/ or exp clorazepate dipotassium/ or exp diazepam/ or exp dimethadione/ or exp estazolam/ or exp ethosuximide/ or exp flunarizine/ or exp lorazepam/ or exp magnesium sulfate/ or exp medazepam/ or exp mephentoin/ or exp mephobarbital/ or exp meprobamate/ or exp nitrazepam/ or exp paraldehyde/ or exp phenobarbital/ or exp phenytoin/ or exp primidone/ or exp riluzole/ or exp thiopental/ or exp tiletamine/ or exp trimethadione/ or exp valproic acid/ or exp vigabatrin/	144954
105.	anticonvulsive agent*.ab,ti.	83
106.	anticonvulsive drug*.ab,ti.	319
107.	antiepileptics.ab,ti.	1543
108.	antiepileptic drug*.ab,ti.	17790
109.	antiepileptic agent*.ab,ti.	804
110.	Antiepileptika.ab,ti.	0
111.	100 or 101 or 102 or 103 or 104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110	160579
112.	3 and 111	531
113.	remove duplicates from 112	417
114.	limit 113 to yr="2010 –Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	125
115.	limit 114 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	94
116.	limit 114 to human [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	84
117.	limit 114 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	94
118.	115 or 116 or 117	94
119.	25 or 81 or 99 or 118	710
120.	limit 119 to (meta analysis or "review" or "scientific integrity review" or systematic reviews)	227
121.	limit 119 to (clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or controlled clinical trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	133

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.2:

Suchstrategie zu „Alzheimer AND Antidementiva“ über Ovid (Medline, Cochrane Library, PsycINFO), 28. 5. 2015

1.	exp Alzheimer Disease/	107388
2.	"alzheimer*".ab,ti.	146836
3.	1 or 2	158665
4.	exp Cholinesterase Inhibitors/	46226
5.	cholinesterase inhibitor*.ab,ti.	6018
6.	anti?cholinesterase agent*.ab,ti.	426
7.	anti?cholinesterase drug*.ab,ti.	330
8.	"Donepezil*".ab,ti.	4412
9.	"Rivastigmin*".ab,ti.	2181
10.	exp Galantamine/	1690
11.	„Galantamin*".ab,ti.	1929
12.	exp Memantine/	1909
13.	"Memantin*".ab,ti.	3921
14.	exp Ginkgo biloba/	2552
15.	ginkgo biloba.ab,ti.	3562
16.	Cholinesterasehemmer.ab,ti.	0
17.	Acetylcholinesterase?Hemmer.ab,ti.	0
18.	acetyl?cholinesterase inhibitor*.ab,ti.	3826
19.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	59236
20.	3 and 19	10670
21.	limit 20 to yr="2010 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	3297
22.	limit 21 to human [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2362
23.	limit 21 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2362
24.	limit 21 to humans [Limit not valid in PsycINFO,CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained]	2362
25.	22 or 23 or 24	2362
26.	limit 25 to (meta analysis or "review" or "scientific integrity review" or systematic reviews)	476
27.	limit 25 to (clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or controlled clinical trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial)	448
28.	26 or 27	924
29.	remove duplicates from 28	847

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.2 Nicht beschaffbare Volltexte

Tabelle 9.3:  
Nicht beschaffbare Volltexte

Referenz	Einschlusskriterium laut Erstselektion
Anon (2010): [Public title] Bupropion for the treatment of apathy in Alzheimer's dementia; [Scientific title] A 12-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of bupropion for the treatment of apathy in Alzheimer's dementia (Apa-AD). In: ClinicalTrialsgov [http://clinicaltrials.gov]	E1
Anonymous (2014): Prescribing drugs for Alzheimer's disease in primary care: managing cognitive symptoms. In: Drug & Therapeutics Bulletin 52/6-69-72	E1
Galasko, D.; Bell, J.; Mancuso, J. Y.; Kupiec, J. W.; Sabbagh, M. N.; van Dyck, C.; et al. (2014): Clinical trial of an inhibitor of RAGE-Abeta interactions in Alzheimer disease. In: Neurology 82/42-1536-1542	E1
Birks, Jacqueline S.; Grimley Evans, John (2015): Rivastigmine for Alzheimer's disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews /4	E2
Bond, M.; Rogers, G.; Peters, J.; Anderson, R.; Hoyle, M.; Miners, A.; Moxham, T.; Davis, S.; Thokala, P.; Wailoo, A.; Jeffreys, M.; Hyde, C. (2012): 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. In: Health Technology Assessment (Winchester, England) 16/21-1-470	E2
Burke, David BMed MRCPsych Franzcp; David, Burke BMed MRCPsych Franzcp (2014): Review: Several brief screening tests detect dementia in older adults; no trials assess effects on patient outcomes. In: ACP Journal Club 160(4)/JC12	E2
da Silva, Eduardo Marques; de Castro Oliveira Pereira Braga, Rafaela; Avelino-Silva, Thiago Junqueira; Gil Junior, Luiz Antonio (2011): Antipsychotics in Alzheimer's disease: A critical analysis. In: Dementia & Neuropsychologia 5/1-38-43	E2
Declercq, T.; Petrovic, M.; Azermai, M.; Vander Stichele, R.; De Sutter, A. I.; van Driel, M. L.; Christiaens, T. (2013): Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. In: Cochrane Database of Systematic Reviews 3-CD007726	E2
Kano, Osamu; Ito, Hirono; Takazawa, Takanori; Kawase, Yuji; Murata, Kiyoko; Iwamoto, Kosonuke; Nagaoka, Tetsuro; Hirayama, Takehisa; Miura, Ken; Nagata, Riya; Kiyozuka, Tetsuhito; Aoyagi, Jo; Sato, Ryuta; Eguchi, Teruo; Ikeda, Ken; Iwasaki, Yasuo (2013): Clinically meaningful treatment responses after switching to galantamine and with addition of memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil. In: Neuropsychiatric Disease and Treatment Vol 9 Feb 2013, ArtID 259-265 9-259-265	E2
Miranda, Diane da Costa; Brucki, Sonia Maria Dozzi (2014): Epilepsy in patients with Alzheimer's disease. In: Dementia & Neuropsychologia 8/1-66-71	E2
Nelson, J. C.; Devanand, D. P. (2011): A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. In: Journal of the American Geriatrics Society 59/4-577-585	E2
Salawu, F. K.; Umar, J. T.; Olokoba, A. B. (2011): Alzheimer's disease: a review of recent developments. In: Annals of African Medicine 10/2-73-79	E2
Bachinskaya, Natalia; Hoerr, Robert; Ihl, Ralf (2011): Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: The effects of Ginkgobiloba extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial. In: Neuropsychiatric Disease and Treatment Vol 7(1), Apr 2011, ArtID 209-215 7/1	E3
Banerjee, S.; Hellier, J.; Romeo, R.; Dewey, M.; Knapp, M.; Ballard, C.; Baldwin, R.; Bentham, P.; Fox, C.; Holmes, C.; Katona, C.; Lawton, C.; Lindesay, J.; Livingston, G.; McCrae, N.; Moniz-Cook, E.; Murray, J.; Nurock, S.; Orrell, M.; O'Brien, J.; Poppe, M.; Thomas, A.; Walwyn, R.; Wilson, K.; Burns, A. (2013): Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial--a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the	E3

Referenz	Einschlusskriterium laut Erstselektion
clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. In: Health Technology Assessment (Winchester, England) 17/7-1-166	
Bergh, S.; Selbaek, G.; Engedal, K. (2012): Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. In: BMJ 344	E3
Na, H. R.; Choi, S.; Yoon, S. J.; Park, K. W.; Kim, B. C.; Lee, J.; Ku, B.; Moon, S.; Kwon, J. C.; Kim, J. E.; Kim, S. G.; Park, K. H.; Park, J. M. Effect of combination therapy with memantine and rivastigmine transdermal patch on bpsd in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: A 24-week prospective multicenter, randomized, open-label clinical trial. In: Alzheimer's & Dementia 8/4 SUPPL. 1-P584	E3
Nct (2010): Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (CitAD). In: ClinicalTrialsgov [http://clinicaltrials.gov]	E3
Nct (2010): [Public title] Citalopram for the treatment of agitation in Alzheimer's disease CitAD; [Scientific title] A multi-center randomized placebo-controlled clinical trial study of citalopram for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. In: ClinicalTrialsgov [http://clinicaltrials.gov]	E3
Nct (2013): A 12-week randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial with and open-label, 12-week extension, multicenter to evaluation of the efficacy of escitalopram for the treatment of depression in Alzheimer's disease. In: ClinicalTrialsgov [http://clinicaltrials.gov]	E3
Nct (2013): Mirtazapine for the treatment of sleep disorders in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: ClinicalTrialsgov [http://clinicaltrials.gov]	E3
Shin, C. S. (2013): A randomized placebo-controlled trial of quetiapine for the treatment of behavioral and psychological symptom of dementia in Alzheimer's disease patients. In: Journal of the Neurological Sciences Conference: 21st World Congress of Neurology Vienna Austria. Conference Start: 20130921 Conference End: 20130926. Conference Publication: /var.pagings-e294-e295	E3

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.3 Identifizierte systematische Übersichtsarbeiten

Tabelle 9.4:

Übersicht über die in der Volltextselektion als potenziell relevant verbliebenen systematischen Übersichtsarbeiten: eingeschlossene relevante\* Primärstudien mit Publikationsdatum ab 2010, Intervention

Wirkstoffgruppen:	Antidementiva							Medikamentöse Therapie allgemein				Antidepressiva, Antipsychotika					
Übersichtsarbeit (inkludierte Wirkstoffe; Population)	Matsunaga et al. 2015 <sup>47</sup> (Kombinationstherapie ChEI und Memantin; AD)	Tan et al. 2014 <sup>76</sup> (ChEI, Memantin; AD)	Yang et al. 2013 <sup>86</sup> (Memantin; AD)	Muayqil et al. 2012 <sup>33</sup> (Kombinationstherapie ChEI und Memantin; AD und andere Demenzen)	Farrimond et al. 2012 <sup>18</sup> (Kombinationstherapie ChEI und Memantin; AD)	Tan et al. 2015 <sup>77</sup> (Ginkgo; AD und kognitive Beeinträchtigung)	Yang et al. 2014 <sup>85</sup> („natural medicines“ inkl. Ginkgo; AD**)	Ihl 2013 <sup>32</sup> (Ginkgo; AD oder vaskuläre Demenz plus neuropsychiatrische Symptome)	Wang et al. 2015 <sup>81</sup> (ChEI, Memantin, atyp. AP, ADe, Mood Stabilizer; AD plus neuropsychiatrische Symptome)	McCleery et al. 2014 <sup>48</sup> (Melatonin, Trazodon, Ramelteon; AD und Schlafstörungen)	Rea et al. 2014 <sup>63</sup> (ChEI, Methylphenidat, Modafinil, Ginkgo, Citalopram; AD plus Apathie)	Levy et al. 2012 <sup>44</sup> (ChEI, Memantin, AP, Topiramid, diverse andere Wirkstoffe; AD plus neuropsychiatrische Symptome, Fokus „Caregiver Burden“)	Leong 2014 <sup>43</sup> (ADe; Demenz plus Depression)	Sepehry et al. 2012 <sup>71</sup> (SSRI; AD plus Depression)	Henry et al. 2011 <sup>26</sup> (ADe, Demenz, psychische und Verhaltenssymptome)	Gentile 2010 <sup>23</sup> (atyp. AP; Demenz plus neuropsychiatrische Symptome)	Modrego 2010 <sup>49</sup> (ADe; AD plus Depression)
Inkludierte Studien* ab 2010 ohne Subanalysen																	
Banerjee et al. 2011 <sup>1</sup>													X	X			
Camargos et al. 2014 <sup>5</sup>									X								
Choi et al. 2011 <sup>7</sup>	X			X													
Farlow et al. 2013 <sup>17</sup>																	
Fox et al. 2012 <sup>19</sup>			X						X								
Grossberg et al. 2013 <sup>25</sup>	X																
Hermann et al. 2013 <sup>27</sup>		X	X		X				X								
Herrschaft et al. 2012 <sup>28</sup>						X		X									
Howard et al. 2012 <sup>31</sup>	X			X	(X)												
Ihl et al. 2011 <sup>33</sup>						X		X									
Maher-Edwards et al.		X															



Wirkstoffgruppen:	Antidementiva							Medikamentöse Therapie allgemein					Antidepressiva, Antipsychotika					
<b>Übersichtsarbeit</b> (inkludierte Wirkstoffe; Population)  <b>Inkludierte Studien* ab 2010</b>  ohne Subanalysen	<b>Matsunaga et al. 2015</b> <sup>47</sup> (Kombinationstherapie ChEI und Memantin; AD)	<b>Tan et al. 2014</b> <sup>76</sup> (ChEI, Memantin; AD)	<b>Yang et al. 2013</b> <sup>86</sup> (Memantin; AD)	<b>Muayqil et al. 2012</b> <sup>53</sup> (Kombinationstherapie ChEI und Memantin; AD und andere Demenzen)	<b>Farrimond et al. 2012</b> <sup>18</sup> (Kombinationstherapie ChEI und Memantin; AD)	<b>Tan et al. 2015</b> <sup>77</sup> (Ginkgo; AD und kognitive Beeinträchtigung)	<b>Yang et al. 2014</b> <sup>85</sup> („natural medicines“ inkl. Ginkgo; AD**)	<b>Ihl 2013</b> <sup>32</sup> (Ginkgo; AD oder vaskuläre Demenz plus neuropsychiatrische Symptome)	<b>Wang et al. 2015</b> <sup>81</sup> (ChEI, Memantin, atyp. AP, ADe, Mood Stabilizer; AD plus neuropsychiatrische Symptome)	<b>McCleery et al. 2014</b> <sup>48</sup> (Melatonin, Trazodon, Ramelteon; AD und Schlafstörungen)	<b>Rea et al. 2014</b> <sup>62</sup> (ChEI, Methylphenidat, Modafinil, Ginkgo, Citalopram; AD plus Apathie)	<b>Levy et al. 2012</b> <sup>44</sup> (ChEI, Memantin, AP, Topiramaten, diverse andere Wirkstoffe; AD plus neuropsychiatrische Symptome, Fokus „Caregiver Burden“)	<b>Leong 2014</b> <sup>43</sup> (ADe; Demenz plus Depression)	<b>Sepehry et al. 2012</b> <sup>71</sup> (SSRI; AD plus Depression)	<b>Henry et al. 2011</b> <sup>26</sup> (ADe, Demenz, psychische und Verhaltenssymptome)	<b>Gentile 2010</b> <sup>23</sup> (atyp. AP; Demenz plus neuropsychiatrische Symptome)	<b>Modrego 2010</b> <sup>49</sup> (ADe; AD plus Depression)	
	2011 <sup>46</sup>																	
	Mowla et al. 2010 <sup>52</sup>											X				X		
	Rafii et al. 2011 <sup>61</sup>						X											
	Rosenberg et al. 2010 <sup>64</sup>												X	X				X
	Weintraub et al. 2010 <sup>82</sup>													X	X			

AP = Antipsychotika; AD = Alzheimer-Demenz; ADe = Antidepressiva; atyp. = atypische; ChEI = Cholinesterase-Hemmer; SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer  
 \* = RCT (Therapiestudien), bei denen zumindest ein Endpunkt, der sich auf psychische und Verhaltenssymptome bezieht, untersucht und eine AD-Population betrachtet wurde sowie ein Wirkstoff der in diesem Bericht eingeschlossenen Wirkstoffgruppen (alle 15 Primärstudien sind in den 28 für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien enthalten).  
 \*\* Betrachtet wurden Therapie und Prävention.

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.4 Tabellenvorlagen zur Datenextraktion und Beurteilung des Bias-Risikos

Tabelle 9.5:  
Vorlage Datenextraktion für Primärstudien

<b>Titel</b>	
<b>Journal</b>	
<b>Autor/Autoren</b>	
<b>Fragestellung</b>	
<b>Land</b>	
<b>Studiendesign</b>	
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Studiendauer: Follow-up:
<b>Studiengröße</b>	IG: n = KG: n =
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Einschlusskriterien: Ausschlusskriterien:
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>	
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: KG:
<b>Endpunkte</b>	
<b>Ergebnisse</b>	
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	
<b>Limitationen</b>	
<b>Sponsoren</b>	
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	
<b>Kommentare</b>	

IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; n = number/Anzahl

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.6:  
Kriterien zur Beurteilung der internen Validität (Bias-Risiko) von RCTs

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der untersuchten Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?			
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?			
<b>Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	<b>Gering</b>	<b>Mittel</b>	<b>Hoch</b>
			<b>Unklar*</b>
<b>Kommentare</b>			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

## 9.5 Tabellen zur Datenextraktion und Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien

Dieses Kapitel besteht aus je einer Datenextraktionstabelle sowie der Dokumentation der Beurteilung von interner und externer Validität pro eingeschlossene Studie. Zur Vereinfachung des Arbeitsprozesses wurden die extrahierten Daten auf Englisch übernommen.

Tabelle 9.7:  
Banerjee et al. 2011<sup>1</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial.			
<b>Journal</b>	Lancet			
<b>Autor/Autoren</b>	Banerjee et al.			
<b>Fragestellung</b>	To assess efficacy and safety of two of the most commonly prescribed drugs, sertraline and mirtazapine, compared with placebo, for depression in dementia.			
<b>Land</b>	United Kingdom			
<b>Studiendesign</b>	RCT			
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	trial duration: 13 weeks Follow-up: at weeks 13 and 39			
<b>Studiengröße</b>	IG 1 (sertraline): n = 107 IG 2 (mirtazapine): n = 108 CG: n = 111			
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» probable or possible Alzheimer's disease</li> <li>» depression (lasting ≥ 4 weeks)</li> <li>» Cornell scale for depression in dementia (CSDD) score of 8 or more</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» clinically critical (e. g. suicide risk)</li> <li>» contraindicated to study drug</li> <li>» on therapy with antidepressants</li> <li>» participating in another trial</li> <li>» no carer</li> </ul>			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Placebo (n = 111)	Sertraline (n = 107)	Mirtazapine (n = 108)
	Age, years (SD)	79 (8,8)	80 (8,4)	79 (8,4)
	Male, number (%)	40 (36)	34 (32)	31 (29)
	married	43 %	48 %	56 %
	Lives in care home	18 %	12 %	16 %
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG 1: sertraline (target dose 150 mg per day)</p> <p>IG 2: mirtazapine (45 mg/d), both groups with standard care</p> <p>CG: placebo, with standard care</p>			
<b>Endpunkte</b>	<p>Primary outcome: reduction in depression (CSDD score)</p> <p>Secondary outcomes (extract):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» disease-specific health related quality of life (DEMQOL)</li> <li>» NPI</li> <li>» adverse events</li> </ul>			

	<ul style="list-style-type: none"> <li>» carer mental health (general health questionnaire, GHQ-12)</li> <li>» carer quality of life (short-form, SF-12)</li> <li>» carer burden (Zarit)</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	<p>Decreases in depression scores at 13 weeks did not sig. differ between 111 controls and 107 participants allocated to receive sertraline (mean difference 1,17, 95 % CI -0,23 to 2,58; p = 0,10) or mirtazapine (0,01, -1,37 to 1,38; p = 0,99), or between participants in the mirtazapine and sertraline groups (1,16, -0,25 to 2,57; p = 0,11); these findings persisted to 39 weeks.</p> <p>Fewer controls had adverse reactions (29 of 111, 26 %) than did participants in the sertraline group (46 of 107, 43 %; p = 0,010) or mirtazapine group (44 of 108, 41 %; p = 0,031), and fewer serious adverse events, rated as severe (p = 0,003). Five patients in every group died by week 39.</p> <p>At 39 weeks follow-up no sig. differences have been found for neuropsychiatric symptoms (NPI), carer-rated participant scores for health-related quality of life (DEMQOL-proxy) in participants as well as for carers' quality of life scores (SF-12), mental health scores (GHQ-12) and carer burden.</p>
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	low
<b>Limitationen</b>	-
<b>Sponsoren</b>	Project was funded by the UK National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment (HTA) programme, Pfizer, and Merck.
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Most study authors (Banerjee, Dewey, Ballard, Baldwin, Bentham, Fox, Holmes, Katona, Knapp, Lawton, Lindsay, Livingston, Moniz-Cook, Murray, Orrell, O'Brien, Thomas, Wilson, Burns) have received consultancy fees, speakers' fees, research funding, or educational support to attend conferences from pharmaceutical companies involved in the manufacture of antidepressants and anti-dementia drugs. Hellier, Romeo, McCrae, Nurrock, Poppe, and Walwyn declare no conflicts of interest.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Because of the absence of benefit compared with placebo and increased risk of adverse events, the present practice of use of these antidepressants, with usual care, for first line treatment of depression in Alzheimer's disease should be reconsidered.
<b>Kommentare</b>	
<p>AD = Alzheimer Demenz; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale; CG = Control group; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = confidence interval; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; d = day; DEMQOL = Disease-specific health related quality of life; GHQ = general health questionnaire; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation sig. = significant/ly</p>	

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.8:  
Banerjee et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x			
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
	x			
<b>Kommentare</b>				

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.9:

Banerjee et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.10:

Barak et al. 2011<sup>2</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study
<b>Journal</b>	International Psychogeriatrics
<b>Autor/Autoren</b>	Barak et al.
<b>Fragestellung</b>	Comparison of escitalopram and risperidone for psychotic symptoms and agitation associated in patients with Alzheimer's disease
<b>Land</b>	Israel
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: April 2008 - April 2010 Follow-up: 6 Weeks
<b>Studiengröße</b>	IG (escitalopram): n = 20 CG (risperidone): n = 20
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>» fulfill criteria for dementia of the Alzheimer's type (according to DSM-IV)</li> <li>» Mini-Mental State Examination (MMSE) score between 5 and 24</li> <li>» Had to be admitted to the study psychiatric center (psychogeriatric ward) because of signs and symptoms of psychosis, aggression or agitation that were severe enough to warrant hospitalization.</li> <li>» Have suffered from delusions, hallucinations, aggression or agitation, which developed after the onset of dementia and which were severe enough to disrupt their</li> </ul>

	<p>functioning and, in the opinion of the study physicians, to justify treatment with antipsychotic drugs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Signs and symptoms of psychosis, aggression or agitation had to have occurred nearly daily during the week prior to enrollment</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» diagnosis of a primary psychotic disorder (e.g. schizophrenia) or delirium</li> <li>» psychosis, agitation or aggression that could be better accounted for by another medical condition</li> <li>» alcohol or substance abuse</li> <li>» previous treatment with the drugs under study, or contraindications to the study drugs</li> </ul>		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Escitalopram (n = 20)	Risperidone (n = 20)
	Age (years)	76,6 (9,2) 8	80,1 (6,2)
	Women % (n)	60 (12)	55 (11)
	MMSE score at baseline	15,6 (5,3)	13,4 (3,7)
	Disease duration (years)	2,3 (1,5)	1,6 (0,5)
	NPI total score at baseline	21,3 (11,8)	17,4 (4,5)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: escitalopram 5 mg once daily for the first week and then 10 mg once daily until study completion</p> <p>CG: risperidone 0,5 mg once daily for the first week and then 1 mg once daily until study completion</p>		
<b>Endpunkte</b>	NPI, adverse events (AE)		
<b>Ergebnisse</b>	<p>Mean NPI scores decreased sig. from baseline in both treatment groups over six weeks (escitalopram p = 0,02; risperidone p = 0,004). The treatment difference between groups in mean change from baseline was not sig. (p = 0,28).</p> <p>Completion rates differed for escitalopram (75 %) and risperidone (55%), mainly due to adverse events. There were no adverse events in the escitalopram group, while in the risperidone group two patients suffered severe extrapyramidal symptoms and four patients suffered acute physical illness necessitating transfer to general hospital.</p>		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Hoch		
<b>Limitationen</b>	<p>Limitations inherent in the small sample size, the recruitment of inpatients and the fact that this was a single-center study need be taken into account when generalizing these findings. The higher than expected withdrawal rate, and the higher SD in NPI scores, means that this study was not powered to detect a 5-point difference in NPI scores. Caution must also be used in generalizing these findings, as no placebo arm was employed.</p>		
<b>Sponsoren</b>	Study was supported by an unrestricted educational grant from H. Lundbeck		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Study authors declared no conflicts of interest.		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Escitalopram and risperidone did not differ in efficacy in reducing psychotic symptoms and agitation in patients with AD. Completion rates were higher for escitalopram-treated patients. Replication in larger trials with ambulatory patients is needed.		

**Kommentare**

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG



Tabelle 9.11:  
Barak et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			x	
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?		x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?		x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x (aber geforderte Studiengröße nicht erreicht)			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar
			x	
<b>Kommentare</b>				
Limitationen:				
» zu kleine Studiengruppen; Studiengröße nicht ausreichend, um einen klinisch relevanten Unterschied im primären Endpunkte (Neuropsychiatric Inventory) zu prüfen.				
» Single-Center Studie				
» hohe Drop-out-Rate				
» kein Placebo-Studienarm				

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.12:

Barak et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?		x	
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
			x
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			x
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?			x
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

**Kommentare:**

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ist niedrig, weil Single-Center-Studie und kein Placebo-Studienarm. Zudem hohes Bias-Risiko der Studienergebnisse (siehe Tabelle oben).

\* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.13:

Camargos et al. 2014<sup>5</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Trazodone Improves Sleep Parameters in Alzheimer Disease Patients: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study
<b>Journal</b>	American Journal of Geriatric Psychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Camargos, Einstein F.; Louzada, Luciana L.; Quintas, Juliana L.; Naves, Janeth O.; Louzada, Fernando M.; Nobrega, Otavio T.
<b>Fragestellung</b>	To test the efficacy and safety of trazodone to treat sleep disturbances in patients with Alzheimer disease
<b>Land</b>	Brasilia
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 3 weeks Follow-up: 2 weeks
<b>Studiengröße</b>	IG (Trazodone): n = 15 CG (placebo): n = 15

<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» age 60 years or older</li> <li>» caregiver or family member able to provide informed consent</li> <li>» ability to comply with the protocol</li> <li>» Mini-Mental State Examination (MMSE) score 24 or less</li> <li>» sleep disorders (assessed by a trained researcher)</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» sleep disorders associated with an acute illness, delirium, or psychiatric disease; clinically significant movement disorders;</li> <li>» severe agitation; unstable medical conditions</li> <li>» prior use of Trazodone for the treatment of sleep disorders</li> </ul>			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Trazodone: n = 15	Placebo: n = 15	p
	Age, years (SD)	81,5 (9,4)	80,5 (5,5)	n.s.
	gender, female	8 (54 %)	12 (80 %)	n.s.
	Cornell Depression Scale	9,3	9,2	n.s.
	Anticholinesterase therapy	40 %	66 %	n.s.
	Memantine therapy	20 %	26 %	n.s.
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: Trazodone 50 mg/d for 2 weeks CG: Placebo</p>			
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» total sleep duration</li> <li>» sleep quality (actigraphic measure)</li> <li>» adverse events</li> </ul>			
<b>Ergebnisse</b>	<p>Compared with placebo group, Trazodone users slept 42,5 more minutes per night and had their night-time percent sleep increased 8,5 points according to actigraphic data. No difference between groups in frequency or severity of adverse events.</p>			
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	high			
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Sehr kleine Studiengruppen (Interventionsgruppe n = 15, Kontrollgruppe n = 15) und damit wahrscheinlich zu geringe Teststärke für zuverlässige Beurteilung der beobachteten Effekte (von den Studienautoren wurde keine Teststärke-Analyse durchgeführt)</li> <li>» Sehr kurze Interventionsperiode (Trazodon 50 mg für 2 Wochen)</li> <li>» Unklare Zuverlässigkeit der Erhebung des Endpunkts Schlafqualität mittels Actigraphie</li> </ul>			
<b>Sponsoren</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – National Counsel of Technological and Scientific Development			
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Study authors declared no conflicts of interest			
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	This study provides preliminary evidence that community-dwelling Alzheimer disease patients with sleep disorders may benefit from treatment with trazodone 50 mg.			
<b>Kommentare</b>				

AD = Alzheimer Demenz; CG = Control group; d = day; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; n.s. = not significant; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.14:  
Camargos et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?		x	
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	X		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?		x	
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?		x	
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?		x	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
			x
<b>Kommentare</b>			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.15:

Camargos et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?		x	
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
			x
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			x
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

Die externe Validität sowie die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Österreich werden durch das hohe Bias-Risiko der Ergebnisse reduziert.

- » Sehr kleine Studiengruppen (Interventionsgruppe n = 15, Kontrollgruppe n = 15) und damit wahrscheinlich zu geringe Teststärke für zuverlässige Beurteilung der beobachteten Effekte (von den Studienautoren wurde keine Teststärke-Analyse durchgeführt)
- » Sehr kurze Interventionsperiode (Trazodon 50 mg für 2 Wochen)
- » Unklare Zuverlässigkeit der Erhebung des Endpunkts Schlafqualität mittels Actigraphie

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.16:

Choi et al. 2011<sup>7</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	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
<b>Journal</b>	Current Medical Research & Opinion
<b>Autor/Autoren</b>	Choi, Seong Hye; Park, Kyung Won; Na, Duk L.; Han, Hyun Jeong; Kim, Eun-Joo; Shim, Yong S.; Lee, Jae-Hong
<b>Fragestellung</b>	To compare the tolerability and efficacy of combination therapy of memantine plus rivastigmine patch with rivastigmine patch monotherapy in patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD).
<b>Land</b>	South Korea
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 24 weeks Follow-up: 16 weeks
<b>Studiengröße</b>	IG (Memantine plus rivastigmine patch): n = 88 CG (Rivastigmine patch monotherapy): n = 84

<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» probable AD</li> <li>» 50 to 90 years of age</li> <li>» were ambulatory</li> <li>» Korean Mini-Mental State Examination (K-MMSE) score between 10 and 20,</li> <li>» had brain magnetic resonance imaging or computed tomographic scan</li> <li>» showing no clinical evidence of other diseases</li> <li>» Had a reliable caregiver who met the patient at least once a week and was sufficiently familiar with the patient to provide the investigator with accurate information.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» primary neurodegenerative disorder or psychiatric disorder other than AD</li> <li>» clinically significant laboratory abnormalities</li> <li>» history of drug or alcohol addiction for the past 10 years</li> <li>» severe or unstable medical disease that may have prevented the patient from completing all study requirements</li> <li>» history of allergy to topical products containing any of the constitution of the patches</li> <li>» known hypersensitivity to cholinesterase inhibitors</li> <li>» involvement in other clinical trials or treated by any experimental drug within 4 weeks</li> </ul>			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Memantine plus Rivastigmine patch n = 88	Rivastigmine patch monotherapy n = 84	p-value
	age in years, mean (SD)	75,0 (7,3)	74,7 (7,7)	n.s.
	female, %	75,0 %	84,3 %	n.s.
	education in years, mean	5,3 (5,2)	4,6 (4,6)	n.s.
	MMSE, mean (SD)	16,8 (4,3)	16,4 (4,7)	n.s.
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: Memantine plus Rivastigmine (10 cm<sup>2</sup> patch) for 16 weeks  CG: Rivastigmine (10 cm<sup>2</sup> patch) for 16 weeks</p>			
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» tolerability to therapy (patch)</li> <li>» adverse effects</li> <li>» agitation (CMAI)</li> <li>» NPI</li> </ul>			
<b>Ergebnisse</b>	<p>No sig. difference in retention. Incidence of adverse events (AEs) were not different between patients with and without Memantine. The most frequent AEs were skin irritation in patients with and without Memantine (42,0 vs. 34,9 %, p = 0,71), but discontinuation due to skin irritation was rare (4,5 vs. 2,4 %, p = 0,74). The Korean Version of the Cohen Mansfield Agitation Inventory scores favoured Rivastigmine patch monotherapy at the end of treatment (p = 0,01). No sig. difference in changes in NPI-scores.</p>			
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	moderate			
<b>Limitationen</b>	Sample size for comparing tolerability may have been too small to detect a difference of efficacy between the two groups.			
<b>Sponsoren</b>	Study was supported by Novartis and Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry for Health & Welfare			
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Study authors declared no conflict of interest			
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	There were no sig. differences in tolerability and safety between the treatment groups. The combination therapy of Memantine plus Rivastigmine patch did not show an advantage over Rivastigmine patch monotherapy on efficacy analyses.			
<b>Kommentare</b>				

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; d = day; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.17:  
Choi et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?		x	
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
		x	
<b>Kommentare</b>			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.18:

Choi et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			x
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?			x
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit beurteilt werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.19:

Cumbo/Ligori 2014<sup>8</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Differential Effects of Current Specific Treatments on Behavioral and Psychological Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease: A 12-Month, Randomized, Open-Label Trial
<b>Journal</b>	Journal of Alzheimer's Disease
<b>Autor/Autoren</b>	Cumbo, Eduardo; Ligori, Leonarda Domenica
<b>Fragestellung</b>	To evaluate the effects of four drugs (memantine, donepezil, rivastigmine, galantamine) on behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in patients with Alzheimer's disease.
<b>Land</b>	Italy
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 12 months Follow-up: at 6, and 12 months
<b>Studiengröße</b>	IG1 (Memantine): n = 48 IG2 (Donepezil): n = 42 IG3 (Rivastigmine): n = 46 IG4 (Galantamine): n = 41
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » diagnosis of probable Alzheimer's Disease (AD)



	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Mini Mental State Examination (MMSE) score between 10 and 24</li> <li>» history of cognitive decline that had been gradual in onset and progressive over at least 12 months</li> <li>» educational level of &gt; 5 years</li> <li>» Caregiver who could assist the patient with medication, and provide information required for psychometric and behavioral assessments.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» neurodegenerative disorders other than AD</li> <li>» multi-infarct dementia or history of cerebrovascular disease; history of major psychiatric disorder</li> <li>» coexisting severe medical conditions or terminal diseases that would compromise the patient's ability to safely complete the trial</li> <li>» use of cholinesterase inhibitors within 30 days prior to study entry</li> <li>» concomitant treatment with cholinomimetic, tricyclic antidepressants or neuroleptics, as well as on any other psychotropic medication, at the time of first visit and during the study</li> <li>» evidence of brady-arrhythmia</li> <li>» history of alcohol abuse</li> <li>» refusal to give informed consent in writing</li> </ul>				
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Memantine n = 48	Donepezil n = 42	Rivastigmine n = 46	Galantamine n = 41
	Females %	56	55	52	54
	Mean age in years (SD)	78,5 (2,1)	78,4 (2,2)	78,2 (2,4)	78,3 (2,3)
	Mean duration of education in years	5,9	6,1	5,8	6,2
	Mean duration of disease in years	5,09	5,07	5,08	5,06
	MMSE score, mean	16,4	16,3	16,4	16,2
	NPI score, mean	33,2	34,5	34,6	35,2
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG1 (Memantine): 20 mg/d IG2 (Donepezil): 12 mg/d IG3 (Rivastigmine): 10 mg/d IG4 (Galantamine): 24 mg/d				
<b>Endpunkte</b>	NPI, Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAV-AD)				
<b>Ergebnisse</b>	NPI and BEHAVE-AD total scores improved from baseline to month 12 in all groups. Agitation/aggression was the NPI item with the highest improvements, while aggression and anxiety/phobias were the mostly improved BEHAVE-AD items. All treatments were well tolerated: Most of adverse events reported were transient and of mild-to-moderate intensity.				
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	high				
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» small study sample size</li> <li>» no placebo group</li> <li>» no blinding of study participants und researcher</li> <li>» no intention-to-treat-analysis</li> </ul>				
<b>Sponsoren</b>	Alzheimer and Dementia Unit of the Neurodegenerative disorder O.U. of the NHS District of Caltanissetta (Italy).				
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	-				
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	This study suggests that specific drugs for AD, especially memantine and rivastigmine. May be effective in the improvement of BPSD in patients with mild to moderate AD, without major side effects.				
<b>Kommentare</b>					

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia; BEHAV-AD = Behavioural Pathology in Alzheimer's disease; CG = Control group; d = day; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.20:  
Cumbo/Ligori 2014 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?		x	
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
			x
<b>Kommentare</b>			
» small study sample size			
» no placebo group			
* Unklar aufgrund fehlender Angaben			

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.21:

## Cumbo/Ligori 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.22:

Devanand et al. 2011<sup>11</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease.
<b>Journal</b>	International Journal of Geriatric Psychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Devanand, D. P.; Pelton, G. H.; Cunqueiro, K.; Sackeim, H. A.; Marder, K.
<b>Fragestellung</b>	To evaluate the risk of relapse following discontinuation of haloperidol in patients with Alzheimer's disease (AD) with psychosis or agitation that respond to haloperidol treatment.
<b>Land</b>	USA
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 44 weeks (20 weeks haloperidol treatment, 24 of discontinuation) Follow-up: at weeks 20 and 44
<b>Studiengröße</b>	IG (continuation of haloperidol): n = 10 CG (placebo, i. e. discontinuation of haloperidol): n = 10
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » age 50-95 years » clinical diagnoses of dementia by DSM-IV criteria » MMSE score 5-26 » current symptoms of psychosis or agitation (identified by the Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease) » Minimum Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) psychosis factor score $\geq 4$ (moderate severity) on hallucinatory behaviour or unusual thought content or a total score of

	<p>&gt; 6 on the sum score of these two items.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» acute unstable medical condition, delirium, alcohol or substance abuse or dependence during the prior year</li> <li>» clinical evidence of stroke</li> <li>» other dementias including vascular or Lewy body or frontotemporal dementia</li> <li>» multiple sclerosis</li> <li>» Parkinson's disease, Huntington's disease, tardive dyskinesia</li> <li>» diagnosis of a psychotic disorder antedating the onset of dementia</li> <li>» antipsychotic medication usage during the 4 weeks prior to study entry</li> <li>» contraindication to the use of haloperidol</li> </ul>	
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Participants of discontinuation study (n = 20) (no separate data published for discontinuation versus continuation group.)
	Age (years), mean (SD)	75,0 (8,0)
	Female	57 %
	Education (years), mean (SD)	10,9 (5,2)
	MMSE (baseline), score (SD)	12,3 (6,3)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: continuation of flexible doses of haloperidol (0,5–5 mg/d)</p> <p>CG: discontinuation of haloperidol</p>	
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</li> <li>» symptoms of psychosis or agitation (clinically assessed by a physician, scored on a 7–point scale)</li> <li>» Clinical Global Impression–Change (CGIC)</li> <li>» Somatic side effects (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)</li> <li>» Extrapyramidal signs (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)</li> <li>» Tardive dyskinesia (Rockland TD scale)</li> <li>» MMSE</li> <li>» modified Blessed Functional Activity Scale (BFAS)</li> </ul>	
<b>Ergebnisse</b>	<p>In haloperidol responders the sum score of target symptoms, and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) psychosis scores decreased under haloperidol treatment. Extrapyramidal signs increased. Four of 10 patients (40 %) on continuation haloperidol relapsed compared to eight of 10 patients on placebo (i. e. discontinuation haloperidol (80 %, p = 0,07). In survival analyses, time to relapse was shorter on placebo than haloperidol (p = 0,04).</p>	
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	high	
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Too small study sample size (10 intervention study participants, 10 controls)</li> <li>» High drop out rate</li> <li>» Heterogeneity of study population regarding baseline symptoms of psychosis or agitation</li> </ul>	
<b>Sponsoren</b>	Study supported by National Institutes of Health (NIH) grants R01MH55735 and R01AG17761. Study authors received additional grants for NIH, and pharmaceutical companies (Novartis, Eli Lilly, GSK, Sanofi-Aventis).	
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No conflicts of interest declared study authors.	
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Haloperidol open treatment was efficacious, and relapse was greater on placebo than with haloperidol continuation. In patients with AD who have psychosis or agitation and respond to antipsychotic medication, increased risk of relapse after discontinuation needs to be weighed against side effects associated with continuing the medication.	
<b>Kommentare</b>		

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; BFAS = Blessed Functional Activity Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CG = Control group; CGIC = Clinical Global Impression of Change; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant; TESS = Treatment Emergent Symptom Scale

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.23:  
Devanand et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
<b>SELEKTION</b>						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?					x	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)					x	
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?					x	
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?					x	
<b>ENDPUNKTE</b>						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?			x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
			x		Unklar*	

**Kommentare**

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.24:

Devanand et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x (aufgrund des hohen Bias-Risikos der Studie)	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.25:

Devanand et al. 2012<sup>10</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease.
<b>Journal</b>	NEJM
<b>Autor/Autoren</b>	Devanand, D. P.; Mintzer, J.; Schultz, S. K.; Andrews, H. F.; Sultzer, D. L.; de la Pena, D.; Gupta, S.; Colon, S.; Schimming, C.; Pelton, G. H.; Levin, B.
<b>Fragestellung</b>	To evaluate the risk of recurrence of symptoms after discontinuation of risperidone in patients with Alzheimer's disease (AD) with psychosis or agitation that respond to anti-psychotic medication.
<b>Land</b>	USA
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 48 (16 weeks risperidone therapy, followed by 32 weeks of discontinuation or continuation of risperidone therapy) Follow-up: at weeks 32 and 48
<b>Studiengröße</b>	In total 110 responders underwent randomization. Group 1: n = 32 Group 2: n = 38 Group 3: n = 40
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » Outpatient or resident of assisted-living facility or nursing home » Age 50-95 years

	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Diagnosis of dementia according to DSM-IV</li> <li>» NPI score <math>\geq</math> 4</li> <li>» MMSE score of 5 to 26</li> </ul> <p>Exclusion criteria: History of stroke, transient ischemic attack, or uncontrolled atrial fibrillation</p>			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Group 1: n = 32	Group 2: n = 38	Group 3: n = 40
	Age (years), mean (SD)	80,7 (7,9)	79,1 (8,0)	80,3 (7,7)
	Female	69 %	53 %	60 %
	Education (years), mean	12,6	12,0	12,0
	NPI total score, mean (SD)	9,6 (7,8)	9,7 (10,4)	7,9 (7,3)
	MMSE score, mean (SD)	13,4 (6,6)	13,6 (6,7)	15,5 (6,6)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>All groups risperidone for 16 weeks. Flexible risperidone dose (mean dose: 0,97 mg/d). Then 3 treatment regimes with responders: Group 1: Continued risperidone therapy for 32 weeks Group 2: Risperidone therapy for 16 weeks followed by placebo for 16 weeks Group 3: Placebo for 32 weeks</p>			
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Clinical Global Impression of Change (CGIC)</li> <li>» NPI</li> <li>» Extrapyramidal signs (Simpson-Angus scale)</li> <li>» Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)</li> <li>» Tardive dyskinesia (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS)</li> <li>» Somatic side effects (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)</li> <li>» MMSE</li> </ul>			
<b>Ergebnisse</b>	<p>During the first 16 weeks after randomization, the rate of relapse of symptoms of psychosis or agitation was sig. higher in the group that received placebo than in the groups that received risperidone. During the next 16 weeks, the rate of relapse was higher in the group that was switched from risperidone to placebo (group 2) than in the group that continued to receive risperidone. The rates of adverse events and death after randomization did not differ significantly among the groups.</p>			
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	moderate			
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Inadequate sample size to evaluate between group differences</li> <li>» High drop out rate</li> </ul>			
<b>Sponsoren</b>	Funded by the National Institutes of Health and others; ClinicalTrials.gov number, NCT00417482.			
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No conflicts of interest declared by the study authors.			
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	In patients with Alzheimer's disease who had psychosis or agitation that had responded to risperidone therapy for 4 to 8 months, discontinuation of risperidone was associated with an increased risk of relapse.			
<b>Kommentare</b>				

AD = Alzheimer Demenz; AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale; AE = adverse events; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CG = Control group; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Confidence interval; d = day; DEMQOL = Disease-specific health related quality of life; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number/Anzahl; NPI = Neuropsychiatric Inventory; P = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant; TESS = Treatment Emergent Symptom Scale

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.26:  
Devanand et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
<b>SELEKTION</b>						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?						
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x					
<b>ENDPUNKTE</b>						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x					
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?					x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
			x			
<b>Kommentare</b>						

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG



Tabelle 9.27:

Devanand et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x (aufgrund des Bias-Risikos der Studie)	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.28:

Drye et al. 2010<sup>15</sup> (DIADS-2, subgroup analysis) – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study - 2 (DIADS-2)?
<b>Journal</b>	International Journal of Geriatric Psychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Lea T. Drye, Barbara K. Martin, Constantine E. Frangakis, Curtis L. Meinert, Jacobo E. Mintzer, Cynthia A. Munro, Anton P. Porsteinsson, Peter V. Rabins, Paul B. Rosenberg, Lon S. Schneider, Daniel Weintraub, Constantine G. Lyketsos
<b>Fragestellung</b>	Whether the treatment effects differed in DIADS-2-subgroups of patients who met various depressive criteria at baseline such as MaD, MiD, or AAAD.
<b>Land</b>	United States (memory clinics at five academic centers)
<b>Studiendesign</b>	RCT (multicenter double-blind placebo-controlled) – planned subgroup analysis
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 24 weeks (DIADS-2, efficacy trial + extension phase) Follow-up: week 12 and 24
<b>Studiengröße</b>	IG: n = 67 CG: n = 64
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	See DIADS-2

Charakteristika der Studienpopulation	Sertraline n (%)	Placebo n (%)	CSDD Median
General characteristics	See DIADS-2		
MaD	26 (38.8)	26 (40.6)	18.5
MiD	28 (41.8)	26 (40.6)	12
Neither MaD nor MiD	13 (19.4)	12 (18.8)	09
AAAD	47 (70.2)	43 (67.2)	14
CSDD > 12	37 (55.2)	34 (53.1)	17
NPI agitation scale > 0	42 (62.7)	33 (51.6)	14
NPI delusion scale > 0	24 (35.8)	21 (32.8)	17
NPI hallucination scale > 0	7 (10.5)	5 (7.8)	17
Depression was rated at baseline by a research clinician; the clinician recorded whether or not the patient met the diagnostic criteria for MaD episode by DSM-IV criteria, MiD episode if meeting 3 or 4 of the MaD depressive symptoms (including either an hedonia or dysphoria), or for AAAD using the Cache County criteria. Overlaps between AAAD and MaD or MiD.			
<b>Intervention/Maßnahme</b>	See DIADS-2		
<b>Endpunkte</b>	See DIADS-2		
<b>Ergebnisse</b>	<p>Patients with MaD at baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Sertraline was not superior to placebo for mADCS-CGIC ratings at 12 weeks (OR<sub>sertraline</sub> = 0.66 [95 % CI: 0.24, 1.82], p = 0.42), mADCS-CGIC ratings at 24 weeks (OR<sub>sertraline</sub> = 1.44 [95 % CI: 0.53, 3.91], p = 0.48), or</li> <li>» Median CSDD scores at both 12 (difference = 3.8 [95% CI: -0.96, 8.56], p = 0.12) and 24 weeks (difference = -0.4 [95 % CI: -6.57, 5.77], p = 0.90).</li> <li>» No difference between the treatment groups in the proportion of patients in remission at weeks 12 (OR<sub>sertraline</sub> = 1.80 [95 % CI: 0.38, 8.63], p = 0.46) or 24 (OR<sub>sertraline</sub> = 2.99 [95 % CI: 0.78, 11.49], p = 0.11).</li> </ul> <p>Patients with MiD at baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» no difference between the treatment groups in all of the three outcomes</li> </ul> <p>Patients with AAAD at baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» no difference between the treatment groups in all of the three outcomes</li> </ul>		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Low		
<b>Limitationen</b>	See DIADS-2 Some lack of power may be seen due to the subgroup analysis.		
<b>Sponsoren</b>	Grant funding: National Institute of Mental Health, 1U01MH066136, 1U01MH068014, 1U01MH066174, 1U01MH066175, 1U01MH066176, 1U01MH066177; NIMH scientific collaborators participated on the trial's Steering Committee. Drug: Sertraline and matching placebo provided by Pfizer, Inc.; Pfizer did not participate in the design or conduct of the trial; Manisha Hong, PharmD at Johns Hopkins Hospital Investigational Drug Service packaged and shipped drug.		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Constantine Frangakis, Lea T. Drye and Cynthia A. Munro have no conflict of interests. The other authors declared several conflicts of interest. <sup>15</sup>		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	We find no evidence that the treatment effect of sertraline was larger in depressed AD patients with MaD compared to MiD, or neither at baseline or in patients with more severe depressive symptoms compared to less severe symptoms at baseline. The null results of DIADS-2 were not due to a dilution of the treatment effect due to the addition of patients with less severe depression.		

#### Kommentare

AAAD = Alzheimer-associated affective disorder; AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CI = Konfidenzintervall; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; df = degrees of freedom; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; FDA = Food and Drug Administration; IG = Intervention group; CG = Control group; MaD = major depression; mADCS-CGIC = modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change index; mg = Milligram; MiD = minor depression; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; OR = odds ratio; P = p-value; RCT = randomized controlled trial; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.29:  
Drye et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?		x**	
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x***		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
	x		
<b>Kommentare</b>			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben  
 \*\* not reported for subgroups  
 \*\*\* for DIADS-2

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.30:

Drye et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			x**
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?		x***	
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

\*\* Participants were recruited from memory clinics at five academic centers in the United States.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.31:

Drye et al. 2014<sup>16</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Changes in QT-Interval in the Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (CitAD) Randomised Trial.
<b>Journal</b>	Plos one
<b>Autor/Autoren</b>	Drye, L. T.; Spragg, D.; Devanand, D. P.; Frangakis, C.; Marano, C.; Meinert, C. L.; Mintzer, J. E.; Munro, C. A.; Pelton, G.; Pollock, B. G.; Porsteinsson, A. P.; Rabins, P. V.; Rosenberg, P. B.; Schneider, L. S.; Shade, D. M.; Weintraub, D.; Yesavage, J.; Lyketsos, C. G.
<b>Fragestellung</b>	To evaluate, whether Citalopram was associated with a dose dependent risk of QT prolongation in patients with Alzheimer's Disease.
<b>Land</b>	Multicenter trial (seven in the U.S. and one in Canada)
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 9 weeks Follow-up: at week 3
<b>Studiengröße</b>	IG Citalopram: n = 94 CG Placebo: n = 92
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » Alzheimer's disease » Mini-Mental State Examination (MMSE) scores of 5-28 » clinically significant agitation

	Exclusion criteria: » Major Depressive Episode by DSM-IV criteria » presence of a brain disease that might otherwise explain the presence of dementia, such as extensive brain vascular disease, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, traumatic brain injury, or multiple sclerosis » Psychosis (delusions or hallucinations) requiring antipsychotic treatment in the opinion of the study physician » prolonged QT interval		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Citalopram n = 94	Placebo n = 92
	Age (years), mean (SD)	78 (9)	79 (8)
	female	47 %	45 %
	Highest education (professional/graduate degree)	11 %	16 %
	History of hypotension	65 %	54 %
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: Citalopram 30 mg/d CG: Placebo		
<b>Endpunkte</b>	Agitation (CMAI) QT interval		
<b>Ergebnisse</b>	Citalopram treatment was associated with a larger increase in QT interval than placebo ( $p = 0,004$ ). More participants in the citalopram group had an increase $> 30$ ms from baseline to week 3 (7 in citalopram versus 1 in placebo; Fisher's exact $p = 0,046$ ), but only slightly more in the citalopram group met a gender-specific threshold for prolonged QT (450 ms for males; 470 ms for females) at any point during follow-up (3 in citalopram versus 1 in placebo, Fisher's exact $p = 0,611$ ). One of the citalopram participants who developed prolonged QT also displayed ventricular bigeminy. No participants in either group had a cardiovascular-related death.		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	moderate		
<b>Limitationen</b>	High drop out rate		
<b>Sponsoren</b>	National Institutes of Mental Health (NIMH), National Institute of Aging (NIA)		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Study authors declared no conflicts of interest.		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Citalopram at 30 mg/day was associated with improvement in agitation in patients with AD, but was also associated with QT prolongation.		
<b>Kommentare</b>			

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; ms = milliseconds; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.32:  
Drye et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
<b>SELEKTION</b>						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x					
<b>ENDPUNKTE</b>						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x					
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
			x			
<b>Kommentare</b>						

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.33:

Drye et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.34:

Fox et al. 2012<sup>19</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Efficacy of Memantine for Agitation in Alzheimer's Dementia: A Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial
<b>Journal</b>	Plos one
<b>Autor/Autoren</b>	Fox, C.; Crugel, M.; Maidment, I.; Auestad, B. H.; Coulton, S.; Treloar, A.; Ballard, C.; Boustani, M.; Katona, C.; Livingston, G.
<b>Fragestellung</b>	To test whether Memantine is superior to placebo for clinically significant agitation, in patients with moderate-to-severe Alzheimer's Dementia (AD).
<b>Land</b>	United Kingdom
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 12 weeks Follow-up: 6 weeks
<b>Studiengröße</b>	IG (Memantine): n = 74 CG (placebo): n = 79
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » diagnosis of probable AD, with a MMSE score of $\leq 19$ , and Hachinski Score $\leq 4$ » being aged $\geq 45$ » history $\geq$ two weeks of clinically sig. agitation (requiring treatment) with a CMAI score of $\geq 45$ Exclusion criteria: » Memantine usage in the four weeks before study commencement » use of a cholinesterase inhibitor for $< 3$ months » dose alteration in the two weeks pre-study of any anti-psychotic, anti-depressant,

	benzodiazepine, hypnotic or lithium » use of anti-parkinsonian medication » hypersensitivity to memantine » severe renal impairment » epilepsy, history of convulsions or seizure, or receiving any anti-epileptic treatment concomitant usage of NMDA antagonists such as amantadine, ketamine or dextro-methorphan » recent myocardial infarction, uncompensated congestive heart failure, uncontrolled hypertension » severe, unstable or poorly controlled medical illness » any disability interfering with the participant completing the study as judged by the recruiting physician		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Placebo (n = 77)	Memantine (n = 72)
	Age (years), mean (SD)	84,4 (6,6)	84,9 (6,7)
	Men:women	19:58	20:52
	CMAI, mean (SD)	68,3 (19,2)	68,3 (16,1)
	MMSE, mean (SD)	7,3 (6,4)	7,3 (6,2)
	NPI, mean (SD)	36,1 (19,2)	37,1 (17,4)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: Memantine 20 mg/d CG: Placebo		
<b>Endpunkte</b>	CMAI, NPI, MMSE, CGI-C		
<b>Ergebnisse</b>	No sig. differences in the primary outcome, 6 weeks CMAI, between memantine and placebo or 12 weeks CMAI; or CGI-C or adverse events at 6 or 12 weeks. NPI mean difference favoured memantine at weeks 6 (26,9; 212,2 to 21,6; p = 0,012) and 12 (29,6; 215,0 to 24,3 p < 0,001). Memantine was sig. better than placebo for cognition (MMSE).		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Low		
<b>Limitationen</b>	-		
<b>Sponsoren</b>	East Kent Hospitals University NHS foundation trust, Alzheimer's Society, National Institute for Health Research		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Study authors declared no conflicts of interest		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Memantine did not improve significantly agitation in people with in moderate-to-severe AD. Future studies are urgently needed to test other pharmacological candidates in this group and Memantine for neuropsychiatric symptoms.		
<b>Kommentare</b>			

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; CGI-C = Clinical Global Impression of Change; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; d = day; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG



Tabelle 9.35:  
Fox et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x			
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
<b>Kommentare</b>				

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.36:

Fox et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.37:

Freund-Levi et al. 2014<sup>20</sup> – Evidenztable

<b>Titel</b>	Galantamine versus Risperidone for Agitation in People with Dementia: A Randomized, Twelve-Week, Single-Center Study
<b>Journal</b>	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders
<b>Autor/Autoren</b>	Freund-Levi, Yvonne; Bloniecki, Victor; Auestad, Bjorn; Tysen Backstrom, Ann Christine; Larksater, Marie; Aarsland, Dag
<b>Fragestellung</b>	To examine the effects of galantamine and risperidone on agitation in patients with dementia.
<b>Land</b>	Sweden
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 12 weeks Follow-up: week 3 and 12
<b>Studiengröße</b>	IG (Galantamine): n = 50 CG (Risperidone): n = 50
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » presence of dementia according to DSM-IV or the presence of mild cognitive impairment (MCI) » years of age $\geq$ 45 » neuropsychiatric symptoms (defined as a total NPI score $\geq$ 10) for $\geq$ 2 weeks prior to inclusion

	» have a caregiver who was capable of and committed to assisting the subject in complying with the trial protocol and willing to provide the information required at the assessment interviews Exclusion criteria: » other psychiatric or neurological disorders or clinically significant medical conditions		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Galantamine: n = 50	Risperidone: n = 50
	Age in years, mean (SD)	79,6 (6,8)	77,8 (8,0)
	female	68 %	66 %
	NPI score, mean (SD)	51,5 (22,6)	50,24 (28,8)
	MMSE score, mean (SD)	19,5 (4,9)	20,7 (4,3)
	CDR score, mean (SD)	1,5 (0,7)	1,4 (0,6)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: Galantamine, 4 mg twice/d (first week), 8 mg twice/d (second week), 12 mg twice/d (third week) CG: Risperidone, 0,25 mg twice/d (first week), 0,5 mg twice/d (second week), 1,5 mg/d (third week)		
<b>Endpunkte</b>	» Agitation (Cohen–Mansfield Agitation Inventory, CMAI) » Adverse effects		
<b>Ergebnisse</b>	» Galantamine and Risperidone treatment resulted in reduced agitation. However, Risperidone showed a significant advantage over Galantamine both at week 3 (mean difference in total CMAI score: 3,7 points; p = 0,03) and at week 12 (4,3 points; p = 0,01). » More adverse effects in Risperidone group		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	moderate		
<b>Limitationen</b>	» Lack of placebo group » Dose of Risperidone administered to the patients was 1,5 mg/d, which is higher than the dose used in the majority of studies on risperidone (1 mg/d).		
<b>Sponsoren</b>	Independent grant from Janssen Pharmaceuticals, Stockholm, Sweden, and grants from the Petrus and Augusta–Hedlunds Foundation, Demensförbundet and Loo and Hans Osterman Foundation Karolinska Institutet		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	–		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Agitation improved in both groups, even if the treatment effects were more pronounced in the Risperidone group.		
<b>Kommentare</b>			

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CDR = Clinical Dementia Rating; CG = Control group; CMAI = Cohen–Mansfield Agitation Inventory; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini–Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.38:  
Freund–Levi et al. 2014 – interne Validität (Bias–Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop–out–Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop–out–Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention–to–treat–(ITT–)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal–wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x		
Wurde a priori eine Teststärke–Analyse (Power–Analyse) durchgeführt?	x		
Beurteilung des Bias–Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
		x	
<b>Limitationen</b>			
» Keine Placebogruppe			
» Die Dosierung von Risperidon in dieser Studie war mit 1,5 mg/Tag höher als in der Mehrzahl anderer Studien mit Risperidon (1 mg/Tag). Der im Vergleich zu Galantamin stärkere Effekt von Risperidon zur Reduktion von Agitiertheit und die häufigeren Nebenwirkungen könnten damit im Zusammenhang stehen.			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.39:

Freund-Levi et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.40:

Grossberg et al. 2013<sup>25</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	The Safety, Tolerability, and Efficacy of Once-Daily Memantine (28 mg): A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease Taking Cholinesterase Inhibitors
<b>Journal</b>	CNS drugs
<b>Autor/Autoren</b>	Grossberg, George T.; Manes, Facundo; Allegri, Ricardo F.; Gutierrez-Robledo, Luis Miguel; Gloger, Sergio; Xie, Lei; Jia, X.; Pejovic, Vojislav; Miller, Michael L.; Perhach, James L.; Graham, Stephen M.
<b>Fragestellung</b>	Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of a higher-dose, once-daily, Extended-release formulation in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease (AD) concurrently taking cholinesterase inhibitors.
<b>Land</b>	Multinational study (USA, Argentina, Mexico, Chile)
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 24 weeks Follow-up: at week 24
<b>Studiengröße</b>	IG (memantine): n = 342 CG (placebo): n = 335
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » community-dwelling men and women of at least 50 years of age » clinical diagnosis of AD (according DSM-IV) » MMSE score 3-14

	<ul style="list-style-type: none"> <li>» receiving ongoing cholinesterase inhibitor therapy (stable dosage for at least 3 months)</li> <li>» normal (or clinically non-significant) results on physical examination, laboratory evaluations, and electrocardiogram (EEG)</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» significant and active pulmonary, gastrointestinal, renal, hepatic, endocrine, or cardiovascular system disease or cancer</li> <li>» neurologic disorder or dementia complicated by other organic disease or predominant delusions</li> <li>» any DSM-IV Axis I disorder other than AD</li> <li>» evidence of clinically significant disease involving the central nervous system</li> <li>» systolic hypertension or hypotension</li> <li>» Hachinski Ischemia Score of &gt; 4 at screening</li> <li>» Current or prior exposure to any unapproved concomitant medication that could not be discontinued or switched to an allowable alternative medication before baseline.</li> </ul>		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Memantine	Placebo
	Age (years), mean (SD)	76,2 (8,4)	76,8 (7,8)
	female	71,6 %	73 %
	Education (years), mean (SD)	8,8 (4,5)	8,9 (4,5)
	MMSE score, mean (SD)	10,9 (2,9)	10,6 (2,9)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: Extended release Memantine 28 mg/d CG: Placebo		
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Severe Impairment Battery (SIB)</li> <li>» Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-Plus).</li> <li>» Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL)</li> <li>» NPI</li> <li>» verbal fluency test</li> </ul>		
<b>Ergebnisse</b>	Memantine-treated patients significantly outperformed placebo-treated patients on the SIB (p = 0,001), CIBIC-Plus (p = 0,008), NPI (p = 0,005), and verbal fluency test (p = 0,004); the effect did not achieve significance on ADCS-ADL 19 (p = 0,177). Adverse events with a frequency of > 5.0 % that were more prevalent in the memantine group were headache (5,6 vs. 5,1 % and diarrhea (5,0 vs. 3,9 %).		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	low		
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» no active control study arm containing patients treated with standard, immediate-release memantine</li> <li>» highly selective study population</li> </ul>		
<b>Sponsoren</b>	Forest Laboratories, Inc. sponsored this trial and provided financial, material, and statistical support		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No conflicts of interest declared study authors.		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Extended-release memantine was efficacious, safe, and well tolerated in this population.		
<b>Kommentare</b>			

AD = Alzheimer Demenz; ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living; AE = adverse events; CG = Control group; CIBIC-Plus = Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input; CI = Confidence interval; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; SIB = Severe Impairment Battery; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.41:  
Grossberg et al. 2013 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x			
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
<b>Kommentare</b>				

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.42:

Grossberg et al. 2013 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.43:

Herrmann et al. 2013<sup>27</sup> – Evidenztafel

<b>Titel</b>	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease
<b>Journal</b>	International Psychogeriatrics
<b>Autor/Autoren</b>	Herrmann, Nathan; Gauthier, Serge; Boneva, Neli; Lemming, Ole Michael
<b>Fragestellung</b>	To examine the efficacy of memantine in community-dwelling patients with significant agitation and aggression at baseline.
<b>Land</b>	Canada
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 7 years (due to number of protocol amendments) Follow-up: week 12 and 24
<b>Studiengröße</b>	IG (Memantine): n = 182 CG (Placebo): n = 187
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>» MMSE score of <math>\geq 8</math> and <math>\leq 18</math> at screening</li> <li>» minimum age of 50 years</li> <li>» ongoing Cholinesterase inhibitor (ChEI) therapy with donepezil, galantamine, or rivastigmine for the last six months and at a stable dose for the three months prior to screening;</li> <li>» knowledgeable and reliable caregiver to accompany the patient to study visits and oversee the administration of the investigational agent during the trial</li> <li>» residence in the community</li> <li>» stable medical condition</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>» NPI total score <math>\geq 13</math> and NPI agitation/aggression score <math>\geq 1</math> at baseline</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» unstable medical condition; other psychiatric disorder or evidence of other neurological disorder including, but not limited to, stroke, Parkinson's disease, seizure disorder, or head injury with loss of consciousness within the past five years</li> <li>» dementia complicated by other organic disease</li> <li>» vascular dementia</li> <li>» modified Hachinski Ischemia score of more than 4 at screening</li> </ul>		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Memantine n = 182	Placebo n = 187
	age, years, mean (SD)	74,7 (7,9)	75,1 (6,9)
	male	42 %	41%
	disease duration $\geq 3$ years	83 %	85 %
	MMSE (baseline), mean (SD)	11,9 (3,1)	11,8 (2,9)
	NPI (baseline), mean (SD)	30,9 (14,8)	29,2 (13,3)
	CMAI, mean (SD)	16,6 (6,8)	15,8 (6,4)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: Memantine treatment titrated in 5 mg weekly increments from a starting dose of 5 mg/day to 20 mg/day administered once daily at the beginning of week 4</p> <p>CG: placebo</p>		
<b>Endpunkte</b>	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» behavior (NPI)</li> <li>» cognition (Severe Impairment Battery, SIB)</li> </ul> <p>secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus)</li> <li>» Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) total score</li> <li>» Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI)</li> </ul>		
<b>Ergebnisse</b>	<p>No sig. differences between memantine and placebo in mean change from baseline in NPI, SIB, or any of the secondary endpoints. Behavior improved in both groups (total NPI change scores <math>-3,90 \pm 1,24</math> for memantine and <math>-5,13 \pm 1,23</math> for placebo). Memantine was generally well tolerated and patient retention in both treatment arms was good.</p>		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	moderate		
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Study conducted over 7 years, during which time changes in clinic practice have taken place.</li> <li>» Higher baseline CMAI score in the memantine group.</li> </ul>		
<b>Sponsoren</b>	<p>First author Herrmann received research support and speaker's honoraria from Lundbeck, Pfizer, Sonexa, and Sanofi-Aventis.</p> <p>Authors Boneva and Lemming are full-time employees of H. Lundbeck A/S.</p>		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Study authors declared no conflicts of interest.		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	The study failed to show the superiority of memantine in this sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's Disease with significant baseline agitation and aggression. Methodological limitations could have contributed to these results.		

**Kommentare**

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; CIBIC = Clinician's Interview-Based Impression; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.44:  
Herrmann et al. 2013 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?		x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?		x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien- gruppen gleich?			x (Studiendauer 7 Jahre; veränderte Rahmenbedingungen wahrscheinlich)	
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
			x	
<b>Kommentare</b>				

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.45:

Herrmann et al. 2013 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.46:

Herrschaft et al. 2012<sup>28</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg.
<b>Journal</b>	Journal of Psychiatric Research
<b>Autor/Autoren</b>	Herrschaft, Horst; Nacu, A.; Likhachev, S.; Sholomov, I.; Hoerr, R.; Schlaefke, S.
<b>Fragestellung</b>	To evaluate efficacy and safety of a 240 mg once-daily formulation of Ginkgo biloba extract in patients with mild to moderate dementia (Alzheimer's disease or vascular dementia) associated with neuropsychiatric symptoms.
<b>Land</b>	Belarus, Moldova, Russian Federation
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 24 weeks Follow-up: week 12 and 24
<b>Studiengröße</b>	IG (Ginkgo biloba extract EGb 761): n = 200 CG (Placebo): n = 202

<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» at least 50 years of age</li> <li>» Mild to moderate AD or vascular dementia (VaD)</li> <li>» Symptoms of dementia had to have been present for at least 6 months.</li> <li>» available MRI scan, consistent with the diagnosis of AD, VaD and without evidence of other brain lesions, recorded not longer than 1 year prior to the screening visit</li> <li>» had to be available</li> <li>» Cognitive impairment in at least two domains using the Test for Early Detection of Dementia with Discrimination)</li> <li>» Presence of a caregiver / close relative who was willing to ensure that the patient complied with all aspects of the protocol</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Any other type of dementia or neurological disorder than AD or VaD</li> <li>» Major short-term fluctuations in symptom severity</li> <li>» Current or recent major depression or other psychiatric disorder</li> <li>» Severe or insufficiently controlled cardiovascular, renal, or hepatic disorder, diabetes, anaemia, or thyroid dysfunction</li> <li>» Patients suffering from active malignant disease, HIV, syphilis infection or gastrointestinal disease with uncertain absorption were not acceptable</li> <li>» Treatment with other anti-dementia drugs, cognitive enhancers, cholinergic, anticholinergic or haemorrhologically active drugs, anti-Parkinson</li> <li>» Drugs or Ginkgo products was prohibited during the clinical trial and for at least 8 weeks preceding randomisation</li> </ul>																							
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%;">Ginkgo biloba EGb 761 n = 200</th> <th style="width: 25%;">Placebo n = 202</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years, mean (SD)</td> <td>65,1 (8,8)</td> <td>64,9 (9,4)</td> </tr> <tr> <td>female</td> <td>69,5 %</td> <td>64,9 %</td> </tr> <tr> <td>Duration (years) of memory problems, mean (SD)</td> <td>3,2 (2,2)</td> <td>3,4 (2,8)</td> </tr> <tr> <td>NPI total score, mean (SD)</td> <td>16,8 (6,9)</td> <td>16,7 (6,4)</td> </tr> <tr> <td>NPI caregiver distress score, mean (SD)</td> <td>10,2 (5,3)</td> <td>10,1 (5,1)</td> </tr> <tr> <td>Syndrom Kurztest (SKT)</td> <td>15,1 (4,1)</td> <td>15,3 (4,2)</td> </tr> </tbody> </table>				Ginkgo biloba EGb 761 n = 200	Placebo n = 202	Age, years, mean (SD)	65,1 (8,8)	64,9 (9,4)	female	69,5 %	64,9 %	Duration (years) of memory problems, mean (SD)	3,2 (2,2)	3,4 (2,8)	NPI total score, mean (SD)	16,8 (6,9)	16,7 (6,4)	NPI caregiver distress score, mean (SD)	10,2 (5,3)	10,1 (5,1)	Syndrom Kurztest (SKT)	15,1 (4,1)	15,3 (4,2)
	Ginkgo biloba EGb 761 n = 200	Placebo n = 202																						
Age, years, mean (SD)	65,1 (8,8)	64,9 (9,4)																						
female	69,5 %	64,9 %																						
Duration (years) of memory problems, mean (SD)	3,2 (2,2)	3,4 (2,8)																						
NPI total score, mean (SD)	16,8 (6,9)	16,7 (6,4)																						
NPI caregiver distress score, mean (SD)	10,2 (5,3)	10,1 (5,1)																						
Syndrom Kurztest (SKT)	15,1 (4,1)	15,3 (4,2)																						
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: Once-daily formulation (tablet) containing 240 mg of Ginkgo biloba EGb 761 CG: Placebo</p>																							
<b>Endpunkte</b>	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» NPI</li> <li>» Syndrom Kurztest (SKT)</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» ADCS Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)</li> <li>» Verbal Fluency Test</li> <li>» Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS)</li> <li>» DEMQOL-Proxy Quality of Life scale</li> <li>» Scales for tinnitus and dizziness</li> </ul>																							
<b>Ergebnisse</b>	<p>Patients treated with Ginkgo biloba EGb 761 improved by <math>2,2 \pm 3,5</math> points (mean <math>\pm</math> SD) on the SKT total score, whereas those receiving placebo changed only slightly by <math>0,3 \pm 3,7</math> points. The NPI composite score improved by <math>4,6 \pm 7,1</math> in the EGb 761-treated group and by <math>2,1 \pm 6,5</math> in the placebo group. Both drug-placebo comparisons were sig. at <math>p &lt; 0,001</math>. Patients treated with Ginkgo biloba EGb 761 also showed sig. better results in comparison with placebo for NPI caregiver distress score, ADCS Clinical Global Impression of Change, Verbal Fluency Test, Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS), and in the dizziness scale. No difference has been found between Ginkgo biloba EGb versus placebo for the DEMQOL-Proxy Quality of Life scale, and the the scale for tinnitus.</p>																							
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	<p>High</p>																							

<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Low average age of the patients and the enrolment of outpatients only might limit the generalizability of the findings. (Average age reflects the life expectancy in Eastern European countries, which is lower than in the Western world.)</li> <li>» Presumable conflict of interest</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	Schwabe GmbH & Co. KG Pharmaceuticals (manufacturer of Ginkgo biloba EGb 761)
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	All study authors received fees or salary from Schwabe Pharmaceuticals. Employees of Schwabe Pharmaceuticals were involved in the planning and conduct of the trial, in the data analysis and interpretation as well as in the preparation of the manuscript.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Treatment with Ginkgo biloba EGb 761 at a once-daily dose of 240 mg was safe and resulted in a significant and clinically relevant improvement in cognition, psychopathology, functional measures and quality of life of patients and caregivers.
<b>Kommentare</b>	

AD = Alzheimer Demenz; ADCS-CGIC = Activities of Daily Living Inventory Clinical Global Impression of Change; AE = adverse events; CG = Control group; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Confidence interval; d = day; DEMQOL = Disease-specific health related quality of life; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant; VaD = vascular dementia

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.47:  
Herrschaft et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
			x	

**Kommentare**

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.48:  
Herrschaft et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?		X (Durchschnittsalter der Studienpopulation geringer als bei Demenzpat. in Mitteleuropa)	
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
			x
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?		x	
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.49:  
Howard et al. 2012<sup>31</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease				
<b>Journal</b>	New England Journal of Medicine				
<b>Autor/Autoren</b>	Howard, Robert; McShane, Rupert; Lindesay, James; Ritchie, Craig; Baldwin, Ashley; Barber, Robert; Burns, Alistair; Denning, Tom; Findlay, David; Holmes, Clive; Hughes, Alan; Jacoby, Robin; Jones, Rob; Jones, Roy; McKeith, Ian; Macharouthu, Ajay; O'Brien, John; Passmore, Peter; Sheehan, Bart; Juszcak, Edmund; Katona, Cornelius; Banerjee, Sube; Onions, Caroline; Griffin, Mary; Adams, Jessica; Gray, Richard; Johnson, Tony; Bentham, Peter; Phillips, Patrick				
<b>Fragestellung</b>	Assess whether benefits of cholinesterase inhibitor treatment continue after the progression from mild-to-moderate to moderate-to-severe Alzheimer's disease.				
<b>Land</b>	United Kingdom				
<b>Studiendesign</b>	RCT				
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 52 weeks Follow-up: week 6, 18, 30, and 52				
<b>Studiengröße</b>	Treatment group 1 (continuation of Donepezil): n = 73 Treatment group 2 (discontinuation of Donepezil and initiation of Memantine): n = 76 Treatment group 3 (continuation of Donepezil and initiation of Memantine): n = 73 Placebo group (discontinuation of Donepezil and placebo): n = 73				
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» community residents who had caregiver</li> <li>» moderate to severe Alzheimer's disease</li> <li>» prescribed Donepezil for at least 3 months and received a dose of 10 mg/d for at least the previous 6 weeks</li> <li>» MMSE score 5 to 13</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» severe or unstable medical conditions</li> <li>» receiving Memantine</li> <li>» considered to be unlikely to adhere to study regime</li> </ul>				
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Treatment group 1	Treatment group 2	Treatment group 3	Placebo group
	Age (years), mean (SD)	77,2 (7,5)	76,2 (8,9)	77,5 (9,0)	77,7 (8,0)
	female	70 %	61 %	67 %	64 %
	MMSE, mean (SD)	9,0 (2,8)	9,2 (2,5)	9,2 (2,8)	9,1 (2,4)
	NPI, mean (SD)	22,3 (16,7)	23,1 (16,2)	20,3 (14,4)	22,9 (17,0)
	GHQ-12, mean (SD)	2,3 (2,3)	3,1 (3,1)	1,8 (2,3)	2,8 (3,1)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>Treatment group 1: Donepezil 10 mg/d          Treatment group 2: Memantine 20 mg/d          Treatment group 3: Donepezil 10 mg/d and Memantine 20 mg/d          CG: Placebo</p>				
<b>Endpunkte</b>	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» MMSE</li> <li>» Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS)</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» NPI</li> <li>» DEMQOL-Proxy (patient health-related quality of life)</li> <li>» Caregiver health status, assessed by GHQ-12</li> </ul>				
<b>Ergebnisse</b>	<p>Patients assigned to continue donepezil, as compared with those assigned to discontinue donepezil, had a score on the MMSE that was higher by an average of 1,9 points and a score on the BADLS that was lower (indicating less impairment) by 3,0 points (<math>p &lt; 0.001</math>) for both comparisons. Patients assigned to receive memantine, as compared with those assigned to receive memantine placebo had a score on the MMSE that was an average of 1,2 points higher (<math>p &lt; 0.001</math>) and a score on the BADLS that was 1,5</p>				

	points lower (p = 0,02). The efficacy of donepezil and of memantine did not differ significantly in the presence or absence of the other. There were no significant benefits of the combination of donepezil and memantine over donepezil alone. Patients who received memantine, as compared with those who received placebo memantine, had sig. lower scores on the NPI (indicating fewer behavioral and psychological symptoms) by an average of 4,0 points (p = 0,002), representing a smaller benefit than the minimum clinically important difference. There were no significant difference in scores on the NPI with the continuation, as compared with the discontinuation, of donepezil therapy. No sig. differences in benefits with respect to the NPI score in the presence of the other agent than in the absence of the other agent (p = 0,42). No sig. difference between treatments groups and placebo for DEMQOL-Proxy (patient health-related quality of life) Caregiver health status (GHQ-12).
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	low
<b>Limitationen</b>	-
<b>Sponsoren</b>	Funded by the U.K. Medical Research Council and the U.K. Alzheimer's Society
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No conflicts of interest declared study authors.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	In patients with moderate or severe Alzheimer's disease, continued treatment with donepezil was associated with cognitive benefits that exceeded the minimum clinically important difference and with significant functional benefits over the course of 12 months.

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; BADLS = Bristol Activities of Daily Living Scale; CG = Control group; CI = Confidence interval; d = day; DEMQOL = Disease-specific health related quality of life; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; GHQ = general health questionnaire; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.50:  
Howard et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien-gruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		



Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			

**Kommentare**

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.51:  
Howard et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.52:

Ihl et al. 2011<sup>33</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial		
<b>Journal</b>	International Journal of Geriatric Psychiatry		
<b>Autor/Autoren</b>	Ihl, Ralf; Bachinskaya, Natalia; Korczyn, Amos D.; Vakhapova, Veronika; Tribanek, Michael; Hoerr, Robert; Napryeyenko, Oleksandr		
<b>Fragestellung</b>	To test the efficacy and safety of a once-daily formulation of EGb 761 in the treatment of patients with dementia with neuropsychiatric features.		
<b>Land</b>	Ukraine		
<b>Studiendesign</b>	RCT		
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 24 weeks Follow-up: at week 24		
<b>Studiengröße</b>	IG (Ginkgo biloba extract): n = 202 CG (Placebo): n = 202		
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» at least 50 years of age</li> <li>» one of the following diagnoses: probable AD, possible AD with cerebrovascular disease (CVD), or probable Vascular Dementia</li> <li>» Symptoms of dementia had to be present for at least 6 months.</li> <li>» CT or MRI scan no more than 1 year old had to be available, consistent with the inclusion diagnosis and showing no evidence of other brain lesions that could account for the cognitive deficit.</li> <li>» Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression (TE4D) was used as a screening instrument and to verify the presence of cognitive impairment in at least two domains. A total error score of 35 or worse was required for inclusion.</li> <li>» total score from 9 to 23 (both inclusive) on the SKT Neuropsychological Test Battery</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» any other type of dementia or neurological disorder</li> <li>» major short-term fluctuations in symptom severity</li> <li>» current or recent major depression or other psychiatric disorder</li> <li>» severe or insufficiently controlled cardiovascular, renal, or hepatic disorder, diabetes, anaemia, or thyroid dysfunction</li> <li>» active malignant disease, HIV or syphilis infection, or gastrointestinal diseases with uncertain absorption</li> <li>» Treatment with other antidementia drugs, cognitive enhancers, cholinergic, anticholinergic or haemorheologically active drugs, anti-Parkinson drugs or Ginkgo supplements was prohibited during the study and for at least 8 weeks preceding randomization.</li> </ul>		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Ginkgo biloba extract n = 202	Placebo n = 202
	Age (years), mean (SD)	65 (10)	65 (9)
	Female	69 %	66 %
	Duration of dementia (years), mean (SD)	2,1 (2,3)	2,4 (2,5)
	TE4D cognitive score, mean (SD)	26,2 (5,3)	26,0 (5,0)
	NPI score, mean (SD)	16,4 (8,1)	17,0 (8,2)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: once-daily formulation containing 240 mg of Ginkgo biloba extract EGb 761 CG: placebo		

<b>Endpunkte</b>	Primary endpoints: NPI, SKT Neuropsychological Test Battery Secondary endpoints: » Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) » Activities of Daily Living International Scale (ADL-IS) » NPI distress score » DEMQOL-Proxy quality-of life scale » Verbal Fluency Test
<b>Ergebnisse</b>	Patients treated with EGb 761 sig. improved the SKT and on the NPI total score, whereas those receiving placebo sig. deteriorated on the SKT and did not change on the NPI total score. Both drug-placebo comparisons were sig. at $p < 0.001$ . EGb 761 was sig. superior to placebo with respect to all secondary outcome measures. Adverse event rates were similar for both treatment groups.
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	High
<b>Limitationen</b>	Presumable conflict of interest
<b>Sponsoren</b>	Schwabe Pharmaceuticals
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	First, second and third author received financial support (for scientific advisory) from Schwabe Pharmaceuticals, the manufacturer of Ginkgo biloba extract EGb 761. Employees of Schwabe Pharmaceuticals were involved in the planning and conduct of the trial, in the data analysis and interpretation as well as in the preparation of the manuscript.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Ginkgo biloba extract EGb 761, 240 mg once-daily, was found significantly superior to placebo in the treatment of patients with dementia with neuropsychiatric symptoms.

**Kommentare**

AD = Alzheimer Demenz; ADCS-CGIC = Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change; ADL-IS = Activities of Daily Living International Scale; AE = adverse events; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia; CG = Control group; CMAI = Cohen-Mansfield Agitation Inventory; d = day; DEMQOL = Disease-specific health related quality of life; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant; SKT = Syndrom Kurztest; TE4D = Test for Early Detection of Dementia with Discrimination from Depression

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.53:  
Ihl et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien-gruppen gleich?	x		

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
			x
<b>Kommentare</b>			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.54:  
Ihl et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			x
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich*</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?			x für die untersuchte ukrainische Studienpopulation waren indizierte Arzneimittel (z. B. Cholinesterase-

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
			hemmer) tw. nicht verfügbar
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Ob die Ergebnisse auf Österreich übertragbar sind, kann nicht mit Sicherheit angenommen werden, da nicht klar ist, ob die Studiensettings und -populationen den österreichischen Bedingungen und Populationen entsprechen. Die Übertragbarkeit auf Österreich wird aus diesen Gründen als unklar eingestuft.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.55:  
Longmire et al. 2014<sup>45</sup> (DIADS-2, additional analysis) – Evidenztable

Titel	Is Sertraline Treatment or Depression Remission in Depressed Alzheimer Patients Associated with Improved Caregiver Well Being? Depression in Alzheimer's Disease Study 2		
Journal	American Journal of Geriatric Psychiatry		
Autor/Autoren	Longmire, Crystal V.; Drye, Lea T.; Frangakis, Constantine E.; Martin, Barbara K.; Meinert, Curtis L.; Mintzer, Jacobo E.; Munro, Cynthia A.; Porsteinsson, Anton P.; Rabins, Peter V.; Rosenberg, Paul B.; Schneider, Lon S.; Weintraub, Daniel; Lyketsos, Constantine		
Fragestellung	Whether sertraline treatment would improve caregiver outcomes compared with placebo and whether patient depression reduction (i.e., remission), regardless of the mechanism through which it might occur, would benefit caregivers.		
Land	United States (memory clinics at five academic centers)		
Studiendesign	RCT (multicenter double-blind placebo-controlled) – additional analysis		
Studiendauer, Follow-up	Study duration: 24 weeks (DIADS-2, efficacy trial + extension phase) Follow-up: (baseline), week 8, 16 and 24		
Studiengröße	IG: n = 67 CG: n = 64		
Auswahlkriterien der Population	See DIADS-2		
Charakteristika der Studienpopulation (= Pflegenden/"caregivers")		Sertraline	Placebo
	Relationship to patient (% of group)		
	Spouse or significant other	58,2	60,9
	Sibling	4,5	1,6
	Son/son-in-law/daughter/daughter-in-law	22,4	31,3
	Grandchild	1,5	3,1
	Parent/parent-in-law	1,5	0
	Paid caregiver	4,5	1,6
	Other	7,5	1,6
	Age, mean (SD), years	64,2 (15,8)	65,0 (14,2)
	Gender, %		
	Female	56,7	70,3
	Male	43,3	29,7
	Ethnic Group, %		
White, non-Hispanic	68,7	59,4	

	African-American	22,4	25,0
	Hispanic/Latino	7,46	14,1
	Asian	1,5	1,6
	Marital status, %		
	Married	82,1	75,0
	Widowed	1,5	4,7
	Divorced/separated	6,0	10,9
	Never married	10,5	9,4
	Education, mean (sd) years	14,7 (4,4)	13,1 (4,4)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	See DIADS-2 All participants were required to have a primary caregiver who also agreed to accompany them at study visits. Caregivers provided information about patients and their own psychological and physical health.		
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Depression: BDI</li> <li>» Distress: NPI*</li> <li>» Burden: Zarit Burden Interview**</li> <li>» Quality of life: SF-12***</li> </ul>		
<b>Ergebnisse</b>	<p>Depression:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Baseline scores similar with sertraline and placebo</li> <li>» Depression scores in the placebo group decreased over the 24 weeks (change in scores coefficient: -0,02; 95 % CI: -0,03 to -0,01; p &lt; 0,01).</li> <li>» Change in the placebo group greater than the change in the sertraline group (difference coefficient: 0,02; 95 % CI: 0 to 0,03; p = 0,02).</li> </ul> <p>Distress:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Baseline scores similar with sertraline and placebo</li> <li>» Distress scores decreased significantly in both treatment groups over 24 weeks (and decreased faster in the caregivers of patients who were in remission at week 12).</li> <li>» The difference in the rate of decline did not differ significantly between treatments.</li> </ul> <p>Burden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Baseline scores similar with sertraline and placebo</li> <li>» Scores changed very little over the course of the 24 weeks in both treatment groups - no significant differences over time or by treatment.</li> </ul> <p>Quality of life:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Baseline scores similar with sertraline and placebo</li> <li>» Scores changed very little over the course of the 24 weeks in both treatment groups - no significant differences over time or by treatment.</li> </ul>		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	moderate		
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» The psychosocial intervention may have impacted study outcomes.</li> <li>» Results may also be related to interactions with study staff or auto-regression, but the study was not designed to distinguish among these.</li> <li>» Although the data were collected from multiple sites across the United States, the sample was clinic-based and results may not be generalized to all caregivers of Alzheimer patients with depression.</li> <li>» The analysis of associations between patient remission and later caregiver outcomes is observational and could be confounded by unknown factors related to remission status.</li> <li>» Caregiver depression severity (per the BDI) was very modest for both caregiver groups, so the differential improvement from 6 on the BDI to a lower score is of unclear clinical meaning and significance. A "floor effect" could also be involved.</li> </ul>		

<b>Sponsoren</b>	Grant funding was provided by National Institute of Child Health and Human Development and the Office of Research on Women's Health (K12HD055885) and National Institute of Mental Health (1U01MH066136, 1U01MH068014, 1U01MH066174, 1U01MH066175, 1U01MH066176, 1U01MH066177). National Institute of Mental Health scientific collaborators participated on the trial's Steering Committee. Sertraline and matching placebo were provided by Pfizer, Inc. Pfizer did not participate in the design or conduct of the trial. Manisha Hong, Pharm.D. at Johns Hopkins Hospital Investigational Drug Service packaged and shipped the drugs.
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Crystal V. Flynn Longmire, Lea T. Drye, Constantine E. Frangakis, and Cynthia A. Munro have no conflict of interests. The other authors declared several conflicts of interest. <sup>45</sup>
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	This study adds to the literature by being one of the first to consider the close relationships between pharmacologic treatment for depression, caregiver wellbeing, and remission of depression in depressed AD patients. Furthermore, this study confirms the importance of including caregiver measures in dementia clinical trials. Their inclusion can improve understanding about patient outcomes most affected by caregivers and vice versa. Finally, this report responds to calls in the literature to increase caregiver research in geriatric psychiatry and to include caregiver burden as part of clinical trials. Future drug trials should include psychosocial or behavioral interventions in the study design with methods to extract effects of the intervention on patient and caregiver outcomes.

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; BDI = Beck Depression Inventory; CI = Konfidenzintervall; SF-12 = The Medical Outcomes Study Short Form Health Survey; IG = Intervention group; CG = Control group; mg = Milligram; n = number; OR = odds ratio; NPI = Neuropsychiatric Inventory; P = p-value; RCT = randomized controlled trial; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* NPI also assesses the amount of caregiver distress associated with each of the neuropsychiatric disorders. Caregiver distress caused by each symptom is scored from 0 (no distress) to 5 (extremely distressing). A total NPI score and a total caregiver distress score (NPI-Distress) are calculated, in addition to scores for the individual symptom domains. Only the distress scores were considered in this study.

\*\* The 22-item version was used in this study. Twenty-one items are designed to measure several aspects of burden, whereas Item 22 is a global measure of burden. The items are scored from 0 (never) to 4 (nearly always), with higher scores indicating higher burden.

\*\*\* The SF-12 is a 12-item subset of the SF-36 that measures eight domains of health. It is a brief, reliable measure of overall health status. Seven questions relate to physical health (SF-12-Physical) and five relate to psychological wellbeing (SF-12-Mental). Responses to questions include yes or no and 3- to 5-point Likert scales. Higher scores indicate higher reported quality of life.

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.56:  
Longmire et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			x**
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	-		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x***	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
		x	

**Kommentare**

- \* Unklar aufgrund fehlender Angaben
- \*\* More relatives (vs. non-relatives) und more females within placebo-group
- \*\*\* Yes, but for patient (not caregiver) outcomes

Quelle und Darstellung: GÖG



Tabelle 9.57:

Longmire et al. 2014– externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			X**
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?		x***	
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

\*\* Participants were recruited from memory clinics at five academic centers in the United States.

\*\*\* Caregivers received a standardized psychosocial intervention.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.58:

Maher-Edward et al. 2011<sup>46</sup> – Evidenztafel

<b>Titel</b>	SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study
<b>Journal</b>	International Journal of Geriatric Psychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Maher-Edwards, Gareth; Dixon, Ruth; Hunter, Jackie; Gold, Michael; Hopton, Gillian; Jacobs, Gemma; Hunter, Jo; Williams, Pauline
<b>Fragestellung</b>	To estimate the treatment effects of SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease (AD) in a contemporary clinical trial.
<b>Land</b>	Austria, Bulgaria, Chile, Estonia, Germany, Russian Federation
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 28 weeks Follow-up: 2 weeks after end of treatment
<b>Studiengröße</b>	IG1 (SB-742457): n = 68 IG2 (Donepezil): n = 67 CG (Placebo): n = 61
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » 50–85 years of age with a diagnosis of probable AD in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition » documented history of AD symptoms for > 6 months prior to enrolment » Mini-Mental State Examination (MMSE) score of 12–24 at screening and 12–26 at the end of the 4-week placebo run-in

	Exclusion criteria: » living in nursing homes » vascular dementia or another cause of dementia than AD » significant psychiatric illness » history of seizures, or any other abnormal findings that precluded safe participation » cholinesterase inhibitors (including tacrine), memantine or selegiline, or other licensed treatments for dementia within the past 3 months			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		placebo n = 61	SB-742457 n = 68	donepezil n = 67
	female	70 %	68 %	63 %
	age (years), mean (SD)	71,6 (6,7)	71,0 (8,2)	71,1 (8,4)
	baseline MMSE score, mean (SD)	18,3 (3,4)	19,4 (3,3)	19,2 (3,2)
	Time since AD diagnosis, years, median (min, max)	0,9 (0,1-6,7)	0,8 (0,1-5,5)	0,7 (0,1-8,2)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG1: SB-742457 (selective 5-hydroxy-tryptamine receptor antagonist), 35 mg/d IG2: donepezil, 10 mg/d CG: placebo			
<b>Endpunkte</b>	Primary outcome: » CIBIC+ for assessment of global function » ADAS-Cog for assessment of cognition  Secondary outcome: » NPI » Disability Assessment for Dementia (DAD) scale » Alzheimer Carer's Quality of Life Instrument (ACQLI)			
<b>Ergebnisse</b>	Drug-placebo treatment differences in CIBIC+ score at week 24 were -0,17 (90 % CI: -0,50 to 0,16) for SB-742457 and -0,28 (90 % CI: -0,61 to 0,05) for donepezil. 73 % of SB-742457 subjects, 77 % of donepezil subjects and 62 % of placebo subjects showed no change or improvement on the CIBIC+ at week 24. Drug-placebo treatment differences in mean change from baseline ADAS-Cog score at week 24 were -1,1 (90 % CI: -3,1 to 1,0) for SB-752457 and -1,1 (90 % CI: -3,1 to 0,9) for donepezil. Treatment differences from placebo were not sig. for NPI, DAD scale, and ACQL.			
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Moderate			
<b>Limitationen</b>	Study was not powered to show a clinically relevant difference between active treatment and placebo in either the full population or subgroup populations.			
<b>Sponsoren</b>	GlaxoSmithKline			
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No			
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Treatment effect on cognition for both SB-742457 and donepezil was smaller than those previously observed in previous clinical studies with donepezil.			
<b>Kommentare</b>				

AD = Alzheimer Demenz; ACQLI = Alzheimer Carer's Quality of Life Instrument; AE = adverse events; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale; CG = Control group; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Confidence interval; CIBIC+ = Clinician Interview-Based Impression of Change plus caregiver input; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; d = day; DAD = Disability Assessment for Dementia; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.59:  
 Maher-Edward et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x		
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
		x	
<b>Kommentare</b>			
Stichprobegröße nicht ausreichend, um klinisch relevante Unterschiede zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe zu prüfen.			
* Unklar aufgrund fehlender Angaben			

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.60:

Maher-Edward et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

**Kommentare**

Multicenterstudie, in der auch Studiengruppe in Österreich beteiligt war.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.61:

Mohamed et al. 2012<sup>50</sup> (CATIE-AD, additional analysis) – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Effect of Second Generation Antipsychotics on Caregiver Burden in Alzheimer Disease
<b>Journal</b>	Journal of Clinical Psychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Mohamed, S.; Rosenheck, R.; Lyketsos, C. G.; Kaczynski, R.; Sultzer, D. L.; Schneider, L.
<b>Fragestellung</b>	Evaluate the effect of atypical antipsychotics as compared to placebo on the experiences of caregivers of outpatients with Alzheimer disease using data from the CATIE-AD trial <sup>68</sup>
<b>Land</b>	United States (university clinics, Veterans Affairs medical centers, private-practice sites)
<b>Studiendesign</b>	RCT (multicenter double-blind placebo-controlled) – additional analysis
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 36 weeks, median duration of phase 1 (initially randomized) treatment: 7.1 weeks (CATIE-AD) Follow-up: week 12, 24, 36
<b>Studiengröße</b>	IG (Olanzapine): n = 100 (of 421)* IG (Quetiapine): n = 94 (of 421)* IG (Risperidone): n = 85 (of 421)* CG (Placebo): n = 142 (of 421)*  Data from CATIE-AD participants who had at least one post-baseline outcome assessment, and from their caregivers, were examined in a (so called) "ITT analysis" (n = 361), and then in a phase 1 only analysis (see table 9.85) including only observations while on the initially randomized drug (n = 153).

<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» DSM-IV criteria for AD or NINCDS-ADRDA criteria for probable Alzheimer's disease</li> <li>» MMSE of 5 to 26</li> <li>» ambulatory outpatients living at home or in an assisted-living facility</li> <li>» delusions, hallucinations, agitation or aggression must have occurred nearly every day over the previous week or intermittently over 4 weeks</li> <li>» symptom ratings were at least moderate in severity on the BPRS conceptual disorganization, suspiciousness, or hallucinatory behavior item or</li> <li>» occurred at least weekly with at least "moderate" severity on the delusion, hallucination, agitation, or aberrant motor behavior item of the NPI</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» taking antidepressants or anticonvulsants for mood stabilization</li> </ul>																																																																																																																																																																													
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Included</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Excluded</th> </tr> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">n total</th> <th style="text-align: center;">n (%)</th> <th style="text-align: center;">Mean (SD)</th> <th style="text-align: center;">n total</th> <th style="text-align: center;">n (%)</th> <th style="text-align: center;">Mean (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Patients Sociodemographic Characteristics</b></td> </tr> <tr> <td>White Race</td> <td style="text-align: center;">361</td> <td style="text-align: center;">280 (77,6%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">51 (85,0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Age</td> <td style="text-align: center;">361</td> <td></td> <td style="text-align: center;">77,8 (7,4)</td> <td style="text-align: center;">60</td> <td></td> <td style="text-align: center;">78,2 (7,5)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td style="text-align: center;">361</td> <td style="text-align: center;">198 (54,8%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">37 (61,7%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Race/Ethnicity</b></td> </tr> <tr> <td>White Race</td> <td style="text-align: center;">361</td> <td style="text-align: center;">280 (77,6%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">51 (85,0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Black Race</td> <td style="text-align: center;">361</td> <td style="text-align: center;">67 (18,6%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">60</td> <td style="text-align: center;">8 (13,3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Marital Status</b></td> </tr> <tr> <td>Married</td> <td style="text-align: center;">361</td> <td style="text-align: center;">219 (60,7%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">60</td> <td></td> <td style="text-align: center;">30 (50,0)</td> </tr> <tr> <td>Education</td> <td style="text-align: center;">348</td> <td></td> <td style="text-align: center;">12,3 (3,3)</td> <td style="text-align: center;">57</td> <td></td> <td style="text-align: center;">11,8 (3,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Caregivers Sociodemographic Characteristics</b></td> </tr> <tr> <td>Age*</td> <td style="text-align: center;">233</td> <td></td> <td style="text-align: center;">63,7 (15,0)</td> <td style="text-align: center;">38</td> <td></td> <td style="text-align: center;">58,0 (17,6)</td> </tr> <tr> <td>Female Sex</td> <td style="text-align: center;">270</td> <td style="text-align: center;">194 (71,9%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">49</td> <td style="text-align: center;">32 (65,3%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Relationship with Patient</b></td> </tr> <tr> <td>Spouse*</td> <td style="text-align: center;">317</td> <td style="text-align: center;">150 (56,0%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">49</td> <td style="text-align: center;">16 (32,7%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Child*</td> <td style="text-align: center;">268</td> <td style="text-align: center;">80 (29,9%)</td> <td></td> <td style="text-align: center;">49</td> <td style="text-align: center;">24 (49,0%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Psychiatric and Behavioral Symptoms</b></td> </tr> <tr> <td>NPI</td> <td style="text-align: center;">358</td> <td></td> <td style="text-align: center;">36,3 (18,0)</td> <td style="text-align: center;">56</td> <td></td> <td style="text-align: center;">40,4 (20,1)</td> </tr> <tr> <td>BPRS*</td> <td style="text-align: center;">359</td> <td></td> <td style="text-align: center;">27,1 (12,1)</td> <td style="text-align: center;">60</td> <td></td> <td style="text-align: center;">31,6 (13,0)</td> </tr> <tr> <td>CSDD</td> <td style="text-align: center;">357</td> <td></td> <td style="text-align: center;">9,8 (5,4)</td> <td style="text-align: center;">59</td> <td></td> <td style="text-align: center;">10,4 (5,9)</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><b>Cognitive Skills</b></td> </tr> <tr> <td>MMSE</td> <td style="text-align: center;">359</td> <td></td> <td style="text-align: center;">15,1 (5,6)</td> <td style="text-align: center;">57</td> <td></td> <td style="text-align: center;">14,5 (6,9)</td> </tr> </tbody> </table>							Included			Excluded				n total	n (%)	Mean (SD)	n total	n (%)	Mean (SD)	<b>Patients Sociodemographic Characteristics</b>							White Race	361	280 (77,6%)		60	51 (85,0%)		Age	361		77,8 (7,4)	60		78,2 (7,5)	Female	361	198 (54,8%)		60	37 (61,7%)		<b>Race/Ethnicity</b>							White Race	361	280 (77,6%)		60	51 (85,0%)		Black Race	361	67 (18,6%)		60	8 (13,3%)		<b>Marital Status</b>							Married	361	219 (60,7%)		60		30 (50,0)	Education	348		12,3 (3,3)	57		11,8 (3,3)	<b>Caregivers Sociodemographic Characteristics</b>							Age*	233		63,7 (15,0)	38		58,0 (17,6)	Female Sex	270	194 (71,9%)		49	32 (65,3%)		<b>Relationship with Patient</b>							Spouse*	317	150 (56,0%)		49	16 (32,7%)		Child*	268	80 (29,9%)		49	24 (49,0%)		<b>Psychiatric and Behavioral Symptoms</b>							NPI	358		36,3 (18,0)	56		40,4 (20,1)	BPRS*	359		27,1 (12,1)	60		31,6 (13,0)	CSDD	357		9,8 (5,4)	59		10,4 (5,9)	<b>Cognitive Skills</b>							MMSE	359		15,1 (5,6)	57		14,5 (6,9)
	Included			Excluded																																																																																																																																																																										
	n total	n (%)	Mean (SD)	n total	n (%)	Mean (SD)																																																																																																																																																																								
<b>Patients Sociodemographic Characteristics</b>																																																																																																																																																																														
White Race	361	280 (77,6%)		60	51 (85,0%)																																																																																																																																																																									
Age	361		77,8 (7,4)	60		78,2 (7,5)																																																																																																																																																																								
Female	361	198 (54,8%)		60	37 (61,7%)																																																																																																																																																																									
<b>Race/Ethnicity</b>																																																																																																																																																																														
White Race	361	280 (77,6%)		60	51 (85,0%)																																																																																																																																																																									
Black Race	361	67 (18,6%)		60	8 (13,3%)																																																																																																																																																																									
<b>Marital Status</b>																																																																																																																																																																														
Married	361	219 (60,7%)		60		30 (50,0)																																																																																																																																																																								
Education	348		12,3 (3,3)	57		11,8 (3,3)																																																																																																																																																																								
<b>Caregivers Sociodemographic Characteristics</b>																																																																																																																																																																														
Age*	233		63,7 (15,0)	38		58,0 (17,6)																																																																																																																																																																								
Female Sex	270	194 (71,9%)		49	32 (65,3%)																																																																																																																																																																									
<b>Relationship with Patient</b>																																																																																																																																																																														
Spouse*	317	150 (56,0%)		49	16 (32,7%)																																																																																																																																																																									
Child*	268	80 (29,9%)		49	24 (49,0%)																																																																																																																																																																									
<b>Psychiatric and Behavioral Symptoms</b>																																																																																																																																																																														
NPI	358		36,3 (18,0)	56		40,4 (20,1)																																																																																																																																																																								
BPRS*	359		27,1 (12,1)	60		31,6 (13,0)																																																																																																																																																																								
CSDD	357		9,8 (5,4)	59		10,4 (5,9)																																																																																																																																																																								
<b>Cognitive Skills</b>																																																																																																																																																																														
MMSE	359		15,1 (5,6)	57		14,5 (6,9)																																																																																																																																																																								

	ADAS-Cog	334		34,5 (13,1)	47		35,4 (14,6)
	Functional Abilities						
	ADCS-ADL	357		39,7 (16,8)	56		35,0 (19,4)
	Quality of Life						
	ADRQL*	358		68,0 (14,0)	58		63,3 (16,8)
	Care Needs						
	Dependence Scale	357		3,3 (1,0)	55		3,4 (1,1)
	Equivalent Institutional Care	357		1,91 (0,64)	55		1,89 (0,71)
	Caregivers Activity Scale	355		16,1 (11,7)	54		17,9 (13,2)
	Caregivers Burden						
	Burden Interview	356		33,9 (15,9)	53		37,6 (16,7)
	NPI Distress Score	358		16,27 (8,5)	56		17,8 (9,0)
	Beck Depression Inventory	356		8,2 (7,2)	54		9,7 (8,1)
	*P = 0,05, **p = 0,001						
	» In the ITT sample (n = 361) baseline caregiver burden and distress scores were higher for patients assigned to placebo compared to those assigned to second generation antipsychotics although these differences were small in magnitude (data not published).						
	» Comparisons of patients in the phase 1-only-sample for whom follow-up data were available (n = 153) with those for whom no follow up data were available showed that significantly more patients who had follow-up assessments were married (65,7 % vs. 47,7 %); fewer were females (50,7 % vs. 64,7 %); more of their caregivers were spouses (61,7 % vs. 35,1 %) and fewer were children (25,7 % vs. 45,9 %). No significant differences in clinical variables.						
	» Among patients in the phase 1-only-group, those who were randomized to placebo were significantly more likely to be black than those assigned to second generation antipsychotics (13,0 % vs. 28,9 %).						
<b>Intervention/Maßnahme</b>	mg/day, mean [range]**: IG (Olanzapine): initial dose 3,2 [0-10], last dose 5,5 [0-17,5] IG (Quetiapine): initial dose 34,1 [0-100], last dose 56,5 [0-200] IG (Risperidone): initial dose 0,7 [0,5-2,5], last dose 1,0 [0-2,0] CG (Placebo): -						
<b>Endpunkte</b>	Caregiver outcomes: » Burden Interview*** » Beck Depression Inventory**** » Caregiver Distress Scale (composite of the scores based on the distress items of the NPI) Patient outcomes: » BPRS » NPI » CSDD » MMSE » ADAS-Cog » ADCS-ADL » ADRQL » Dependence Scale (measure of the amount of caregiver assistance needed by the patient to accomplish daily activities) » Equivalent Institutional Care (Level 1 = Limited home care (needs some help with activities such as shopping or housekeeping); Level 2 = Supervised adult home						

	<p>care (supervised setting with constant companionship and regular help with cooking and housekeeping); Level 3 = Health-related facility (24-hour supervision for personal care and safety).</p> <p>» Caregiver Activity Scale (represents the total time that the caregiver spends providing assistance for a patient over the past 24 hours in five care-need domains)</p>
<b>Ergebnisse</b>	<p>ITT analysis (n = 361)</p> <p>» Caregivers of patients in the "ITT sample" randomized to drug treatment scored significantly lower on the Burden Interview (less burden) score (p = 0.009) and the NPI distress scale (less distress) (p = 0,0209) than those assigned to placebo. Effect sizes were small with 0,18 standard deviation unit differences for both measures. The differences in the caregiver depression mean scores were not significant.</p> <p>Phase 1-only-sample (n = 153)</p> <p>» Caregivers of patients in the drug treatment group scored significantly lower on both the burden interview score (p = 0,0264) and the NPI distress scale (p = 0,0467). Effect sizes appeared larger than in the ITT analysis but were still rather modest at 0,26 standard deviation units for the Burden Measure and 0,25 on the NPI distress scale. As in the ITT analysis, the differences in depression scores were not significant.</p> <p>» The differences in caregiver burden appeared to have been mediated by reductions in NPI scores and lower levels of agitation, hostility, and psychotic distortions.</p>
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Moderate
<b>Limitationen</b>	<p>» Since some measures of patient symptoms were based on the caregiver reports, it is possible that caregiver ratings of the severity of these symptoms reflect, at least in part, their own emotional state.</p> <p>» Small sample size, especially in the placebo comparison group.</p>
<b>Sponsoren</b>	Supported by grant NO1 MH9001 from the NIMH, NIH N01 MH9001 (supported the conduction of the study) and USC Alzheimer's Disease Research center NIH P50 AG05142 (supported part of Dr. Schneider's effort in writing this manuscript). The manuscript was partially supported by a contract with Wyeth Pharmaceuticals (which partially supported Dr. Mohamed's efforts in writing the manuscript). Dr. Lyketosos was supported by PO1-AGO5146 (Johns Hopkins Alzheimer's Disease Research Center which supported Dr. Lyketosos effort in writing the manuscript).
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	All of the authors declared several conflicts of interest. <sup>50</sup>
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	We conclude that among AD patients with symptoms of psychosis, agitation or aggressive behavior, atypical antipsychotic medications may reduce agitation, suspiciousness, and psychosis enough to have a small but significant impact on caregivers' experience of burden.

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADRDA = Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; ADRQL = AD-Related Quality of Life; AE = adverse events; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Konfidenzintervall; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; FDA = Food and Drug Administration; IG = Intervention group; ITT = intention-to-treat; CG = Control group; mg = Milligram; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NINCDS = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* Source: Schneider et al. 2006<sup>68</sup>, not reported for the 361 patients in Mohamed et al. 2012<sup>50</sup>

\*\* Applying to the original study group<sup>68</sup>, not reported for the 361 patients in Mohamed et al. 2012<sup>50</sup>

\*\*\* A widely used 22-item assessment tool for measuring caregivers' perceived burden from providing care in areas such as physical health, psychological wellbeing, finances, and their interactions with the patient. Items are answered on a five-point scale ranging from 0 = never to 4 = nearly always. Scores are added to give total score ranges from zero to 88, with higher scores implying greater perceived caregiver burden.

\*\*\*\* Includes 21 questions, with each response scored on a scale from 0 to 3. Higher total scores indicate more severe depressive symptoms.

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.62:  
Mohamed et al. 2012 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?		x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	-			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			x	
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			x	
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x		
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?			X	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
		x		
<b>Kommentare</b>				

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG



Tabelle 9.63:

Mohamed et al. 2012 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.64:

Mokhber et al. 2014<sup>51</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Comparison of Sertraline, Venlafaxine and Desipramine Effects on Depression, Cognition and the Daily Living Activities in Alzheimer Patients
<b>Journal</b>	Pharmacopsychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Mokhber, N.; Abdollahian, E.; Soltanifar, A.; Samadi, R.; Saghebi, A.; Haghighi, M.; Azarpazhooh, A.
<b>Fragestellung</b>	Comparison of the effects of sertraline, venlafaxine and desipramine on depression, cognition and the daily activities of Alzheimer patients.
<b>Land</b>	Iran
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 12 weeks treatment Follow-up: weeks 2, 4, 8, and 12
<b>Studiengröße</b>	IG sertraline: n = 20 IG venlafaxine: n = 20 IG desipramine: n = 19
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » Mild (MMSE score of 20–24) or moderate Alzheimer disease (MMSE score of 10–20) » Major depression disorder (diagnosed by study psychiatrist according to DSM-IV) » Lack of contraindications for using our medications » Not being on other drugs except for H <sub>2</sub> -blockers, anti-hypertensives, cardiovascular medications, and cholesterol-lowering drugs

	Exclusion criteria: » Use of any psychotropic drug (except for acetylcholinesterase inhibitors; as all patients were maintained on donepezil 5-10 mg/day) during the 2 weeks before referral » Any other co-morbid psychiatric disorder (except for major depressive disorder) » History of substance abuse before or during the study			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Sertraline n = 20	Venlafaxine n = 20	Desipramine n = 19
	Age (mean, SD)	67,3 (3,0)	67,9 (2,8)	67,6 (5,3)
	Gender (female)	35 %	50 %	42,1 %
	Rural residency	20 %	30 %	36,8 %
	Urban residency	80 %	70 %	63,3 %
	Educational level			
- illiterate	10 %	10 %	26 %	
- elementary	20 %	5 %	21 %	
- under diploma	45 %	55 %	42 %	
- diploma	20 %	25 %	5 %	
- upper diploma	5 %	5 %	5 %	
<b>Intervention/Maßnahme</b>	» Sertraline 150 mg/d » Venlafaxine 150 mg/d » Desipramine 150 mg/d			
<b>Endpunkte</b>	» Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) » Mini Mental State Examination (MMSE) » Barthel Index			
<b>Ergebnisse</b>	In the sertraline group, the results of all 3 tests, HRSD, MMSE and Barthel, showed significant improvements in comparison to the baseline ( $p < 0,05$ in all 3 tests) in week 12. In the venlafaxine group, the results of MMSE and Barthel revealed significant improvements ( $p < 0,05$ in both tests). In the desipramine group, there was a significant improvement only in the Barthel test at the 12 th week ( $p < 0,05$ ).			
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	High			
<b>Limitationen</b>	» small study group size » heterogeneity in educational level » patient treatment besides psychopharmacotherapy not standardised » no placebo group			
<b>Sponsoren</b>	Research grant from Mashhad University of Medical Sciences, Iran.			
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No			
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	In this trial, sertraline treatment was associated with superior effectiveness in relation to depressive, cognitive, and behavioral symptoms.			
<b>Kommentare</b>				

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; HRSD= Hamilton Rating Scale for Depression; IG = Intervention group; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.65:  
Mokhber et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar	
<b>SELEKTION</b>						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?					x	
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?					x	
<b>ENDPUNKTE</b>						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?					x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?					x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	
					x	
<b>Kommentare</b>						
Keine Placebo-Gruppe						

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.66:

Mokhber et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.67:

Mowla et al. 2010<sup>52</sup> – Evidenztable

<b>Titel</b>	Comparison of Topiramate and Risperidone for the Treatment of Behavioral Disturbances of Patients With Alzheimer Disease.
<b>Journal</b>	Journal of Clinical Psychopharmacology
<b>Autor/Autoren</b>	Mowla A.; Pani, A.
<b>Fragestellung</b>	To compare topiramate (a new anticonvulsant) with a usually used medication, risperidone, for controlling behavioral disturbances of patients with Alzheimer dementia.
<b>Land</b>	Iran
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 8 weeks Follow-up: at week 8
<b>Studiengröße</b>	IG (Topiramate): n = 21 CG (Risperidone): n = 20
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » Diagnosis of Alzheimer dementia according to the DSM-IV with mild to moderate severity (MMSE score of 10-26) » Complaint of behavioral disturbances » NPI part 1 score of greater than 1 in subitems relating to delusions, hallucinations, agitation/aggression, and irritability/liability.

	Exclusion criteria: » Dementia of other etiology than Alzheimer's » Organic diseases (tumors, infectious diseases, brain trauma, epilepsy, cerebrovascular malformations, and alcohol or drug abuse) » Other psychiatric disorders including major or minor depressive disorder. » any medication in the past 4 weeks		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Topiramate n = 21	Risperidone n = 20
	Age (years), mean (SD)	75,2 (3,0)	74,1 (3,0)
	female	62 %	60 %
	NPI total score, mean (SD)	51,6 (4,1)	50,8 (4,9)
	CMAI, mean (SD)	58,6 (4,2)	54,1 (5,5)
	MMSE, mean (SD)	18,6 (2,9)	18,3 (3,2)
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: Topiramate 25–50 mg/d CG: Risperidone 2 mg/d		
<b>Endpunkte</b>	» Cohen–Mansfield Agitation Inventory (CMAI) » NPI parts 1 and 2 » Clinical Global Impression		
<b>Ergebnisse</b>	Both groups showed sig. improvements from baseline in all outcome measures without sig. difference between topiramate and risperidone. There were no sig. changes in the cognitive status of patients (assessed by MMSE) taking topiramate or risperidone during the trial.		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	High		
<b>Limitationen</b>	» small study group size » no placebo comparator » short study duration (8 weeks) » mixed study population with psychosis and behavioral disturbances		
<b>Sponsoren</b>	No information on funding/sponsoring		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Authors declare no conflicts of interest		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Treatment with a low dose of topiramate (25–50 mg/d) demonstrated a comparable efficacy with risperidone in controlling behavioral disturbances of patients with Alzheimer dementia.		

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CG = Control group; CMAI = Cohen–Mansfield Agitation Inventory; d = day; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; MMSE = Mini–Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.68:  
Mowla et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			x	
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?			x	
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
		x		

**Kommentare**

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.69:

Mowla et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.70:

Porsteinsson et al. 2014<sup>59</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease. The CitAD Randomized Clinical Trial.
<b>Journal</b>	JAMA
<b>Autor/Autoren</b>	Porsteinsson, Anton P.; Drye, Lea T.; Pollock, Bruce G.; Devanand, D.; Frangakis, Constantine; Ismail, Zahinoor; Marano, Christopher; Meinert, Curtis L.; Mintzer, Jacobo E.; Munro, Cynthia A.; Pelton, Gregory; Rabins, Peter V.; Rosenberg, Paul B.; Schneider, Lon S.; Shade, David M.; Weintraub, Daniel; Yesavage, Jerome; Lyketsos, Constantine G.
<b>Fragestellung</b>	To evaluate the efficacy of citalopram for agitation in patients with Alzheimer disease (primary objective). Key secondary objectives examined effects of citalopram on function, caregiver distress, safety, cognitive safety, and tolerability.
<b>Land</b>	USA, Canada
<b>Studiendesign</b>	RCT
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Trial duration: 9 weeks Follow-up: at week 9
<b>Studiengröße</b>	IG (citalopram): n = 94 CG (placebo): n = 92
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » probable Alzheimer disease » MMSE scores from 5 to 28 » clinically sig. agitation, for which a physician determined that medication was appropriate

	Exclusion criteria: » major depressive episode or psychosis requiring antipsychotic treatment » previous treatment or contraindication to citalopram » prolonged QT interval on an electrocardiogram		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Citalopram (n = 94)	Placebo (n = 92)
	Age in years, mean (SD)	78 (9)	79 (8)
	Female	47 %	45 %
	Highest education		
	– no high school diploma	27 %	29 %
	– high school diploma	21 %	25 %
	– associates degree	19 %	12 %
	– bachelor's degree	22 %	17 %
	– graduate degree	11 %	16 %
Duration of dementia (years), mean (SD)	5 (4)	5 (4)	
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG: Citalopram 30 mg/d CG: Placebo		
<b>Endpunkte</b>	» Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale (NBRSA) » modified Alzheimer Disease Cooperative Study–Clinical Global Impression of Change (mADCS–CGIC) » CMAI » NPI » Activities of daily living (ADLs) » caregiver distress		
<b>Ergebnisse</b>	Participants who received citalopram showed significant improvement compared with those who received placebo on NBRSA, on mADCS–CGIC, on the CMAI, in total NPI, and caregiver distress scores but not on the NPI agitation subscale, ADLs, or in less use of rescue lorazepam. Sig. worsening of cognition and QT interval prolongation were seen in the citalopram group.		
<b>Bias–Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	low		
<b>Limitationen</b>	» participants comprised a sample of convenience in US and Canadian academic medical centers that may not generalize to other settings » short duration of treatment » unknown effect of citalopram in the more mild and more severe forms of agitation or in inpatient settings » no dose ranging information » baseline differences in the MMSE		
<b>Sponsoren</b>	This work was supported by NIA and NIMH, R01AG031348 and in part by NIH P50, AG05142 (USC, LSS).		
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Authors declare no conflicts of interest.		
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Among patients with probable Alzheimer disease and agitation who were receiving psychosocial intervention, the addition of citalopram compared with placebo significantly reduced agitation and caregiver distress; however, cognitive and cardiac adverse effects of citalopram may limit its practical application at the dosage of 30 mg per day.		

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; ADLs = Activities of daily living; AE = adverse events; CG = Control group; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Confidence interval; CMAI = Cohen–Mansfield Agitation Inventory; DSM = Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders; IG = Intervention group; mADCS–CGIC = modified Alzheimer Disease Cooperative Study–Clinical Global Impression of Change; MMSE = Mini–Mental State Examination; n = number; NBRSA = Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p–value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; sig. = significant

Darstellung: GÖG



Tabelle 9.71:  
 Porsteinsson et al. 2014 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar	
<b>SELEKTION</b>				
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>				
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			x (sig. Baseline-Unterschiede im MMSE)	
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x			
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
<b>Kommentare</b>				

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.72:

Porsteinsson et al. 2014 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.73:

Rafii et al. 2011<sup>61</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease
<b>Journal</b>	Neurology
<b>Autor/Autoren</b>	Rafii, M. S.; Walsh, S.; Little, J. T.; Behan, K.; Reynolds, B.; Ward, C.; Jin, S.; Thomas, R.; Aisen, P. S.;
<b>Fragestellung</b>	Safety, tolerability, and efficacy of huperzine A in mild to moderate AD
<b>Land</b>	USA
<b>Studiendesign</b>	RCT (Phase II)
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 24 weeks Follow-up: week 6, 11, 16, 20, 24
<b>Studiengröße</b>	IG 1 (Huperzine A 200 µg BID): n = 69 IG 2 (Huperzine A 400 µg BID): n = 68 CG (Placebo): n = 73
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » 50 years or older » Diagnosed with probable AD, as defined by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria » MMSE scores between 10 and 24, inclusive » In stable medical condition for 3 months prior to screening » Individuals receiving stable doses of memantine were included Exclusion criteria: » Use of cholinesterase inhibitors within 2 months of screening

	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Regular use of narcotic analgesics (&gt; 2 doses per week) within 4 weeks of screening</li> <li>» Use of medications with significant CNS anticholinergic activity within 2 months of screening (e.g., tricyclic antidepressants, diphenhydramine)</li> <li>» Use of anti-Parkinson medications (including Sinemet, amantadine, bromocriptine, pergolide, and selegiline) within 2 months of screening</li> </ul>			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>	Variable	Placebo	Huperzine 200 µg BID	Huperzine 400 µg BID
	Age, y, mean (SD)	78,1 (8,35)	78,06 (6,91)	77,57 (8,79)
	Female, n (%)	47 (64,38)	47 (68,12)	41 (60,29)
	Education, y, mean (SD)	13,18 (2,90)	13,57 (3,04)	13,43 (3,90)
	APOE4+, n (%)	43 (65,15)	38 (60,32)	37 (58,73)
	ADAS-Cog, mean (SD)	27,1 (10,58)	26,25 (12,53)	26,69 (11,65)
	MMSE, mean (SD)	19,12 (4,00)	19,25 (4,20)	19,00 (4,26)
	ADCS-ADL, mean (SD)	57,63 (14,31)	58,62 (12,34)	57,38 (13,46)
	NPI, mean (SD)	10,14 (9,97)	11,07 (13,87)	12,65 (14,89)
	% subjects who had discontinued prior cholinesterase inhibitor treatment	57	58	57
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG 1 (Huperzine A 200 µg BID): Huperzine A 100 µg BID for 2 weeks, then 200 µg BID for 22 weeks</p> <p>IG 2 (Huperzine A 400 µg BID): Huperzine A 100 µg BID for 2 weeks, then 200 µg BID for 2 weeks, then 300 µg BID for 2 weeks, then 400 µg BID for 18 weeks</p> <p>CG (Placebo): Placebo for 16 weeks then huperzine A 100 µg BID for 4 weeks, then 200 µg BID for 4 weeks</p>			
<b>Endpunkte</b>	<p>Primary analysis (only 200 µg BID, due to power calculation)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» ADAS-Cog</li> </ul> <p>Secondary analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» ADAS-Cog (400 µg BID)</li> <li>» MMSE</li> <li>» ADCS-ADL</li> <li>» NPI</li> <li>» CGIC</li> </ul> <p>Safety, compliance:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» All AE occurring during the study were characterized</li> <li>» Safety data (such as vital signs, ECG data, and laboratory test results) collected throughout the trial</li> <li>» Pill counting as a measure for medication compliance</li> </ul>			
<b>Ergebnisse</b>	<p>200 µg BID (vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» No effect on ADAS-Cog change at week 16 (p = 0,98)</li> <li>» Change in MMSE suggested improved cognition with treatment at weeks 6 and 16 (p = 0,06), though not at week 11</li> <li>» No effect on the ADL, NPI, or CGIC assessments</li> </ul> <p>400 µg BID (vs. placebo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» ADAS-Cog change at week 16 demonstrated a 1,92 ± 5,30-point improvement (p = 0,07); at week 11 a 2,27-point improvement vs. a 0,29-point decline (p = 0,001)</li> <li>» MMSE at week 16 for placebo group demonstrated a 0,40-point decline, while active treatment showed a 1,1-point improvement (p = 0,007)</li> <li>» No effect on the ADL, NPI, or CGIC assessments</li> </ul> <p>week 16 through week 24 (all subjects on active drug)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Not included in primary analysis as not placebo-controlled; not reported in print, ADAS-Cog in online supplement</li> </ul> <p>AE, compliance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Generally well-tolerated at doses of up to 400 µg BID for 24 weeks</li> <li>» Serious AE in 6/73 (8,22 %) in placebo, 9/69 (13,0 %) in 200 µg BID arm group (p = 0,42) and 11/68 (16,2 %) in 400 µg BID arm (p = 0,20); one death in the placebo group, 3 in the 200 µg BID arm, and none in the 400 µg BID arm</li> <li>» Medication compliance: 96 %-99 %</li> </ul>			

<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Low
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» No limitations reported by the authors</li> <li>» Limited statistical power</li> <li>» No numerical results shown for week 16–24</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	Not reported
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Dr. Rafii serves on the advisory board of Medical Care Corporation, Vivity Labs, Inc., and serves on the speakers' bureau for Novartis. Dr. Walsh reports no disclosures. Dr. Little received salary support from Neuro-Hitech, Inc. K. Behan, B. Reynolds, Dr. Jin, and Dr. Thomas report no disclosures. Dr. Aisen serves on a scientific advisory board for NeuroPhage and Novartis; serves on the editorial boards of BMC Medicine and Alzheimer's Research & Therapy; is listed as inventor on a patent re: DHA therapy for apolipoprotein E4 negative Alzheimer's disease (potential royalties assigned in full to UCSD); serves as a consultant to Elan Corporation, Wyeth, Eisai Inc., Schering-Plough Corp., Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, NeuroPhage, Merck & Co., Roche, Amgen, Genentech, Inc., Abbott, Pfizer Inc, Novartis, Bayer Schering Pharma, Astellas Pharma Inc., Dai-ippou Sumitomo Pharma, BioMarin Pharmaceutical Inc., Solvay Pharmaceuticals, Inc., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Janssen, and Medivation, Inc.; receives research support from Pfizer Inc, Baxter International Inc., and the NIH/NIA; and has received stock options from Medivation, Inc. and NeuroPhage.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Huperzine A at a dose of 200 µg BID is ineffective in the treatment of AD. Some secondary analyses in this trial suggest that a higher dose, 400 µg BID, may improve cognition; further studies to identify the maximal tolerated dose and evaluate long-term treatment effects may warrant consideration.
<b>Kommentare</b>	

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; APOE = Apolipoprotein E; BID = twice a day; BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia; CI = Konfidenzintervall; IG = Intervention group; CG = Control group; µg = Mikrogramm; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; UCSD = University of California, San Diego

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.74:  
Rafii et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien- gruppen gleich?	x		

<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			

**Kommentare**

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.75:  
Rafii et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			x
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?			x
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.76:  
Rosenberg et al. 201064 (DIADS-2) – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease		
<b>Journal</b>	American Journal of Geriatric Psychiatry		
<b>Autor/Autoren</b>	Rosenberg, Paul B.; Drye, Lea T.; Martin, Barbara K.; Frangakis, Constantine; Mintzer, Jacobo E.; Weintraub, Daniel; Porsteinsson, Anton P.; Schneider, Lon S.; Rabins, Peter V.; Munro, Cynthia A.; Meinert, Curtis L.; Lyketsos, Constantine G.		
<b>Fragestellung</b>	Based on the aforementioned positive sertraline pilot study and in order to more definitively assess efficacy, we conducted a larger multicenter 12-week double-blind placebo-controlled antidepressant trial of sertraline for depression in AD titled "Depression of Alzheimer's Disease-2" (DIADS-2), followed by an additional 12 weeks of either randomized treatment for responders and the option for open-label treatment for non-responders (siehe Weintraub et al. 2010 <sup>82</sup> ).		
<b>Land</b>	United States (memory clinics at five academic centers)		
<b>Studiendesign</b>	RCT (multicenter double-blind placebo-controlled)		
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 12 weeks (DIADS-2, efficacy trial) Follow-up: week 12		
<b>Studiengröße</b>	IG: n = 67 CG: n = 64		
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Criteria for dementia of AD according to the DSM-IV criteria</li> <li>» MMSE scores from 10-26, inclusive</li> <li>» Criteria for depression of AD, which – compared with DSM-IV criteria for MaD – requires the presence of 3 or more symptoms within a 2-week period, one of which must be depressed mood or anhedonia, with the addition of irritability as a possible symptom</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Ineligible if they were taking antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines</li> <li>» Anticonvulsants were allowed only for treatment of a pre-existing seizure disorder</li> </ul>		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		<b>Sertraline</b>	<b>Placebo</b>
	Age, mean (sd), years	76,5 (8,0)	78,2 (8,0)
	Gender, %		
	Female	59,7	48,4
	Male	40,3	51,6
	Ethnic Group, %		
	White, non-Hispanic	73,1	60,9
	African-American	17,9	25,0
	Hispanic/Latino	7,5	14,1
	Asian	1,5	0
	Marital status, %		
	Married	64,2	64,1
	Widowed	26,9	23,4
	Divorced/separated	4,5	7,8
	Never married	4,5	4,7
	Education, mean (sd), years	13,2 (3,6)	11,8 (3,8)
	Duration of dementia, mean (sd), years	2,6 (2,1)	3,1 (2,3)
Depression episodes before cognitive symptoms, %			
No episodes	77,6	70,3	
One episode	13,4	20,3	
Two or more episodes	6,0	9,4	
Missing	3,0	0	
Depression episodes since cognitive symptoms, %			

	One episode	86,6	85,9
	Two or more episodes	12,0	14,1
	Missing	1,5	0
	History of mood disorder in first degree relative, %	13,4	18,8
	Personal history of mood disorder, %	25,4	29,7
	CSDD, median, (1 <sup>st</sup> quartile, 3 <sup>rd</sup> quartile)	13 (9,19)	13 (9,5, 17)
	Mini-mental State Examination, mean (sd)	20,6 (4,5)	19,3 (4,8)
	Taking only cholinesterase inhibitors (%)	40	36
	Taking only memantine (%)	6,0	6,3
	Taking both memantine and cholinesterase inhibitors (%)	25	26
	Diagnosis of MaD, %	38,8	40,6
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>IG: 50 mg sertraline tablets daily for one week, then increased to the target dose of 100 mg sertraline daily.</p> <p>CG: 50 mg identically-appearing placebo tablets daily for one week, then increased to 100 mg matching placebo daily.</p> <p>Clinicians had the option of increasing or decreasing the daily dose in the first four weeks after randomization depending on response and tolerability. In addition, caregivers and participants, regardless of treatment assignment, were provided a psycho-social intervention. At baseline, caregivers received educational materials such as dementia care handouts on various topics (e.g., wandering). Each month there were scheduled opportunities for caregivers, and sometimes patients, to seek advice from or ask questions of a study clinician. Sessions included a patient-caregiver supportive care plan that was reviewed throughout the study. Caregivers also received 24-hour access via pager to the on-call nurse or physician in case of any emergencies that might occur after office hours.</p>		
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Primary efficacy outcome: ratings on the mood domain of the mADCS-CGIC at week 12</li> <li>» Secondary efficacy outcomes: (1) the repeated measures of CSDD scores at baseline, and weeks 2, 4, 8, and 12; and (2) the proportion of patients in remission at week 12, defined as a patient having a CSDD score <math>\leq 6</math> and mADCS-CGIC <math>\leq 2</math></li> <li>» AE: all-cause and specific-cause AE* and serious** AE</li> </ul>		
<b>Ergebnisse</b>	<p>Primary efficacy outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» No differences on the mADCS-CGIC by treatment assignment. ORsertraline of being at or better than a given CGIC category: 1,01 (95 % CI: 0,52, 1,97, p = 0,98)</li> </ul> <p>Secondary efficacy outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» (1) CSDD median scores and rate of change in the transformed CSDD scores did not differ by treatment assignment over the 12 weeks.</li> <li>» (2) No statistically significant increase in the estimated odds of remission on sertraline treatment compared with placebo (OR = 2,06, 95 % CI: 0,84, 5,04, p = 0.11), with 33 % of sertraline-treated participants achieving remission at week 12 compared with 19 % of placebo-treated patients.</li> </ul> <p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Diarrhea, indigestion, dry mouth, and dizziness more common in the sertraline group.</li> <li>» Agitation more common in the placebo group.</li> <li>» Tremor more common in the sertraline group during follow-up (After controlling for an imbalance in the distribution of history of tremor at baseline).</li> <li>» No significant difference in the proportion of participants experiencing SAEs in the two groups.</li> </ul> <p>Over the course of 12 weeks nearly 40 % of the study population was judged to be either "better" or "much better" in terms of mood compared with baseline, and nearly 70 % were judged at least "a bit better". Depression severity, as measured by CSDD score, improved by nearly 50 %.</p>		
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Low		

<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Possible that sertraline is more effective in more narrowly defined major depressive episodes than in the more broadly defined depression of AD syndrome used in this study, or that there are subgroups of responders not identified in the primary analyses.</li> <li>» The psychosocial intervention may have impacted study outcomes.</li> <li>» Participants comprised a sample of convenience in US academic medical centers, and hence may not generalize to other settings.</li> <li>» Lack of sufficient detail on serious AE to identify whether respiratory system serious AE reflected the diagnosis of eosinophilic pneumonitis.</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	Grant funding: National Institute of Mental Health, 1U01MH066136, 1U01MH068014, 1U01MH066174, 1U01MH066175, 1U01MH066176, 1U01MH066177.
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Barbara K. Martin is involved in another trial for which Pfizer donated a different drug. Paul B. Rosenberg has received research funds from Pfizer, Elan, Lilly and Merck in amounts greater than \$10.000. Constantine Frangakis and Lea T. Drye have no conflict of interests.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	In short, 12 weeks of sertraline treatment for depression in AD was not associated with clinical improvement and was associated with a higher risk of adverse events. These results did not reproduce prior results of a smaller trial of sertraline in AD patients with MaD and do not support the widespread use of SSRI for depression in AD.

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; AE = adverse events; CI = Konfidenzintervall; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; df = degrees of freedom; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; FDA = Food and Drug Administration; IG = Intervention group; CG = Control group; MaD = major depression; mADCS-CGIC = modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change index; mg = Milligram; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; OR = odds ratio; P = p-value; RCT = randomized controlled trial; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* Starting at baseline and at all follow up visits, participants and their caregivers were asked about whether any of the symptoms according to a symptom checklist from the FDA approved prescribing information for sertraline or other self-reported adverse effects occurred within one month of the baseline visit (or since the last study visit once enrolled in the study).

\*\* Serious AE were documented as defined by the FDA - i.e., any adverse drug experience occurring at any dose that resulted in any of the following: death, a life-threatening adverse experience, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or persistent or significant disability/incapacity.

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.77:  
Rosenberg et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		



Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien- gruppen gleich?	x			
<b>ENDPUNKTE</b>				
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x			
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adä- quat erhoben?	x			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Stu- diengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen End- punkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	x			
<b>Kommentare</b>				

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.78:  
Rosenberg et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			x**
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österrei- chischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?		x***	
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

\*\* Participants were recruited from memory clinics at five academic centers in the United States.

\*\*\* Caregivers received a standardized psychosocial intervention.

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.79:

Song et al. 2013<sup>74</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Effect of the timing of acetylcholinesterase inhibitor ingestion on sleep				
<b>Journal</b>	International Clinical Psychopharmacology				
<b>Autor/Autoren</b>	Hoo Rim Song Hoo Rim; Woo, Y. S.; Wang, H. R.; Jun, T. Y.; Bahk, W. M.				
<b>Fragestellung</b>	Whether subjective sleep quality differed according to the timing of Acetylcholinesterase inhibitors administration (donepezil, galantamine) in patients with AD				
<b>Land</b>	Korea (outpatients)				
<b>Studiendesign</b>	CCT				
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 8 weeks Follow-up: week 8				
<b>Studiengröße</b>	IG (Donepezil AM, randomly selected out of donepezil group): n = 24 CG 1 (Donepezil PM): n = 30 CG 2 (Galantamine AM): n = 38 24 patients in the donepezil group (in sum 54) were randomly selected to change the timing of their medication administration from evening to morning (otherwise no randomization).				
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	Inclusion criteria: » mild to moderate Alzheimer's disease (scores between 1 and 2 on the Clinical Dementia Rating) » had taken donepezil or galantamine without antidepressants or sedative drugs Exclusion criteria: » -				
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		Galantamine	Donepezil		p-value
		In the morning	In the morning	In the evening	
Age (years)	70,2±7,4		68,5±11,3		0,325
			67,9±1 1,9	68,8±8,3	0,423
Sex (female, %)	26 (68,4 %)		35 (64,8 %)		0,347
			15 (62,5 %)	21 (70 %)	0,112
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,9±5,4		24,7±6,3		0,505
			25, ±15,6	24,6±7,1	0,620
MMSE	18,8±3,3		19,2±5,7		0,732
			19,0±4,8	18,8±5,5	0,765
Clinical Dementia Rating	1,4±0,3		1,2±0,4		0,782
			1,9±0,4	1,2±0,6	0,543
Mean dose (mg/day)	15,2		10		Not relevant
	At baseline, the mean VAS scores for both sleep quality and daytime drowsiness in the donepezil and galantamine groups differed significantly (44,0 ± 26,4 vs. 55,2 ± 27,3, respectively; p < 0,001 and 48,8 ± 28,8 vs. 38,8 ± 25,3, respectively; p < 0,001).				
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG (Donepezil AM): 10 mg (oral soluble formulation) CG 1 (Donepezil PM): 10 mg (oral soluble formulation) CG 2 (Galantamine AM): 8–24 mg (of the prolonged-release formulation)				
<b>Endpunkte</b>	» VAS for sleep quality » VAS for daytime drowsiness				
<b>Ergebnisse</b>	» mean VAS scores for both sleep quality and daytime drowsiness still significantly differed among the three groups (p < 0.001) at week 8; also sleep quality VAS scores between the galantamine and donepezil-AM group differed significantly (p = 0,037) » mean VAS score for sleep quality in the donepezil-AM group increased to 48,6 ± 25,7 (p vs. baseline = 0,046) and that for daytime drowsiness in the donepezil-AM group decreased to 41,6 + 28,3 (p vs. baseline <0,001) » no (other) significant changes in the galantamine and donepezil-PM groups				
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Unclear				

<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Changes in the severity of MMSE and Clinical Dementia Rating were not evaluated.</li> <li>» Taking donepezil at night may have more benefits in terms of cognition than taking it in the morning.</li> <li>» small sample size</li> <li>» not double-blind</li> <li>» only partially randomized</li> <li>» use of simple and subjective scales</li> <li>» statistical differences might not reflect clinical significance</li> <li>» patients with serious sleep problems not included</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	Not reported
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	No conflicts of interest have been declared.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	The results of this study suggest that taking acetylcholinesterase inhibitors in the morning can improve night-time sleep quality and daytime drowsiness. Clinicians should consider changing the timing of medication administration before adding sleep medications when treating patients who develop sleep disturbances.
<b>Kommentare</b>	

AD = Alzheimer Demenz; AM = in the morning; BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia; CI = Konfidenzintervall; CCT = clinical controlled trial; IG = Intervention group; CG = Control group; mg = Milligram; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; PM = in the evening; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.80:  
Song et al. 2013 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?		x	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)			x
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			x
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?			x
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien- gruppen gleich?		x	
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?		x	
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			x
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			x
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			x

Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x			
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?			x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
				x

**Kommentare**

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.81:  
Song et al. 2013 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?		x	
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?		x	
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
			x
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.82:  
Suzuki et al. 2015<sup>75</sup> – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Clinical efficacy of lamotrigine and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in Alzheimer's disease with behavioural and psychological symptoms of dementia: a preliminary open-label trial			
<b>Journal</b>	Psychogeriatric: The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society			
<b>Autor/Autoren</b>	Suzuki, Hidenobu; Gen, Keishi			
<b>Fragestellung</b>	Clinical efficacy and changes in the dosages of concomitantly used psychotropic drugs in lamotrigine therapy in Alzheimer's disease with BPSD			
<b>Land</b>	Japan (Adachi Shinseien / Green Haym Arakawa home for the elderly, inpatient)			
<b>Studiendesign</b>	CCT (preliminary open-label trial)			
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 16 weeks Follow-up: week 16			
<b>Studiengröße</b>	IG (Lamotrigine): n = 20 CG (Placebo): n = 20			
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» not concomitantly receiving cholinesterase inhibitors or mood stabilizers</li> <li>» had been treated with a stable dose of psychotropic drugs for at least 1 month</li> <li>» Patients were required to be symptomatically stable, as judged by their treating psychiatrist, and to be able to complete all the clinical measures.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» allergic reactions or resistance to lamotrigine</li> <li>» serious internal medical comorbidity (such as dehydration, physical exhaustion accompanied by poor nutritional status, liver disorder, or cardiovascular disorder)</li> </ul> <p>All study participants were inpatients whose compliance with treatment was confirmed by a nurse or caregiver. The study was an open-labelled, flexible-dose, naturalistic observational trial of AD patients undergoing their usual care but who required a change in medication because of persistent symptoms or troublesome side-effects.</p>			
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>	Characteristics	Control group (n = 20)	Lamotrigine therapy group (n = 20)	P-value
	Age, mean ± SD (years)	85,0 ± 6,8	87,8 ± 5,6	0,16
	Gender (M:W) (n)	2:18	2:18	-
	Duration of illness, mean ± SD (years)	7,5 ± 3,6	9,1 ± 3,7	0,16
	Risperidone-equivalent dose at baseline, mean ± SD (mg/day)	0,4 ± 0,4	0,3 ± 0,3	0,21
	Diazepam-equivalent dose at baseline, mean ± SD (mg/day)	1,8 ± 2,9	1,6 ± 2,7	0,89
	MMSE score at baseline, mean ± SD	2,4 ± 6,3	3,6 ± 5,8	0,53
	NPI total score at baseline, mean ± SD	34,0 ± 13,9	33,7 ± 6,3	0,93
	In the lamotrigine therapy group, 41,2 % (7/17) received antipsychotics and 23,5 % (4/17) received benzodiazepines. In the control group, 80,0 % (16/20) received antipsychotics and 35,0% (7/20) received benzodiazepines.			
<b>Intervention/Maßnahme</b>	IG (lamotrigine): initial dose = 12,5 mg (in addition to their previous therapeutic medications); increased in 12,5-mg increments every 3 weeks*; final dose = 25-100 mg/d (range), average dose at study end: 46,3 ± 24,4 mg/d CG (no additional intervention): previous therapeutic medications continued			
<b>Endpunkte</b>	NPI MMSE Changes in the dosages of concomitant psychotropic drugs			
<b>Ergebnisse</b>	<p>NPI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» NPI total score: sig. reductions in both groups but no sig. difference between groups</li> <li>» NPI subscales: in the control group in 6 and in the lamotrigine group in 3 subscales sig. reductions; mean decrease from baseline on the NPI agitation subscale sig. greater in the lamotrigine than in the control group</li> </ul>			

	<p>MMSE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» No changes in either the lamotrigine therapy group or in the control group</li> </ul> <p>Changes in the dosages of concomitant psychotropic drugs:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Sig. reduction in the diazepam-equivalent dose in the lamotrigine group and sig. greater than in the control group</li> <li>» No sig. differences in risperidone-equivalent dose</li> </ul> <p>Adverse events:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Lamotrigine group: somnolence (1 / 20), rash (3 / 20), nausea (1 / 20), malaise (1 / 20)</li> <li>» Three patients dropped out because of rash.</li> </ul>
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	High
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Subjects had quite advanced (severe) dementia and very low NPI subscale scores</li> <li>» Short-term</li> <li>» Small sample size</li> <li>» Open-label</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Dr Suzuki has received payment from Janssen (Tokyo, Japan), Otsuka (Tokyo, Japan), Dainippon Sumitomo (Osaka, Japan), Shionogi (Osaka, Japan), and Yoshitomiya (Osaka, Japan) for lectures. Dr. Gen has received payment from Janssen for a lecture.
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	The results of this study suggest that the administration of lamotrigine to patients with severe Alzheimer's disease with BPSD may be effective and may make it possible to avoid increasing the dosage of antipsychotic medications prescribed to elderly patients.

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADRDA = Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; ADRQL = AD-Related Quality of Life; AE = adverse events; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; BPSD = behavioural and psychological symptoms of dementia; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Konfidenzintervall; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; FDA = Food and Drug Administration; IG = Intervention group; ITT = intention-to-treat; CG = Control group; mg = Milligram; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NINCDS = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; sig. = significant; SD = standard deviation; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* After 6 weeks increased as necessary to optimize dosages, and wherever possible, psychotropic drug prescriptions were reduced.

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.83:  
Suzuki et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?		x	
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	-		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x		
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?		x	
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?		x	

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studien- gruppen gleich?		x	
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adä- quat erhoben?			x
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x		
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Stu- diengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?		x	
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen End- punkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?		x	
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?		x	
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
			x
<b>Kommentare</b>			

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.84:  
Suzuki et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?		x**	
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
		x	
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	Ja	Nein	Unklar
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichi- schen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		

Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

\*\* Nur (schwer erkrankte) institutionalisierte Patientinnen/Patienten

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.85:

Vigen et al. 2011<sup>80</sup> (CATIE-AD, additional analysis) – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Cognitive Effects of Atypical Antipsychotic Medications in Patients with Alzheimer's Disease: Outcomes from CATIE-AD					
<b>Journal</b>	American Journal of Psychiatry					
<b>Autor/Autoren</b>	Vigen, Cheryl L.; Mack, Wendy J.; Keefe, Richard S.; Sano, Mary; Sultzer, David L.; Stroup, T.; Dagerman, Karen S.; Hsiao, John K.; Lebowitz, Barry D.; Lyketsos, Constantine G.; Tariot, Pierre N.; Zheng, Ling; Schneider, Lon S.					
<b>Fragestellung</b>	The impact of the atypical antipsychotics, olanzapine, quetiapine and risperidone on cognition in patients with Alzheimer's disease is unclear. This report describes the effects of time and treatment on neuropsychological function during the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness Alzheimer's disease study (CATIE-AD <sup>68</sup> ).					
<b>Land</b>	United States (university clinics, Veterans Affairs medical centers, private-practice sites)					
<b>Studiendesign</b>	RCT (multicenter double-blind placebo-controlled) – additional analysis					
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 36 weeks, median duration of phase 1 (initially randomized) treatment: 7.1 weeks (CATIE-AD) Follow-up: weeks 12, 24, 36					
<b>Studiengröße</b>	IG (Olanzapine): n = 100 (of 421)* IG (Quetiapine): n = 94 (of 421)* IG (Risperidone): n = 85 (of 421)* CG (Placebo): n = 142 (of 421)* 421 patients randomized; "one reported sedation at baseline and 16 patients did not report years of education and were excluded from the analyses"; 47 patients had no follow-up cognitive measures, leaving 357					
<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» DSM-IV criteria for AD or NINCDS-ADRDA criteria for probable Alzheimer's disease</li> <li>» MMSE of 5 to 26</li> <li>» ambulatory outpatients living at home or in an assisted-living facility</li> <li>» delusions, hallucinations, agitation or aggression must have occurred nearly every day over the previous week or intermittently over 4 weeks</li> <li>» symptom ratings were at least moderate in severity on the BPRS conceptual disorganization, suspiciousness, or hallucinatory behavior item or</li> <li>» occurred at least weekly with at least "moderate" severity on the delusion, hallucination, agitation, or aberrant motor behavior item of the NPI</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» taking antidepressants or anticonvulsants for mood stabilization</li> </ul>					
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		n	Mean	SD	Minimum	Maximum
	Demographic and clinical variables					
	Age	357	77,6	7,4	51	103
	Education (years)	357	12,3	3,4	2	21
	Male	163 (46 %)				
	Cholinesterase inhibitor drug use	249 (64 %)				



	BPRS total score	355	27,5	12,1	4	66
	Neuropsychiatric Rating Scale	354	36,6	18,2	3	104
	ADCS-ADL scale score	353	39,7	16,7	6	76
	Cognitive variables					
	MMSE Score	355	15,2	5,7	4	28
	BPRS cognitive factor	355	5,3	2,4	0	12
	ADAS-Cog	328	34,4	13,3	8	67
	ADAS concentration/distraction	333	1,8	1,5	0	5
	ADAS number cancellation	306	10,5	7,9	0	38
	ADAS executive function (maze)	291	68,1	84,2	3	240
	Category Instances	317	6,4	4,2	0	21
	Finger Tapping preferred hand	290	28,9	14,5	0	75
	Finger Tapping non-preferred hand	289	26,8	13,4	0	75
	Trails A (time, seconds)	245	111,5	97,1	20	300
	Working memory deficit	72	1,0	0,9	0	3,0
	Cognitive summary	301	0	1,0	-2,7	1,8
<b>Intervention/Maßnahme</b>	<p>mg/day, mean [range]**:</p> <p>IG (Olanzapine): initial dose 3,2 [0-10], last dose 5,5 [0-17,5]</p> <p>IG (Quetiapine): initial dose 34,1 [0-100], last dose 56.5 [0-200]</p> <p>IG (Risperidone): initial dose 0,7 [0,5-2,5], last dose 1.0 [0-2,0]</p> <p>CG (Placebo): -</p> <p>Phase 1: At baseline all 421 patients randomized double-blind to olanzapine, quetiapine, risperidone or placebo (randomized allocation 2:2:2:3). Study physicians determined the starting doses and adjusted the doses on the basis of their clinical judgement and patients' responses.</p> <p>Phase 2: If discontinued from phase 1 medication, patient could enter phase 2 or open treatment (phase 4). In phase 2, if the patient had originally been assigned to an atypical antipsychotic, he/she was randomized double-blind to one of the other atypical antipsychotics or to the antidepressant citalopram (randomization allocation 3:3:2). If he/she had originally been assigned to placebo, he or she would be randomized to citalopram or an atypical antipsychotic (randomized allocation 3:1:1:1).</p> <p>Phase 3: Upon discontinuation of phase 2 medication, patient could enter phase 3 and be randomly assigned to open label treatment with an atypical antipsychotic medication not previously assigned.</p> <p>Phase 4: At any time, the clinician could choose to enter the patient into phase 4, where data collection continued, but the physician prescribed medication.</p>					
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» MMSE</li> <li>» ADAS-Cog</li> <li>» Three additional subscales to the ADAS-Cog, Concentration/Distractibility, Number Cancellation, and Executive Function (mazes)</li> <li>» Category Instances (semantic fluency, animal category)</li> <li>» Finger Tapping, preferred and non-preferred hand</li> <li>» Trails A</li> <li>» The Working Memory Deficit determined by the difference in the 10-second delay and the no-delay Dot Tests</li> <li>» Cognitive summary score (calculated in a two-step process; components: 11 components of the ADAS-Cog, three additional subscales to the ADAS-Cog, Category Instances, mean of the scores for the preferred and the non-preferred hand on the Finger Tapping Test, Trails A, Working Memory Deficit; if a patient was missing more than four component scores, the cognitive summary was considered missing)</li> <li>» CGIC</li> <li>» A physician-rated, cognitive dysfunction factor of the BPRS consisting of the conceptual disorganization and disorientation items</li> </ul>					

	<p>The primary CATIE-AD outcome was the Phase 1 time to discontinuation of the initially-assigned medication for any reason. The study by design also included measures with which to investigate the cognitive effects of these medications.</p> <p>Follow-up cognitive assessments on dates when the subject was in the open-choice phase (phase 4) or had been on their study medication for less than two weeks were not included in the set of analyses that assessed the effect of each treatment on the rate of change in cognitive function.</p>
<b>Ergebnisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Total sample: significant declines on several measures of cognitive function over the 36-week follow-up period (MMSE, ADAS-Cog, ADAS Concentration/Distractibility, ADAS Number Cancellation, Category Instances, both finger tapping tests, Trails A, and the cognitive summary) and on the BPRS cognitive factor</li> <li>» No significant weekly rates of change for the placebo group only</li> <li>» Patients on any atypical antipsychotic for at least 2 weeks prior to assessment had significantly greater rates of decline in cognitive function (measured by MMSE, Category Instances, the cognitive summary, and the BPRS cognitive factor) than patients on placebo</li> <li>» Results did not significantly differ by baseline MMSE score, BPRS total score and study site size.</li> <li>» Average CGIC indicated minimal improvement for patients on placebo as well as on atypical antipsychotic without significant difference.</li> </ul>
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Moderate
<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Method of analysis used all data points from patients who had baseline and at least one follow-up testing; however, at the later durations, there were fewer test scores mainly due to patients' inability to perform the tests or dropping out of the study, meaning that data cannot be assumed to be missing at random; the cognitive decline over time is likely to be greater than what has been found in the study.</li> <li>» Comparisons of the study medications to placebo were limited to patients who had been on the same drug for at least 2 weeks prior to the date of cognitive testing, essentially testing for a short-term effect – cannot address the speculation whether these drugs would accelerate cognitive decline permanently or merely impair cognition during acute administration.</li> <li>» Relatively small sample size, with patients spread over three active and one placebo arm did not provide the ability to evaluate differences between the three drugs.</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	Supported in part by NIMH research contract N01 MH-9001, USC Alzheimer's Disease Research Center NIH P50 AG05142, and by the U.S. Department of Veterans Affairs. Medications for this study were provided by AstraZeneca Pharmaceuticals, Forest Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals, and Eli Lilly.
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Not reported
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	Our results provide additional and broad evidence that atypical antipsychotics compared to placebo are associated with greater rates of decline in cognitive function in Alzheimer's disease patients with psychotic or aggressive behavior and that the magnitude of the additional declines are clinically relevant, at least as great a magnitude of the effect of cholinesterase inhibitors, but in the negative direction.
<b>Kommentare</b>	

AD = Alzheimer Demenz; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADRDA = Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; AE = adverse events; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; CGIC = Clinical Global Impression of Change; CI = Konfidenzintervall; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; FDA = Food and Drug Administration; IG = Intervention group; CG = Control group; mg = Milligram; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NINCDS = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke; NPI = Neuropsychiatric Inventory; p = p-value; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* Source: Schneider et al. 2006<sup>68</sup>, not reported for the 357 patients in Vigen et al. 2011<sup>80</sup>

\*\* Applying to the original study group<sup>68</sup>, not reported for the 357 patients in Vigen et al. 2011<sup>80</sup>

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.86:  
Vigen et al. 2011 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar*
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x		
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x		
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			x
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x		
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x		
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x		
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x		
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x**		
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?			x
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			x
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?		x	
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x		
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?	x		
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?			x
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering	Mittel	Hoch
		x	
<b>Kommentare</b>			
* Unklar aufgrund fehlender Angaben			
** Additional analysis, only cognitive function			

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.87:

Vigen et al. 2011 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?	x		
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?	x		
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?	x		

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 9.88:

Weintraub et al. 2010<sup>82</sup> (DIADS-2, extension phase) – Evidenztabelle

<b>Titel</b>	Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer's disease: Week-24 outcomes
<b>Journal</b>	American Journal of Geriatric Psychiatry
<b>Autor/Autoren</b>	Weintraub, Daniel; Rosenberg, Paul B.; Drye, Lea T.; Martin, Barbara K.; Frangakis, Constantine; Mintzer, Jacobo E.; Porsteinsson, Anton P.; Schneider, Lon S.; Rabins, Peter V.; Munro, Cynthia A.; Meinert, Curtis L.; Lyketsos, Constantine G.
<b>Fragestellung</b>	After the 12-week efficacy trial (siehe Rosenberg et al. 2010 <sup>64</sup> ), the study included an additional 12-week extension phase (total duration of 24 weeks) of randomized treatment for at least partial responders during the acute phase and, for ethical reasons, the option for open-label treatment for non-responders. The objective of this extended period was to investigate any delayed benefits of sertraline treatment that would have been the result of sustained depression reduction.
<b>Land</b>	United States (memory clinics at five academic centers)
<b>Studiendesign</b>	RCT (multicenter double-blind placebo-controlled) – extension phase
<b>Studiendauer, Follow-up</b>	Study duration: 12 + 12 weeks (DIADS-2, extension phase) Follow-up: week 24
<b>Studiengröße</b>	IG: n = 64 CG: n = 60 Seven subjects were lost to follow-up during the acute study phase (Sertraline: 3, placebo: 4).

<b>Auswahlkriterien der Population</b>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Criteria for dementia of AD according to the DSM-IV criteria</li> <li>» MMSE scores from 10-26, inclusive</li> <li>» Criteria for depression of AD, which – compared with DSM-IV criteria for MaD – requires the presence of 3 or more symptoms within a 2-week period, one of which must be depressed mood or anhedonia, with the addition of irritability as a possible symptom.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Ineligible if they were taking antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines</li> <li>» Anticonvulsants were allowed only for treatment of a pre-existing seizure disorder.</li> </ul>		
<b>Charakteristika der Studienpopulation</b>		<b>Sertraline</b>	<b>Placebo</b>
Age, mean (sd), years		76,5 (8,0)	78,2 (8,0)
Gender, %			
Female		59,7	48,4
Male		40,3	51,6
Ethnic Group, %			
White, non-Hispanic		73,1	60,9
African-American		17,9	25,0
Hispanic/Latino		7,5	14,1
Asian		1,5	0
Marital status, %			
Married		64,2	64,1
Widowed		26,9	23,4
Divorced/separated		4,5	7,8
Never married		4,5	4,7
Formal education, mean (sd), years		13,2 (3,6)	11,8 (3,8)
Duration of dementia, mean (sd), years		2,6 (2,1)	3,1 (2,3)
Depression episodes before cognitive symptoms, %			
No episodes		77,6	70,3
One episode		13,4	20,3
Two or more episodes		6,0	9,4
Missing		3,0	0
Depression episodes since cognitive symptoms, %			
One episode		86,6	85,9
Two or more episodes		12,0	14,1
Missing		1,5	0
History of mood disorder in first degree relative, %		13,4	18,8
Personal history of mood disorder, %		25,4	29,7
CSDD, median (1 <sup>st</sup> quartile, 3rd quartile)		13 (9,19)	13 (9,5, 17)
Mini-mental State Examination, mean (sd)		20,6 (4,5)	19,3 (4,8)
Taking only cholinesterase inhibitors (%)		40	36
Taking only memantine (%)		6,0	6,3
Taking both memantine and cholinesterase inhibitors (%)		25	26
Diagnosis of MaD, %		38,8	40,6

<b>Intervention/Maßnahme</b>	At week 12, patients rated as having improved at least minimally (i.e., scores of 1, 2 or 3) continued on their randomized, blinded study treatment. Patients rated as unchanged or worse overall had the option of discontinuing randomized treatment and utilizing any open-label treatment. Regardless of randomization or treatment status during the extension phase, and while still blinded to treatment assignment, participants were encouraged to continue study participation and complete all study assessments. Visits for the extension phase occurred at 16, 20, and 24 weeks post-randomization.
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Primary efficacy outcome: depression response based on the mADCS-CGIC score, defined as a score of 1 or 2</li> <li>» Secondary efficacy outcomes: (1) CSDD scores (utilizing input from both the caregiver and the subject) (2) the proportion of patients in remission, defined as a patient having a CSDD score <math>\leq 6</math> and mADCS-CGIC <math>\leq 2</math> – for additional analyses, “first remission” was defined as the first week the participant met the definition of remission, and “sustained remission” was defined as the first week when the participant met the definition of the remission for all remaining weeks of the trial.</li> <li>» Other outcomes: global cognition (MMSE score), non-mood neuropsychiatric symptoms (the 7 non-mood items of the NPI), function (ADCS-ADL), quality of life (ADRQL).</li> <li>» AE: all-cause and specific-cause AE* and serious** AE</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	<p>14 sertraline patients and 14 placebo patients discontinued randomized treatment at the end of week 12 based on non-response.</p> <p>Primary efficacy outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» No between-group differences in mADCS-CGIC scores at week 24 (proportional odds logistic regression OR sertraline = 1,23, (95 % CI: 0,64, 2,35, p = 0,54), with 44,8 % of sertraline-treated and 35,9 % of placebo-treated patients rated as responders.</li> </ul> <p>Secondary efficacy outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» (1) No between-group differences in CSDD scores at week 24, with the difference in the medians (placebo – sertraline) being 0,60 (95 % CI: –2,26, 3,46); no treatment effect on the change in CSDD over time***.</li> <li>» (2) No statistically significant difference in the estimated odds of remission on sertraline treatment compared with placebo, with 32,8 % of sertraline-treated and 21,8 % of placebo treated patients rated as remitted at week 24 (logistic regression OR sertraline = 1,61 (95 % CI: 0,70, 3,68, p = 0,26); no between-group differences in time to first remission (HR sertraline = 1,13 (95 % CI: 0,58, 2,18, p = 0,71) or time to sustained remission (HR sertraline = 1,90 (95 % CI: 0,93, 3,88, p = 0,08).</li> </ul> <p>Other outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Non-mood neuropsychiatric symptoms (the 7 non-mood items of the NPI), quality of life (ADRQL): overall improvement over the course of 24 weeks; change over time did not differ by treatment group.</li> <li>» Function (ADCS-ADL), global cognition (MMSE score): no improvement (or worsening) over the course of 24 weeks in the overall study sample; change over time did not differ by treatment group.</li> </ul> <p>AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» SSRI-associated AE over the 24-week period: Several SSRI-associated AE, including diarrhea, dizziness, and dry mouth, more common in sertraline-randomized participants compared to placebo-randomized participants.</li> <li>» Serious AE over 24 weeks: 27,3 % of sertraline patients and 12,7 % of placebo patients (Fisher’s exact test, p = 0,05).</li> <li>» Serious AE during extension phase: 10,6 % of sertraline-randomized patients and 1,6 % of placebo patients (p not reported).</li> <li>» Pulmonary AE over 24 weeks: 12,1 % of sertraline-randomized patients (including 6,1 % during the extension phase) and 0 % of placebo patients (Fisher’s exact test, p = 0,006).</li> </ul>
<b>Bias-Risiko unter Berücksichtigung des Studiendesigns</b>	Low

<b>Limitationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>» Possible that sertraline is more effective in more narrowly defined major depressive episodes than in the more broadly defined depression of AD syndrome used in this study, or that there are subgroups of responders not identified in the primary analyses.</li> <li>» The psychosocial intervention may have impacted study outcomes.</li> <li>» Participants comprised a sample of convenience in US academic medical centers, and hence may not generalize to other settings.</li> <li>» Lack of sufficient detail on serious AE to identify whether respiratory system serious AE reflected the diagnosis of eosinophilic pneumonitis.</li> </ul>
<b>Sponsoren</b>	<p>Grant funding: National Institute of Mental Health, 1U01MH066136, 1U01MH068014, 1U01MH066174, 1U01MH066175, 1U01MH066176, 1U01MH066177.</p> <p>NIMH scientific collaborators participated on the trial's Steering Committee. Sertraline and matching placebo were provided by Pfizer, Inc., which did not otherwise participate in the design or conduct of the trial. After database lock and study unblinding, the corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. All co-investigators had access to the raw data.</p>
<b>Interessenkonflikt der Studienautoren</b>	Constantine Frangakis, Lea T. Drye and Cynthia A. Munro have no conflict of interests. The other authors declared several conflicts of interest. <sup>82</sup>
<b>Schlussfolgerungen der Studienautoren</b>	The results of this study add to the SSRI treatment literature for depression in AD that has had as many negative as positive studies. While one may consider the possibility that this clinical trial enrolled patients with chronic, treatment-resistant depression, three-quarters of study participants had no previous history of a depressive episode. SSRI may be beneficial for the treatment of other neuropsychiatric symptoms such as agitation in hospitalized AD patient, warranting further study. Overall, our findings of lack of efficacy and increased adverse events combined with existing literature lead us to conclude that SSRI cannot be recommended for the treatment of depression of AD. Given that depression in AD is common and associated with a range of negative outcomes, there remains an urgent need for efficacious and effective treatments for this condition.

#### Kommentare

AD = Alzheimer Demenz; ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale; ADRQL = Alzheimer's Disease Related Quality of Life Scale; AE = adverse events; CI = Konfidenzintervall; CSDD = Cornell Scale for Depression in Dementia; df = degrees of freedom; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; FDA = Food and Drug Administration; HR = hazard ratio; IG = Intervention group; CG = Control group; MaD = major depression; mADCS-CGIC = modified Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change index; mg = Milligram; MMSE = Mini-Mental State Examination; n = number; NPI = Neuropsychiatric Inventory; OR = odds ratio; P = p-value; RCT = randomized controlled trial; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* Starting at baseline and at all follow up visits, participants and their caregivers were asked about whether any of the symptoms according to a symptom checklist from the FDA approved prescribing information for sertraline or other self-reported adverse effects occurred within one month of the baseline visit (or since the last study visit once enrolled in the study).

\*\* Serious AE were documented as defined by the FDA - i.e., any adverse drug experience occurring at any dose that resulted in any of the following: death, a life-threatening adverse experience, inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, or persistent or significant disability/incapacity.

\*\*\* i.e., the model including terms for treatment group by time interactions was not superior to the model without these interaction terms (likelihood ratio  $\chi^2 = 0,26$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,97$ )

Darstellung: GÖG

Tabelle 9.89:  
Weintraub et al. 2010 – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja		Nein		Unklar*	
<b>SELEKTION</b>						
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?	x					
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)	x					
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>						
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?	x					
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?	x					
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?	x					
Waren die Rahmenbedingungen, abgesehen von der zu untersuchenden Intervention/Maßnahme, für alle Studiengruppen gleich?	x					
<b>ENDPUNKTE</b>						
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?	x					
Wurden Nebenwirkungen der Intervention/Maßnahme adäquat erhoben?	x					
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 Prozent?	x					
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?	x					
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?	x					
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?	x					
Wurden Angaben zu minimal-wesentlichen Unterschieden aus Patientenperspektive gemacht?			x			
Wurde a priori eine Teststärke-Analyse (Power-Analyse) durchgeführt?	x					
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesign	Gering		Mittel		Hoch	Unklar*
	x					
<b>Kommentare</b>						

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG



Tabelle 9.90:

Weintraub et al. 2010 – externe Validität und Übertragbarkeit auf Österreich

Kriterien	Ja	Nein	Unklar*
<b>Externe Validität (Generalisierbarkeit)</b>			
Ist die untersuchte Maßnahme/Intervention auch auf andere Settings als das Studiensetting übertragbar?			x**
Waren die Auswahlkriterien der Studienpopulation wenig restriktiv?	x		
Wurden patientenrelevante Endpunkte (health outcomes) untersucht?	x		
Beurteilung der externen Validität	Hoch	Mittel	Niedrig
	x		
<b>Übertragbarkeit auf Österreich</b>			
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Unklar</b>
Entspricht die Studienpopulation vergleichbaren österreichischen Gruppen?	x		
Sind die untersuchten Endpunkte (health outcomes) auf die Zielpopulation in Österreich übertragbar?	x		
Ist das Studiensetting auf Rahmenbedingungen in Österreich übertragbar?		x***	
Sind die Studienergebnisse auf Österreich übertragbar?			x

\* Unklar aufgrund fehlender Angaben

\*\* Participants were recruited from memory clinics at five academic centers in the United States.

\*\*\* Caregivers received a standardized psychosocial intervention.

Quelle und Darstellung: GÖG