

AUS DEM INSTITUT FÜR GESUNDHEITS- UND PFLEGEWISSENSCHAFT  
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER MARTIN-LUTHER-UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG  
(DIREKTORIN: PROF. DR. PHIL. GABRIELE MEYER)

**Die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei Demenz und der Umgang mit fehlenden  
Ergebnisdaten in klinischen Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz**

Eine systematische Übersichtsarbeit und Methodenanalyse

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)  
für das Fachgebiet Gesundheits- und Pflegewissenschaften  
vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Marion Sabine Burckhardt

geboren am 22. August 1967 in Stuttgart

Gutachterin/Gutachter:

1. Prof. Dr. phil. Gabriele Meyer
2. Prof. Dr. med. Horst Christian Vollmar, MPH, Jena
3. PD Dr. Jörg Meerpohl, Freiburg

07.03.2017

30.11.2017

---

## Referat

**Zielsetzung:** Das primäre Ziel war die Synthese von klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren bei Demenz. Das sekundäre Ziel war die Methodenanalyse von klinischen Studien zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten.

**Methoden:** In der systematischen Übersichtsarbeit wurden randomisierte kontrollierte Studien zu Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Demenzen bei Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Syndrom und Lewy-Körper-Krankheit sowie bei vaskulärer oder frontotemporaler Demenz im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersucht. Im Dezember 2015 wurden die Datenbanken ALOIS, EMBASE, MEDLINE sowie Studienregister ohne Einschränkungen hinsichtlich Publikationsstatus, -zeit oder -sprache durchsucht. Das Risiko für Verzerrung wurde anhand der *Cochrane*-Kriterien beurteilt. Mögliche Interessenkonflikte wurden hierbei berücksichtigt. Die Methodenanalyse wurde entlang der CONSORT-Kriterien und spezifischer Empfehlungen zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten durchgeführt. Ab 2010 publizierte klinische Studien, die Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz primär zu patientenrelevanten Endpunkten prüften, wurden hinsichtlich der Umsetzung der Empfehlungen analysiert.

**Ergebnisse:** Es wurden drei Studien eingeschlossen, in denen Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo an 632 Menschen mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit in leichter bis mittelschwerer Form geprüft wurden. In Meta-Analysen zeigte sich bei hoher Qualität der Evidenz nach sechs Monaten Einnahmezeit kein Vorteil der Intervention hinsichtlich der primären Zielgrößen Kognition (SMD -0,02, 95 % KI -0,19; 0,15), Alltagsfunktion (SMD -0,02, 95 % KI -0,19; 0,16) und Schwere der Demenz (MD -0,00, 95 % KI -0,58; 0,57). Unerwünschte Ereignisse waren unzureichend berichtet. Wesentliche Nebenwirkungen wurden selten beobachtet. Die Methodenanalyse zeigt, dass der Einfluss fehlender Daten auf das Ergebnis in drei der sechs identifizierten Studien nicht in Sensitivitätsanalysen geprüft wurde. Fehlende Ergebnisdaten sind nicht umfassend berichtet und das durch sie entstehende Verzerrungspotenzial wird in fünf Publikationen nicht diskutiert.

**Schlussfolgerung:** Bei hoher Qualität der Evidenz zeigt sich bislang kein überzeugender Nutzen für Omega-3-Fettsäuren bei der leichten bis mittelschweren Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Aussagen zu anderen Demenz-Typen und -Ausprägungen lassen sich nicht ableiten. Der Einfluss fehlender Daten auf das Ergebnis sollte in künftigen Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz besser untersucht, berichtet und kritisch diskutiert werden.

Burckhardt, Marion: Die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei Demenz und der Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in klinischen Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz. Eine systematische Übersichtsarbeit und Methodenanalyse. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2017.

---

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Theoretischer Hintergrund zur Demenz.....	2
1.1.1	Demenz-Typen und Ursachen.....	2
1.1.2	Diagnose und Schweregrade der Demenz.....	3
1.1.3	Behandlungsansätze bei Demenz.....	4
1.2	Der diätetische Ansatz zur Steigerung geistiger Leistung.....	5
1.2.1	Wirksamkeitshypothesen für Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz.....	5
1.2.2	Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren.....	6
1.2.3	Forschungsstand zu systematisch generierter Evidenz.....	7
1.3	Klinische Prüfung des diätetischen Ansatzes.....	8
1.3.1	Das Problem des Datenverlustes in Demenz-Studien.....	10
1.3.2	Umgang mit Datenverlust in klinischen Studien.....	10
2	Zielstellung.....	14
3	Material und Methodik.....	15
3.1	Systematische Literatursynthese zu Omega-3-Fettsäuren.....	15
3.1.1	Auswahlkriterien.....	15
3.1.2	Literaturrecherche und -auswahl sowie Datengewinnung.....	17
3.1.3	Beurteilung des Verzerrungspotenzials.....	18
3.1.4	Synthese.....	19
3.2	Strukturierte Methodenanalyse zu fehlenden Ergebnisdaten.....	22
3.2.1	Identifikation und Auswahl der zu bewertenden Publikationen.....	23
3.2.2	Grundlage der Bewertung.....	23
3.2.3	Analyse der Umsetzung der Empfehlungen.....	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Die Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren.....	27
4.1.1	Studienübersicht.....	28
4.1.2	Ergebnissynthese und Qualität der Evidenz.....	34
4.1.3	Sensitivitätsanalysen.....	40
4.1.4	Vertrauenswürdigkeit der kumulativen Evidenz.....	41
4.2	Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in den Publikationen.....	41
4.2.1	Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in den statistischen Analysen.....	42
4.2.2	Beschreibung der Methoden.....	43
4.2.3	Beschreibung der Ergebnisse.....	44
4.2.4	Diskussion der Verzerrung durch fehlende Ergebnisdaten.....	46

---

5 Diskussion .....	47
5.1 Die Ergebnisse im Kontext der Forschung .....	47
5.2 Limitationen .....	49
5.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse.....	51
5.4 Implikationen für weitere Forschung .....	52
6 Zusammenfassung .....	54
Literaturverzeichnis .....	55
Thesen.....	71
Anhang.....	72
A Beteiligte Personen und Organisationen .....	72
B Literaturrecherchen zur Methodenanalyse .....	73
B.1 Suche nach klinischen Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln .....	73
B.2 Suche nach spezifischen Empfehlungen zu fehlenden Ergebnisdaten .....	75
C Bewertung der RCTs zur Methodenanalyse.....	76

---

### **Abkürzungsverzeichnis**

ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale
ADCS	Alzheimer's Disease Cooperative Study
ADL	Activities of Daily Living
CCA	Complete Case Analysis
CDR-SoB	Clinical Dementia Rating Sum of Boxes
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DAD	Disability Assessment for Dementia
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intention-to-Treat
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LME	Linear Mixed Effects Model
LOCF	Last Observation Carried Forward
M	Mean
MAR	Missing At Random
MCAR	Missing Completely At Random
MD	Mean Difference
MMRM	Mixed-effect Models for Repeated Measures
MMSE	Mini-Mental State Examination
MNAR	Missing Not At Random
NIA	National Institute on Aging
OARS	Older Americans Resources and Services
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
SD	Standard Deviation
SMD	Standardized Mean Difference
WHO	World Health Organization
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised

---

# 1 Einleitung

Weltweit wird mit einer steigenden Anzahl von Menschen mit Demenz gerechnet [1]. Derzeit lassen sinkende Inzidenz- und Prävalenzzahlen aus den Industrieländern hoffen, dass die Demenz durch die Kontrolle modifizierbarer Risikofaktoren beeinflusst werden kann [2].

Der diätetische Ansatz, zu dem eine ausgewogene Ernährung, aber auch die Substitution von Nahrungsergänzungsmitteln bei vorhandenem Ernährungsdefizit gehören, ist einer dieser modifizierbaren Risikofaktoren. Die Popularität dieses Ansatzes in den Medien lässt darauf schließen, dass viele Menschen sich von ihm erhoffen, den alters- oder krankheitsbedingten kognitiven Abbau beeinflussen zu können.

Omega-3-Fettsäuren gehören weltweit zu den am häufigsten konsumierten Nahrungsergänzungsmitteln zur Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit [3]. Die Annahme einer Wirksamkeit begründet sich überwiegend auf präklinischen und epidemiologischen Forschungsergebnissen. Eine umfassende systematische Evidenzsynthese zu allen patientenrelevanten Ergebnissen, die im Rahmen der klinischen Prüfung zu Omega-3-Fettsäuren bei Demenz erfasst wurden, steht bislang aus.

Grundsätzlich ist die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel aus Gründen der Marktzulassung nicht erforderlich. Aus marketingstrategischen Gründen kann es jedoch sinnvoll sein, die Wirksamkeit eines Nahrungsergänzungsmittels wissenschaftlich durch aussagekräftige RCTs zu belegen.

Die Durchführung von RCTs im Bereich Demenz geht mit besonderen Herausforderungen einher, da aufgrund der Einschränkungen in der Alltagskompetenz und den altersbedingten Begleiterkrankungen mit hohen Studienabbruchraten zu rechnen ist. Dies kann zum Verlust der statistischen Aussagekraft der Ergebnisse führen, aber auch die interne und externe Validität der Studie beeinträchtigen.

Gegenstand der vorliegenden Forschungsarbeit ist die systematische Sichtung der Evidenz aus RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren im Rahmen der Behandlung von Personen mit Demenz. Darüber hinaus wurde anhand von RCTs, die Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz prüften, das Verbesserungspotenzial zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten ermittelt, um methodische Schlussfolgerungen für die Planung zukünftiger RCTs ableiten zu können.

---

## 1.1 Theoretischer Hintergrund zur Demenz

Die internationale Alzheimer-Gesellschaft schätzte, dass weltweit 46,8 Millionen Menschen im Jahr 2015 von einer Demenz betroffen waren. Es wird prognostiziert, dass diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf 131,5 Millionen ansteigt [1]. Diese Schätzungen beruhen jedoch auf der Annahme, dass es keine nennenswerten Erfolge in den Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten der Demenz geben wird.

Einige Populationsstudien haben in den letzten Jahren sinkende altersadjustierte Prävalenzen und Inzidenzen der Demenz in den USA und Europa verzeichnet [2, 4]. Hieraus wird die Hoffnung abgeleitet, dass bessere Lebensbedingungen, Bildung und die Kontrolle modifizierbarer Risikofaktoren langfristig zu weniger Demenzerkrankungen führen werden [2].

### 1.1.1 Demenz-Typen und Ursachen

Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit ist mit einem Anteil von 60 bis 80 % der am häufigsten vorkommende Typ, gefolgt von der vaskulären Demenz, der Demenz bei Lewy-Körper-Krankheit sowie der frontotemporalen Demenz [5, 6]. Mischformen aus vaskulären und degenerativen Demenzen kommen häufig vor und sind diagnostisch schwer abzugrenzen [7].

Typisch für die Alzheimer-Krankheit sind fortschreitende, pathologische Veränderungsprozesse im Gehirn, insbesondere im Bereich des Hippocampus im medialen Schläfenlappen. Kennzeichnend sind auch Anhäufungen von pathologischen  $\beta$ -Amyloid- und Tau-Proteinen, die sich sowohl zwischen als auch innerhalb von Neuronen ablagern. Es kommt zunächst zu Fehlern in der Informationsübertragung an den neuronalen Synapsen und im weiteren Verlauf zu deren Rückbildung sowie zum Absterben der Neuronen, was mit einem Abbau der Gehirnmasse einhergeht [5, 8]. Die Demenzen bei Lewy-Körper-Krankheit und bei Parkinson-Syndrom gehen ebenfalls mit spezifischen Eiweißablagerungen einher [9], während bei der vaskulären Demenz Durchblutungsstörungen oder Hirninfarkte typisch sind [10].

Welche Ursachen für die neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn verantwortlich sind, wie diese zusammenwirken und welche tatsächlichen Auswirkungen sie auf den neuronalen Zelluntergang haben, ist bislang ebenso wenig geklärt wie ihre Beziehung mit den spezifischen Symptomen [11-13]. Lediglich für einen kleinen Teil der von der Alzheimer-Krankheit betroffenen Menschen liegen die Ursachen in autosomal dominant

---

vererbaren Genmutationen [14]. Erklärungsmodelle für Demenz-Ursachen zielen auf Schutz- und Risikofaktoren ab, welche die Degenerationsprozesse, aber auch die Resilienz der neuronalen Zellen im Gehirn beeinflussen. Hierzu zählen zum Beispiel genetische Anlagen, die durch Bildung und Aktivität beeinflussbare „kognitive Reservekapazität“ [5] sowie Umweltstimulanzen und oxidativer Stress [15, 16]. Zudem tritt die Demenz meist im höheren Lebensalter auf. Sie wird von Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus) und somatischen Erkrankungen (z. B. Durchblutungsstörungen) begünstigt, die in dieser Population eine hohe Prävalenz haben [5, 10, 17].

### **1.1.2 Diagnose und Schweregrade der Demenz**

Wenn die Verschlechterung der Gehirnfunktion nicht mehr kompensiert werden kann, zeigen sich erste Symptome kognitiver Funktionseinschränkung [5, 8]. Das frühe Stadium der Demenz zeichnet sich durch subtile Beeinträchtigungen der Merk- und Erinnerungsfähigkeit für neue Bewusstseinsinhalte sowie funktionale Gedächtnisstörungen aus. Es wird zunehmend schwerer, komplexe Tätigkeiten auszuüben. Im mittleren Stadium kommt es zum Verlust einfacherer Alltagskompetenzen, und die Betroffenen sind weniger in der Lage, sich ohne Unterstützung zu versorgen. Dieses Stadium kann auch mit psychologischen Auffälligkeiten (z. B. Aggression) einhergehen [18]. Es kann zum pathologisch gesteigerten Bewegungsdrang und zu motorischen Ausfällen kommen [19]. Im späteren Stadium können Sprach- und Schluckstörungen auftreten. Es kann zu Problemen bei der Nahrungsaufnahme kommen und nahestehende Personen werden nicht mehr erkannt. Die zunehmende Immobilität kann am Ende zu Bettlägerigkeit und völliger Pflegeabhängigkeit führen [18]. Damit einhergehende Krankheiten und Infektionen (z. B. Pneumonie) führen häufig zum Tod der Betroffenen [5].

Vor allem in der Forschungsliteratur und in klinischen Leitlinien werden die Schweregrade der Demenz anhand dem *Mini-Mental State Examination* (MMSE) [20] bestimmt. Summenwerte von 20/21 bis 26/27 weisen auf eine leichte Form hin. Werte zwischen 10 und 19/20 kennzeichnen die moderate bzw. mittelschwere Form. Weniger als 10 Punkte gelten als schwere Einschränkung [10, 21].

Die Diagnose der Demenz wird aufgrund der fortschreitenden Symptome meist anhand der ICD 10 [22] oder anhand der Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) gestellt. Für die jeweiligen Demenz-Typen und für die Forschung stehen zudem spezifische Klassifikationen zur Verfügung [23-28].

---

In der Alzheimer-Diagnostik konzentriert sich die Forschung derzeit auf bildgebende Verfahren und Biomarker. Sie sollen die Diagnose vor dem Auftreten erster Symptome ermöglichen bzw. im späteren Verlauf sichern. Der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Markern und den im Verlauf auftretenden klinischen Symptomen gilt als noch nicht hinreichend belegt [13] und wird kontrovers diskutiert [29, 30]. In diesem Zusammenhang wird oft die Idee des „Alzheimer-Kontinuums“ genannt, die vor allem in neueren Diagnose-Kriterien [23-26] aufgegriffen wird. Hierbei wird davon ausgegangen, dass Veränderungen im Gehirn bereits mehrere Jahre vor Erscheinen der ersten Symptome eintreten (präklinische, asymptomatische Phase). Darauf folgt eine Phase mit einer meist subjektiv wahrgenommenen kognitiven Leistungsverschlechterung (prodromale Phase oder *Mild Cognitive Impairment*), die in eine für das Erscheinungsbild der Demenz typische symptomatische Phase mündet [29].

### **1.1.3 Behandlungsansätze bei Demenz**

Die *European Medicines Agency* (EMA) unterscheidet die krankheitsmodifizierende und die symptomorientierte Behandlung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit und anderer Demenzen. Da eine wirklich modifizierende Therapie im Sinne einer Krankheitsheilung bzw. Verzögerung der Progression bislang aussteht, konzentrieren sich vorläufige Empfehlungen der EMA auf die Prävention und auf die Behandlung aufgetretener Symptome und Verhaltensauffälligkeiten [13].

Bislang gibt es weder eine ursächliche Therapie der verschiedenen degenerativen Demenzen noch lässt sich deren Progredienz verhindern [5, 10]. Therapiestrategien lassen sich einteilen in psychopharmakologische Therapien, psychologisch-verhaltenstherapeutische Interventionen und Interventionen im Sozialbereich (z. B. zur Unterstützung der Angehörigen oder Anpassung der Umgebungssituation) [31]. Diese setzen an der Verbesserung der Kognition und Alltagskompetenz oder an Begleitsymptomen an (z. B. Depression, Psychosen, Unruhe).

Psychopharmakologisch sind Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) und Memantin für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit zugelassen. Der Nutzen dieser Medikamente wird kontrovers diskutiert, da sich ein Effekt nur für wenige Zielgrößen, und vor allem nicht langfristig, nachweisen lässt [31, 32].

Den „Lifestyle-Faktoren“ wird eine besondere Bedeutung zugeschrieben, um die kognitive Progression bei Demenz zu beeinflussen. Zu diesen Faktoren gehören die Senkung des kardiovaskulären Risikos wie Diabetes, Übergewicht, Hypertonie oder Rauchen, der Ab-

---

bau von Stress, ausreichend Bewegung und eine gesunde Ernährung [33, 34]. Letzterer wird ein hoher Stellenwert beigemessen, der jedoch nicht über die Empfehlung zu einer ausgewogenen Ernährung im Allgemeinen hinausgeht. Nahrungsergänzungsmittel werden derzeit in klinischen Leitlinien nicht empfohlen, da deren Nutzen nicht ausreichend belegt ist [10, 35].

## **1.2 Der diätetische Ansatz zur Steigerung geistiger Leistung**

Unter den Nahrungsergänzungsmitteln gelten neben den Vitaminen A, E, D, Folsäure und B12 insbesondere die Omega-3-Fettsäuren als kognitionsfördernd [36]. Diese werden überwiegend eingesetzt, wenn erste geistige Defizite auftreten. Fischölprodukte, deren Wirkbestandteil die Omega-3-Fettsäuren sind, stehen dabei an erster Stelle [37]. Zwischen 2005 und 2011 erhöhte sich ihr Gebrauch in einer Kohorte von über 60-jährigen US-Amerikanern (n = 2206) von 4,7 % auf 18,4 % [38]. Dies ist ein Konsumtrend, der laut Marktanalysen auch für die nächsten Jahrzehnte weltweit anhalten wird [3].

### **1.2.1 Wirksamkeitshypothesen für Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz**

Präklinische Forschungsergebnisse legen die Vermutung nahe, dass die Neurogenese und die Signalübertragung durch verschiedene Stimulantien unterstützt werden können. Es wird auch diskutiert, dass schädlichen Einflüssen und Mangelercheinungen entgegengewirkt werden kann [39-43]. In diesem Sinne soll sich die ergänzende Zufuhr von Nährstoffen und Vitaminen günstig auf den Schutz der Zellen (z. B. vor oxidativen Einflüssen) sowie auf die Informationsverarbeitung selbst auswirken. Dies wird dadurch begründet, dass Makro- und Mikronährstoffe durch biochemische Prozesse am Energiestoffwechsel, an der Synthese und an der Signalübertragung neuronaler Zellen im Gehirn beteiligt sind [42]. Expertinnen und Experten gehen beim Ansatz der Neuroplastizität davon aus, dass die Neurogenese nicht nur im embryonalen oder kindlichen Gehirn, sondern auch in dem von Erwachsenen stattfindet. Demnach wären Synapsen und Nervenzellen zumindest bedingt in der Lage, sich an Veränderungen (z. B. durch Degeneration) und neue Anforderungen anzupassen [44]. Dies würde wiederum gute Nährstoffbedingungen für die Zellsynthese voraussetzen.

Durch präklinische Forschung untermauerte Erklärungsmodelle, die solche Thesen unterstützen [45-48], müssen jedoch vorsichtig betrachtet werden. Der externen Validität von Tiermodellen sind Grenzen gesetzt, da sowohl das Gehirn als auch die funktionellen Möglichkeiten des Menschen deutlich komplexer sind. Zudem sind die diagnostischen

---

Möglichkeiten für Wirksamkeitszusammenhänge, z. B. in Bezug auf die Kognition, beim Tiermodell stark eingeschränkt [49]. Darüber hinaus weisen Tierstudien zum Teil ein erhebliches Verzerrungspotenzial auf [50, 51], so dass die tatsächliche Auswirkung der Ernährung auf die Gehirnfunktion beim Tiermodell fraglich ist [49].

Der diätetische Behandlungsansatz erhält eine weitere Bedeutung vor dem Hintergrund, dass Menschen mit Demenz der Gefahr ausgesetzt sind, nicht ausreichend mit Nährstoffen versorgt zu sein. Epidemiologische Daten zeigen, dass das Risiko einer Mangelernährung bei Demenz vor allem im fortgeschrittenen Stadium im Vergleich zu geriatrischen Patienten ohne Demenz erhöht ist [52-54]. Diskutiert werden auch durch das Alter oder durch die Alzheimer-Krankheit selbst ausgelöste, metabolische Funktionsstörungen [55].

In einer 2013 durchgeführten Querschnittstudie wurde bei 14 % der 312 Teilnehmer/-innen ein Risiko für Mangelernährung schon zur Zeit der Diagnose festgestellt. Hierbei wurde ein Zusammenhang mit Einschränkungen in den einfachen und komplexen Alltagstätigkeiten (z. B. Nahrungszubereitung) festgestellt [56]. Hinzu kommen allgemeine Risikofaktoren hochbetagter Menschen, wie Polypharmazie und sensorische Einschränkungen, die sich auf den Appetit auswirken können [57]. Den Verdacht der Malnutrition erhärten auch Meta-Analysen aus den klinischen Ausgangsmerkmalen publizierter Studien. Hier werden bei Menschen mit Demenz im Vergleich zu kognitiv unauffälligen Kontrollen signifikant niedrigere Plasmawerte für Omega-3-Fettsäuren ( $p = 0,001$ ) beschrieben [58].

### **1.2.2 Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren**

Langkettige, mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren können vom Körper nicht synthetisiert und nur begrenzt gespeichert werden. Sie zählen daher zu den essenziellen Fettsäuren. Omega-3-Fettsäuren sind beteiligt an der Zellsynthese (z. B. bei der Bildung von Phospholipiden in neuronalen Zellen) und an zahlreichen immunologischen, inflammatorischen und hormonellen Vorgängen im menschlichen Organismus. In Form von Nahrungsergänzungsmitteln und zur Anreicherung von Nahrungsmitteln werden meist Docosahexaensäure (DHA, 22:6n-3), Eicosapentaensäure (EPA, 20:5n-3) und Alpha-Linolensäure (ALA; 18:3n-3) verwendet. Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure werden aus fettem Fisch, Fischöl oder Algen gewonnen. Lieferanten für Alpha-Linolensäure, die zum Teil vom Körper in Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure umgewandelt werden kann, sind Nüsse oder Pflanzenöle [59, 60]. Die empfohlene Verzehrmenge für Docosahexaensäure, mit Eicosapentaensäure kombiniert, ist 250 bis

---

500 mg pro Tag. Eine tägliche Nahrungsergänzung von bis zu 5 g Docosahexaensäure und Eicosapentaensäure kombiniert gilt als unbedenklich [60, 61].

Omega-3-Fettsäuren und Fischöle werden zur Behandlung und Prävention mehrerer chronischer Krankheiten (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen) eingesetzt [59]. Darüber hinaus zeigt die Meta-Analyse einer *Cochrane*-Gruppe, dass die Ernährungsumstellung von gesättigten auf ungesättigte Fettsäuren das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um 27 % senken kann (RR 0,73, 95 % KI 0,58; 0,92; moderate Qualität der Evidenz) [62]. Diese Erkenntnisse sind vor allem im Hinblick auf die vaskulären Risikofaktoren bei der Demenz bedeutsam.

Basierend auf präklinischer Forschung wird diskutiert, dass Omega-3-Fettsäuren sich direkt auf die Entstehung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques auswirken [63]. Zudem wird den Omega-3-Fettsäuren eine antiinflammatorische und antioxidative Wirkung zugeschrieben [64], welche die neuronale Resilienz im Gehirn begünstigen könnte. Sie sollen sich positiv auf den Cholesterinspiegel auswirken, was nicht nur die vaskulären Risikofaktoren der Demenz (z. B. Arteriosklerose) senken, sondern auch die Alzheimer-Pathologie selbst beeinflussen könnte [65]. Autopsie-Berichte zeigen auch einen Zusammenhang zwischen einem hohen Cholesterinspiegel und der Anhäufung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques im Gehirn von älteren Menschen [66]. In Anbetracht der oben genannten Hinweise auf ein mögliches Defizit von Omega-3-Fettsäuren bei Menschen mit Demenz wird eine erhöhte Zufuhr, die sich positiv auf neuronale Prozesse auswirken könnte, von manchen Experten befürwortet [48]. Die internationale Alzheimer-Gesellschaft hingegen hält die Evidenz aus epidemiologischer und experimenteller Forschung bislang nicht für ausreichend, um eine Gabe von Omega-3-Fettsäuren zur Förderung der Kognition zu empfehlen, wenn gleich der Ernährung bei Demenz ein hoher Stellenwert zugewiesen wird [67].

### **1.2.3 Forschungsstand zu systematisch generierter Evidenz**

Im Vorfeld dieser Forschungsarbeit wurde im Oktober 2014 eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um systematische Übersichtsarbeiten zu Ernährungsinterventionen zur Behandlung der Demenz zu identifizieren [68, 69]. Die Suchstrategie für dieses „*umbrella review*“ folgte explizit dem zuvor in der Datenbank PROSPERO veröffentlichten Studienprotokoll [68]. Die methodische Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten wurde anhand der AMSTAR-Kriterien [70] durch zwei voneinander unabhängige Personen bewertet.

---

Vier Übersichtsarbeiten zu Omega-3-Fettsäuren zur Nahrungsergänzung bei Demenz wurden eingeschlossen [71-74]. Sowohl die Auswahlkriterien als auch die Methoden der vier Übersichtsarbeiten sind heterogen und führen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Nutzens von Omega-3-Fettsäuren. Die methodische Qualität der Publikationen weist ein erhebliches Verzerrungsrisiko ( $\leq 5$  von 11 AMSTAR-Kriterien) auf. Das bedeutet, dass sich die Aussage dieser Publikationen im Hinblick auf die Forschungsfrage ändern könnte, wenn die Verzerrung behoben wäre. Keine der Arbeiten berichtet eine nachvollziehbare Bewertung des Verzerrungsrisikos anhand der im *Cochrane*-Handbuch beschriebenen Qualitätskriterien für RCTs [75]. Nur in einem Fall [73] wird eine Meta-Analyse präsentiert, die den methodischen Anforderungen der *Cochrane* [76] weitgehend entspricht. Die Autorengruppe bewertet jedoch nur die Auswirkung der Omega-3-Fettsäuren auf die Kognition. Zudem werden in den Übersichtsarbeiten mangelernährte Studienteilnehmer/-innen entweder ausgeschlossen oder nicht explizit untersucht [71-73]. Der Einfluss von Interessenkonflikten wird in den Übersichtsarbeiten nicht beurteilt; ein Umstand, der sich auf die Interpretation der Studienergebnisse auswirken kann [77] und insbesondere im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel beachtet werden sollte [78, 79].

Aus zwei Übersichtsarbeiten [71, 73] ist zudem erkennbar, dass sich die Ausfallquote der Studienpopulation mit Demenz bei einer 6- bis 18-monatigen Behandlung mit Omega-3-Fettsäuren zwischen 14 und 27 % bewegt. Dieser Umstand wird weder in Sensitivitätsanalysen noch bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Zusammenfassend lässt sich auf der Basis der identifizierten Übersichtsarbeiten keine verlässliche Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der Demenz ableiten. Die Übersichtsarbeiten weisen ein erhebliches Verzerrungspotenzial im Hinblick auf die Identifikation, Auswahl und qualitativen Einschätzungen der RCTs auf.

Darüber hinaus liegen die durchgeführten Literaturrecherchen um mehr als vier Jahre zurück und sind aufgrund des hohen Forschungsaufkommens im Bereich der Demenz nicht mehr aktuell.

### **1.3 Klinische Prüfung des diätetischen Ansatzes**

Im Sinne der EU-Rechtsvorschriften sind Nahrungsergänzungsmittel Lebensmittel, die dazu bestimmt sind, die Ernährung zu ergänzen [80]. Sie unterliegen nicht den gleichen regulatorischen Anforderungen der Zulassungsbehörden wie Medikamente. Die Herstel-

---

lerfirmen müssen lediglich die Sicherheit des Produktes nachweisen und spezifischen Anzeige- und Kennzeichnungspflichten nachkommen [80, 81].

Von Alzheimer-Organisationen wird die derzeitige Situation kritisiert [82, 83]. Unter Berufung auf die Bedürfnisse der Betroffenen und ihrer Familien forderte die US-amerikanische *Alzheimer's Association* die Hersteller öffentlich auf, Nahrungsergänzungsmittel einer eindeutigen Wirksamkeitsprüfung in hochwertigen klinischen Studien zu unterziehen [83]. Für die Herstellerfirmen kann ein Wirksamkeitsnachweis einen erheblichen Marktvorteil schaffen, da er von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Agency* (FDA) und der EMA für die Erlaubnis gesundheitsbezogener Werbeaussagen eingefordert wird [84, 85].

In einigen Initiativen aus Wissenschaft und Industrie wird die Notwendigkeit hochwertiger klinischer Studien im Bereich der Ernährung aufgegriffen. Es liegen Positionspapiere und Leitlinien für klinische Studien vor, die sich thematisch auch auf Wirksamkeitsnachweise von Nahrungsergänzungsmitteln beziehen. Die darin angesprochenen Punkte sprechen auf unterschiedliche Weise die Verbesserung der Validität und translationalen Verwertung von Studien im Ernährungsbereich an. Strategische Empfehlungen zur Planung von klinischen Studien zielen darauf ab, deren Verwertbarkeit in systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien zu sichern, da diese die Grundlage von gesundheitspolitischen Entscheidungen und Ernährungsempfehlungen öffentlicher Einrichtungen bilden [86]. Außerdem sollen die interne und externe Validität klinischer Ernährungsstudien verbessert und gesundheitsbezogene Aussagen wissenschaftlich integer abgesichert werden [87, 88]. Hierbei sind neben allgemeinen Design-Grundsätzen für Wirksamkeitsnachweise auch Empfehlungen verabschiedet, die sich auf adäquate Dosierungen, Feststellung der Therapietreue und ernährungsrelevante Störvariablen beziehen [86]. Darüber hinaus sind Regeln für die Zusammenarbeit mit der Industrie definiert, die weit über die bloße Offenlegung von Interessenkonflikten hinausreichen [78].

Klinische Studien im Bereich der Demenz durchzuführen, ist jedoch mit besonderen Herausforderungen verbunden. Hierzu gehört neben der erschwerten Rekrutierung der Betroffenen vor allem der hohe Datenverlust, der infolge des hohen Lebensalters und der damit einhergehenden Beeinträchtigung erwartet werden kann [89, 90]. In den Leitlinien und Positionspapieren zur klinischen Prüfung von Nahrungsergänzungsmitteln [86-88] wird der Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten bisher nicht thematisiert.

---

### 1.3.1 Das Problem des Datenverlustes in Demenz-Studien

In Demenz-Studien muss mit Datenverlusten von über einem Viertel der ursprünglich randomisierten Studienpopulation gerechnet werden [91]. Das Beobachten der Studienteilnehmer/-innen über einen langen Zeitraum stellt das größte Problem in Alzheimer-Studien dar [90], zumal die EMA in neueren Leitlinienentwürfen einen Therapiezeitraum von zwölf Monaten vorsieht, um die Wirksamkeit von Demenz-Interventionen belegen zu können [13]. Als ursächlich für den Studienabbruch von Teilnehmer/-innen gelten die Symptome der Demenz selbst, die eine informierte Teilnahme in Frage stellen können, sowie die mit der Studienteilnahme einhergehende Alltagslast der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Hinzu kommen durch die Krankheitsprogression selbst, das Alter und die Begleiterkrankungen bedingte Veränderungen in der Versorgungssituation und Selbstständigkeit sowie eine altersassoziierte hohe Sterblichkeit [90, 92]. Darüber hinaus werden im nicht-medikamentösen Bereich höhere Abbruchraten in RCTs beobachtet als im pharmakologischen [93].

Der Verlust von Ergebnisdaten, auch „*missing participant data*“ (MPD) genannt, kann sich darauf auswirken, dass ein Effekt in den statistischen Analysen einer Studie nicht erkannt wird. Zudem kann die externe Validität gefährdet sein, wenn die in der Studie verbleibende Gruppe nicht die Zielpopulation außerhalb der Studie abbildet. Fehlende Ergebnisdaten können aber ebenso die interne Validität der Studie gefährden [94]. Wenn fehlende Ergebnisdaten in der statistischen Analyse nicht adäquat berücksichtigt werden, verletzt dies das Intention-to-Treat-Prinzip (ITT), das für nicht verzerrte Aussagen in Studien vorausgesetzt wird [95]. In einer ITT-Analyse werden alle Teilnehmer/-innen einer Studie in der jeweils zu Beginn zugeteilten Gruppe ausgewertet [96]. Das mit fehlenden Ergebnisdaten einhergehende Verzerrungsrisiko, auch „*attrition bias*“ genannt, kann sich in der Folge auf die Schlussfolgerungen in systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien übertragen.

### 1.3.2 Umgang mit Datenverlust in klinischen Studien

Datenverlust kann durch verschiedene Gründe, z. B. durch die Therapie oder zufällige Gründe (z. B. Ausfall eines Messgerätes) bedingt sein und in Abhängigkeit von Ausmaß und Art der Verteilung in den Gruppen die Ergebnisse einer Studie verzerren [95]. Die Auswahl der richtigen statistischen Analyse setzt voraus, den Entstehungsmechanismus für fehlende Daten („*missing data mechanism*“) zu kennen. Hiermit sind die Gründe für fehlende Daten sowie ihr Zusammenhang mit dem Ergebnis zu einem in einer Studie

---

erfassten Endpunkt gemeint. Es werden die Mechanismen „*missing completely at random*“ (MCAR), „*missing at random*“ (MAR) und „*missing not at random*“ (MNAR) unterschieden [97].

Trifft der MCAR-Mechanismus für alle fehlenden Ergebnisdaten zu, sind die Gründe für einen Studienabbruch zufällig und unabhängig von den beobachteten Variablen. In diesem Fall wäre eine *Complete Case Analysis* (CCA) akzeptabel, bei der nur die vollständigen Daten der in der Studie verbleibenden Teilnehmer/-innen ausgewertet würden [98]. Der MCAR-Mechanismus ist bei Studien am Menschen jedoch selten für alle fehlenden Ergebnisdaten zutreffend [98]. So wird zum Beispiel gezeigt, dass die CCA zu einer Überschätzung des Therapieeffektes von Antidementiva in der Behandlung von Demenz führen kann [99].

Der MAR-Mechanismus trifft zu, wenn der Unterschied zwischen fehlenden und gemessenen Werten durch bisher beobachtete Variablen erklärt werden kann [98]. Bei der Demenz wäre dies zum Beispiel der Fall, wenn die Teilnehmer/-innen einer Studie aufgrund der Krankheitsprogression, die aus den bisherigen Messwerten oder Ausgangsdaten abgeleitet werden kann, die Untersuchungstermine nicht mehr wahrnehmen können.

In Longitudinalstudien können gemischte Regressionsmodelle für wiederholte Messungen, sogenannte „*mixed-effect models for repeated measures*“ (MMRM), eingesetzt werden. Mit diesen Modellen können fehlende Werte mit Hilfe von erhobenen Messwerten der frühzeitig ausgeschiedenen und jenen in der Studie verbleibenden Teilnehmer/-innen geschätzt werden. Diese Verfahren werden von der EMA für die Schätzung eines nicht verzerrten Behandlungseffekts, wie er ohne Datenverlust wahrscheinlich wäre, prinzipiell als angemessen betrachtet. Als problematisch gilt jedoch, dass die Anwendung dieser Modelle voraussetzt, dass die Gründe für fehlende Ergebnisdaten ignoriert bzw. im statistischen Modell berücksichtigt werden können (MCAR- oder MAR-Mechanismus) [95]. In der Entwurfsfassung zur EMA-Leitlinie zur Alzheimer-Erkrankung werden diese Verfahren auch kritisch diskutiert, da sie bei Demenz einen möglicherweise progressiveren Krankheitsverlauf nach Abbruch der Studie ignorieren [13]. Zudem gehen Expertinnen und Experten davon aus, dass die Gründe für Studienabbrüche niemals mit Sicherheit bestimmt werden können [13, 95, 98, 100].

Von einem MNAR-Mechanismus wird gesprochen, wenn das Fehlen von Ergebnisdaten auf mangelnder Beobachtung beruht. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn ein Teil der Studienpopulation aufgrund einer akut auftretenden Krankheitsprogression nicht mehr zu den Untersuchungen erscheint. Die Gründe für den Studienabbruch sind dann nicht be-

---

kannt und können auch nicht aus den bisherigen Daten erklärt werden. Es entsteht ein systematischer Unterschied zwischen den Ergebnissen der fehlenden und der bis zum Ende in der Studie verbliebenen Gruppe [98, 101]. Um einen möglichen MNAR-Mechanismus zu berücksichtigen, schlugen die EMA und FDA verschiedene statistische Verfahren und Responder-Analysen vor, in denen ein geringerer Behandlungserfolg für die fehlenden Teilnehmer/-innen angenommen wird. Hierbei werden auch Methoden genannt, bei denen fehlende Ergebnisdaten unterschiedlich kategorisiert oder gewichtet werden (z. B. nach Zeitpunkt des Studienabbruchs) [13, 95, 102].

Die EMA und die FDA gehen davon aus, dass sich das Risiko einer Verzerrung mit den derzeitigen statistischen Möglichkeiten nicht zufriedenstellend beheben lässt. Daher werden bislang keine allgemeingültigen statistischen Analyseverfahren empfohlen. Vielmehr wird der Prävention von fehlenden Ergebnisdaten bei der Studienplanung und -durchführung ein hoher Stellenwert beigemessen [13, 95, 103]. Die EMA betont, dass jede Primäranalyse prinzipiell so ausgelegt sein soll, dass eine Verzerrung zugunsten der geprüften Intervention ausgeschlossen werden kann [95]. Einzelne Verfahren werden kritisch besprochen bzw. abgelehnt. Hierzu gehören singuläre Imputationsverfahren, in denen z. B. fehlende durch frühere Messwerte substituiert werden. Die EMA verweist darauf, dass die geringere Variabilität, die mit diesen Verfahren einhergeht, zu einer Überschätzung des Therapieerfolgs führen kann. Dieser Gefahr kann nach Ansicht der Behörde durch die Anwendung der multiplen Imputation entgegengewirkt werden. Die EMA rät zudem von primären Hypothesenprüfungen ab, in denen fehlende Ergebnisdaten ignoriert werden (z. B. CCA), da dieser Ansatz die interne und externe Validität vermindert [95].

Grundsätzlich werden mehrere geplante Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Aussagekraft der Studienergebnisse empfohlen. Hierbei sollte auch die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass ein anderer Mechanismus für die fehlenden Daten zutrifft als der, welcher für die Hauptanalyse angenommen wird. Als Sensitivitätsanalysen werden z. B. *Worst-Case*- oder *Responder*-Analysen sowie CCA-Analysen vorgeschlagen, wenn die Hauptanalyse unter der Annahme eines MAR-Mechanismus für fehlende Ergebnisdaten durchgeführt wird. Unabhängig davon, welche Sensitivitätsanalysen angewendet werden, sollen diese primär geplant sein. Sie sollen keinesfalls nachträglich zur Verbesserung unerwünschter Ergebnisse durchgeführt werden. Von der Planung abweichende Sensitivitätsanalysen, die zum Beispiel in Folge von unerwartet hohem Datenverlust sinnvoll werden, sollten begründet sein [95]. Der Ansatz, Sensitivitätsanalysen unter Annahme verschiedener Mechanismen für fehlenden Daten durchzuführen, wird auch in den neueren

---

Publikationen der EMA und FDA [13, 100] beibehalten. In der Entwurfsfassung der EMA-Leitlinie zur klinischen Prüfung bei Demenz wird zudem davon abgeraten, singuläre Imputation, wie den Ansatz „*last observation carried forward*“ (LOCF) für Sensitivitätsanalysen zu verwenden, da dieser den progressiven Verlauf der Demenz nach Studienabbruch ignoriert [13].

Die Einschätzung der Verzerrung hinsichtlich der Aussage einer Studie ist ein wesentlicher Bestandteil systematischer Übersichtsarbeiten. Diese Verzerrung hängt zu einem großen Teil vom Ausmaß fehlender Ergebnisdaten und den Gründen ab, die zu deren Verlust geführt haben. Diesen Punkten wird in den Publikationsempfehlungen für RCTs, dem *CONSORT Statement (Consolidated Standards of Reporting Trials)* [96] ein hoher Stellenwert beigemessen. Zudem können valide Aussagen nur dann aus den Effektschätzungen von statistischen Analysen abgeleitet werden, wenn die angenommenen Mechanismen für fehlende Daten zutreffen [97]. Im *CONSORT Statement* werden die transparente Berichterstattung sowie die kritische Diskussion aller Methoden und Ergebnisse empfohlen [96]. Die EMA konkretisiert, was darunter in Bezug auf den Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten konkret verstanden wird [95].

Einige Publikationen widmen sich der Berichterstattung fehlender Ergebnisdaten in klinischen Studien. Hierbei wird ein erheblicher Verbesserungsbedarf in Bezug auf die Nachvollziehbarkeit der Methoden zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten festgestellt [104-106].

Zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in RCTs zur Prüfung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz liegt bislang keine Methodenanalyse vor.

---

## 2 Zielstellung

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Sichtung der Evidenz aus RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren im Rahmen der Behandlung der Demenz.

Untersuchungsgegenstand sind mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren in Form von Nahrungsergänzungsmitteln im Vergleich zu Placebo, bzw. angereicherten Speisen im Vergleich zu nicht angereicherter Ernährung, die im Rahmen von RCTs an Menschen mit Demenz untersucht wurden.

Das sekundäre Ziel ist, das Verbesserungspotenzial zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in RCTs aufzuzeigen, in denen Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung der Demenz untersucht wurden.

Im Fokus steht hierbei die Verbesserung der internen Validität künftiger RCTs bei Demenz, um deren Verwertbarkeit in systematischen Übersichtsarbeiten zu ermöglichen.

Aus den Zielen werden folgende Forschungsfragen abgeleitet:

- 1) Wie ist die Wirksamkeit und Sicherheit der Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung von Personen mit Demenz?
- 2) In welchem Umfang werden die Empfehlungen von Fachgruppen zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in den statistischen Analysen und in der Berichterstattung von RCTs, die Nahrungsergänzungsmittel bei der Behandlung der Demenz untersuchen, umgesetzt?

---

## 3 Material und Methodik

### 3.1 Systematische Literatursynthese zu Omega-3-Fettsäuren

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung der Demenz zu prüfen, wurde eine systematische Übersichtsarbeit nach den Methoden des *Cochrane-Handbuches (Cochrane Review)* durchgeführt. Das Studienprotokoll [107] wurde in der *Cochrane-Datenbank* publiziert.

Das *Cochrane Review* [108] ist im Rahmen des Projekts „*Nutritional Interventions for Dementia (NuDe)*“ an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entstanden. Es wurde mit intramuralen Mitteln aus dem ROUX-Programm gefördert und für *Cochrane* erstellt und publiziert. Die an der Erstellung beteiligten Personen und deren Aufgaben sind in Anhang A dargestellt. Im NuDe-Projekt wurden mehrere Fragestellungen zum Thema Ernährungsinterventionen zur Behandlung der Demenz systematisch bearbeitet. Die im Rahmen des Projekts erstellten Publikationen enthalten daher erweiterte Fragestellungen [68, 69], die nicht den Zielen der vorliegenden Forschungsarbeit entsprechen und daher nicht berichtet werden. Bei der Erstellung der systematischen Übersichtsarbeiten im NuDe-Projekt ergaben sich einige Herausforderungen im Hinblick auf die Verwertbarkeit der Studien. Eine war die Nachvollziehbarkeit des Umgangs mit fehlenden Ergebnisdaten der Studienteilnehmer/-innen in den RCTs. Dieses Thema war nicht Teil des NuDe-Projekts, bildet aber die Ausgangslage für die in den Kapiteln 3.2 und 4.2 beschriebene Methodenanalyse.

#### 3.1.1 Auswahlkriterien

Zu der in Kapitel 2 genannten Forschungsfrage wurden die nachfolgend beschriebenen Auswahlkriterien für die Literatur definiert:

a) Studiendesign

Um einen möglichst verzerrungsfreien Überblick über die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei Demenz zu gewährleisten, wurden ausschließlich RCTs eingeschlossen, unabhängig von Sprache, Publikationsstatus und Zeitraum der Durchführung. Da es sich bei der Demenz um eine progressiv verlaufende Erkrankung handelt, wurde bei Cross-Over-Studien nur die erste Sequenz berücksichtigt.

---

## b) Population

Eingeschlossen wurden Studien, welche die am häufigsten vorkommenden Demenz-Typen untersuchten: Demenz bei Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Syndrom, Lewy-Körper-Krankheit sowie vaskuläre oder frontotemporale Demenz. Die Diagnose sollte anhand international akzeptierter Kriterien, wie zum Beispiel DSM-, ICD- oder spezifischer Klassifikationen [22, 25, 27, 109], erfolgt sein. Alle Stadien und Ausprägungen der Demenz wurden eingeschlossen. Da die Demenz bei Alzheimer-Krankheit die am häufigsten vorkommende Demenz ist, wurden auch Studien eingeschlossen, die Demenz-Patienten ohne eindeutige Subtypen-Zuordnung untersuchten. Bedingung hierfür war, dass Daten der Teilnehmer/-innen mit Demenz getrennt von jenen ohne die Erkrankung analysierbar waren. Studien, die eindeutig andere Demenzen untersuchten, wurden ausgeschlossen. Dies betraf auch Studienergebnisse von Teilnehmer/-innen im asymptomatischen Stadium der Alzheimer-Erkrankung, da Biomarker zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung noch nicht ausreichend validiert sind [13, 110] und die Prävention der Demenz in einem anderen *Cochrane Review* [111] behandelt wird.

## c) Interventionen und Vergleichsinterventionen

Eingeschlossen wurden Interventionen mit Omega-3-Fettsäuren in jeder Dosierung und Einnahmefrequenz (ab einmal wöchentlich). In Abwesenheit einer Standardtherapie für Demenz und in Anbetracht der Vorteile der Verblindung der Studienteilnehmer/-innen wurde eine Placebo-Therapie als Vergleichsintervention vorausgesetzt. Diäten mit Anreicherung von Omega-3-Fettsäuren in nachvollziehbarer Dosierung im Vergleich zu normaler Ernährung wurden ebenfalls berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden Studien, die rein diätetische Schulungen untersuchten bzw. die Dosierung der Omega-3-Fettsäuren nicht berichteten, da hier die genaue Abgrenzung von Omega-3-Fettsäuren zu anderen Wirkstoffen oder Interventionen nicht möglich ist.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls empfahl die EMA einen Therapiezeitraum von sechs Monaten bei Alzheimer-Studien [110]. Omega-3-Fettsäuren haben zwar geringere regulatorische Anforderungen zur Marktzulassung als Medikamente, sind jedoch schon lange auf dem Markt etabliert. In Abwägung dessen wurden Studien mit einer Therapiezeit von 26 Wochen eingeschlossen.

---

d) Zielgrößen:

Um eine möglichst große klinische Relevanz abzubilden, wurden ebenfalls in Anlehnung an die Empfehlungen der EMA [110] als primäre Zielgrößen die globale und spezifische Kognition, Alltagsfunktion und die Schwere der Demenz sowie unerwünschte Ereignisse wie gastrointestinale Nebenwirkungen berücksichtigt. Als sekundäre Zielgrößen wurden die Lebensqualität, die Therapietreue, mit Demenz in Verbindung stehende Symptome sowie Krankenhaus- oder Pflegeheimaufnahme eingeschlossen. Eine erhöhte Mortalität ist durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln nicht ausgeschlossen [112]. Daher wurde die Mortalität als sekundäre Zielgröße berücksichtigt. Surrogat-Parameter (z. B. bildgebende Biomarker) wurden nicht berücksichtigt, da diese noch nicht ausreichend als Endpunkte für die Demenz validiert sind [13, 110].

### 3.1.2 Literaturrecherche und -auswahl sowie Datengewinnung

Die systematische Literaturrecherche wurde durch eine medizinische Informationsspezialistin der *Cochrane* entwickelt und, nach der Überprüfung durch das Review-Team der Autorinnen und Autoren, durchgeführt.

a) Informationsquellen und Suche

Die Literaturrecherche erfolgte zuletzt am 10. Dezember 2015 im Demenz-Spezial-Register der *Cochrane* (ALOIS), das durch monatliche Suchen in zahlreichen Datenbanken sowie Studien- und Dissertationsregistern aktualisiert wird. Ergänzende Suchen wurden in den Datenbanken *MEDLINE*, *EMBASE*, *PsycINFO*, *CINAHL*, *Lilacs* und in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov* sowie der WHO durchgeführt. Um Hinweise zu nicht publizierten Studien zu erhalten, wurden die Referenzlisten eingeschlossener Artikel und Konferenzbände durchsucht. Zudem wurden zehn Herstellerfirmen sowie Autorinnen und Autoren von wichtigen Publikationen angeschrieben. Die GOED-Organisation, eine global tätige Interessengruppierung mit Sitz in den USA, wurde gebeten, eine entsprechende Anfrage an ihre Mitglieder weiterzuleiten. Mehrfachpublikationen und Studienregistereinträge wurden den jeweiligen Publikationen zugeordnet. Es erfolgte keine Einschränkung der Suche und Literatúrauswahl aufgrund des Publikationsstatus, der Publikationssprache oder -zeit. Die finale Suchstrategie ist umfassend im *Cochrane Review* [108] dargestellt. Fehlende Informationen und Ergebnisse zu den eingeschlossenen RCTs wurden über die korrespondierenden Autorinnen und Autoren der Studien bezogen.

---

## b) Studienauswahl

Die Durchsicht der Referenzen und Abstracts und der im Hinblick auf die Auswahlkriterien in Frage kommenden Volltexte sowie die nachfolgend beschriebene Extraktion der Daten wurden jeweils von der Autorin der Dissertation und einer zweiten Person unabhängig voneinander durchgeführt. Im Anschluss wurden die Ergebnisse verglichen und bei Uneinigkeit mit einer dritten Person oder im *Review*-Team abgestimmt. Der Prozess der Studienauswahl ist in einem PRISMA-Flussdiagramm im *Cochrane Review* [108] beschrieben.

## c) Prozess der Datenextraktion und extrahierte Daten

Aus den eingeschlossenen Studien wurden Referenzdaten, Auswahlkriterien, Methoden, Anzahl und Charakteristik der Studienteilnehmer/-innen, Interventionen und Co-Interventionen, fehlende Ergebnisdaten, Therapietreue sowie Analyse- und Imputationsmethoden anhand elektronischer Datenblätter extrahiert. Zur Einschätzung der Berichterstattung wurden die im Studienregister eingetragenen, erhobenen und in der Publikation zur Studie berichteten Zielgrößen extrahiert und verglichen. Außerdem wurden Ziele der Studie, Ergebnisse und Schlussfolgerungen erfasst, um eine verzerrte Berichterstattung, die ggf. im Zusammenhang mit Interessenkonflikten auftreten kann, beurteilen zu können. Um das Verzerrungsrisiko durch Industriefinanzierung zu berücksichtigen, wurden die Finanzierung der RCTs, Offenlegungen möglicher Interessenkonflikte und eingesetzte Methoden zur Kontrolle von Interessenkonflikten erfasst. Die Ergebnisse zu den Zielgrößen wurden in Form von Mittelwerten und Standardabweichungen bei kontinuierlichen sowie in Form von absoluten Ereignissen bei dichotomen Zielgrößen extrahiert. Bei kontinuierlichen Zielgrößen wurde die Anzahl der ausgewerteten und bei dichotomen Zielgrößen die Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppenteilnehmer/-innen erfasst. Daten zu den Messzeitpunkten von sechs und zwölf Monaten, die für die Meta-Analysen erforderlich waren sowie ergänzende Analysen wurden, sofern nicht publiziert, von den korrespondierenden Autorinnen und Autoren zur Verfügung gestellt. Diese Daten sind im *Cochrane Review* [108] beschrieben.

### 3.1.3 Beurteilung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Einschätzung der Qualität der Evidenz in GRADE wurden jeweils von der Autorin der Dissertationsschrift und einer zweiten Person unabhängig voneinander durchgeführt. Das Bewertungsverfahren war nicht verblindet.

---

Das Risiko für Verzerrung wurde für die Prozessschritte der Randomisierung, der Zuteilung und der Verblindung der beteiligten Personen sowie zu fehlenden Ergebnisdaten und selektiver Berichterstattung anhand der *Cochrane Risk of Bias*-Kriterien [113] eingeschätzt, miteinander verglichen und entsprechend den *Cochrane*-Vorgaben [114] dargestellt. Unstimmigkeiten wurden in der Diskussion unter Einbezug einer dritten Person bzw. des *Review*-Teams gelöst.

Zum Zeitpunkt der Einschätzung standen keine konsentierten Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungsrisikos von RCTs aufgrund von Interessenkonflikten zur Verfügung. Aufgrund der Überlegung, dass sich Interessenkonflikte während der Planung, Durchführung, Datenanalyse und Berichterstattung auf die interne Validität von RCTs auswirken können [115], wurden die Rolle der Industrie und die Methoden zur Kontrolle möglicher Einflussnahme während dieser Prozessschritte bewertet. Mögliche Methoden zur Kontrolle industrieller Einflussnahme sind unabhängige Gutachten und Datenanalysen oder Vereinbarungen zur Studienplanung, -durchführung und -publikation, die den Forschenden unabhängige Entscheidungen zusichern [78, 116]. Die Anwendung dieser Methoden zum Umgang mit Interessenkonflikten wurde für das begründete Werturteil ebenso berücksichtigt, wie die Kooperation der Studienverantwortlichen im Hinblick auf Zusendung nicht veröffentlichter Daten. Die Ergebnisse der Bewertung wurden im Team diskutiert. Ziel hierbei war, ein gemeinsames Werturteil über die Gefährdung der internen Validität in den jeweiligen Studienphasen zu bilden. Dieses Werturteil wurde in die *Risk-of-Bias*-Einschätzung [113] integriert („*other bias*“) und für die Interpretation der Ergebnisse sowie für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungsrisikos im GRADE-Ansatz [117] (siehe Kapitel 3.1.4) verwendet.

### **3.1.4 Synthese**

Die Synthese erfolgte durch die narrative und statistische Zusammenführung der Ergebnisse unter Berücksichtigung des Verzerrungsrisikos über die Studien hinweg für einzelne Endpunkte. Die Ergebnisse zur Kognition wurden anschließend durch Sensitivitätsanalysen geprüft.

#### a) Effektschätzer für Meta-Analysen

Aus den kontinuierlichen Daten wurden Mittelwertdifferenzen (MD) oder, bei unterschiedlichen Instrumenten zur Erhebung gleicher Zielgrößen, standardisierte Mittelwertdifferenzen („*standardized mean difference*“ [SMD]) berechnet.

---

Für die im Studienprotokoll [107] geplante ITT-Analyse, bei der die Ergebnisdaten aller Studienteilnehmer/-innen in den zugewiesenen Gruppen ausgewertet werden sollten, standen nicht ausreichend Daten zur Verfügung. Daher wurde als Bezugsgröße für kontinuierliche Daten jeweils die Anzahl der Gruppenmitglieder verwendet, an denen die Zielgrößen erhoben wurden. Diese Analyse wurde mit dem Begriff „*per protocol*“ definiert, sofern die ausgewertete nicht der randomisierten Gruppe entsprach. Wenn keine anderen Daten zur Verfügung standen, wurden in wenigen Fällen auch Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aus LOCF-Analysen eingesetzt. Dichotome Daten wurden in den Studien nur für unerwünschte Effekte erhoben. Hierfür wurden relative Risiken (RR) aus den Gruppengrößen bei Randomisierung und aus den Ereignissen berechnet. Dieser Ansatz führte zu einer leicht konservativen Einschätzung der unerwünschten Effekte.

b) Methoden für die Meta-Analysen

Meta-Analysen zu gleichen Zielgrößen wurden nur durchgeführt, wenn die Studien ausreichend vergleichbar im Hinblick auf die Studienteilnehmer/-innen, Dosierung und Einnahmezeit der Omega-3-Fettsäuren waren und die Variabilität der gemessenen Effekte aus den Einzelstudien (geschätzt mit  $\text{Chi}^2$  und quantifiziert mit  $I^2$ -Statistik) dies erlaubte. Die Meta-Analysen wurden mit der von *Cochrane* angebotenen Statistik-Software *Review Manager* (RevMan) [118] durchgeführt. Unterschiede wurden, wie im Studienprotokoll [107] definiert, bei kontinuierlichen Variablen mit der Inverse-Varianz-Methode und bei dichotomen Variablen mit dem Cochran-Mantel-Haenzel-Test untersucht.

Für Effektmaße und Meta-Analysen wurden Konfidenzintervalle mit einem Vertrauensbereich von 95 % (KI 95 %) berechnet. Hierbei wurden Modelle mit festen Effekten („*fixed effect model*“) verwendet. Bei mehr als moderater statistischer Heterogenität ( $I^2 > 60\%$ ) war im Studienprotokoll [107] geplant, die Gründe für diese zu untersuchen und von einer Meta-Analyse abzusehen. Die Annahme, statistischer Heterogenität mit einem Modell basierend auf zufälligen Effekten („*random effect model*“) begegnen zu können, gilt inzwischen als widerlegt [76]. Wenn ergänzende Analysen zur Berücksichtigung fehlender Ergebnisdaten zur Verfügung standen, wurden diese narrativ berichtet. Sofern nicht anders benannt, wurden die zugehörigen Signifikanzniveaus auf 5 % festgelegt.

c) Beurteilung des Risikos der Verzerrung über Studien hinweg

Da nur drei Studien einbezogen wurden, war eine *Funnel-Plot*-Darstellung zur Prüfung eines möglichen Publikationsbias nicht möglich. Um das Risiko einer Verzerrung durch

---

nicht publizierte Studien und selektive Berichterstattung zu prüfen, wurden Studienregistereinträge, Kongressbeiträge zu RCTs und tatsächlich publizierte Studien sowie die Übereinstimmung der geplanten, erfassten und berichteten Zielgrößen verglichen.

Die Qualität der Evidenz zu den verschiedenen Zielgrößen wurde mit dem GRADE-Verfahren [117] endpunktbezogen in vier Kategorien (*high, moderate, low, very low*) eingeschätzt und in den zugehörigen Tabellen („*summary of findings tables*“ [SoF]) dargestellt. Die Kategorien (siehe Tabelle 1) drücken das Vertrauen aus, das dem Effektschätzer zu einem spezifischen Endpunkt entgegengebracht werden kann [119]. Hierbei werden mithilfe einer speziellen Software (GRADEpro GDT) [120] die Auswirkung des Risikos der Verzerrung aus der Gesamtheit der Einzelstudien, die statistische Heterogenität und weitere Faktoren (z. B. Abweichungen in Messmethoden) auf die Effekte beurteilt.

Der GRADE-Ansatz erfordert die Priorisierung der Zielgrößen und deren Darstellung auch dann, wenn keine Evidenz gefunden wird [121]. Im Rahmen des Gesamtprojekts „NuDe“ wurde im Vorfeld eine Priorisierung ernährungsrelevanter Zielgrößen durchgeführt. Die Methoden und Ergebnisse hierzu sind im *Cochrane Review* [108] beschrieben. Die Ergebnisse der Priorisierung wurden den in den Studien verwendeten Endpunkten bzw. Messinstrumenten zugeordnet und für die im *Cochrane Review* präsentierten GRADE-Tabellen verwendet.

Tabelle 1: GRADE Working Group Evidenzgrade (Originaldefinition) [119]

**„Hohe Qualität**

Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.

**Moderate Qualität**

Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.

**Niedrige Qualität**

Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.

**Sehr niedrige Qualität**

Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.“ [119]

---

#### d) Zusätzliche Analysen

Es war in Studienprotokoll [107] geplant, die Möglichkeit eines Nutzens von Omega-3-Fettsäuren bei denjenigen Menschen zu untersuchen, die unterschiedliche Dosierungen einnehmen oder ein Nährstoffdefizit, bestimmte Demenz-Typen oder -Stadien aufweisen. Es wurden nur drei Studien eingeschlossen, bei denen Omega-3-Fettsäuren in vergleichbaren Dosierungen bei Demenz bei Alzheimer-Krankheit in leichter bis mittelschwerer Form untersucht wurden. Daten zu mangelernährten Patienten waren nicht getrennt auswertbar. Daher konnten die prädefinierten Subgruppen-Analysen nicht sinnvoll ausgeführt werden.

Die aus den Studien vorhandenen LOCF- und CCA- bzw. *per-protocol*-Analysen können aufgrund des progressiven Verlaufs der Demenz und einer möglichen verminderten Varianz zu einer Überschätzung des Therapieerfolges führen [95]. Um dieses Problem zu berücksichtigen, wurden wie geplant Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierfür wurden die fehlenden Werte in den Meta-Analysen durch Imputation von Mittelwerten und Standardabweichung der Kontrollgruppe ersetzt. Diese Mittelwerte und Standardabweichungen wurden mit jenen der verbleibenden Studienpopulation unter Verwendung der im *Cochrane*-Handbuch bereitgestellten Formel zur Kombination von Gruppen [122] mit Hilfe des Statistikprogramms R kombiniert. Ergänzend erfolgte eine nicht zuvor geplante Sensitivitätsanalyse, bei der eine Meta-Analyse unabhängig vom Therapiezeitraum durchgeführt wurde.

### 3.2 Strukturierte Methodenanalyse zu fehlenden Ergebnisdaten

Für die strukturierte Methodenanalyse zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten wurden zunächst Artikel zu RCTs identifiziert, in denen Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung der Demenz untersucht wurden. Im zweiten Schritt wurden CONSORT-Kriterien ausgewählt, um spezifische Empfehlungen zur Berichterstattung fehlender Ergebnisdaten ergänzt und tabellarisch zusammengefasst. Im dritten Schritt wurden die Publikationen zu den RCTs anhand dieser Kriterien untersucht.

Für die Methodenanalyse wird der Begriff „fehlende Ergebnisdaten“ für jenen Datenverlust verwendet, der für die prädefinierte Ergebnisanalyse in den Studien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte zu einem bestimmten Messzeitpunkt) maßgeblich ist und in Folge von Studienabbruch oder -ausschluss entsteht. Hierbei wird in Kauf genommen, dass dies, je nach verwendetem statistischem Verfahren, nicht immer eindeutig abgrenzbar ist.

---

### 3.2.1 Identifikation und Auswahl der zu bewertenden Publikationen

Aufgrund der Vorrecherchen war zu erwarten, dass die Anzahl publizierter RCTs zu Omega-3-Fettsäuren gering ist. Daher wurden für die Methodenanalyse ergänzend RCTs herangezogen, in denen auch andere Nahrungsergänzungsmittel bei Personen mit Demenz untersucht wurden. Eingeschlossen wurden RCTs, in denen die wichtigsten Nahrungsergänzungsmittel geprüft wurden, die zur Verbesserung der Kognition eingenommen werden (Vitamine A, C, D, E und B, Folsäure, ungesättigte Fettsäuren). Berücksichtigt wurden nur englisch- und deutschsprachige Artikel. Eine Einschränkung auf die Ursache der Demenz wurde nicht vorgenommen. Ferner wurden Artikel berücksichtigt, die nach der Publikation der EMA-Leitlinie (Jahr 2010) zum Umgang mit fehlenden Daten in klinischen Studien [95] veröffentlicht wurden. Zudem sollte sich die primäre Analyse der RCTs auf patientenrelevante Endpunkte beziehen, da diese für kausale Rückschlüsse zur Wirksamkeit einer Intervention bei Demenz die höchste Relevanz haben [13]. Pilotstudien sowie pharmakologische Studien wurden ebenso ausgeschlossen wie jene, die keinen Verlust an Teilnehmer/-innen aufweisen.

Die Recherche und Auswahl der Artikel erfolgte systematisch. Die Suche wurde zuletzt am 10.12.2016 in der *Medline*-Datenbank via *PubMed* und in der *Cochrane*-Datenbank via *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) sowie im Demenz-Spezial-Register ALOIS durchgeführt. Aus Ressourcengründen wurde von einer Literaturauswahl nach dem Vier-Augen-Prinzip abgesehen. Um diese Limitation auszugleichen, wurden die identifizierten RCTs mit jenen abgeglichen, die im Rahmen des NuDe-Projekts über die hier identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten gefunden wurden. Ergänzend wurden Referenzlisten eingeschlossener Studien durchsucht. Die Suchstrategie und -ergebnisse sowie der Auswahlprozess der RCTs sind in Anhang B.1 dargestellt.

### 3.2.2 Grundlage der Bewertung

Als maßgebliches Methodendokument wurde die Leitlinie der EMA [95] eingeschlossen, die sich thematisch mit dem Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in klinischen Studien und deren Berichterstattung befasst. Die EMA-Leitlinie zur klinischen Prüfung bei Alzheimer-Erkrankung und anderen Demenzen [110] enthält bislang keine Aussagen zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten. Diese Leitlinie befindet sich zum Zeitpunkt der Einreichung der vorliegenden Dissertationsschrift (März 2017) in Überarbeitung. In der Entwurfsfassung dieser Leitlinie wird auf fehlende Ergebnisdaten eingegangen. Die FDA hat ebenfalls Stellungnahmen zum Thema veröffentlicht [100, 102, 103], die nicht we-

---

sentlich von denen der EMA abweichen. Diese und die Entwurfsfassung der EMA-Leitlinie zur Alzheimer-Erkrankung [13] wurden ergänzend als Grundlage für die Bewertung einbezogen, um die Haltung der Zulassungsbehörden zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten zu verdeutlichen.

Für die Berichterstattung von RCTs wurde das *CONSORT Statement* [96] herangezogen. Da gesundheitliche Schäden und unerwünschte Ereignisse in engem Zusammenhang mit einer vorzeitigen Beendigung der Studie stehen, wurde die CONSORT-Erweiterung „Harms“ [123] ebenfalls berücksichtigt. Spezifische Anforderungen zur Berichterstattung fehlender Ergebnisdaten wurden zudem der Leitlinie der EMA [95] entnommen.

Die Aktualisierung der EMA-Leitlinie zu fehlenden Ergebnisdaten in klinischen Studien liegt ebenso wie jene des *CONSORT Statements* zum Zeitpunkt der Vorlage dieser Dissertationsschrift länger als fünf Jahre zurück. Daher wurden ergänzend spezifische Publikationsempfehlungen von Forschungsorganisationen oder –gruppen eingeschlossen, die nach 2010 publiziert wurden. Sofern Empfehlungen nicht im Namen einer Forschungsorganisation herausgegeben wurden, erfolgte deren Einschluss nur, wenn Maßnahmen ergriffen wurden, um Verzerrung möglichst zu vermeiden. Um dies zu gewährleisten, sollten die Auswahlkriterien sowie die Literaturrecherche und -synthese der den Empfehlungen zugrundeliegenden Literatur beschrieben sein. Alternativ sollte ein formales Konsensverfahren erfolgt sein. Literatur, die nicht in englischer oder deutscher Sprache verfasst war, wurde ausgeschlossen, ebenso wie Publikationen, die sich auf spezielle Studiendesigns (z. B. Cluster-RCTs, Äquivalenzstudien oder sekundäre Analysen auf Basis individueller Patientendaten) beziehen, da diese speziellen methodischen Anforderungen unterliegen. Rein statistische Herleitungen und Methodenbeschreibungen wurden ebenfalls ausgeschlossen. Wenn mehrere vergleichbare Publikationen vorlagen, die den Einschlusskriterien entsprachen, erfolgte die Auswahl gemäß deren Aktualität. Konsensdokumente, deren Empfehlungen in aktuellen Publikationen eingeschlossen sind, die auf einer systematischen Synthese von Empfehlungen beruhen, wurden ausgeschlossen bzw. bei Unklarheit hinzugezogen.

Die Literaturrecherche nach spezifischen Publikationsempfehlungen erfolgte systematisch am 01.12.2016 in der *Medline*-Datenbank via *PubMed* und in der *Cochrane*-Methodendatenbank via *Cochrane Library* sowie in weiteren Quellen (siehe Anhang B.2). Die detaillierte Suchstrategie, die Ergebnisse und der Auswahlprozess der Publikationen sind in Anhang B.2 dargestellt. Die Auswahl der Literatur erfolgte nicht nach dem 4-Augen-Prinzip.

---

Durch die Suche wurden drei weitere Publikationen identifiziert, die spezifische Empfehlungen zur Berichterstattung von fehlenden Ergebnisdaten beinhalten:

- Akl et al. 2015 [124]: Die 2015 publizierten Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche zu englischsprachigen Publikationsempfehlungen. Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien der Zulassungsbehörden wurden ausgeschlossen. Die identifizierten Publikationsempfehlungen wurden diskutiert, präzisiert und durch eine 16-köpfige Gruppe von Epidemiologinnen und Epidemiologen abgestimmt.
- Li et al. 2014 [125]: Die Empfehlungen wurden 2014 als Grundlage zur Vergabe von Fördermitteln publiziert. Sie beinhalten methodische Standards zur Prävention und zum Umgang mit fehlenden Daten in RCTs und Beobachtungsstudien. Sie beruhen ebenfalls auf der Grundlage einer systematischen Literatursynthese, in die auch Methodenstandards, u. a. jene der Zulassungsbehörden, eingeschlossen waren. Die Empfehlungen wurden im Delphi-Verfahren mit zehn Expertinnen und Experten abgestimmt.
- Weuve et al. 2015 [126]: Die Empfehlungen zur Berichterstattung fehlender Ergebnisdaten sind hier Teil allgemeiner Empfehlungen zur Forschung bei Demenz. Das Positionsdokument wurde durch die internationale Forschungsinitiative MELLODEM (*METHODS in LONGitudinal research on DEMentia*) im Jahr 2015 herausgegeben.

Für die Überprüfung der Berichterstattung wurden zunächst jene Empfehlungen des CONSORT *Statements* tabellarisch gelistet, die im weiteren Sinne einen Bezug zu fehlenden Ergebnisdaten in RCTs haben. Darüber hinausgehende, spezifische Empfehlungen der EMA [95] und der Fachgruppen [124-126] wurden ergänzend eingefügt. Die Bewertungstabelle mit den detaillierten Empfehlungen befindet sich im Anhang C. Die identifizierten Anforderungen an die Berichterstattung sind zur Verdeutlichung zusammengefasst und der narrativen Ergebniszusammenfassung vorangestellt.

Für die Bewertungstabellen wurden deutsche Originalempfehlungen des CONSORT *Statements* [127] verwendet. Alle anderen Empfehlungen (incl. CONSORT *Harms*) wurden zusammengefasst und in die deutsche Sprache übersetzt. Die inhaltliche Übereinstimmung mit den Originaldokumenten und die Verständlichkeit dieser Empfehlungen wurden von einer zweiten Person mit einschlägigen Statistik-Kenntnissen geprüft. Zudem führten zwei Personen eine Probebewertung anhand von zwei Studien durch. Hierbei

---

zeigten sich vor allem Unstimmigkeiten in der Beurteilung der Detailgenauigkeit der Berichterstattung der statistischen Methoden. Im CONSORT *Statement* [96] ist eine detaillierte Beschreibung der statistischen Analysen gefordert, die es ermöglicht, diese wiederholen zu können, sofern Originaldaten vorliegen. Über das EQUATOR-Netzwerk konnten zwar allgemeine [128, 129], nicht jedoch konsentrierte Empfehlungen zur Berichterstattung statistischer Verfahren identifiziert werden. Zudem waren an der Methodenanalyse keine Biometriker/-innen beteiligt. Daher wurde in Anbetracht der Vielzahl der zu erwartenden statistischen Verfahren auf eine detaillierte Bewertung der Berichterstattung dieser Verfahren (z. B. in Bezug auf die Güte von statistischen Modellen) verzichtet. Es sollte jedoch mindestens die Art der verwendeten statistischen Verfahren und, wenn erforderlich, das verwendete Statistik-Softwarepaket angegeben sein. Zudem sollte beschrieben sein, wie fehlende Daten in den statistischen Berechnungen ersetzt wurden.

### **3.2.3 Analyse der Umsetzung der Empfehlungen**

Die in den RCTs verwendeten statistischen Analysemethoden wurden zunächst im Hinblick auf die grundsätzlichen Empfehlungen der EMA und FDA zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten untersucht. Die charakteristischen Eigenschaften der RCTs (Art des Nahrungsergänzungsmittels, primäre Endpunkte, Messzeitpunkt, Anzahl der randomisierten und Anteil der aus der Studie ausgeschiedenen Teilnehmer/-innen) sowie die Methoden für die Haupt- und Sensitivitätsanalysen wurden tabellarisch extrahiert. Hierbei standen die statistischen Verfahren zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten im Vordergrund. Sensitivitätsanalysen wurden berücksichtigt, wenn sie prinzipiell dazu geeignet sind bzw. mit dem Ziel durchgeführt wurden, den Einfluss von fehlenden Ergebnisdaten auf die primäre Zielgröße mit alternativen Analyseverfahren (als bei der Hauptanalyse verwendeten) zu prüfen. Andere Aspekte, wie zum Beispiel der Umgang mit Kovariablen, wurden nur erfasst, wenn sie ausdrücklich in Zusammenhang mit der Berücksichtigung fehlender Ergebnisdaten genannt waren.

Zudem wurden die Publikationen im Hinblick auf die Berichterstattung des Ausmaßes und des Umgangs mit fehlenden Ergebnisdaten überprüft. Als Grundlage wurden hierfür die tabellarisch zusammengefassten Publikationsempfehlungen herangezogen (siehe Anhang C). Die Überprüfung wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichungen der Bewertung wurden in der Diskussion geklärt.

---

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Die Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren

Im *Cochrane Review* [108] sind die finale Suchstrategie und -ergebnisse, der Auswahlprozess für die Literatur und Meta-Analysen sowie die Gründe für den Ausschluss von Studien detailliert beschrieben. Die Merkmale der Studien sowie die Bewertung des Verzerrungspotenzials mit Begründung und Zitaten sind dort ebenfalls detailliert tabellarisch zusammengefasst. Nachfolgend wird daher von den PRISMA-Empfehlungen für die Berichterstattung systematischer Übersichtsarbeiten [130] teilweise zugunsten einer zusammenfassenden Darstellung abgewichen.

Auch für die in Kapitel 4.1.2 dargestellte Ergebnissynthese wurde eine Auswahl getroffen, indem die Ergebnisse der Einzelstudien und Meta-Analysen zu den primären Zielgrößen sowie zur Lebensqualität zusammenfassend präsentiert werden. Im *Cochrane Review* sind alle Meta-Analysen sowie die Einzelergebnisse der Studien zu den primären und sekundären Zielgrößen in *Forest Plots* dargestellt. Weder die Einzelstudien noch die Meta-Analysen zu den weiteren im *Cochrane Review* präsentierten Zielgrößen zeigen einen signifikanten Vorteil für Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo. Da diese Endpunkte keinen Erkenntnismehrwert zur Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung der Demenz beisteuern, wird auf eine Darstellung in dieser Dissertationsschrift verzichtet.

Insgesamt wurden 2332 durch die Literaturrecherche identifizierte Referenzen überprüft. Aus diesen wurden 31 publizierte Artikel und Konferenzbeiträge sowie zwei registrierte Studien als relevant ausgewählt und im Hinblick auf ihre Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien überprüft. Neun Arbeiten wurden begründet ausgeschlossen. Drei Studien zu Omega-3-Fettsäuren bei Alzheimer-Demenz erfüllen die Einschlusskriterien [131-133]. Diesen Studien wurden 24 Publikationen zugeordnet, die ebenfalls im *Cochrane Review* zitiert sind. Es wurden keine Studien zu anderen Demenzen identifiziert, die den Einschlusskriterien entsprachen. Das Auswahlverfahren ist narrativ und in einem Prisma-Flussdiagramm unter Angaben von Ausschlussgründen im *Cochrane Review* [108] beschrieben.

### 4.1.1 Studienübersicht

Drei RCTs (nachfolgend, sofern vorhanden, mit ihrem Akronym benannt) erfüllen die Einschlusskriterien. Hierzu gehören die in Schweden durchgeführte OmegAD-Studie [133] sowie die ADCS-NIA-Studie [131] und die Pilotstudie von Shinto et al. [132], die beide in den USA durchgeführt wurden.

#### a) Studiencharakteristik

Insgesamt wurden in den drei Studien 632 Teilnehmer/-innen den Gruppen zugeteilt, in denen Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzungsmittel oder Placebos in Form von Kapseln verabreicht wurden. Tabelle 2 zeigt die wesentlichen Merkmale der nachfolgend näher beschriebenen Studien, die den Einschlusskriterien entsprechen.

Tabelle 2: Wesentliche Merkmale der im *Cochrane Review* eingeschlossenen Studien

	OmegAD-Studie [133]	ADCS-NIA-Studie [131]	Pilotstudie von Shinto et al. [132]
Teilnehmer/-innen randomisiert per Gruppe	IG n = 103 KG n = 101	IG n = 238 KG n = 164	IG n = 13 KG n = 13
Studienabbruchrate per Gruppe am Ende der Therapiezeit	IG 12 % KG 14 %	IG 28 % KG 24 %	IG 15 % KG 15 %
Versorgungssektor	ambulant	ambulant	ambulant
Wesentliche Einschlusskriterien	Demenz bei Alzheimer-Krankheit MMSE 15 – 30	Demenz bei Alzheimer-Krankheit MMSE 14 – 26	Demenz bei Alzheimer-Krankheit MMSE 15 – 26
Omega-3-Fettsäuren Tagesdosis/Vergleichstherapie	1700 mg DHA + 600 mg EPA / Placebo	900 bis 1100 mg DHA / Placebo (ohne EPA)	675 mg DHA + 975 mg EPA / Placebo
Therapiezeit	6 Monate	18 Monate	12 Monate

Abkürzungen: IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; MMSE = *Mini-Mental State Examination*; DHA = Docosahexaensäure; EPA = Eicosapentaensäure.

---

Die Pilotstudie von Shinto et al. [132] enthält noch einen weiteren Studienarm. Die dort verabreichte Intervention erfüllte jedoch nicht die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1.1). Die OmegAD-Studie [133] war eine *Cross-Over*-RCT, bei der in der zweiten Sequenz allen Teilnehmer/-innen Omega-3-Fettsäuren verabreicht wurden. Die Ergebnisse dieser Sequenz wurden nicht berücksichtigt. In allen Studien [131-133] wurden Personen mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit in leichter mit mittelschwerer Ausprägung untersucht. Diese befanden sich in ambulanter medizinischer Versorgung. In der OmegAD-Studie [133] war die Einnahme einer stabilen Dosis Cholinesterasehemmer eine Aufnahmebedingung; in den anderen Studien war deren Einnahme erlaubt.

Die Dosierung der Omega-3-Fettsäuren in der OmegaAD-Studie [133] war höher als in den beiden RCTs aus den USA [131, 132]. Alle Dosierungen liegen jedoch im Rahmen der von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit als ungefährlich eingestufteten Höchstverzehrmenge für Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure + Docosahexaensäure < 5 g pro Tag) [61]. Die Therapiezeit entspricht der Beobachtungszeit und war in den Studien unterschiedlich. Die drei Studien wiesen unterschiedliche Verlustquoten an Teilnehmer/-innen auf (siehe Tabelle 2).

**Die ADCS-NIA-Studie** [131]: Die RCT wurde zwischen den Jahren 2007 und 2009 als Überlegenheitsstudie im Parallel-Design durchgeführt. Sie erfolgte im Auftrag der *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (ADCS), einer US-Organisation, die sich zum Ziel gesetzt hat, die Forschung zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung, insbesondere im nichtmedikamentösen Bereich, zu fördern. Die 402 Teilnehmer/-innen der ADCS-NIA-Studie waren im Mittel 76 Jahre alt und befanden sich größtenteils in Behandlung mit Antidementiva. Zur leichteren Rekrutierung wurden mehr Personen der Interventionsgruppe (n = 238) zugeteilt als der Kontrollgruppe (n = 164). Die beschreibenden Merkmale der beiden Gruppen (siehe Tabelle 3), die sich auf die Endpunkte auswirken können (z. B. Alter, MMSE Score, Antidementiva), sind vergleichbar. In der Kontrollgruppe befanden sich ca. 13 % mehr Frauen. Verglichen wurden aus Algen gewonnene Docosahexaensäure-Kapseln mit Placebo-Kapseln. Die Einnahme der Kapseln erfolgte zweimal täglich, in einer Dosierung von 900 bis 1100 mg Docosahexaensäure pro Tag, über einen Zeitraum von 18 Monaten [131]. Als primäre Endpunkte wurden in der ADCS-NIA-Studie die Kognition, erhoben mit der Subskala der *Alzheimer's Disease Assessment Scale* zur Erfassung der Kognition (ADAS-Cog) [134], und die Funktionsfähigkeit genannt. Letztere wurde mit dem *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes* (CDR-SoB) [135] erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL), erfasst mit dem *Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of daily living*

---

(ADCS-ADL) [136] sowie psychiatrische Symptome. Ergänzend wurde die Kognition mit dem MMSE erfasst [20]. Ergebnisse zur Lebensqualität aus der Betroffenen- und durch Fremdeinschätzung (Bezugspersonen) wurden nicht publiziert, jedoch von den Studienverantwortlichen zur Verfügung gestellt. Die Lebensqualität wurde mit der *Quality of Life Alzheimer's Disease Scale* [137]) erfasst.

**Die OmegAD-Studie** [133]: Die Cross-Over-Studie wurde zwischen den Jahren 2000 und 2004 als Überlegenheitsstudie durchgeführt. Die 204 Studienteilnehmer/-innen waren im Mittel 73 Jahre alt. Die Einnahme einer stabilen Dosis von Acetylcholinesterasehemmern galt als eine der Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie. In der Therapiegruppe befanden sich 10 % mehr Frauen sowie 9 % mehr Personen, die Antidepressiva einnahmen. Ansonsten waren die Gruppen in den wesentlichen Einflussfaktoren für das Ausmaß der demenziellen Symptome vergleichbar, wenngleich der Bildungsstand in den Gruppen nicht berichtet wurde (siehe Tabelle 3). In der Interventionsgruppe der OmegAD-Studie (n = 103) wurden täglich 1,7 g Docosahexaensäure und 0,6 g Eicosapentaensäure eingenommen, über vier Einnahmen pro Tag, verglichen mit Placebo in der Kontrollgruppe (n = 101). Die Therapiezeit betrug 12 Monate, wobei nach sechs Monaten alle Teilnehmer/-innen Omega-3-Fettsäuren erhielten. Primärer Endpunkt der OmegAD-Studie war die Kognition, erfasst mit dem ADAS-Cog [134] und dem MMSE [20] nach sechs Monaten Therapiezeit. Sekundär wurden die Schwere der Demenz (erfasst mit dem CDR-SoB [135]), ADL (erfasst mit dem *Disability Assessment for Dementia* (DAD) [138]), neuropsychiatrische Symptome, der Schweregrad einer Depression sowie die Sicherheit und Verträglichkeit in den Gruppen verglichen. Zahlreiche Surrogat-Parameter, die in den insgesamt zwanzig Publikationen zur OmegAD-Studie beschrieben sind, entsprechen nicht den im Studienprotokoll [107] definierten Einschlusskriterien.

**Die RCT von Shinto et al.** [132]: Die RCT wurde von 2004 bis 2009 als Pilotstudie durchgeführt. Die teilnehmenden Personen waren im Mittel 76 Jahre alt. Die Omega-3-Fettsäuren-Gruppe (n = 13) wies einen niedrigeren Bildungsstand auf als die Kontrollgruppe (n = 13). Außerdem war die Zahl derjenigen höher, die mit Antidementiva behandelt wurden (siehe Tabelle 3). Verglichen wurden Omega-3-Fettsäuren-Kapseln, in einer täglichen Dosis von 675 mg Docosahexaensäure und 975 mg Eicosapentaensäure mit Placebo-Kapseln. Primärer Endpunkt der Studie [132] war ein Surrogat-Parameter (oxidativer Stress durch Nachweis von F2-Isoprostan-Werten im Urin), der nicht den Einschlusskriterien entspricht. Sekundäre Endpunkte waren die Kognition (erfasst mit dem MMSE [20] und dem ADAS-Cog [134]) sowie ADL (erfasst mit dem *Older Americans*

*Resources and Services-Activities of Daily Living/Instrumental Activities of Daily Living* [OARS-ADL/IADL] [139]).

Zusammenfassend sind die eingeschlossenen Studien im Hinblick auf Typ und Schwere der Demenz sowie in der demografischen und klinischen Charakteristik der Teilnehmer/-innen vergleichbar (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausgangscharakteristik der Studienteilnehmer/-innen

Variable	OmegAD-Studie <sup>a</sup> [133]		ADCS-NIA-Studie [131]		Pilotstudie von Shinto et al. [132]	
	IG (n = 103)	KG (n = 101)	IG (n = 238)	KG (n = 164)	IG (n = 13)	KG (n = 13)
Frauen, %	59,2	48,5	47,1	59,8	62 <sup>b</sup>	54 <sup>b</sup>
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	73,2 (9,0)	73,7 (8,6)	76 <sup>c</sup> (9,3)	76 <sup>c</sup> (7,8)	75,9 (8,1)	75,2 (10,8)
Body Mass Index kg/m <sup>2</sup> , Mittelwert (SD)	24,7 (3,0)	24,0 (3,0)	26 <sup>c</sup> (4,0)	26 <sup>c</sup> (4,0)	26,2 (4,5)	23,8 (3,1)
Schulbildung in Jahren (SD) oder %	NB	NB	14 <sup>c</sup> (2,9)	14 <sup>c</sup> (2,7)	39 % <sup>bd</sup>	54 % <sup>bd</sup>
MMSE, Mittelwert (SD)	23,6 <sup>e</sup> (3,9)	23,2 <sup>e</sup> (3,8)	20,9 (3,6)	20,3 (3,7)	20,7 (2,7)	22,2 (3,1)
Cholinesterasehemmer, %	100	100	87	84	92	77

<sup>a</sup> Werte aus Angaben in Studie berechnet.

<sup>b</sup> Werte wie von der korrespondierenden Autorin erhalten. In Publikation [132] fehlerhaft berichtet.

<sup>c</sup> Keine Dezimalzahlen angegeben.

<sup>d</sup> Personen mit College-Abschluss.

<sup>e</sup> Wert nur für am Ende in der Studie verbleibende Teilnehmer/-innen angegeben.

Abkürzungen: IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; SD = *Standard Deviaion*; NB = Nicht berichtet; MMSE = *Mini-Mental State Examination*.

## b) Verzerrungsrisiko der Studien

Das Verzerrungspotenzial in den Studien wurde überwiegend als geringfügig eingeschätzt (siehe Abbildung 1). Im *Cochrane Review* [108] sind die begründeten und ausführlichen Werturteile zur Einschätzung des Verzerrungsrisikos tabellarisch beschrieben.

	OmegAD-Studie [133]	ADCS-NIA-Studie [131]	Shinto et al. [132]
Randomisierung ( <i>selection bias</i> )	+	+	+
Verdeckte Zuordnung ( <i>selection bias</i> )	+	+	+
Verblindung von Teilnehmer/-innen und Personal ( <i>performance bias</i> )	+	+	+
Verblindung der Ergebnisauswertung ( <i>detection bias</i> )	?	+	+
Unvollständige Ergebnisdaten ( <i>attrition bias</i> )	+	+	+
Selektive Berichterstattung ( <i>reporting bias</i> )	?	+	+
Weiteres Verzerrungspotenzial ( <i>other bias</i> )	+	+	+

Abbildung 1: Verzerrungspotenzial der Studien (eigene Darstellung und Übersetzung)

In allen drei Studien [131-133] wurden die Teilnehmer/-innen zentral randomisiert und verdeckt den Gruppen zugeteilt. Alle waren Placebo-kontrolliert und die Verblindung der Studienteilnehmer/-innen und des Personals war ausreichend beschrieben. Die Auswertung der Daten erfolgte in den beiden Studien aus den USA [131, 132] ohne Kenntnis der Gruppenzuteilung. Zur OmegAD-Studie [133] wurde nicht beschrieben, wie lange die Verblindung aufrechterhalten wurde. Da nicht sicher ist, ob diese in Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgte, wurde das Risiko eines Auswerter-Bias für diese Studie als unklar eingestuft.

Fehlende Ergebnisdaten wurden in den statistischen Analysen der OmegAD-Studie [133] nicht berücksichtigt. Im Artikel [133] zur Studie wird auf eine vergleichbare LOCF-Analyse verwiesen, die nicht publiziert wurde. Die korrespondierende Autorin wurde um diese Ergebnisse gebeten, ging in ihrer Antwort jedoch nicht auf die Anfrage ein. Da LOCF-Auswertungen nicht verwendet wurden, wurde auf eine erneute Anfrage diesbezüglich verzichtet. Die Ausfallquote in der Interventionsgruppe (IG: 12 %) und Kontroll-

---

gruppe (KG: 14 %) war nach sechs Monaten vergleichbar geringfügig. Daher wurde in der Bewertung von einem geringen Verzerrungspotenzial durch fehlende Ergebnisdaten ausgegangen [108]. Dies traf auch auf die Einschätzung des Verzerrungspotenzials in den anderen beiden Studien zu. Diese wiesen bei längerer Studiendauer eine höhere Abbruchrate auf, berichteten jedoch für die Gruppen vergleichbare Gründe. In beiden Studien wurden fehlende Ergebnisdaten in linearen gemischten Regressionsmodellen („*linear mixed effects model*“ [LME]) berücksichtigt. In der ADCS-NIA-Studie [131] war die Studienausfallquote nach 18 Monaten am höchsten. Aus den von dem korrespondierenden Autor zur Verfügung gestellten statistischen Analysen zur Kognition (ADAS-Cog) zeigte sich jedoch auch im zeitlichen Verlauf der Studie kein Unterschied zwischen den Gruppen. Zu den im *Cochrane Review* überwiegend verwendeten Ergebnissen zum Messzeitpunkt von sechs Monaten lag die Ausfallquote bei ca. 10 % in beiden Gruppen. Ein Gruppenunterschied bei der Erfassung der Lebensqualität bei 18 Monaten Studiendauer wurde endpunktbezogen in GRADE als Risiko für Verzerrung berücksichtigt.

Zur OmegAD-Studie [133] wurde das Risiko für eine selektive Berichterstattung als unklar eingestuft, da die Verteilung unerwünschter Effekte nicht transparent pro Gruppe berichtet wurde. Es war auch nicht ersichtlich, welche Gründe konkret in den jeweiligen Gruppen zum Studienabbruch führten. Diese Frage konnte auch in der schriftlichen Kommunikation mit der korrespondierenden Autorin nicht geklärt werden. Es ist zumindest in Bezug auf den Endpunkt „unerwünschte Nebenwirkungen“ möglich, dass sich der nicht berichtete Datenverlust zugunsten der Omega-3-Fettsäuren auswirkte.

In allen Studien stimmten die berichteten primären Endpunkte mit den geplanten und in den Studienregistern präsentierten überein. Hinsichtlich der im *Cochrane Review* untersuchten Zielgrößen passte die Berichterstattung in allen Studien zu den Ergebnissen. In den sekundären Endpunkten und Subgruppenanalysen wiesen die Studien eine geringe Abweichung zu den Einträgen in den Studienregistern auf. Es wurden jedoch (abgesehen von den Daten zu den unerwünschten Ereignissen der OmegAD-Studie) alle angefragten Ergebnisdaten zur Verfügung gestellt.

Das Verzerrungspotenzial durch Interessenkonflikte wurde als gering für alle drei Studien eingeschätzt. Die Analyse hierzu ist im *Cochrane Review* [108] ausführlich beschrieben. Die ADCS-NIA-Studie [131] sowie die OmegAD-Studie [133] wurden durch Herstellerfirmen von Omega-3-Fettsäuren teilfinanziert. Die Firmen waren an der Studienkonzeption und an der Publikation beteiligt, nicht jedoch an der Studiendurchführung und Datenanalyse. Die ADCS-NIA-Studie [131] wurde zudem unter der Aufsicht des US-

---

amerikanischen *National Institute of Aging* durchgeführt, und der korrespondierende Autor stellte alle statistischen Analysen in vollem Umfang für das *Cochrane Review* zur Verfügung. Andere Verzerrungsfaktoren im Zusammenhang mit der Durchführung der Studien, wie zum Beispiel leichte Unausgeglichheiten in den klinischen oder demografischen Merkmalen der Teilnehmer/-innen, wie sie in der Pilotstudie auffielen, wurden als gering eingeschätzt.

#### **4.1.2 Ergebnissynthese und Qualität der Evidenz**

In den durchgeführten Meta-Analysen wurde, bei überwiegend hoher Qualität der Evidenz, kein Nutzen für Omega-3-Fettsäuren zur Behandlung der Demenz vom Typ Alzheimer festgestellt.

Die Ergebnisse zu den im Studienprotokoll [107] geplanten primären Endpunkten, ergänzt um die im Rahmen des GRADE-Ansatzes als wichtig priorisierte Lebensqualität, sind nachfolgend erläutert. Weitere Analysen zu psychiatrischen Symptomen und Depression sind im *Cochrane Review* [108] beschrieben. Die Evidenz zu den als wichtig priorisierten Endpunkten ist im *Cochrane Review* [108] zudem in Form einer GRADE SoF-Tabelle dargestellt.

Alle Meta-Analysen wurden basierend auf den Daten zum Messzeitpunkt von sechs Monaten Therapiezeit durchgeführt. Diese wurden von der ADCS-NIA-Studie [131] und der Pilotstudie von Shinto et al. [132] über die Studienverantwortlichen bezogen. Die Einzelergebnisse sind in den *Forest Plots* zu den jeweiligen Meta-Analysen abgebildet.

Zur Übersicht und Interpretation der klinischen Relevanz der nachfolgend beschriebenen Ergebnisse zeigt Tabelle 4 die Instrumente und Skalenwerte zu den in dieser Dissertationsschrift berichteten Zielgrößen. Ergänzend sind minimal wichtige Behandlungsunterschiede dargestellt, die für das *Cochrane Review* [108] literaturbasiert zusammengestellt wurden. Diese beruhen überwiegend auf Meinung von Expertinnen und Experten. Sie sind daher lediglich zur Orientierung gedacht.

Tabelle 4: In den Studien verwendete Skalen

Instrument [Quelle]	Skalenrange (Bedeutung)	Endpunkt	MID <sup>a</sup>
Alzheimer's Disease Assessment Skale- cognitive subscale (ADAS-Cog) [134]	0 – 70 (niedriger = besser)	Kognition	2 – 4
Mini-Mental State Examination (MMSE) [20]	0 – 30 (höher = besser)	Kognition	1,4 – 3,7
Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of daily living (ADCS-ADL) [136]	0 – 78 (höher = besser)	Alltags- funktion (ADL)	2
Disability Assessment for De- mentia (DAD) [138]	0 – 46 (höher = besser)	Alltags- funktion (ADL)	kein MID
Older Americans Resources and Services-Activities of Daily Liv- ing (OARS-ADL/IADL) (modi- fizierte Version) [139]	ADL 0 – 27 / IADL 0 – 14 (niedriger = besser)	Alltags- funktion (ADL/IADL)	kein MID
Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SoB) [135]	0 – 18 (niedriger = besser)	Schwere der Demenz	kein MID
Quality of Life Alzheimer's Dis- ease Scale (QoL-AD) [137]	13 – 52 (höher = besser)	Gesundheits- bezogene Le- bensqualität	kein MID

<sup>a</sup> MID-Schätzungen in Skalenpunkten, extrahiert aus der Literaturübersicht im *Cochrane Review* [108] und überwiegend meinungsbasiert durch Expertengruppen bestimmt.

Abkürzungen: MID = *Minimal Important Difference*; ADL = *Activities of Daily Living*; IADL = *Instrumental Activities of Daily Living*.

#### 1) Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Omega-3-Fettsäuren wurden in allen drei RCTs [131-133] als geringfügig bezeichnet. Eine Meta-Analyse durchzuführen, war aufgrund unterschiedlicher Endpunktdefinitionen und Therapiezeiten nicht sinnvoll. Zur OmegAD-Studie [133] wurden Nebenwirkungen, die zum Studienabbruch führten, nur für die gesamte Gruppe der nach einem Jahr aus der Studie ausgeschiedenen Teilnehmer/-innen (n = 30) berichtet (Diarrhoe n = 9; Schluckprobleme wegen der Größe der Kapsel n = 9 und somatische Beschwerden n = 10). Detaillierte Informationen zur exakten Verteilung und Art der Be-

---

schwerden in den Gruppen nach sechs Monaten Therapiezeit wurden trotz zweimaliger schriftlicher Nachfrage bei der korrespondierenden Autorin des Hauptartikels zur Studie [133] nicht zur Verfügung gestellt. Laut Aussage in der Publikation [133] waren die Nebenwirkungen gleichmäßig in beiden Gruppen verteilt.

Auch über einen längeren Therapiezeitraum, wie er in den beiden anderen RCTs [131, 132] erfolgte, traten Nebenwirkungen annähernd gleichmäßig verteilt in den Gruppen auf. In der ADCS-NIA-Studie [131] wurden in der ITT-Kohorte (IG: n = 238; KG: n = 164) nach 18 Monaten Schwindel (IG: 5 %; KG: 5,5 %), Diarrhoe (IG: 7,6 %; KG: 6,1 %), Harnwegsinfekte (IG: 9,7 %; KG: 7,3 %), Agitiertheit (IG: 10,1 %; KG: 7,3 %) und Stürze (IG: 17,6 %; KG: 20,1 %) beobachtet. Nach sechs Monaten Therapiezeit führten unerwünschte Ereignisse bei 24 Teilnehmer/-innen zu Studienabbruch (IG: 5,9 %; KG: 6,0 %). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, wenn die unerwünschten Nebenwirkungen der ITT-Kohorte kombiniert wurden (RR 1,02, 95 % KI 0,95; 1,10; n = 402). Die Qualität der Evidenz wurde auf moderat herabgestuft, da die Erfassungsmethoden der Nebenwirkungen nicht eindeutig nachvollziehbar waren [108]. Schwere unerwünschte Effekte kamen nach 18 Monaten zwar sehr selten, in einigen Fällen jedoch häufiger, in der Therapiegruppe vor. So starben zum Beispiel mehr Patienten in der Therapiegruppe (4,6 %) als in der Kontrollgruppe (2,4 %). Auch thromboembolische Ereignisse traten in der Therapiegruppe häufiger auf (IG: 3,4 %; KG 1,2 %). In der ADCS-NIA-Studie [131] wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Tod, stationäre Krankenhausbehandlung, lebensbedrohliche Ereignisse) kombiniert. Hierbei zeigte sich in einer im *Cochrane Review* durchgeführten ITT-Analyse (RR 1,05, 95 % KI 0,78; 1,41; n = 402, hohe Qualität der Evidenz) [108] kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (IG: 31,9 %; KG: 30,5 %). In der Pilotstudie von Shinto et al. [132] wurden nach 12 Monaten in geringer Anzahl unkomplizierte Atemwegsinfekte (IG: n = 2; KG: n = 3) beobachtet. Diarrhoe, Stürze und Schwindel traten noch seltener und annähernd gleich verteilt auf. Die beiden Todesfälle in Folge von Herzstillstand (IG) und Komplikation nach Harnwegsinfekt (KG) wurden nicht der Intervention zugeschrieben.

## 2) Ergebnisse zur Kognition

Es wurden keine Ergebnisse zur spezifischen Kognition (z. B. Kurzzeitgedächtnisfunktion) in den eingeschlossenen Studien präsentiert, die als alleinige Analysen - nicht als Teil von globaler Erfassung der Kognition - durchgeführt wurden.

In einer Meta-Analyse, die mit Daten zum ADAS-Cog (siehe Abbildung 2) aus allen drei Studien [131-133] durchgeführt wurde, zeigte sich bei einer Einnahme von Omega-3-

Fettsäuren über sechs Monate kein Vorteil für die Kognition gegenüber Placebo (SMD -0,02, 95 % KI -0,19; 0,15; n = 566;  $I^2 = 0$  %). Dieses Ergebnis ist konsistent mit einer weiteren Meta-Analyse über den gleichen Therapiezeitraum, in der die Kognition mit dem MMSE (siehe Abbildung 3) in zwei Studien [132, 133] erfasst wurde (MD 0,18, 95 % KI -1,05; 1,41; n = 202;  $I^2 = 0$  %). Die Qualität der Evidenz wurde in beiden Fällen für die Kognition als hoch bewertet [108]. In der ADCS-NIA-Studie [131] wurden fehlende Daten zum ADAS-Cog mit einem linearen gemischten Regressionsmodell (LME) berücksichtigt. Als Sensitivitätsanalyse wurden Kovarianz-Analysen mit multipler Imputation durchgeführt. Keine der beiden Analysen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen nach einer Einnahmezeit von 18 Monaten (LME:  $p = 0,41$ ; Kovarianz-Analyse:  $p = 0,99$ ). Beide Analysen waren aufgrund einer festgestellten Ungleichheit in den Ausgangsdaten beider Gruppen adjustiert für den MMSE [131].

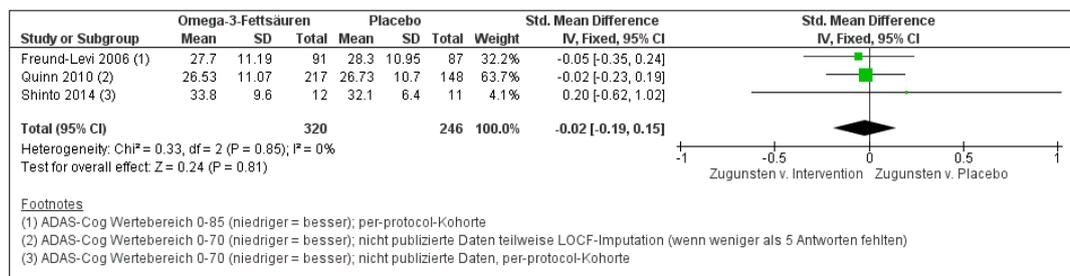


Abbildung 2: Meta-Analyse zu Kognition I<sup>a</sup>, Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo

<sup>a</sup>Meta-Analyse aus *Cochrane Review* [108] (Fußnoten modifiziert).

Abkürzungen: SD = *Standard Deviation*; IV = *Inverse Variance*; CI = *Confidence Interval*;  $\text{df}$  = *degrees of freedom*; ADAS-Cog = *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale*.

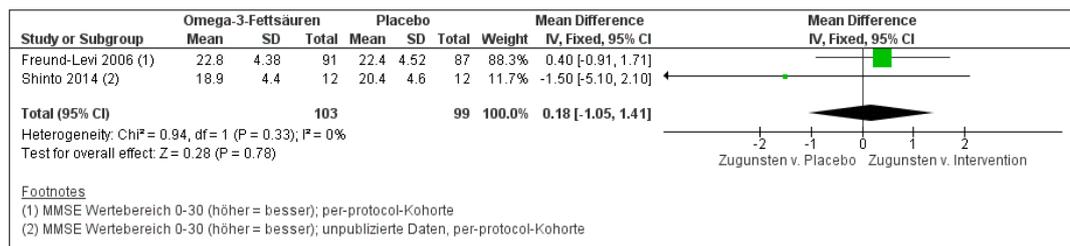


Abbildung 3: Meta-Analyse zu Kognition II<sup>a</sup>, Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo

<sup>a</sup>Meta-Analyse aus *Cochrane Review* [108] (Fußnoten modifiziert).

Abkürzungen: SD = *Standard Deviation*; IV = *Inverse Variance*; CI = *Confidence Interval*;  $\text{df}$  = *degrees of freedom*; MMSE = *Mini-Mental State Examination*.

### 3) Ergebnisse zur Alltagsfunktion (ADL)

Auch im Hinblick auf eine Verbesserung der Funktionsfähigkeit im Alltag nach sechs Monaten zeigte sich in einer Meta-Analyse (siehe Abbildung 4) aus zwei Studien [131, 133], in denen die ADL mit zwei verschiedenen Instrumenten (DAD, ADCS-ADL) erfasst wurde, kein signifikanter Unterschied in den Gruppen (SMD -0,02, 95 % KI -0,19; 0,16; n = 544; I<sup>2</sup> = 23 %, hohe Qualität der Evidenz). Die Studien zeigen ein widersprüchliches Ergebnis. Die fehlende Signifikanz wurde in einer LME-Analyse nach 18 Monaten Therapiezeit (p = 0,38) in der ADCS-NIA-Studie [131] bestätigt.

In der Pilotstudie von Shinto et al. [132] konnte nach zwölf Monaten Therapiezeit in einer Sub-Skala des OARS-ADL, in der die instrumentelle ADL erfasst wurde (OARS-IADL), ein Unterschied zum Vorteil von Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo gezeigt werden (MD -3,50, 95 % KI -4,30; -2,70; n = 22). Dieser Unterschied beruht auf den Ergebnisdaten der *per-protocol*-Kohorte. Hier zeigte sich auf dem 13 Skalenpunkte umfassenden IADL-Instrument in der Interventionsgruppe eine Verbesserung um 4,2 Skalenpunkte (SD 0,9) und in der Kontrollgruppe um 0,7 Skalenpunkte (SD 1,9). Der Therapieunterschied zeigte sich auch unter Berücksichtigung fehlender Daten der in der Publikation [132] berichteten LME-Analyse (p < 0,01), adjustiert für Alter und Bildungsstatus sowie Bonferroni-Adjustierung für multiple Messung. Da sich das Ergebnis nur in dieser sehr kleinen Studie auf einer Sub-Skala eines Instruments zur Erfassung der ADL zeigte, wurde die Qualität der Evidenz auf moderat herabgestuft [108].

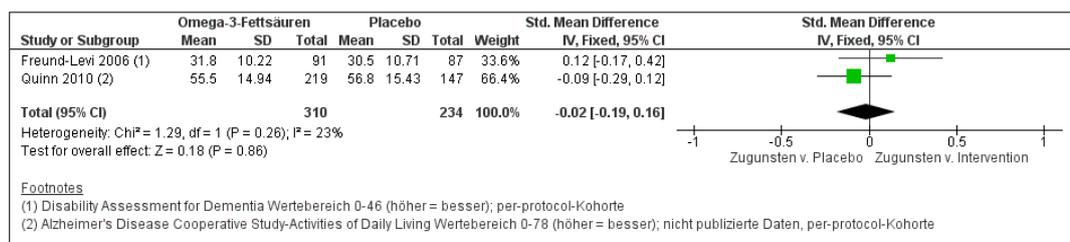


Abbildung 4: Meta-Analyse zu ADL<sup>a</sup>, Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo

<sup>a</sup>Meta-Analyse aus *Cochrane Review* [108] (Fußnoten modifiziert).

Abkürzungen: SD = *Standard Deviation*; IV = *Inverse Variance*; CI = *Confidence Interval*; df = *degrees of freedom*.

### 4) Ergebnisse zur Schwere der Demenz

Die Schwere der Demenz wurde mit dem CDR-SoB in jeweils zwei RCTs [131, 133] nach einem Therapiezeitraum von sechs Monaten erfasst. Der Unterschied zwischen den Gruppen war in einer Meta-Analyse (siehe Abbildung 5) nicht signifikant (MD -0,00,

95 % KI -0,58; 0,57; n = 542; I<sup>2</sup> = 0 %). Die Qualität der Evidenz wurde als hoch bewertet [108]. Eine LME-Analyse (p = 0,68) [131] bestätigte dieses Ergebnis bei einer Therapiezeit von 18 Monaten.

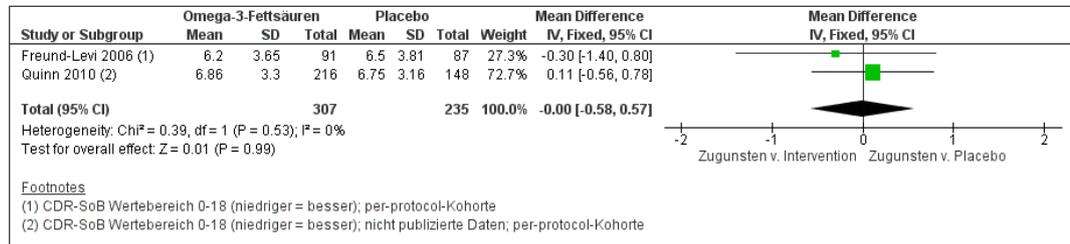


Abbildung 5: Meta-Analyse zur Schwere der Demenz<sup>a</sup>, Omega-3-Fettsäuren vs. Placebo  
<sup>a</sup> Meta-Analyse aus Cochrane Review (Fußnoten modifiziert).

Abkürzungen: SD = *Standard Deviation*; IV = *Inverse Variance*; CI = *Confidence Interval*; df = *degrees of freedom*; CDR-SoB = *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes*.

### 5) Ergebnisse zur Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde nur in der ADCS-NIA-Studie [131] sowohl von den Teilnehmer/-innen als auch vom auswertenden Studienpersonal mit der *Quality of Life Alzheimer's Disease Scale* [137] beurteilt, jedoch aufgrund fehlender Signifikanz der Ergebnisse (Aussage in persönlicher Kommunikation mit dem korrespondierenden Autor der Studie) nicht publiziert. Die vom korrespondierenden Autor zur Verfügung gestellten Ergebnisse der jeweiligen Gruppen sind im *Cochrane Review* [108] berichtet. Die zur Verfügung gestellten Analysen [140] zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Wenn die Lebensqualität von Bezugspersonen eingeschätzt wurde, zeigte sich sowohl nach sechs Monaten (MD -1,76, 95 % KI -3,04; -0,48; n = 331, moderate Qualität der Evidenz) als auch nach 18 Monaten (MD -1,49, 95 % KI -2,94; -0,04; n = 282, niedrige Qualität der Evidenz) ein signifikanter Vorteil für Placebo. Dieser war bei Berücksichtigung fehlender Daten nach 18 Monaten (LME p = 0,41) nicht mehr nachweisbar. Die Proxy-Bewertung wurde bei der Bewertung der Qualität der Evidenz herabgestuft. Zudem zeigte sich in den proxybewerteten Gruppen nach 18 Monaten Therapiezeit ein erhebliches Ungleichgewicht im Anteil fehlender Ergebnisdaten (IG: 37 %; KG: 28 %). Daher erfolgte eine erneute Abwertung, und die Qualität der Evidenz wurde als niedrig eingestuft. Wenn die Betroffenen ihre Lebensqualität selbst einschätzten, zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt und mit keinem Analyseverfahren (18 Monate Therapiezeit LME p = 0,66) ein signifikanter Unterschied, und die Qualität der Evidenz wurde zumindest zum Messzeitpunkt von sechs Monaten Therapie als hoch eingestuft (MD -0,10, 95 % KI -1,28; 1,08; n = 332) [108]. Für das Ergebnis zu einer Therapiezeit von 18 Monaten wurde die Qualität der Evidenz

aufgrund des ungleichen Datenverlustes in den Gruppen als moderat eingestuft (MD - 0,39, 95 % KI -1,79, 1,01; n = 269).

### 4.1.3 Sensitivitätsanalysen

Um die Validität der Ergebnisse zu prüfen, wurden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Wie im Studienprotokoll [107] geplant, wurde zunächst untersucht, ob sich fehlende Daten auf die Ergebnisse auswirken. In Anbetracht eines fehlenden signifikanten Unterschieds in allen Meta-Analysen wurde nur eine Sensitivitätsanalyse mit imputierten Werten zum Endpunkt Kognition, bei einer 6-monatigen Therapiezeit, durchgeführt. Hierbei wurden fehlende Daten der Kontroll- und Interventionsgruppen aus den drei Studien [131-133] unter der Annahme imputiert, dass diese zumindest den Daten der jeweiligen Kontrollgruppe entsprechen. Die Sensitivitätsanalyse für Daten zum ADAS-Cog (siehe Abbildung 6), mit insgesamt 66 imputierten Werten (IG: n = 34, KG: n = 32) zeigte keinen signifikanten Unterschied (SMD -0,02, 95 % KI -0,18; 0,13; n = 632;  $I^2 = 0\%$ ).

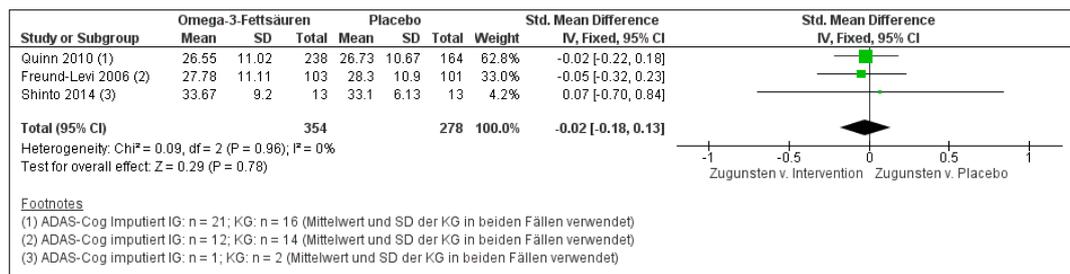


Abbildung 6: Sensitivitätsanalyse zur Kognition<sup>a</sup>, fehlende Ergebnisdaten imputiert

<sup>a</sup> Sensitivitätsanalyse aus Cochrane Review (Fußnoten modifiziert).

Abkürzungen: SD = *Standard Deviation*; IV = *Inverse Variance*; CI = *Confidence Interval*; df = *degrees of freedom*; ADAS-Cog = *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale*; IG = *Interventionsgruppe*; KG = *Kontrollgruppe*.

Es wurden wie vorab geplant nur Ergebnisse zu vergleichbaren Messzeitpunkten in Meta-Analysen kombiniert. Die sehr unterschiedlichen Therapiezeiten der Studien (sechs, zwölf, 18 Monate) wurden dabei nicht berücksichtigt. Obwohl nicht im Studienprotokoll vorgesehen, wurde ergänzend geprüft, wie sich der Entschluss, Meta-Analysen nur zu vergleichbaren Messzeitpunkten durchzuführen, auf das Ergebnis zur Kognition auswirkt. Zwei entsprechende Meta-Analysen mit Daten zu sechs, zwölf und 18 Monaten Therapiezeit aus den jeweiligen drei RCTs zeigten weder bei der Messung mit dem MMSE (MD 0,55, 95 % KI -0,31; 1,40; n = 464;  $I^2 = 0\%$ ), noch beim ADAS-Cog (SMD -0,03, 95 % KI -0,29; 0,15; n = 504;  $I^2 = 0\%$ ) einen signifikanten Unterschied. Auch verblieb

---

der Unterschied beim MMSE unter einem Skalenpunkt, obwohl für den Messzeitpunkt von 18 Monaten ergänzend die Ergebnisse aus der ADCS-NIA-Studie [131] zur Verfügung standen (MMSE wurde hier nur nach einer Therapiezeit von 18 Monaten erhoben). Dies hob die Anzahl der Ergebnisdaten der Sensitivitätsanalyse (n = 464) im Vergleich zur Meta-Analyse nach sechs Monaten (n = 202) um mehr als das Doppelte an. Die *Forest Plots* sind im *Cochrane Review* [108] dargestellt.

#### **4.1.4 Vertrauenswürdigkeit der kumulativen Evidenz**

Da nur drei Studien eingeschlossen wurden, war die geplante Untersuchung des Verzerrungspotenzials durch nicht veröffentlichte Studien in einem *Funnel-Plot* nicht sinnvoll. Der Abgleich der publizierten RCTs mit den Einträgen in Studienregistern führte zu zwei nicht veröffentlichten Studien (Stand: Januar 2016). In beiden Fällen wurde Kontakt mit den Studienverantwortlichen aufgenommen. Eine Studie des *North East London NHS Foundation Trust* [141] wurde aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten und fehlender signifikanter Ergebnisse abgebrochen. Zu einer Studie der *Neptune Technologies & Bioresources Inc.* (vormals *NeuroBioPharm Inc.*), einem Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln und Ölen, die Omega-3-Fettsäuren beinhalten, gab die Firma die Auskunft, man sei derzeit nicht in der Lage, Informationen zur Studie preiszugeben. Aufgrund der Angaben im Studienregister kann angenommen werden, dass die in der Studie geplante Therapiezeit zu kurz ist, um die Einschlusskriterien der Übersichtsarbeit zu erfüllen. Die Auseinandersetzung mit Fachorganisationen, Kongressberichten und Referenzen eingeschlossener Studien ergab keine Hinweise auf weitere RCTs, die den Einschlusskriterien entsprachen. In Anbetracht der nahezu durchgehend nicht signifikanten Ergebnisse wurde daher davon ausgegangen, dass das Verzerrungspotenzial durch nicht veröffentlichte Studien gering ist.

## **4.2 Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in den Publikationen**

Unter den sechs in die Bewertung eingeschlossenen Artikeln war die im *Cochrane Review* eingeschlossene RCT von Quinn et al. [131], in der Omega-3-Fettsäuren untersucht wurden. Die anderen RCTs untersuchten B-Vitamine [142] oder Mixturen aus Vitaminen bzw. Fettsäuren [142-146]. In allen Studien wurde die Kognition als primärer Endpunkt erfasst. In drei Fällen wurden zwei primäre Endpunkte eingesetzt [131, 145, 146].

#### 4.2.1 Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in den statistischen Analysen

Die Empfehlung der EMA, keine singuläre Imputation bzw. LOCF-Analyse einzusetzen [95], wurde in allen sechs RCTs berücksichtigt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisanalysen in RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz

Referenz Jahr [Quelle]	Endpunkte (Messzeitpunkt)	Anzahl randomisiert (Studienabbruchrate)	Hauptanalyse (angegebene Kohorte)	Sensitivitätsanalyse
Quinn et al. 2010 [131]	ADAS-Cog + CDR-SoB (18 Monate)	402 (27 %)	LME (ITT)	MI in Ko- Varianz- Analyse; GEE
Scheltens et al. 2010 [145]	WMS-R + ADAS-Cog (12 Wochen)	225 (6 %)	Responder- analyse (ITT <sup>a</sup> ), MMRM (ITT)	Fehlt
Kowk et al. 2011 [142]	MDRS (24 Monate)	140 (20 %)	Wilcoxon- Mann-Whitney- Test (CCA)	LME (ITT) <sup>b</sup>
Scheltens et al. 2012 [144]	NTB (24 Wochen)	259 (8 %)	MMRM (ITT)	MI in MMRM
Shah et al. 2013 [143]	ADAS-Cog (24 Wochen)	527 (14 %)	MMRM (ITT)	Fehlt
Remington et al. 2015 [146]	Clock Drawing Test + MDRS (3 Monate)	143 (>22 %)	T-Test (ITT <sup>a</sup> )	Fehlt

<sup>a</sup> Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten nicht genau beschrieben.

<sup>b</sup> Nicht explizit als Sensitivitätsanalyse berichtet, aber zweitrangig präsentiert.

Abkürzungen: ADAS-Cog = *Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive subscale*; CDR-SoB = *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes*; WMS-R = *Wechsler-Memory Scale Revised*; LME = *Linear Mixed Effects model*; MI = *Multiple Imputation*; ITT = *Intention To Treat*; GEE = *Generalized Estimating Equations*; MDRS = *Mattis Dementia Rating Scale*; MMRM = *Mixed Model for Repeated Measure*; NTB = *Neuropsychological Test Battery*.

---

Die ebenfalls von der EMA kritisch diskutierte CCA-Analyse [95] wurde in einer Studie [142] für die Hauptanalyse eingesetzt. In den vier anderen RCTs [131, 143-145] wurden fehlende Ergebnisdaten für die Hauptanalyse in gemischten Modellen, auf Basis der ITT-Kohorte, berücksichtigt. In einer Studie [145] erfolgte für einen der beiden primären Endpunkte eine Responderanalyse, die abweichend von der Planung durchgeführt wurde. In der Studie von Remington et al. [146] sind die statistischen Methoden zwar als ITT-Ansatz beschrieben, die zugrundeliegende Studienpopulation und die Art der Berücksichtigung fehlender Daten sind jedoch unklar.

Die von der EMA und der FDA geforderten Sensitivitätsanalysen [95, 100] wurden bei der Hälfte der RCTs [131, 142, 144] durchgeführt. Nur in einer RCT [142] wurde mit einem LME auf Basis der ITT-Kohorte ein Analyseverfahren eingesetzt, das einen anderen Mechanismus für fehlende Daten voraussetzt, als die CCA, welche für die Hauptanalyse durchgeführt wurde. In den beiden anderen Studien [131, 144], in denen gemischte Modelle in der Hauptanalyse verwendet wurden, erfolgte die Sensitivitätsanalyse durch multiple Imputation. In einer RCT [131] wurde zudem eine verallgemeinerte Schätzgleichung ohne Imputation durchgeführt. Alle diese Verfahren setzen einen MAR-Mechanismus voraus [95, 98]. Die Möglichkeit eines vorhandenen MNAR-Mechanismus für fehlende Ergebnisdaten wurde in keiner Publikation untersucht.

#### **4.2.2 Beschreibung der Methoden**

##### a. Thema „Definitionen“

Anforderung: In der Beschreibung der Methoden sollte ersichtlich sein, wie die fehlenden Ergebnisdaten kategorisiert wurden [124]. Unerwünschte Ereignisse sind mögliche Gründe für Studienabbruch und sollten entsprechend einer CONSORT-*Harms*-Empfehlung genau definiert sein [123].

Umsetzung: Die unerwünschten Ereignisse (z. B. „psychiatric conditions“) sind in allen Publikationen nicht umfassend in Bezug auf deren Klassifikation bzw. Assessmentmethoden beschrieben. In keinem der Artikel sind die Gründe, die zu Studienabbruch führten, kategorisiert.

##### b. Thema „Statistische Methoden“

Anforderung: Im CONSORT *Statement* [96] wird die Beschreibung der statistischen Methoden und zusätzlichen Analysen gefordert. In den ergänzenden Empfehlungsdokumenten wird spezifiziert, dass der Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in diesen Analysen

---

beschrieben sein soll. Zudem sollen prädefinierte Sensitivitätsanalysen unter verschiedenen Annahmen der Gründe für fehlende Ergebnisdaten beschrieben sein [95, 124-126].

Umsetzung: Die statistischen Methoden sind in allen Publikationen genannt und in unterschiedlichem Ausmaß beschrieben. Dies trifft auch auf die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zu. Die Prädefinition der Methoden zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten für die Hauptanalysen lässt sich in zwei Publikationen [131, 145] erkennen. Der Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in den statistischen Analysen ist in vier Publikationen [131, 142-144] ausreichend beschrieben. Aus zwei weiteren Artikeln [145, 146] geht zum Teil nicht hervor, wie fehlende Ergebnisdaten in den als ITT-Analysen bezeichneten statistischen Verfahren berücksichtigt wurden. Zu einer dieser Studien [145] wird die Planung der Berücksichtigung fehlender Daten in einem LME zwar beschrieben, zu der davon abweichend durchgeführten Responderanalyse ist nicht beschrieben, unter welcher Annahme für ein Therapieergebnis fehlende Werte imputiert wurden.

Die Planung von Sensitivitätsanalysen zum Einfluss fehlender Ergebnisdaten geht aus keiner der Publikationen hervor. Zu der Studie, in der eine Sensitivitätsanalyse einsetzt wurde, die einen anderen Mechanismus für fehlende Ergebnisdaten voraussetzt [142], wurden die Vorannahmen zu den Gründen für fehlende Ergebnisdaten nicht beschrieben.

### **4.2.3 Beschreibung der Ergebnisse**

#### **c. Thema „Charakteristika der Teilnehmer/-innen“**

Anforderungen: Im *CONSORT Statement* [96] wird empfohlen, die klinischen und demografischen Merkmale der Interventions- und Kontrollgruppe zu beschreiben. Um den Einfluss fehlender Ergebnisdaten beurteilen zu können, wird ergänzend zum *CONSORT Statement* empfohlen, darzustellen, inwieweit sich die Gruppe der Studienabbrecher/-innen von jenen unterscheidet, die bis zum Schluss an der Studie teilnahmen [95, 124].

Umsetzung: Demografische und klinische Merkmale der Teilnehmer/-innen zu Beginn der Studie sind, wenngleich in unterschiedlichem Umfang, in allen Studien tabellarisch dargestellt. In einem Artikel [142] werden die Unterschiede zwischen der aus der Studie ausgeschiedenen und der am Ende ausgewerteten Gruppe im Fließtext angesprochen. In den anderen Publikationen wird keine Stellungnahme zu möglichen Unterschieden dieser Gruppen abgegeben.

---

d. Thema „Ein- und Ausschlüsse der Studie“

Anforderungen: Im *CONSORT Statement* [96] wird empfohlen, die Anzahl der Teilnehmer/-innen, die den Gruppen zugeteilt und zu den primären Endpunkten ausgewertet wurden, am besten in einem Fluss-Diagramm pro Studienarm unter Angabe von Gründen darzustellen. In *CONSORT Harms* [123] wird explizit empfohlen, auch fehlende Ergebnisdaten aufgrund von gesundheitsschädlichen Ereignissen gruppenbezogen zu nennen. In Bezug auf fehlende Ergebnisdaten wird spezifiziert, deren Gründe, Häufigkeiten (wenn erforderlich: separiert je Endpunkt) und zeitliches Auftreten zu beschreiben. Zudem soll die Zufälligkeit von Studienabbruch, z. B. hinsichtlich eines Zusammenhangs mit der Intervention, erkennbar sein [95, 124].

Umsetzung: In allen Publikationen sind im Ergebnisteil Flussdiagramme präsentiert, in denen die Anzahl der randomisierten sowie jene der aus der Studie ausgeschiedenen Teilnehmer/-innen erkennbar sind. Detaillierte Gründe für Studienabbruch sind (unter Einbezug von unerwünschten Ereignissen) nur in drei Publikationen [131, 142, 145] vollständig für jede Gruppe angegeben. Der Zusammenhang mit der Intervention bleibt jedoch meist unklar. Wenn unerwünschte Ereignisse zu Studienabbruch führten, werden nicht näher beschriebene Begriffe wie „too ill“ [142] oder „adverse event“ [145] verwendet, die nicht näher konkretisiert werden. In einem Fall [146] sind die Gründe für Studienabbrüche nicht nachvollziehbar. In zwei weiteren Publikationen [143, 144] sind die gruppenbezogenen Studienabbrüche genauer begründet, die auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurückgeführt werden. In keinem Artikel ist nachvollziehbar für alle unerwünschten Ereignisse beschrieben, welche Gründe für den Studienabbruch in den jeweiligen Gruppen in Zusammenhang mit der Intervention stehen könnten.

In keiner Publikation sind genaue Zeitpunkte oder Muster der Studienabbrüche beschrieben. Es wird zum Teil der Begriff „early withdrawal“ verwendet, aber nicht näher definiert [143, 144].

e. Thema „Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer/-innen“

Anforderung: Die Anzahl der Teilnehmer/-innen, die in den jeweiligen Analysen zu Wirksamkeit und Schaden ausgewertet wurde, sollte genannt werden. Hierbei sollte der Zusammenhang mit der ursprünglichen Gruppenzuteilung erkennbar sein [96, 123].

Umsetzung: Die ausgewertete Studienpopulation ist in allen Publikationen für die Analysen zu den primären und sekundären Endpunkten angegeben. Remington et al. [146] geben an, eine ITT-Analyse durchgeführt zu haben, die ausgewertete Anzahl der Teilneh-

---

mer/-innen entspricht jedoch der randomisierten. In den Publikationen [131, 143-145], die unerwünschte Ereignisse auswerten, ist die Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer/-innen beschrieben.

f. Thema „Zusätzliche Analysen“

Anforderung: Im *CONSORT Statement* [96] wird nicht explizit auf Sensitivitätsanalysen eingegangen. In den Publikationen zu fehlenden Ergebnisdaten [95, 124-126] werden Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Validität der statistischen Analysen gefordert. Um datengesteuerte Methodenauswahl zur Verbesserung der Ergebnisse zu vermeiden, sollten diese prädefiniert [95, 124] und etwaige Abweichungen begründet sein [95].

Umsetzung: Die Berichterstattung ist in drei Artikeln [131, 144, 145] in geplante und nachträglich durchgeführte Subgruppenanalysen unterteilt. Eine explizite Prädefinition oder nachträgliche Änderung der Sensitivitätsanalysen ist in keiner Publikation erkennbar.

#### **4.2.4 Diskussion der Verzerrung durch fehlende Ergebnisdaten**

g. Diskussion und Interpretation

Anforderungen: Im *CONSORT Statement* [96] wird die Diskussion der Limitierungen durch verzerrende Faktoren sowie die Einschätzung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse gefordert. Dies wird von Expertinnen und Experten im Hinblick auf fehlende Ergebnisdaten spezifiziert, indem gefordert wird, deren Auswirkung auf das Vertrauen in die Ergebnisse zu diskutieren [95, 124-126].

Umsetzung: In allen Artikeln werden Bereiche diskutiert, welche die Generalisierbarkeit oder das Vertrauen in die Ergebnisse beeinträchtigen können. Das Ausmaß und die möglichen Gründe für fehlende Ergebnisdaten werden nur in einer Publikation [131] diskutiert. Limitierungen bezüglich des Umgangs mit fehlenden Daten in den Haupt- und Sensitivitätsanalysen werden in keinem Artikel angesprochen, ebenso wenig die Frage, ob die Analysen angesichts fehlender Daten vertrauenswürdige Ergebnisse zeigen. So erwähnen z. B. Kwok et al. [142] nicht, ob im Hinblick der durchgeführten CCA-Analyse davon ausgegangen werden kann, dass der in der Studie beobachtete Verlust von 20 % der Ergebnisdaten ignoriert werden kann. In zwei Publikationen [143, 145] wird zwar der vermutete Zusammenhang von Studienabbruch und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen thematisiert, eine weiterführende Diskussion im Hinblick auf die restlichen fehlenden Ergebnisdaten bleibt jedoch aus.

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Die Ergebnisse im Kontext der Forschung

In der systematischen Übersichtsarbeit wurden erstmals umfassend sowohl publizierte als auch nicht publizierte Ergebnisse aus den verfügbaren RCTs zu Omega-3-Fettsäuren bei Demenz zusammengefasst. Dabei wurden die wissenschaftlichen Standards des *Cochrane*-Handbuchs [114] angewendet, um durch eine geplante Literatursuche, -bewertung, und -synthese zu einer möglichst verzerrungsfreien Aussage über die Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren bei Demenz zu gelangen.

In mehreren Meta-Analysen konnte gezeigt werden, dass Omega-3-Fettsäuren nicht wirksamer sind als Placebo, wenn diese zur Nahrungsergänzung von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei Alzheimer-Krankheit eingenommen werden. Dieses Ergebnis zeigte sich bei überwiegend hoher Qualität der Evidenz in Zielgrößen, die für Menschen mit Demenz relevant sind, wie Kognition, Alltagsfunktion, Schwere der Demenz oder gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Ergebnisse der Meta-Analysen zur Kognition zeigten sich in den Sensitivitätsanalysen, die unter Berücksichtigung fehlender Ergebnisdaten und unterschiedlicher Therapiezeiten durchgeführt wurden, als stabil. Die Nebenwirkungen waren in einer RCT unzureichend in Bezug auf die exakte Gruppenteilung berichtet. Insgesamt traten wenige Nebenwirkungen auf.

In einer kleinen RCT zeigte sich bei moderater Qualität der Evidenz ein signifikanter Unterschied in einem Instrument zur Erfassung von komplexeren Alltagstätigkeiten (instrumentelle ADL). Es kann nicht beurteilt werden, ob dieser Unterschied klinisch relevant ist, da Schätzungen über den minimal wichtigen Behandlungsunterschied für das verwendete Instrument fehlen. Außerdem ist ein Zufallsergebnis nicht auszuschließen, solange die Ergebnissicherheit des Effektschätzers aus der Pilotstudie von Shinto et al. [132] nicht durch vergleichbare Studienergebnisse aus weiteren RCTs bestätigt ist.

Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich bei moderater bis niedriger Qualität der Evidenz im Rahmen einer Proxy-Bewertung durch Angehörige, in der die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer/-innen eingeschätzt wurde. Das vorteilhafte Ergebnis in der Kontrollgruppe wurde bei Einschätzung der Lebensqualität durch die Betroffenen selbst, bei hoher Qualität der Evidenz, nicht bestätigt. Das Ergebnis der Proxy-Bewertung muss daher vorsichtig betrachtet werden, zumal die Einschätzung der

---

Lebensqualität von vielen Faktoren abhängt und in anderen Studien ähnlich divergente Einschätzungen beobachtet wurden [147, 148].

Das Ergebnis der Meta-Analysen steht im Kontrast zu der aus präklinischer Forschung vielfach abgeleiteten These, Menschen mit Demenz könnten von der Zufuhr des populären Nahrungsergänzungsmittels profitieren [48, 55, 149]. Mit anderen hochwertigen, auf RCTs beruhenden Evidenzsynthesen stehen die Ergebnisse der Meta-Analysen jedoch im Einklang. Sydenham et al. [111] untersuchten in einer Meta-Analyse die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren bei 3221 gesunden älteren Personen im Vergleich zu Placebo. Hier zeigten sich ebenfalls nur geringe Nebenwirkungen und kein Vorteil der Omega-3-Fettsäuren für die Kognition (MMSE: MD -0,07, 95 % KI -0,25; 0,10). Vergleichbare systematische Übersichtsarbeiten zu anderen chronischen Erkrankungen [150-153] zeigen ebenfalls geringe Nebenwirkungen, aber auch keinen Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte.

Eine der im *Cochrane Review* untersuchten RCTs [131] wies über die Gesamtlaufzeit einen hohen Verlust an Ergebnisdaten auf. Im *Cochrane Review* [108] wurden überwiegend Meta-Analysen zu einem Messzeitpunkt von sechs Monaten durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war die Menge fehlender Ergebnisdaten geringer und wirkte sich zumindest im Hinblick auf die Kognition nicht auf die Schlussfolgerung zur Wirksamkeit der Omega-3-Fettsäuren aus. Wenn die Empfehlungen der EMA [13] umgesetzt und RCTs mit Laufzeiten von über einem Jahr durchgeführt werden, ist jedoch mit höheren Studienabbruchraten und damit einhergehendem Verzerrungsrisiko zu rechnen.

Die aus diesem Grund durchgeführte Methodenanalyse weiterer RCTs, die Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz in den letzten sechs Jahren untersuchten, zeigt, dass der Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in künftigen Studien erheblich verbessert werden kann. In allen Studien wurde die Empfehlung der EMA, LOCF-Analysen in Demenz-Studien nicht anzuwenden, umgesetzt. Auch der Empfehlung, Analysen unter Einschluss aller randomisierten Teilnehmer/-innen durchzuführen, kamen die Studien überwiegend nach. Teilweise wurde jedoch nicht ausreichend Information zur Verfügung gestellt, um den Einfluss fehlender Daten auf das Studienergebnis einschätzen zu können. Auch das Verzerrungspotenzial wurde in keiner der Studien unter der Annahme geprüft, dass ein systematischer Unterschied zwischen der am Ende in der Studie ausgewerteten und der nicht mehr verfügbaren Gruppe bestehen könnte. Diese Möglichkeit wird auch in keiner Publikation in der Diskussion aufgegriffen. Die Stichprobe war zu klein, um verlässliche Aussagen abzuleiten. Die Ergebnisse stehen jedoch teilweise im Einklang mit anderen Me-

---

thodenanalysen. Bell et al. (2014) untersuchten 77 zufällig ausgewählte RCTs, die im Jahr 2013 publiziert wurden. Die Untersuchung ergab, dass in deutlich mehr RCTs (72 %) CCA- oder LOCF-Analysen eingesetzt wurden, als in den Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln. Sensitivitätsanalysen zur Prüfung des Einflusses fehlender Ergebnisdaten wurden jedoch, wie in der vorliegenden Methodenanalyse, nur selten (35 %) und in keinem Fall unter der Annahme eines MNAR-Mechanismus durchgeführt [154].

Mit dem Fehlen der Sensitivitätsanalyse geht die Gefahr einher, dass ein Teil der Studienabbrüche Gründen zugeschrieben werden muss, die unerkannt im Zusammenhang mit der untersuchten Therapie stehen [97]. Diese Möglichkeit besteht in allen untersuchten RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz. Auch in anderen Methodenanalysen wurde beobachtet, dass die mit fehlenden Ergebnisdaten einhergehende Verzerrungsmöglichkeit in Artikeln zu RCTs häufig in den statistischen Analysen ignoriert und selten diskutiert wird [105, 106, 155].

## 5.2 Limitationen

Die im *Cochrane Review* eingeschlossenen RCTs weisen insgesamt einen hohen Datenverlust auf (> 25 % in der Gesamtstudienzeit) und berücksichtigen diesen mit sehr unterschiedlichen Analysen. Da keine ITT-Daten zur Verfügung standen, basieren die Meta-Analysen auf den Ergebnisdaten der Studienpopulation, die in den Studien zum jeweiligen Messzeitpunkt ausgewertet werden konnte. Obwohl die Ausfallrate der Studienteilnehmer/-innen zum Messzeitpunkt von sechs Monaten (zu dem die meisten Meta-Analysen durchgeführt wurden) deutlich geringer war, kann sowohl eine Unter- als auch eine Überschätzung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. In der Sensitivitätsanalyse zum ADAS-Cog wurde die Möglichkeit einer Verzerrung geprüft, indem fehlende Werte durch Standardabweichungen und Mittelwerte der Kontrollgruppe imputiert wurden. Ebrahim et al. (2014) schlagen zur Imputation kontinuierlicher Daten aus verschiedenen Instrumentenversionen deutlich aufwändigere Methoden vor [156]. In Anbetracht des kleinen, nicht signifikanten Effektes in der Meta-Analyse zum ADAS-Cog und der geringen Menge fehlender Daten zum Messzeitpunkt von sechs Monaten bei annähernd gleicher Verteilung in den Gruppen, ist jedoch nicht anzunehmen, dass aufwändigere Methoden zu einer Änderung der Aussage in Bezug auf die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren geführt hätten.

Diskussionswürdig ist auch, ob eine Kombination von Ergebnissen zu unterschiedlichen Therapiezeiten sinnvoller gewesen wäre, wie sie einer vergleichbaren systematischen

---

Übersichtsarbeit erfolgte [111]. Dieser Entschluss wurde nach Abwägung der Vor- und Nachteile (z. B. Vermutung besserer Wirksamkeit versus höherer Anteil fehlender Ergebnisdaten bei längerer Studienlaufzeit) im Vorfeld gefasst und im Studienprotokoll [107] begründet. Auch hier zeigte die durchgeführte Sensitivitätsanalyse vergleichbare Ergebnisse. Zwar zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse zur Kognition, erfasst mit dem MMSE, ein etwas größerer Effekt und eine leichte Verschiebung des Konfidenzintervalls zugunsten von Omega-3-Fettsäuren, das Ergebnis bleibt jedoch nicht signifikant, und die Differenz bleibt unter einem Skalenpunkt.

Fraglich ist auch, inwieweit die Einschlusskriterien geeignet waren, um die Sicherheit der Omega-3-Fettsäuren zu prüfen. Mehr Informationen zu Nebenwirkungen, vor allem in der Langzeitanwendung von Omega-3-Fettsäuren, könnten durch kontrollierte Studiendesigns ohne Randomisierung gewonnen werden. Da dies jedoch auch mit einer höheren Unsicherheit einherginge, und die Omega-3-Fettsäuren von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit bereits als sicher eingestuft wurden [60, 61], wurde nach Abwägung des Nutzens und Aufwands hiervon abgesehen.

Für die Methodenanalyse zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in RCTs zur Prüfung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz war die Stichprobe der untersuchten Studien, trotz systematischer Suche in drei Datenbanken, sehr klein. Der Einschluss von RCTs, die vor dem Jahr 2010 publiziert wurden, hätte die Stichprobe vergrößert. In Anbetracht der Tatsache, dass sowohl das *CONSORT Statement* [96], als auch die EMA-Leitlinie [95] in der für die Bewertung herangezogenen Form erst nach 2010 veröffentlicht wurden, erscheint diese Vorgehensweise jedoch gerechtfertigt. Dennoch können die Ergebnisse nur exemplarisch herangezogen werden, um das Verbesserungspotenzial zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten aufzuzeigen. Eine wesentliche Limitation ist auch die nicht durchgeführte Einschätzung der detaillierten Berichterstattung und Validität der statistischen Methoden. Das *CONSORT Statement* ist kein *critical-appraisal*-Instrument und geht nicht spezifisch auf die Berichterstattung verschiedener statistischer Verfahren ein. Auch die spezifischen Publikationsempfehlungen, die zur Ergänzung herangezogen wurden, beziehen sich nicht konkret auf die statistischen Methoden. Die eingehende Prüfung der Berichterstattung der statistischen Analysen wäre nur unter Einbezug von Biometrikern oder konsentierter Publikationsleitlinien zu verschiedenen statistischen Verfahren zur Berücksichtigung fehlender Ergebnisdaten sinnvoll gewesen. Es kann daher keine Aussage dazu erfolgen, ob die Haupt- und Sensitivitätsanalysen umfassend und detailliert genug berichtet waren, um sie bei Vorlage der Originaldaten wiederholen zu können.

---

### 5.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse

Auf der Basis der vorliegenden Evidenz kann nicht abgeleitet werden, ob Omega-3-Fettsäuren bei anderen Demenzen wirksam sind. Hierzu wurden ebenso wie für ausgeprägtere Schweregrade der Demenz bei Alzheimer-Krankheit keine Studien gefunden, die den Einschlusskriterien entsprechen. Auch zu anderen Dosierungen von Omega-3-Fettsäuren kann keine Aussage gemacht werden. Abubakari et al. [71] leiteten aufgrund der signifikanten Ergebnisse ihrer Meta-Analyse die These ab, dass eine niedrige Dosis von Omega-3-Fettsäuren (< 1.7 g/Tag) sich – im Vergleich zu keiner Substitution – positiv auf die Kognition auswirken könnte. Allerdings wurden in der Meta-Analyse mehrere Testergebnisse aus verschiedenen Kognitions-Tests gleicher Studienpopulationen kombiniert. Diese Vorgehensweise entspricht nicht dem *Cochrane*-Handbuch [76], und es besteht die Gefahr einer Überschätzung des Therapieerfolgs. Anhand der im *Cochrane Review* eingeschlossenen ADCS-NIA-Studie [131] konnte die These der Wirksamkeit in niedrigerer Dosierung nicht bestätigt werden.

Offen bleibt auch die Frage, ob Menschen mit Demenz bei vorhandener Mangelernährung von Omega-3-Fettsäuren profitieren könnten. Dwyer et al. [86] kritisieren, dass keine der bislang zu Omega-3-Fettsäuren durchgeführten RCTs einen Biomarker für niedrigen Eicosapentaensäure- oder Docosahexaensäure-Status als Einschlusskriterium definierte. Der Ansatz, die Wirksamkeit der Omega-3-Fettsäuren bei Mangelernährung im Rahmen von Subgruppenanalysen zu prüfen, war im Studienprotokoll zu dieser Übersichtsarbeit [107] geplant, konnte aufgrund fehlender Subgruppen-Daten jedoch nicht durchgeführt werden. Aus den im *Cochrane Review* eingeschlossenen Studien ergaben sich keine Hinweise auf eine vorhandene Mangelernährung [108]. Die in den Publikationen angegebenen Mittelwerte für den Body Mass Index deuten, selbst unter Berücksichtigung der Standardabweichungen (siehe Kapitel 4.1.1, Tabelle 3), nicht auf eine nennenswerte Unterernährung der Gruppen hin. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese dennoch bei einem Teil der Teilnehmer/-innen vorhanden war. Es ist jedoch fraglich, ob eine Meta-Analyse auf der Basis von Daten einer kleinen mangelernährten Subgruppe eine ausreichende Präzision erreicht hätte, um einen möglicherweise vorhandenen Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe nachweisen zu können.

Aufgrund unzureichender Beschreibung der Nebenwirkungen lässt sich keine abschließende Aussage zur Verträglichkeit der Omega-3-Fettsäuren machen. Trotz zeitaufwändiger Kommunikation war es nicht möglich, zur OmegAD-Studie [133] spezifische, gruppenbezogene Angaben zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen zu er-

---

halten [108], obwohl die Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren als sekundärer Endpunkt in der Studie [133] genannt ist. Die Abbruchquote in dieser Studie war gering und die Nebenwirkungen waren nach Aussage im Artikel zur Studie [133] gleich in den Gruppen verteilt. Es ist dennoch nicht mit Sicherheit auszuschließen, dass sich die unklare Berichterstattung auf die Einschätzung der Sicherheit der Omega-3-Fettsäuren auswirkt. Es kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass sich höhere Dosierungen, längere Einnahmezeiten sowie die Kompatibilität mit anderen Medikamenten oder bestimmten patientenseitigen Faktoren (z. B. hoher Cholesterinspiegel) schädlich auswirken, da hierzu zu wenige Daten vorlagen.

Die Methodenanalyse ist aufgrund der geringen Stichprobe nur eingeschränkt aussagefähig. Die Ergebnisse sind zudem nicht auf Studien im Arzneimittelbereich übertragbar, da anzunehmen ist, dass die für diesen Bereich bestimmten Vorgaben der EMA stringenter umgesetzt werden.

## **5.4 Implikationen für weitere Forschung**

Aus der systematischen Übersichtsarbeit und der Methodenanalyse ergeben sich mehrere Ansatzpunkte für weitere Forschung. Aufgrund der überwiegend hohen Qualität der Evidenz und der konsistenten Ergebnisse über mehrere Endpunkte hinweg muss zunächst betont werden, dass nicht anzunehmen ist, dass vergleichbare Studien zu wesentlich anderen Ergebnissen in Bezug auf die Wirksamkeit von Omega-3-Fettsäuren kämen. Ungeklärt ist dennoch die Wirkung der Omega-3-Fettsäuren auf Menschen mit Demenz, die ein Ernährungsdefizit aufweisen. Daher wäre es hilfreich, in zukünftigen Studien entsprechende Subgruppen einzuplanen.

Die Studienergebnisse zur instrumentellen Lebensqualität sind nicht überzeugend, da sie nur auf den Ergebnissen einer Pilotstudie beruhen. Dennoch gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass der Verlust der instrumentellen Alltagsfähigkeiten in früheren Stadien der Demenz ein besserer Prädiktor für den Verlust der Kognition sein könnte [157]. Dies wäre auch mit dem natürlichen Verlauf der Demenz, wie er von der WHO beschrieben wird [18], erklärbar. Daher wäre die instrumentelle Alltagsfähigkeit bei leichter bis mittelschwerer Ausprägung der Demenz möglicherweise ein sensitiverer Studienendpunkt, als die Funktionsfähigkeit im Sinne der allgemeinen Alltagskompetenz.

Zudem hängt die Sicherheit der Omega-3-Fettsäuren nicht unbedingt von der Indikation oder der Konsumentengruppe ab. Daher wäre eine systematische Übersichtsarbeit hilfreich, in der die Nebenwirkungen von Omega-3-Fettsäuren unabhängig von der Konsum-

---

entengruppe und Indikation in Meta-Analysen untersucht werden. Vergleichbar mit einer Meta-Analyse zu Antioxidantien, wie sie von Bjelakovic et al. [112] durchgeführt wurde, könnten hierbei aussagekräftigere Ergebnisse gewonnen werden.

Bei der Planung zukünftiger RCTs im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel sollten die Empfehlungen von Expertinnen und Experten zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten besser berücksichtigt werden. Dies betrifft insbesondere die umfassende Bereitstellung von Informationen zu fehlenden Ergebnisdaten. Zudem sollte der Einfluss fehlender Daten auf die Ergebnisanalyse in mehreren verschiedenen Sensitivitätsanalysen geprüft werden. Die Ergebnisse von zukünftigen RCTs im Themenbereich sollten auch im Kontext des durch fehlende Ergebnisdaten entstehenden Verzerrungspotenzials diskutiert werden.

Hilfreich zur Erstellung und Bewertung von wissenschaftlichen Artikeln (z. B. im *Peer-Review*-Verfahren) wäre auch die Bereitstellung von konsentierten Publikationsleitlinien zu verschiedenen statistischen Analyseverfahren, insbesondere zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten. In diesen sollten Biometriker definieren, welche Angaben zu verschiedenen statistischen Analysen erforderlich sind, um diese unter Kenntnis der Daten wiederholen zu können.

Zusammenfassend reihen sich die Erkenntnisse in den Forschungsstand ein. Zum einen wird die systematisch zusammengefasste Evidenz zu Omega-3-Fettsäuren in der Behandlung bei Demenz bereitgestellt, zum anderen werden Möglichkeiten zur Verbesserung der Interpretierbarkeit und Verwertbarkeit künftiger Studien im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel bei Demenz aufgezeigt. Die Erkenntnisse der Forschungsarbeit spiegeln somit die in einem 1996 publizierten Grundsatzartikel von Sackett et al. [158] verankerten Gedanken zur evidenzbasierten Medizin.

In diesem Sinne kann die systematisch zusammengefasste externe Evidenz zu Omega-3-Fettsäuren bei Demenz zur informierten Entscheidung für oder gegen die Einnahme des populären Nahrungsergänzungsmittels herangezogen werden. Daher sollten zukünftige RCTs, die fehlende Ergebnisdaten aufweisen, so durchgeführt und berichtet werden, dass die externe Evidenz, die zu Entscheidungen herangezogen wird, auf einem vertrauenswürdigen Fundament beruht.

---

## 6 Zusammenfassung

Das primäre Ziel der systematischen Übersichtsarbeit war die Sichtung von RCTs zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung der Demenz. Das zweite Ziel war die Analyse der Methoden zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in klinischen Studien zur Prüfung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz.

Die systematische Übersichtsarbeit wurde gemäß den Standards der *Cochrane* durchgeführt. Auf der Basis von drei RCTs zeigte sich bei überwiegend hoher Qualität der Evidenz keine überzeugende Wirksamkeit für Omega-3-Fettsäuren, wenn diese über sechs Monate zur Nahrungsergänzung im Vergleich zu Placebo von Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz bei Alzheimer-Krankheit eingenommen wurden. Dieses Ergebnis zeigte sich bei hoher Qualität der Evidenz in nahezu allen patientenrelevanten primären Endpunkten wie Kognition, Alltagsfunktion und Schwere der Demenz. Nur zu instrumenteller Alltagsfunktion konnte bei moderater Qualität der Evidenz ein Vorteil für Omega-3-Fettsäuren gezeigt werden. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf einer kleinen Pilotstudie und sollte in weiteren Studien bestätigt werden. Es wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen festgestellt, allerdings war deren Berichterstattung zum Teil unzureichend. Auch in den sekundären Endpunkten zeigte sich kein Vorteil der Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeit sind vor allem dadurch limitiert, dass keine Studien zu anderen Demenz-Typen oder -Ausprägungen eingeschlossen werden konnten.

Für die Methodenanalyse wurden sechs systematisch ermittelte klinische Studien zur Prüfung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz im Hinblick auf die Umsetzung von Empfehlungen zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten untersucht. Potenzial zur Verbesserung zeigte sich in der Berichterstattung der Gründe für fehlende Ergebnisdaten. Zudem wurde der Einfluss fehlender Ergebnisdaten auf das Ergebnis der statistischen Analysen zu den primären Zielgrößen nicht ausreichend in Sensitivitätsanalysen geprüft und kritisch diskutiert. Dieses Ergebnis ist limitiert durch die geringe Anzahl der untersuchten Studien.

Die Arbeit reiht sich in den Forschungsstand ein, indem sie die beste externe wissenschaftliche Evidenz zu Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung der Demenz bereitstellt, die als Informationsgrundlage bei Entscheidungen verwendet werden kann. Zugleich kann sie zur Planung und Berichterstattung künftiger Studien herangezogen werden, um deren Verwertbarkeit in systematischen Übersichtsarbeiten zu verbessern.

---

## Literaturverzeichnis

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. Chapter 2: The Global Prevalence of Dementia. In: World Alzheimer Report The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015. Internet: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015> [Stand 14.01.17].
2. Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2275-2277. doi: 10.1056/NEJMp1311405
3. Strobel M. Dietary Supplements Positioning Focus – Memory Health. 2014. Internet: <http://blog.euromonitor.com/2014/04/dietary-supplements-positioning-focus-memory-health.html> [Stand 14.01.17].
4. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the united states in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):51-58. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.6807
5. Alzheimer's Association (Ed.). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2016;12(4):459-509. doi: 10.1016/j.jalz.2016.03.001
6. World Health Organization (WHO), Alzheimer's Disease International (ADI) (Eds.). Chapter 1: Epidemiology of Dementia. In: *Dementia: A Public Health Priority.* Geneva: WHO Press; 2012. Internet: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/) [Stand 14.01.17].
7. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, Cedazo-Minguez A, Dubois B, Edvardsson D, Feldman H, Fratiglioni L, Frisoni GB, Gauthier S, Georges J, Graff C, Iqbal K, Jessen F, Johansson G, Jonsson L, Kivipelto M, Knapp M, Mangialasche F, Melis R, Nordberg A, Rikkert MO, Qiu C, Sakmar TP, Scheltens P, Schneider LS, Sperling R, Tjernberg LO, Waldemar G, Wimo A, Zetterberg H. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532. doi: 10.1016/s1474-4422(16)00062-4
8. Jin J. Alzheimer disease. *JAMA.* 2015;313(14):1488. doi: 10.1001/jama.2015.2852
9. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Demenz mit Lewy-Körpern und Parkinson-Krankheit mit Demenz. *Dtsch Arztebl International.* 2010;107(39):684-691. doi: 10.3238/arztebl.2010.0684
10. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (Hrsg). S3-Leitlinie "Demenzen". AWMF Registernummer 038 - 013 [Gültig bis 23.01.2021]2016:[S. 1-128].
11. Andrade-Moraes CH, Oliveira-Pinto AV, Castro-Fonseca E, da Silva CG, Guimaraes DM, Szczupak D, Parente-Bruno DR, Carvalho LR, Polichiso L, Gomes BV, Oliveira

---

LM, Rodriguez RD, Leite RE, Ferretti-Rebustini RE, Jacob-Filho W, Pasqualucci CA, Grinberg LT, Lent R. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. *Brain*. 2013;136(Pt 12):3738-3752. doi: 10.1093/brain/awt273

12. Bloom GS. Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*. 2014;71(4):505-508. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5847

13. European Medicines Agency (Ed.). Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. EMA/CHMP/539931/2014. 2016.

14. Bateman RJ, Aisen PS, De Strooper B, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2011;3(1):1-13. doi: 10.1186/alzrt59

15. Garcia-Mesa Y, Colie S, Corpas R, Cristofol R, Comellas F, Nebreda AR, Gimenez-Llort L, Sanfeliu C. Oxidative stress is a central target for physical exercise neuroprotection against pathological brain aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(1):40-49. doi: 10.1093/gerona/glv005

16. Tucsek Z, Toth P, Sosnowska D, Gautam T, Mitschelen M, Koller A, Szalai G, Sonntag WE, Ungvari Z, Csiszar A. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(10):1212-1226. doi: 10.1093/gerona/glt177

17. Robert Koch Institut (Hrsg.). Welche Auswirkungen hat der demografische Wandel auf Gesundheit und Gesundheitsversorgung? Gesundheit in Deutschland Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. Berlin: RKI; 2015. S. 432-450.

18. World Health Organization (WHO), Alzheimer's Disease International (ADI) (Eds.). Chapter 1: Introduction. In: *Dementia: A Public Health Priority*. Geneva: WHO Press; 2012. Internet: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/) [Stand 14.01.17].

19. Gay R, Rothenburger A. *Morbus Alzheimer, Demenz*. Taschenatlas Pathophysiologie. 4 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2013. S. 374-375.

20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6

21. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions for Alzheimer's Disease, a rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA). KCE reports 111C (D/2009/10.273/29). Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2009:[pp.1-112]. Internet: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/d20091027329.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20091027329.pdf). [Stand 14.01.17].

- 
22. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.). ICD-10-GM Version 2016. Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F09). 2016. Internet: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2016/> [Stand 14.01.2017].
23. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13(6):614-629. doi: 10.1016/s1474-4422(14)70090-0
24. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008
25. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
26. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Jr., Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-292. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003
27. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993;43(2):250-260.
28. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005;65(12):1863-1872. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1

- 
29. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, Bakardjian H, Benali H, Bertram L, Blennow K, Broich K, Cavedo E, Crutch S, Dartigues JF, Duyckaerts C, Epelbaum S, Frisoni GB, Gauthier S, Genthon R, Gouw AA, Habert MO, Holtzman DM, Kivipelto M, Lista S, Molinuevo JL, O'Bryant SE, Rabinovici GD, Rowe C, Salloway S, Schneider LS, Sperling R, Teichmann M, Carrillo MC, Cummings J, Jack CR, Jr. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12(3):292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002
30. Garrett MD, Valle R. A methodological critique of the National Institute of Aging and Alzheimer's Association Guidelines for Alzheimer's disease, dementia, and mild cognitive impairments. *Dementia.* 2016;15(2):239-254. doi: 10.1177/1471301214525166
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.). Memantin bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19C.2009:[S.1-176]. Internet: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html> [Stand 14.01.17].
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.). Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. A05-19A.2007:[S. 1-404]. Internet: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html> [Stand 14.01.17].
33. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, Fraser G, Kesler S, Levin SM, Lucey B, Morris MC, Squitti R. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2014;35 Suppl 2:S74-78. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.033
34. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):718-726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016
35. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, Vandewoude M, Wirth R, Schneider SM. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clinical Nutrition.* 2015;34(6):1052-1073. doi: 10.1016/j.clnu.2015.09.004
36. Forbes SC, Holroyd-Leduc JM, Poulin MJ, Hogan DB. Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can Geriatr J.* 2015;18(4):231-245. doi: 10.5770/cgj.18.189
37. Laditka JN, Laditka SB, Tait EM, Tsulukidze MM. Use of dietary supplements for cognitive health: results of a national survey of adults in the United States. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2012;27(1):55-64. doi: 10.1177/1533317511435662
38. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in prescription and over-the-counter medication and dietary supplement use among older adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med.* 2016;176(4):473-482. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.8581

- 
39. Elder GA, De Gasperi R, Gama Sosa MA. Research update: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders. *Mt Sinai J Med.* 2006;73(7):931-940.
40. Felsenstein KM, Candelario KM, Steindler DA, Borchelt DR. Regenerative medicine in Alzheimer's disease. *Transl Res.* 2014;163(4):432-438. doi: 10.1016/j.trsl.2013.11.001
41. Gustafson DR, Clare Morris M, Scarmeas N, Shah RC, Sijben J, Yaffe K, Zhu X. New perspectives on Alzheimer's Disease and nutrition. *J Alzheimers Dis.* 2015;46(4):1111-1127. doi: 10.3233/jad-150084
42. Gomez-Nicola D, Suzzi S, Vargas-Caballero M, Fransen NL, Al-Malki H, Cebrian-Silla A, Garcia-Verdugo JM, Riecken K, Fehse B, Perry VH. Temporal dynamics of hippocampal neurogenesis in chronic neurodegeneration. *Brain.* 2014;137(Pt 8):2312-2328. doi: 10.1093/brain/awu155
43. Winner B, Winkler J. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(4):a021287. doi: 10.1101/cshperspect.a021287
44. Shaffer J. Neuroplasticity and Clinical Practice: Building Brain Power for Health. *Frontiers in Psychology.* 2016;7:1118. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01118
45. Gomez-Pinilla F, Tyagi E. Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2013;16(6):726-733. doi: 10.1097/MCO.0b013e328365aae3
46. Gomez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(7):568-578. doi: 10.1038/nrn2421
47. Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2012;142(3):592-599. doi: 10.3945/jn.111.155259
48. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimers Dement.* 2008;4(1 Suppl 1):S153-168. doi: 10.1016/j.jalz.2007.10.005
49. Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plast.* 2014; 2014:[1-32]. Internet: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/563160> [Stand 14.01.17].
50. Sena ES, van der Worp HB, Bath PM, Howells DW, Macleod MR. Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 2010 Mar; 8 (3):e1000344. Internet: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1000344> [Stand 14.01.17].
51. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MR. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.* 2010 Mar; 7 (3):e1000245. Internet: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000245> [Stand 14.01.17].

- 
52. Moreira NC, Krausch-Hofmann S, Matthys C, Vereecken C, Vanhauwaert E, Declercq A, Bekkering GE, Duyck J. Risk factors for malnutrition in older adults: a systematic review of the literature based on longitudinal data. *Adv Nutr.* 2016;7(3):507-522. doi: 10.3945/an.115.011254
53. Reuther S, van Nie N, Meijers J, Halfens R, Bartholomeyczik S. Mangelernährung und Demenz bei Bewohnern in Einrichtungen der stationären Altenpflege in Deutschland. Ergebnisse von Prävalenzerhebungen aus den Jahren 2008 und 2009. *Z Gerontol Geriatr.* 2013;46(3):260-267. doi: 10.1007/s00391-012-0346-y
54. Roque M, Salva A, Vellas B. Malnutrition in community-dwelling adults with dementia (NutriAlz Trial). *J Nutr Health Aging.* 2013;17(4):295-299. doi: 10.1007/s12603-012-0401-9
55. Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JW, Kamphuis PJ. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition.* 2013;29(9):1080-1089. doi: 10.1016/j.nut.2013.01.024
56. Droogsma E, van Asselt DZ, Scholzel-Dorenbos CJ, van Steijn JH, van Walderveen PE, van der Hooft CS. Nutritional status of community-dwelling elderly with newly diagnosed Alzheimer's disease: prevalence of malnutrition and the relation of various factors to nutritional status. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(7):606-610. doi: 10.1007/s12603-013-0032-9
57. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *Int J Nurs Pract.* 2006;12(2):110-118. doi: 10.1111/j.1440-172X.2006.00557.x
58. Lin PY, Chiu CC, Huang SY, Su KP. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in dementia. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(9):1245-1254. doi: 10.4088/JCP.11r07546
59. Food and Agriculture Organization of the United Nations (Ed.). Chapter 3: Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism In: *Fats and Fatty Acids in Human Nutrition Report of an expert consultation 10-14 November 2008, Geneva.* Rom: FAO United Nations; 2010. Internet: <http://www.fao.org/docrep/013/i1953e/i1953e00.pdf> [Stand 14.01.17].
60. Efsa Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal.* 2012; 10(7):2815. Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2815/epdf> [Stand 14.01.17].
61. Efsa Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the extension of use for DHA and EPA-rich algal oil from *Schizochytrium* sp. as a Novel Food ingredient. *EFSA Journal.* 2014; 12(10):3843. Internet: <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3843> [Stand 14.01.17].
62. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, Davey Smith G. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;Issue 6 Art. No.:CD011737. doi: 10.1002/14651858.cd011737

- 
63. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009;81(2-3):213-221. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.015
64. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients*. 2014;6(10):4058-4073. doi: 10.3390/nu6104058
65. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S59-64. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038
66. Reed B, Villeneuve S, Mack W, DeCarli C, Chui HC, Jagust W. Associations between serum cholesterol levels and cerebral amyloidosis. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):195-200. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5390
67. Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. Recommendations. In: *Nutrition and Dementia: a review of available research*. London: Alzheimer's Disease International; 2014. Internet: <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/nutrition-and-dementia.pdf>. [Stand 14.01.17].
68. Burckhardt M, Herke M, Nguyen N, Watzke S, Wustmann T, Fink A, Langer G. Umbrella review of systematic reviews of nutritional Interventions for people living with dementia. PROSPERO CRD420140145462014. Internet: [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRD42014014546#.VL-vlS6O7So](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014014546#.VL-vlS6O7So) [Stand 14.01.17].
69. Herke M, Fink A, Burckhardt M, Langer G, Nguyen N, Watzke S, Wutzmann T. Ernährungsinterventionen für Menschen mit Demenz. Umbrella-Review von Systematischen Übersichtsarbeiten. XII Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie eV (DGGPP) 06. 03. 2015; Essen2015.
70. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007; 7:[1-7]. Internet: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10> [Stand 14.01.17].
71. Abubakari AR, Naderali MM, Naderali EK. Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: are smaller dosages more beneficial? *Int J Gen Med*. 2014;7:463-473. doi: 10.2147/ijgm.s67065
72. Marik PE, Flemmer M. Do dietary supplements have beneficial health effects in industrialized nations: what is the evidence? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(2):159-168. doi: 10.1177/0148607111416485
73. Mazereeuw G, Lanctot KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012;33(7):1482. e17-29. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014

- 
74. Dangour AD, Andreeva VA, Sydenham E, Uauy R. Omega 3 fatty acids and cognitive health in older people. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl 2:S152-158. doi: 10.1017/s0007114512001547
75. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011; 343:d5928. Internet: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928> [Stand 14.01.17].
76. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses In: Higgins JPT, Green S, (Eds.). In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10* [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Internet: <http://handbook.cochrane.org/> [Stand 14.01.17].
77. Lundh, Andreas, Sismondo, Sergio, Lexchin, Joel, Busuioac, Octavian A, Bero, Lisa. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; Issue 12. Art. No.: MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub2
78. Rowe S, Alexander N, Clydesdale FM, Applebaum RS, Atkinson S, Black RM, Dwyer JT, Hentges E, Higley NA, Lefevre M, Lupton JR, Miller SA, Tancredi DL, Weaver CM, Woteki CE, Wedral E. Funding food science and nutrition research: financial conflicts and scientific integrity. *AMERICAN JOURNAL OF CLINICAL NUTRITION.* 2009;89(5):1285-1291. doi: 10.3945/ajcn.2009.27604
79. Lesser LI, Ebbeling CB, Gozner M, Wypij D, Ludwig DS. Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. *PLoS Medicine.* 2007; 4 (1):e5. Internet: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0040005> [Stand 14.01.17].
80. Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften. RICHTLINIE 2002/46/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 10. Juni 2002 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Nahrungsergänzungsmittel. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. 2002.
81. Koch K. Nahrungsergänzungsmittel. Abgrenzung von Arzneimitteln zu Nahrungsergänzungsmitteln. *DZKF.* 2012; (9/10):[62-65]. Internet: [https://www.centrial.de/fileadmin/data/aktuelles/presse/Abgrenzung\\_von\\_Arzneimitteln\\_zu\\_Nahrungsergaenzungsmitteln\\_Seite\\_62-65\\_01.pdf](https://www.centrial.de/fileadmin/data/aktuelles/presse/Abgrenzung_von_Arzneimitteln_zu_Nahrungsergaenzungsmitteln_Seite_62-65_01.pdf) [Stand 14.01.17].
82. Alzforum Network (Ed.). 2009. Internet: <http://www.alzforum.org/news/research-news/medical-foods-fallback-option-elusive-ad-drug-status> [Stand 14.01.17].
83. Alzheimer's Association (Ed.). Medical Foods. Official publication 800.272.3900. alz.org. 2015 [01.09.2015]. Internet: [http://www.alz.org/documents\\_custom/statements/Medical\\_Foods.pdf](http://www.alz.org/documents_custom/statements/Medical_Foods.pdf) [Stand 14.01.2017].
84. Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods, (2006).

- 
85. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims - Final2009. Internet: <http://www.fda.gov/food/guidanceregulation/guidancedocumentsregulatoryinformation/ucm073332.htm> [Stand 14.01.17].
86. Dwyer JT, Rubin KH, Fritsche KL, Psota TL, Liska DJ, Harris WS, Montain SJ, Lyle BJ. Creating the Future of Evidence-Based Nutrition Recommendations: Case Studies from Lipid Research. *Adv Nutr.* 2016;7(4):747-755. doi: 10.3945/an.115.010926
87. Woodside JV, Koletzko BV, Patterson CC, Welch RW. Scientific standards for human intervention trials evaluating health benefits of foods, and their application to infants, children and adolescents. *World Rev Nutr Diet.* 2013;108:18-31. doi: 10.1159/000351481
88. Ferry M, Coley N, Andrieu S, Bonhomme C, Caubere JP, Cesari M, Gautry J, Garcia Sanchez I, Hugonot L, Mansuy L, Pahor M, Pariente J, Ritz P, Salva A, Sijben J, Wieggers R, Ythier-Moury P, Zaim M, Zetlaoui J, Vellas B. How to design nutritional intervention trials to slow cognitive decline in apparently healthy populations and apply for efficacy claims: a statement from the International Academy on Nutrition and Aging Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(7):619-623. doi: 10.1007/s12603-013-0350-y
89. Ritchie CW, Terrera GM, Quinn TJ. Dementia trials and dementia tribulations: methodological and analytical challenges in dementia research. *Alzheimers Res Ther.* 2015; 7:31. Internet: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-015-0113-6> [Stand 14.01.17].
90. Vellas B, Pesce A, Robert PH, Aisen PS, Ancoli-Israel S, Andrieu S, Cedarbaum J, Dubois B, Siemers E, Spire J-P, Weiner MW, May TS. AMPA workshop on challenges faced by investigators conducting Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2011;7(4):e109-e117. doi: 10.1016/j.jalz.2010.05.2020
91. McGhee DJ, Ritchie CW, Zajicek JP, Counsell CE. A review of clinical trial designs used to detect a disease-modifying effect of drug therapy in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2016; 16:92. Internet: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-016-0606-3> [Stand 14.01.17].
92. Murfield J, Cooke M, Moyle W, Shum D, Harrison S. Conducting randomized controlled trials with older people with dementia in long-term care: Challenges and lessons learnt. *Int J Nurs Pract.* 2011;17(1):52-59. doi: 10.1111/j.1440-172X.2010.01906.x
93. Akl EA, Briel M, You JJ, Sun X, Johnston BC, Busse JW, Mulla S, Lamontagne F, Bassler D, Vera C, Alshurafa M, Katsios CM, Zhou Q, Cukierman-Yaffe T, Gangji A, Mills EJ, Walter SD, Cook DJ, Schunemann HJ, Altman DG, Guyatt GH. Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ.* 2012; 344: e2809. Internet: <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e2809> [Stand 14.01.17].

- 
94. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, De Florio R, Luchetta ML, Rimland JM, Folletti I, Marchesi M, Germani A, Orso M, Eusebi P, Montedori A. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2015; 350:h2445. Internet: <http://www.bmj.com/content/350/bmj.h2445> [Stand 14.01.17].
95. European Medicines Agency, ed. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials.EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 12010.
96. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340:c869. Internet: <http://www.bmj.com/content/340/bmj.c869> [Stand 14.01.17].
97. National Research Council (NRC) (Ed.). Chapter 4: Drawing Inferences from Incomplete Data. In: *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. Washington DC: The National Academies Press; 2010. Internet: <https://www.nap.edu/read/12955/chapter/6#49> [Stand 14.01.17].
98. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, Wood AM, Carpenter JR. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009; 338:b2393. Internet: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b2393> [Stand 14.01.17].
99. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Hutton B, Fergusson DA. Have last-observation-carried-forward analyses caused us to favour more toxic dementia therapies over less toxic alternatives? A systematic review. *Open Medicine*. 2009; 3 (2):e31-e50. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2765769/> [Stand 14.01.17].
100. Permutt T. Sensitivity analysis for missing data in regulatory submissions. *Stat Med*. 2016;35(17):2876-2879. doi: 10.1002/sim.6753
101. Thabane L, Mbuagbaw L, Zhang S, Samaan Z, Marcucci M, Ye C, Thabane M, Giangregorio L, Dennis B, Kosa D, Debono VB, Dillenburg R, Fruci V, Bawor M, Lee J, Wells G, Goldsmith CH. A tutorial on sensitivity analyses in clinical trials: the what, why, when and how. *BMC Medical Research Methodology*. 2013; 13:92. Internet: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-13-92> [Stand 14.01.17].
102. Permutt T, Li F. Trimmed means for symptom trials with dropouts. *Pharm Stat*. 2016:[20-28]. Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pst.1768/abstract> [Stand 14.01.17].
103. LaVange LM, Permutt T. A regulatory perspective on missing data in the aftermath of the NRC report. *Stat Med*. 2016;35(17):2853-2864. doi: 10.1002/sim.6840
104. Powney M, Williamson P, Kirkham J, Kolamunnage-Dona R. A review of the handling of missing longitudinal outcome data in clinical trials. *Trials*. 2014;15:237. doi: 10.1186/1745-6215-15-237

- 
105. Fiero MH, Huang S, Oren E, Bell ML. Statistical analysis and handling of missing data in cluster randomized trials: a systematic review. *Trials*. 2016; (5:e007378). Internet: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007378> [Stand 14.01.17].
106. Gewandter JS, McDermott MP, McKeown A, Smith SM, Williams MR, Hunsinger M, Farrar J, Turk DC, Dworkin RH. Reporting of missing data and methods used to accommodate them in recent analgesic clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*. 2014;155(9):1871-1877. doi: 10.1016/j.pain.2014.06.018
107. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; Issue 3. Art. No.: CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002.pub2
108. Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; Issue 4. Art. No.: CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002.pub3
109. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th Edition. Washington D.C. 1994.
110. European Medicines Agency (Ed.). *Guideline on Medicinal Products for Treatment of Alzheimer's Disease and other Dementias*. Doc. Ref. CPMP/EWP/553/95 Rev. 1. 2008.
111. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 6. Art. No.: CD005379. 2012. doi: 10.1002/14651858.CD005379.pub3
112. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Reviews*. 2012; Issue 3. Art. No.: CD007176. doi: 10.1002/14651858.CD007176.pub2
113. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Internet: <http://handbook.cochrane.org/> [Stand 14.01.17].
114. Higgins JPT, Green SE. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Internet: <http://handbook.cochrane.org/> [Stand 14.01.17].
115. Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND, Chang S, Hartling L, McPheeters M, Santaguida PL, Shamliyan T, Singh K, Tsertsvadze A, Treadwell J. Chapter 8: Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. In: Agency for Healthcare Research and Quality, editor. *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD) 2014. Internet: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=998> [Stand 14.01.17].

- 
116. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, Schulz KF, Tibshirani R. Research: increasing value, reducing waste 2: Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet*. 2014;383(9912):166-175. doi: 10.1016/s0140-6736(13)62227-8
117. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, eds. *GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations*. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Internet: [www.guidelinedevelopment.org/handbook](http://www.guidelinedevelopment.org/handbook) [Stand 14.01.2017].
118. The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3 2014.
119. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106(6):449-456. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>
120. McMaster University (Ed.). *GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]* (developed by Evidence Prime, Inc.). 2015.
121. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):395-400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
122. Higgins JPT, Deeks JJE. Chapter 7. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JPT, Green S, (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 [updated March 2011]*: The Cochrane Collaboration; 2011. Internet: <http://handbook.cochrane.org/> [Stand 14.01.17].
123. Ioannidis JPA, Evans SJW, Gøtzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(10):781-788. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009
124. Akl EA, Shawwa K, Kahale LA, Agoritsas T, Brignardello-Petersen R, Busse JW, Carrasco-Labra A, Ebrahim S, Johnston BC, Neumann I, Sola I, Sun X, Vandvik P, Zhang Y, Alonso-Coello P, Guyatt GH. Reporting missing participant data in randomised trials: systematic survey of the methodological literature and a proposed guide. *BMJ Open*. 2015; 5 (12):e008431. Internet: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008431> [Stand 14.01.17].
125. Li T, Hutfless S, Scharfstein DO, Daniels MJ, Hogan JW, Little RJ, Roy JA, Law AH, Dickersin K. Standards should be applied in the prevention and handling of missing data for patient-centered outcomes research: a systematic review and expert consensus. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):15-32. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.08.013

- 
126. Weuve J, Proust-Lima C, Power MC, Gross AL, Hofer SM, Thiebaut R, Chene G, Glymour MM, Dufouil C. Guidelines for reporting methodological challenges and evaluating potential bias in dementia research. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1098-1109. doi: 10.1016/j.jalz.2015.06.1885
127. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010: Aktualisierte Leitlinie für Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design. *Dtsch med Wochenschr*. 2011;136(08):e20-e23. doi: 10.1055/s-0031-1272980
128. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the "Statistical Analyses and Methods in the Published Literature" or the SAMPL Guidelines. *Int J Nurs Stud*. 2015;52(1):5-9. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2014.09.006
129. Worthy G. Statistical analysis and reporting: common errors found during peer review and how to avoid them. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14076. doi: 10.4414/smw.2015.14076
130. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
131. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack C, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(17):1903-1911.
132. Shinto L, Quinn J, Montine T, Dodge HH, Woodward W, Baldauf-Wagner S, Waichunas D, Bumgarner L, Bourdette D, Silbert L, Kaye J. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease*. 2014;38(1):111-120. doi: 10.3233/jad-130722
133. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study - A randomized double-blind trial. *Archives of neurology*. 2006;63(10):1402-1408. doi: 10.1001/archneur.63.10.1402
134. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356-1364. doi: 10.1176/ajp.141.11.1356
135. O'Bryant SE, Waring SC, Cullum CM, Hall J, Lacritz L, Massman PJ, Lupo PJ, Reisch JS, Doody R. Staging dementia using Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes scores: a Texas Alzheimer's research consortium study. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1091-1095. doi: 10.1001/archneur.65.8.1091
136. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease.

---

The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11 Suppl 2: S33-9.

137. Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med.* 2002;64(3):510-519.
138. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther.* 1999;53(5):471-481.
139. Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol.* 1981;36(4):428-434.
140. ADCS. DHA SOP, ADCS effects of docosahexaenoic acid (DHA) in slowing the progression of Alzheimer's Disease. Statistical analysis plan, final version. Investigator Joseph Quinn. Von Dr. Joseph Quinn zur Verfügung gestellt am 22. Mai 2015. 2009.
141. Carter J. A randomised placebo-controlled trial of polyunsaturated omega-3 fatty acid (PFA), in the treatment of dementia; a pilot study. ISRCTN27372325. 2006; Internet: [www.isrctn.com](http://www.isrctn.com) [Stand 14.01.17].
142. Kwok T, Lee J, Law CB, Pan PC, Yung CY, Choi KC, Lam LC. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr.* 2011;30(3):297-302. doi: 10.1016/j.clnu.2010.12.004
143. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, Swinkels SH, Sadowsky CH, Bongers A, Rappaport SA, Quinn JF, Wieggers RL, Scheltens P, Bennett DA. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013; 5 (6):59. Internet: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/alzrt224> [Stand 14.01.17].
144. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(1):225-236. doi: 10.3233/jad-2012-121189
145. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JW, Kurz A. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010; 6 (1): 1-10. e1. Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.003> [Stand 14.01.17].
146. Remington R, Bechtel C, Larsen D, Samar A, Doshanjh L, Fishman P, Luo Y, Smyers K, Page R, Morrell C, Shea TB. A phase II randomized clinical trial of a nutritional formulation for cognition and mood in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;45(2):395-405. doi: 10.3233/jad-142499

- 
147. Gomez-Gallego M, Gomez-Garcia J, Ato-Lozano E. Addressing the bias problem in the assessment of the quality of life of patients with dementia: determinants of the accuracy and precision of the proxy ratings. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(3):365-372. doi: 10.1007/s12603-014-0564-7
148. Sousa MF, Santos RL, Arcoverde C, Simoes P, Belfort T, Adler I, Leal C, Dourado MC. Quality of life in dementia: the role of non-cognitive factors in the ratings of people with dementia and family caregivers. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(7):1097-1105. doi: 10.1017/s1041610213000410
149. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Oxylipins in Neuroinflammation and Management of Alzheimer Disease. *Adv Nutr*. 2016;7(5):905-916. doi: 10.3945/an.116.012187
150. Campbell A, Price J, Hiatt William R. Omega-3 fatty acids for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;Issue 7. Art. No.: CD003833. doi: 10.1002/14651858.CD003833.pub4
151. Appleton KM, Sallis HM, Perry RH, Ness AR, Churchill R. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;Issue 11. Art. No.: CD004692. doi: 10.1002/14651858.CD004692.pub4
152. Lawrenson JG, Evans JR. Omega 3 fatty acids for preventing or slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;Issue 4. Art. No.: CD010015. doi: 10.1002/14651858.CD010015.pub3
153. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;Issue 1. Art. No.: CD002201. doi: 10.1002/14651858.CD002201.pub5
154. Bell ML, Fiero M, Horton NJ, Hsu CH. Handling missing data in RCTs; a review of the top medical journals. *BMC Medical Research Methodology*. 2014; 14:118. Internet: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-118> [Stand 14.01.17].
155. Dworkin JD, McKeown A, Farrar JT, Gilron I, Hunsinger M, Kerns RD, McDermott MP, Rappaport BA, Turk DC, Dworkin RH, Gewandter JS. Deficiencies in reporting of statistical methodology in recent randomized trials of nonpharmacologic pain treatments: ACTION systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2016;72:56-65. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.10.019
156. Ebrahim S, Johnston BC, Akl EA, Mustafa RA, Sun X, Walter SD, Heels-Ansdell D, Alonso-Coello P, Guyatt GH. Addressing continuous data measured with different instruments for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(5):560-570. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.11.014
157. Di Carlo A, Baldereschi M, Lamassa M, Bovis F, Inzitari M, Solfrizzi V, Panza F, Galluzzo L, Scafato E, Inzitari D. Daily function as predictor of dementia in cognitive impairment, no dementia (CIND) and mild cognitive impairment (MCI): an 8-year

- 
- follow-up in the ILSA study. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(2):505-515. doi: 10.3233/jad-160087
158. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312(7023):71-72.
159. Dionisi F, Calder PC. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011; Issue 2. Art. No.: CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002
160. Phillips MA, Childs CE, Calder PC, Rogers PJ. No effect of omega-3 fatty acid supplementation on cognition and mood in individuals with cognitive impairment and probable Alzheimer's Disease: a randomised controlled trial. *International Journal of Molecular Sciences.* 2015;16(10):24600-24613. doi: 10.3390/ijms161024600
161. Dziura JD, Post LA, Zhao Q, Fu Z, Peduzzi P. Strategies for dealing with missing data in clinical trials: from design to analysis. *Yale J Biol Med.* 2013 Sep 3767219]; 86(3):[343-358]. Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767219/> [Stand 14.01.2017].
162. Mercieca-Bebber R, Palmer MJ, Brundage M, Calvert M, Stockler MR, King MT. Design, implementation and reporting strategies to reduce the instance and impact of missing patient-reported outcome (PRO) data: a systematic review. *BMJ Open.* 2016; 6 (6):e010938. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4916640/> [Stand 14.01.17].
163. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, Dickersin K, Emerson SS, Farrar JT, Frangakis C, Hogan JW, Molenberghs G, Murphy SA, Neaton JD, Rotnitzky A, Scharfstein D, Shih WJ, Siegel JP, Stern H. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1355-1360. doi: 10.1056/NEJMs1203730
164. Preston NJ, Fayers P, Walters SJ, Pilling M, Grande GE, Short V, Owen-Jones E, Evans CJ, Benalia H, Higginson IJ, Todd CJ. Recommendations for managing missing data, attrition and response shift in palliative and end-of-life care research: part of the MORECare research method guidance on statistical issues. *Palliat Med.* 2013;27(10):899-907. doi: 10.1177/0269216313486952
165. Alshurafa M, Briel M, Akl EA, Haines T, Moayyedi P, Gentles SJ, Rios L, Tran C, Bhatnagar N, Lamontagne F, Walter SD, Guyatt GH. Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PLoS One.* 2012; 7 (11):e49163. Internet: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0049163> [Stand 14.01.17].
166. Polit DF, Gillespie BM. Intention-to-treat in randomized controlled trials: recommendations for a total trial strategy. *Res Nurs Health.* 2010;33(4):355-368. doi: 10.1002/nur.20386

---

## Thesen

1. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Omega-3-Fettsäuren bei der Behandlung der Demenz wurde erstmals in einer hochwertigen systematischen Übersichtsarbeit (*Cochrane Review*) geprüft.
2. Die Meta-Analysen zeigten bei überwiegend hoher Qualität der Evidenz, dass sich eine sechsmonatige Einnahme von Omega-3-Fettsäuren im Vergleich mit Placebo nicht vorteilhaft auf die Kognition, die Alltagsfunktion und die Schwere der Demenz bei Alzheimer-Krankheit in leichter bis mittelschwerer Form auswirkt.
3. Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung fehlender Ergebnisdaten und unterschiedlicher Therapiezeiten (sechs, zwölf, 18 Monate) zeigten zum Endpunkt Kognition vergleichbare Ergebnisse.
4. Auch aus den Analysen zu den sekundären Zielgrößen zeigte sich kein Nutzen der Omega-3-Fettsäuren.
5. Zu den Nebenwirkungen von Nahrungsergänzungsmitteln, die Omega-3-Fettsäuren beinhalten, konnte auf der Basis der vorliegenden Evidenz keine Aussage erfolgen. Es wurden jedoch keine wesentlichen Unterschiede in den Nebenwirkungen berichtet.
6. Es konnten keine Aussagen zu anderen Demenz-Typen oder -Schweregraden erfolgen, weil hierzu keine Studien gefunden wurden.
7. Anhand von sechs klinischen Studien zur Prüfung von Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz konnte gezeigt werden, dass der Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten nicht den Empfehlungen von Expertinnen und Experten entspricht.
8. Um die Validität der statistischen Analysen besser prüfen zu können, sollten in künftigen Studien die Gründe und das Ausmaß von fehlenden Ergebnisdaten umfassend berichtet werden.
9. Um die Wirksamkeitsaussage künftiger Studien besser einzuschätzen zu können, müssen die Ergebnisse im Hinblick auf verschiedene mögliche Gründe für fehlende Ergebnisdaten in Sensitivitätsanalysen geprüft werden.
10. Das durch fehlende Ergebnisdaten entstehende Verzerrungspotenzial muss in künftigen Studien diskutiert werden.

---

## Anhang

### A Beteiligte Personen und Organisationen

Systematische Übersichtsarbeiten, die für die *Cochrane* Organisation erstellt werden, unterliegen umfangreichen, im *Cochrane*-Handbuch [114] festgelegten Qualitätsstandards. Ein vorhandenes Studienprotokoll [159] wurde auf Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur und den Anforderungen, die sich aus dem in Kapitel 1 beschriebenen Begründungszusammenhang ergeben, überprüft und anschließend im Hinblick auf die in Kapitel 2 genannte Fragestellung überarbeitet. Alle Publikationen zum *Cochrane Review* [107, 108] wurden verblindeten Gutachten unterzogen. Die Projektgruppe wurde logistisch von der *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* unterstützt.

Marion Burckhardt war verantwortlich für die Projektleitung und -ausführung, die Literaturauswahl, -bewertung und -synthese, die Bewertung der Qualität der Evidenz in GRADE und die Interpretation der Ergebnisse. Zudem schrieb sie im *Cochrane Review* die Kapitel zu Intervention, Methoden und Ergebnissen sowie die Diskussion. Sie war außerdem verantwortlich für die Methodenanalyse zu RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz. Sie führte die systematischen Literaturrecherchen durch, erstellte die auf dem *CONSORT Statement* beruhende, spezifizierte Bewertungstabelle und führte die Bewertung und Zusammenfassung der Ergebnisse durch.

Beteiligte am *Cochrane Review*[108] waren:

Max Herke, Dipl. Soz.: Literaturauswahl, -bewertung, -synthese und Interpretation der Ergebnisse.

Dr. Astrid Fink: Literaturauswahl, Extraktion und Bewertung der Nebenwirkungen, Interpretation der Ergebnisse.

PD Dr. Gero Langer: Bewertung der Qualität der Evidenz in GRADE, Interpretation der Ergebnisse.

PD Dr. Stefan Watzke und Dr. Tobias Wustmann: Priorisierung der Endpunkte, Beschreibung der Erkrankung im *Cochrane Review*.

Beteiligte an der Methodenanalyse waren:

Dr. Janet Maringer: Prüfung der Zusammenfassungen und Übersetzungen der Empfehlungen mit den Originaldokumenten. Testlauf der Bewertung.

Natalie Nguyen, M.Sc. GPW: Unabhängige Bewertung der RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln und Diskussion der Ergebnisse bei Unstimmigkeit.

## B Literaturrecherchen zur Methodenanalyse

### B.1 Suche nach klinischen Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln

Die Suchstrategie wurde für die *Medline*-Datenbank via *PubMed* entwickelt und für die *Cochrane*-Datenbank angepasst. Tabelle 6 zeigt die Suchstrategie und die Ergebnisse für *PubMed* vom 10.12.2016. In *PubMed* wurde der zur Verfügung gestellte Design-Suchfilter für RCTs verwendet. Die Suche im Demenz-Spezial-Register der *Cochrane* (ALOIS) wurde lediglich mit Suchfiltern des Registers („RCT“; „Treatment Dementia“, „Pharmacological“ „Import Date 1/2010“) eingeschränkt.

Von den 587 durch die Suchen identifizierten Referenzen wurden 580 wegen fehlender Relevanz ausgeschlossen (siehe Abbildung 7). Es wurden nur sieben Artikel zum Thema gefunden. Davon wurde eine Studie [160] ausgeschlossen, weil sie keinen Verlust an Teilnehmer/-innen auswies.

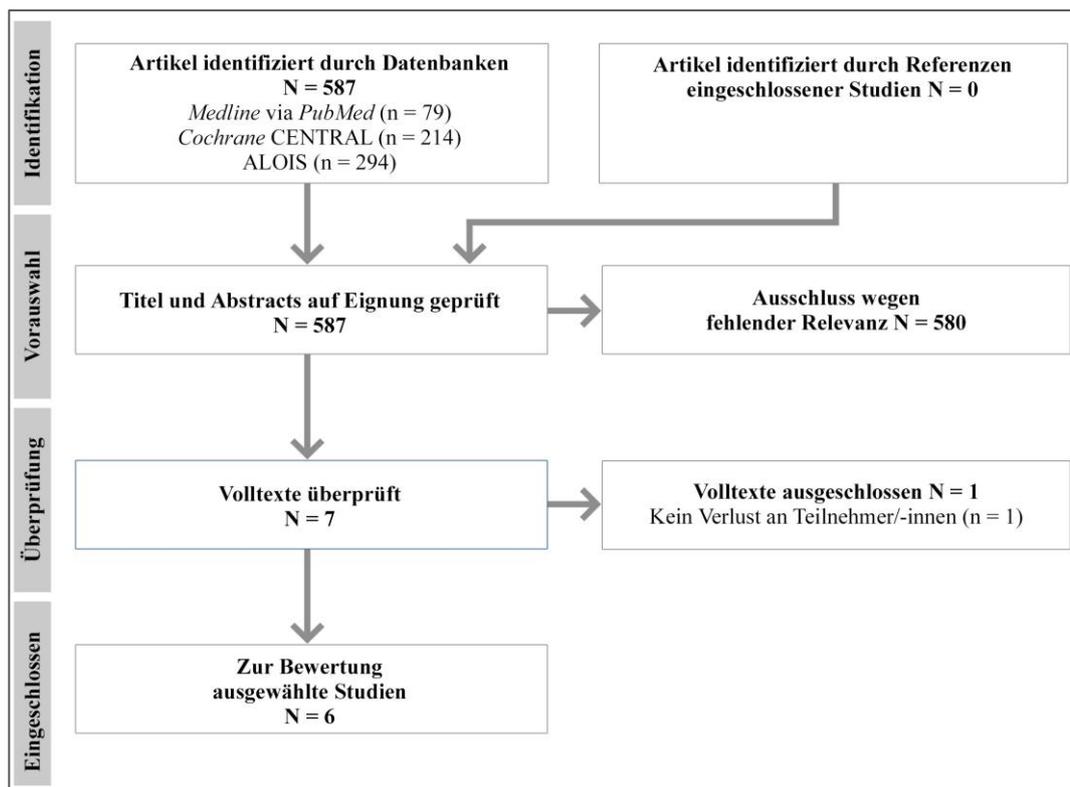


Abbildung 7: Auswahlprozess für RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln (eigene Darstellung)

Tabelle 6: Suche zu RCTs *PubMed* (durchgeführt v. M.Burckhardt)

Suchschritt	Suchtermini	Referenzen (10.12.2016)
#1	"Dementia"[MeSH] OR alzheimer*[TW] OR alzheimer's[TW] OR alzheimers[TW] OR alzheimer[TW] OR Lewy body"[TW] OR dement*[TW] OR dementia[TW]	201706
#2	"Vitamin E/therapeutic use"[MeSH] OR "Vitamin A/therapeutic use"[MeSH] OR „Ascorbic Acid/therapeutic use"[MeSH] OR "Vitamin D/therapeutic use"[MeSH] OR "Fatty Acids, Unsaturated/therapeutic use"[MeSH] OR "Antioxidants/therapeutic use"[MeSH]	100218
#3	supplement* [TIAB] AND (dietary OR diet OR nutrition* OR nutritional OR nutrient* OR nutrients OR essential)	114497
#4	supplement* [TIAB] AND (vitamin [TW] OR vitamins [TW] OR thiamine [TW] OR riboflavin [TW] OR niacin [TW] OR "pantothenic acid" [TW] OR biotin [TW] OR folate [TW] OR "folic acid" [TW] OR tocopherol [TW] OR ascorbic acid [TW] OR retinol [TW] OR calciferol [TW] OR antioxidant [TW])	48694
#5	supplement* [TIAB] AND (omega [TW] OR "PUFA" [TW] OR "fatty acid*" [TW] OR eicosapentaenoic [TW] OR docosahexaenoic [TW] OR "unsaturated fatty acid*" [TW] OR "essential fatty acid*" [TW] OR "linoleic acid*" [TW] OR "alpha-linolenic acid" [TW] OR "linolenic acid*" [TW])	14568
#6	#2 OR #3 OR #4 OR #5	216373
#7	# 1 AND #6 Filter: Randomized Controlled Trial; Publication date from 2010/01/01 to 2016/12/31	79

Abkürzungen: TIAB = Suchfelder "title", "abstract"; TW = Suchfeld "textword";

MeSH = *Medical Subject Heading*.

## B.2 Suche nach spezifischen Empfehlungen zu fehlenden Ergebnisdaten

Die Suchstrategie und die Ergebnisse vom 1.12.2016 sind exemplarisch für *Medline* via *PubMed* in Tabelle 7 dargestellt. Die Suche in der *Cochrane*-Datenbank erfolgte nur anhand der Suchbegriffe für fehlende Ergebnisdaten (siehe Suchkonzept MPD in Tabelle 7). Weitere Literatur wurde über die Referenzlisten relevanter Artikel und über eine „Vorwärtssuche“ in der Datenbank *Web of Science*<sup>TM</sup> gesucht. Ergänzend wurden die systematischen Übersichtsarbeiten der *Cochrane Methodology Review Group* (n = 31, Stand September 2016) durchsucht.

Insgesamt wurden 505 Referenzen gefunden, von denen 494 wegen fehlender Relevanz ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Datenbanken und der Auswahlprozess sind in Abbildung 8 beschrieben. Acht Publikationen wurden nach Prüfung der Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien ausgeschlossen, da sie den methodischen Anforderungen nicht entsprachen [161-163], sich nicht eindeutig auf fehlende Ergebnisdaten in RCTs bezogen [105, 164] oder in einer aktuelleren Übersichtsarbeit eingeschlossen waren [106, 165, 166].

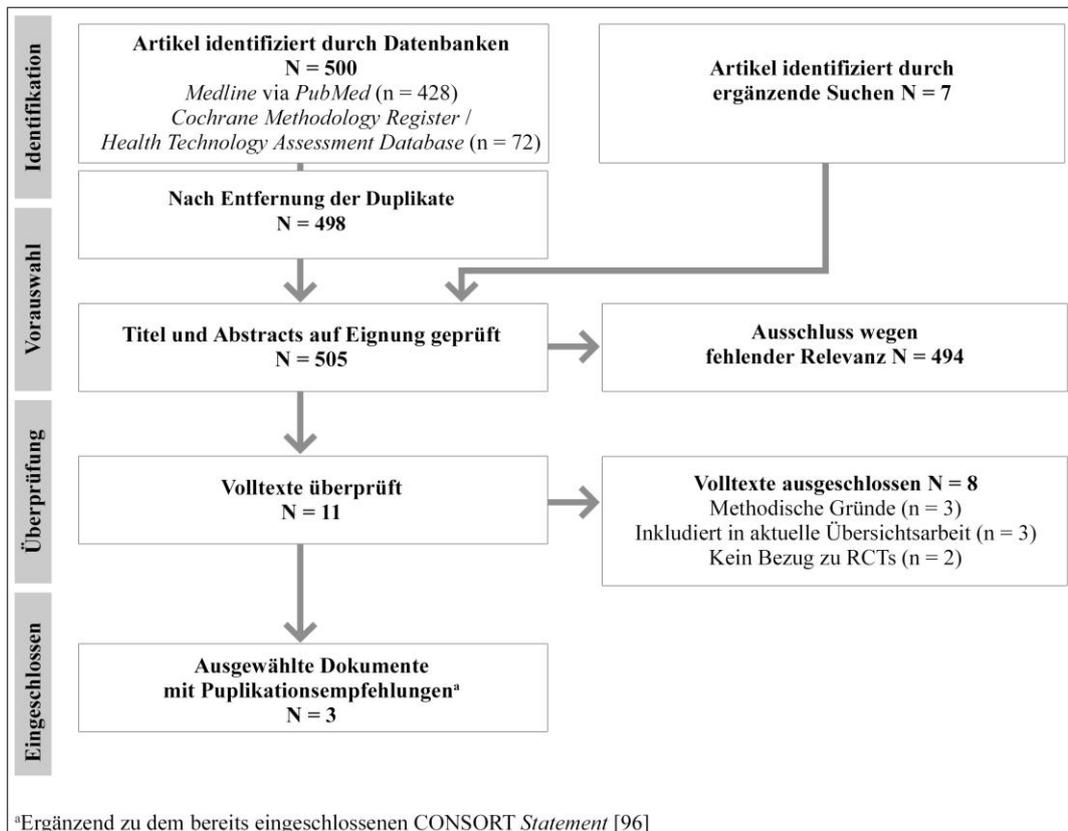


Abbildung 8: Auswahlprozess zu Publikationsempfehlungen (eigene Darstellung)

Tabelle 7: Suche „Methodenanalyse“ *PubMed* (durchgeführt v. M. Burckhardt)

Suchschritt (Suchkonzept)	Suchtermini	Referenzen (01.12.2016)
#1 (Design)	controlled trial [TI] controlled trials [TI] OR randomized trial [TI] OR randomized trials OR randomised trials [TI] OR randomised trial [TI] OR systematic review [TI] OR systematic reviews [TI] OR clinical trial [TI] OR clinical trials [TI]	135590
#2 (Publikationstyp)	"Consensus Development Conference" [Publication Type] OR systematic [sb] OR guide [TI] OR guidance [TI] OR guidelines [TI] OR guideline [TI] OR recommendations [TI] OR standards [TI] OR standards [TI] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[MeSH]	504203
#3 (MPD <sup>a</sup> )	“missing data”[TI] OR “missing participant”[TI] OR “missing participants” [TI] OR lost to follow up [TI] OR intention to treat [TI] OR intention-to-treat [TI] OR “drop outs”[TI] OR “drop out” [TI] OR dropout [TI] OR dropouts [TI] OR “missing values” [TI] OR "incomplete data" [TI] OR "Patient Drop-outs"[MeSH]	1256
#4	(#1 AND #3) OR (#2 AND #3) Filter: Publication date from 01.01.2010 to 01.12.2016]	428

<sup>a</sup> Suchbegriffe auch für *Cochrane*-Datenbank verwendet (ohne Einschränkung auf Titel).  
Abkürzungen: TI = Suchfeld “title”; sb = Filter “systematic review”; MPD = *Missing Participant Data*; MeSH = *Medical Subject Heading*.

## C Bewertung der RCTs zur Methodenanalyse

Die nachfolgenden Tabellen 8-10 zeigen die Methodenanalyse der RCTs anhand der Publikationskriterien des *CONSORT Statement*, die relevant für den Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten sind. Die spezifischen Publikationsempfehlungen zu fehlenden Ergebnisdaten sind in zusammengefasster Form mit Quellenangabe zugeordnet.

Tabelle 8: Bewertung der Artikel zu RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz im Hinblick auf fehlende Ergebnisdaten (Methodenkapitel)

Thema	Beschreibung (Quelle der Empfehlung)	Beschrieben in Studien <sup>a</sup>					
		I	II	III	IV	V	VI
a) Defini- tionen	CONSORT Harms: Definition der unerwünschten Ereignisse (wenn relevant: mit Einteilung, erwartete oder unerwartete Ereignisse, Referenzen zu validierten Definitionen bzw. genauer Beschreibung neuer Definitionen) [123]	—	—	—	—	—	—
	Plan zur Kategorisierung von Gründen, die zu fehlenden Ergebnisdaten führen können (inkl. Zuordnung zu nicht zufälligem Studienabbruch) [124]	—	—	—	—	—	—
b) Statistik	CONSORT <i>Statement</i> 12a: Statistische Methoden, die zum Vergleich der Gruppen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte eingesetzt wurden <sup>b</sup> [127]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Ergänzung: Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten in diesen Analysen (z. B. Imputationsverfahren, statistische Vorannahmen) [95, 124-126]	✓ <sup>c</sup>	✓	—	✓	✓	—
	Ergänzung: Prädefinition der Analysen zum Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten erkennbar bzw. Abweichungen begründet [95, 124]	✓	—	✓	—	—	—
	CONSORT <i>Statement</i> 12b: Methoden, die für zusätzliche Analysen eingesetzt wurden, wie Subgruppenanalysen, adjustierte Analysen <sup>b</sup> [127]	✓	✓	✓	✓	✓	—
	Ergänzung: Sensitivitätsanalysen unter verschiedenen Annahmen für fehlende Ergebnisdaten <sup>b</sup> [95, 124-126]	—	✓	—	—	—	—

<sup>a</sup> Artikel: I = Quinn et al. 2010 [131], II = Kwok et al. 2011 [142], III = Scheltens et al. 2010 [145], IV = Scheltens et al. 2012 [144], V = Shah et al. 2013 [143], VI = Remington et al. 2015 [146].

<sup>b</sup> Mind. Nennung des statistischen Analyseverfahrens bzw. Software-Paket (wenn erforderlich mit Berücksichtigung fehlender Daten). Die Detailgenauigkeit (z. B. Berichterstattung der Güte der statistischen Modelle) wird nicht bewertet.

Tabelle 9: Bewertung der Artikel zu RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln bei Demenz im Hinblick auf fehlende Ergebnisdaten (Ergebniskapitel)

	Beschreibung (Quelle der Empfehlung)	Beschrieben in Studien <sup>a</sup>					
		I	II	III	IV	V	VI
c) Merkmale	CONSORT <i>Statement</i> 15: Eine Tabelle demographischer und klinischer Charakteristika für jede Gruppe [127]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Ergänzung: Demografische und klinische Charakteristika mit und ohne fehlende Ergebnisdaten für jede Gruppe [95, 124]	—	—	—	—	—	—
d) Ein- und Ausschlüsse	CONSORT <i>Statement</i> 13a: Für jede Gruppe Anzahl der Studienteilnehmer, die randomisiert zugeteilt wurden, die die geplante Intervention erhielten und die hinsichtlich des primären Endpunkts analysiert wurden [127]	✓	✓	✓	✓	✓	—
	CONSORT <i>Statement</i> 13b: Für jede Gruppe Zahl der Studienausscheider und Ausschlüsse nach Randomisierung mit Angabe von Gründen [127]	✓	✓	✓	—	—	—
	Ergänzung: Gründe eingeordnet in Hinblick auf die Zufälligkeit (z. B. MNAR oder MCAR) [95, 124]	—	—	✓	—	✓	—
	Ergänzung: Vorkommen fehlender Ergebnisdaten im zeitlichen Verlauf der Studie [95, 124]	—	—	—	—	—	—
	Ergänzung: Anzahl fehlender Ergebnisdaten zu einzelnen Endpunkten separiert je Gruppe [95, 124]	—	—	—	—	—	—
	Ergänzung bei Verwendung von Fragebögen: Fehlende Ergebnisdaten pro Frage [124]	—	—	—	—	—	—

Fortsetzung...

...Fortsetzung

	Beschreibung (Quelle der Empfehlung)	Beschrieben in Studien <sup>a</sup>					
		I	II	III	IV	V	VI
	CONSORT Harms: Für jeden Studienarm die Studienaustritte von Teilnehmern aufgrund von Schaden und Erfahrung mit der zugewiesenen Behandlungsintervention [123]	✓	✓	✓	—	—	—
e) Ausgewertete Teilnehmer	CONSORT <i>Statement 16</i> : Für jede Gruppe, Anzahl der Teilnehmer, die in die Analyse eingeschlossen wurde und Angabe, ob diese der Anzahl der ursprünglich zugeteilten Gruppen entsprach [127]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	CONSORT Harms: Angabe der Nenner für die Analysen zu Schaden [123]	✓	—	✓	✓	✓	—
f) Zusätzliche Analysen	CONSORT <i>Statement 18</i> : Resultate von weiteren Analysen, einschließlich Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen mit Angabe, ob diese präspezifiziert oder exploratorisch durchgeführt wurden [127]	✓	—	✓	✓	—	—
	Ergänzung: Prädefinition der Sensitivitätsanalysen zu fehlenden Ergebnisdaten erkennbar bzw. Abweichung begründet [95, 124]	—	—	—	—	—	—

<sup>a</sup>Artikel: I = Quinn et al. 2010 [131], II = Kwok et al. 2011 [142], III = Scheltens et al. 2010 [145], IV = Scheltens et al. 2012 [144], V = Shah et al. 2013 [143], VI = Remington et al. 2015 [146].

Tabelle 10: Bewertung der Artikel zu RCTs zu Nahrungsergänzungsmitteln zu fehlenden Ergebnisdaten (Diskussionskapitel)

	Beschreibung (Quelle der Empfehlung)	Beschrieben in Studien <sup>a</sup>					
		I	II	III	IV	V	VI
g) Diskussion	CONSORT <i>Statement 20</i> : Studienlimitierungen mit Angabe zu potentieller Verzerrung, fehlender Präzision und, falls relevant, Multiplizität von Analysen [127]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Ergänzung: Auswirkungen von MPD (z. B. Ausmaß, Gründe) auf das Vertrauen in die Ergebnisse [95, 124-126]	✓	—	—	—	—	—
	CONSORT <i>Statement 21</i> : Generalisierbarkeit (externe Validität, Anwendbarkeit) der Studienergebnisse [127]	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	CONSORT <i>Statement 22</i> : Interpretation konsistent mit den Ergebnissen, Abwägung des Nutzens und Schadens, Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz [127]	✓	✓	✓	✓	✓	✓

<sup>a</sup>Artikel: I = Quinn et al. [131], II = Kwok et al. [142], III = Scheltens et al. [145], IV = Scheltens et al. [144], V = Shah et al. [143], VI = Remington et al. [146].

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter oder die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Ideen, Daten oder Konzepte sind unter Angabe der Autorinnen und Autoren gekennzeichnet. Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit keine entgeltliche Unterstützung in Anspruch genommen habe.

Stuttgart, den 17. März 2017

Marion Burckhardt

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Ich habe keine früheren Promotionsversuche unternommen und befinde mich in keinem weiteren offenen Promotionsverfahren an der hiesigen oder einer anderen Universität.

Stuttgart, den 17. März 2017

Marion Burckhardt

## **Lebenslauf von Marion Sabine Burckhardt**

Geboren am 22.08.1967 in Stuttgart

### **Ausbildung und Abschlüsse**

---

- |           |   |
|-----------|---|
| 2011–2013 | Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg<br>Abschluss: M. Sc. Gesundheits- und Pflegewissenschaften |
| 2013      | Technische Universität Berlin<br>Health Technology Assessment – Zertifikatslehrgang                   |
| 2010–2011 | Steinbeis-Hochschule Berlin<br>Business Coaching and Councelling – Zertifikatslehrgang                |
| 2008–2010 | Steinbeis-Hochschule Berlin<br>Abschluss: Bachelor of Business Administration                         |
| 1985–1988 | Psychiatrisches Landeskrankenhaus Winnenden<br>Ausbildung zur Krankenschwester                        |

### **Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang**

---

- |           |  |
|-----------|--|
| Seit 2017 | Wiss. Mitarbeiterin SRH Gesundheitshochschule, Gera  |
| Seit 2016 | Stabsstelle Pflegeentwicklung Sana Herzchirurgie Stuttgart   |
| 2014–2016 | Wiss. Mitarbeiterin; Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft an der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg<br>Projekt I: Systematische Übersichtsarbeiten zu Ernährungsinterventionen bei Demenz<br>Projekt II: Potenzialanalyse zur Prävention von katheterassoziierten Harnwegsinfektionen bei älteren Menschen im akut-stationären Setting |
| seit 2009 | Wiss. Mitarbeiterin (Teilzeit); Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.<br>Projekt I: Leitlinienentwicklung und -implementierung<br>Projekt II: Entwicklung evidenzbasierter Curricula  |
| 1993–2016 | Gesundheits- und Krankenpflegerin; Leitung einer Station (1993–1997), Sana Herzchirurgie Stuttgart   |
| 1988–1993 | Gesundheits- und Krankenpflegerin; Klinikum Stuttgart, Klinikum Esslingen GmbH, Baumannklinik Stuttgart  |

## **Lehrtätigkeiten**

---

- seit 2016 SRH Hochschule für Gesundheit Gera  
Masterstudiengang „Medizinpädagogik“  
Studienfach: Pflegewissenschaft, Epidemiologie, Evidenzbasierte Praxis
- seit 2016 Duale Hochschule Baden-Württemberg (DHBW Karlsruhe)  
Bachelor-Studiengang „Angewandte Gesundheitswissenschaften“  
Studienfach: Public Health und Versorgungsforschung
- seit 2013 Duale Hochschule Baden-Württemberg (DHBW Stuttgart)  
Bachelor-Studiengang „Angewandte Gesundheitswissenschaften“, „An-  
gewandte Pflegewissenschaft“  
Fächer: Pflgetheorie und -forschung, evidenzbasierte Pflege

## **Peer-Review- Tätigkeiten**

---

- Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen  
The American Journal of Clinical Nutrition  
Western Journal of Nursing Research

## **Mitgliedschaften**

---

- German Center for Evidence-based Nursing – Trainerin  
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin – FB Leitlinien  
Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V. – AG Leitlinien  
Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Gruppe – Autorin  
Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften – Leitlini-  
enberaterin

Stuttgart, den 20.01. 2018

Marion Burckhardt

## Publikationen Marion Burckhardt (Auswahl)

---

Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002.pub3

Herke M, Burckhardt M, Wustmann T, Watzke S, Fink A, Langer G. Environmental and behavioural modifications for improving food and fluid intake in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;Issue 2. Art. No.: CD011542. doi: 10.1002/14651858.CD011542

Herke M, Fink A, Burckhardt M, Langer G, Nguyen N, Watzke S, Wutzmann T. Ernährungsinterventionen für Menschen mit Demenz. Umbrella-Review von Systematischen Übersichtsarbeiten. XII Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie eV (DGGPP) 06. 03. 2015; Essen2015

Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Watzke S, Langer G, Fink A. Omega 3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 3. Art. No.: CD009002. doi: 10.1002/14651858.CD009002.pub2

Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, Fink A, Watzke S, Langer G. Souvenaid for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; Issue 5. Art. No.: CD011679. doi: 10.1002/14651858.CD011679.

Burckhardt M, Nink-Grebe B. Wundbehandlung: Wertvolles vermehren, Überflüssiges reduzieren. *Dtsch Arztebl* 2014;111(27-28):1248-1250.

Burckhardt M, Belzner M, Berg A, Fleischer S. Living with breast cancer-related lymphedema: a synthesis of qualitative research. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(4):E220-237. doi: 10.1188/14.onf.e220-e237

Rüttermann M, Maier-Hasselmann A, Nink-Grebe B, Burckhardt M. Klinische Leitlinie Lokalthherapie chronischer Wunden: Bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, chronisch-venöser Insuffizienz und Diabetes mellitus. *Dtsch Arztebl International.* 2013;110(3):25-31. doi: 10.3238/arztebl.2013.0025

Burckhardt M, Gregor S, Kleijnen J, Köpke S, Kopp I, Maier-Hasselmann A, Meyer G, Misso K, Nink-Grebe B, Rüttermann M, Waldvogel K, Weberschock T, Wolff R. Leitlinienreport. S3-Leitlinie Lokalthherapie chronischer Wunden bei Patienten mit den Risiken periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, chronische venöse Insuffizienz. AWMF2012; Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/091-001.html> [Stand 06.02.2017].

## **Danksagung**

Mein größter Dank gilt Prof. Dr. Gabriele Meyer, die mein wissenschaftliches Denken vor vielen Jahren entscheidend prägte. Sie hat mich während der Erstellung dieser Arbeit konstant sehr gut betreut und motiviert.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Natalie Nguyen und Dr. Janet Maringer bedanken, die mir ihre wertvollen Zeitressourcen unentgeltlich für Bewertungsaufgaben zur Verfügung stellten. Bedanken möchte ich mich auch bei Jochen Burckhardt für die Erstellung der Grafiken.

Ich danke auch dem NuDe-Projektteam PD Dr. Gero Langer, Dr. Astrid Fink, Max Herke, PD Dr. Stefan Watzke und Dr. Tobias Wustmann sowie Sue Marcus und Dr. Jenny McCleery von der *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*. Von jedem habe ich viel gelernt.