

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-208-z Donanemab

Stand: September 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Donanemab

[leichte kognitive Beeinträchtigung/*mild cognitive impairment* (MCI) und leichte Alzheimer-Demenz]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<u>Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie bzw. Heilmittelkatalog:</u> • Ergotherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)</u> • Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis) nur zur Behandlung der Demenz.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Donanemab N06DX05 Kisunla®	<u>Anwendungsgebiet gemäß Positive Opinion vom 24. Juli 2025:</u> “Donanemab is indicated for the treatment of adult patients with a clinical diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer’s disease (Early symptomatic Alzheimer’s disease) who are apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4) heterozygotes or non-carriers with confirmed amyloid pathology“
Acetylcholinesterase-Hemmer	
Donepezil N06DA02 generisch	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Rivastigmin N06DA03 generisch	Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
Galantamin N06DA04 generisch	Zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer Typ.
Beta-Amyloid Antikörper	
Lecanemab N06DX04 LEQEMBI®	LEQEMBI wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit klinisch diagnostizierter leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI) und leichter Demenz aufgrund der Alzheimer-Krankheit (zusammengenommen frühe Alzheimer-Krankheit) mit bestätigter Amyloid-Pathologie, die Apolipoprotein E ε4 (ApoE ε4)-Nichtträger oder heterozygote ApoE ε4-Träger sind (siehe Abschnitt 4.4).
Weitere	
Ginkgo biloba N06DP01 Tebonin® konzent® 240 mg	Zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-208-z (Donanemab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. August 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	11
3.3 Leitlinien	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	46
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz / Alzheimer Disease
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ChEI	Cholinesterase Inhibitors
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCI	Mild Cognitive Impairment
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerk-Meta-Analyse
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized mean difference
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Treatment of adult patients with a clinical diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer's disease (Early symptomatic Alzheimer's disease) who are apolipoprotein E ϵ 4 (ApoE ϵ 4) heterozygotes or non-carriers with confirmed amyloid pathology.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Alzheimer Demenz durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 02.07.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 4775 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Lim AW et al., 2024 [3].

Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment

Fragestellung

To assess the clinical effects, including adverse effects, of galantamine in people with probable or possible Alzheimer's disease or mild cognitive impairment, and to investigate potential moderators of effect.

Methodik

Population:

- Patients with mild cognitive impairment

Intervention:

- any oral dose of galantamine

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Cognitive function
 - For studies in people with Alzheimer's disease, we expected that cognitive function would be measured with the Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog/11) (Rosen 1984). This 70-point scale encompasses a broad range of cognitive functions typically affected by Alzheimer's disease. Higher scores indicate worse functioning. Positive change scores indicate worsening. We also included cognitive function scores assessed with the European ADAS and French ADAS (EURO-ADAS and GRECOADAS, respectively). As ADAS-cog is one of the two primary outcome measures required in all FDA clinical drug trials for Alzheimer's disease, we selected this as the review's main outcome.
 - For studies in people with mild cognitive impairment, we expected that cognitive function would be measured with the Expanded ADAS-cog (ADAS-cog/13) (Mohs 1997). This 85-point scale encompasses two additional items: executive functioning and functional ability, to improve its responsiveness for assessing mild cognitive impairment. Higher scores indicate worse functioning. Positive change scores indicate worsening.
- Cognitive function, measured on the Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein 1975). This is a short screening tool often used to provide an overall measure of cognitive impairment. Scores range from 0 to 30. Lower scores indicate greater impairment.
- Change in global function, measured with the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) Global Rating score, a composite score reflecting both professional and personal insights on changes in an individual's condition. These were typically assessed using the process of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) (Schneider 1997). Scores range from 1 to 7, with 4 indicating no change, scores below 4 indicating improvement, and scores above 4 indicating worsening.

- Activities of daily living (ADL)
 - For studies in people with Alzheimer's disease, we expected that ADL would be measured with the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living (ADCS-ADL) scale (Galasko 1997). This ADL scale was specifically designed for Alzheimer's disease, and the version used in the included studies is scored from 0 to 78. Negative change scores normally indicate worsening, but we re-coded them to ensure consistency in the meta-analysis.
 - For studies in people with mild cognitive impairment, we expected that ADL would be measured with the ADCS-ADLMild Cognitive Impairment (MCI) scale. This scale was derived from its parent measure, the ADCS-ADL, and adapted to be suitable for persons with mild cognitive impairment. The 18-item ADCS-ADL-MCI is scored from 0 to 53.
- Functional disability, measured with the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale (Gelinas 1999). The 46-item DAD scale assesses both basic and instrumental ADLs, leisure activities, initiation, planning and organisation, and effective performance. It is administered to an informant and has a total score ranging from 0 to 100.
- Behavioural function, measured with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings 1994). This scale assesses the following 10 items: delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, elation/euphoria, apathy/indifference, disinhibition, irritability/liability, aberrant motor behaviour. The total score ranges from 0 to 120; positive change scores indicate worsening.
- Dementia severity, measured with the Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes (CDR-SB) instrument (Morris 1993). This instrument is a structured, clinician-rated interview to assess the stage of dementia. Severity ratings range along a 5-point scale: 0 = no cognitive impairment; 0.5 = questionable or very mild dementia; 1 = mild dementia; 2 = moderate dementia; 3 = severe dementia. Progression from mild cognitive impairment to dementia is defined as a change of CDR-SB score from 0.5 to 1.0 or higher.
- Adverse events:
 - all-cause discontinuation rate, defined as the proportion of participants who discontinued medication (galantamine or placebo) during the study period;
 - discontinuation rate due to adverse events; ○ specific adverse events (including nausea, vomiting, dizziness, diarrhoea, anorexia, weight loss, abdominal pain, tremor, agitation, headache), defined as the proportion of participants experiencing these during the study period;
 - death, defined as the proportion of participants who died during the study period.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialised Register on 14 December 2022 using the term 'galantamine'.
- The Register contains records of clinical trials identified from major electronic databases (including CENTRAL, MEDLINE, and Embase), trial registries, grey literature sources, and conference proceedings.
- We manually searched reference lists and collected information from US Food and Drug Administration documents and unpublished trial reports.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's original risk of bias tool (RoB 1)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 studies with a total of 10,990 participants included in qualitative synthesis.
- Nineteen studies with 10,497 participants contributed data to the meta-analysis.

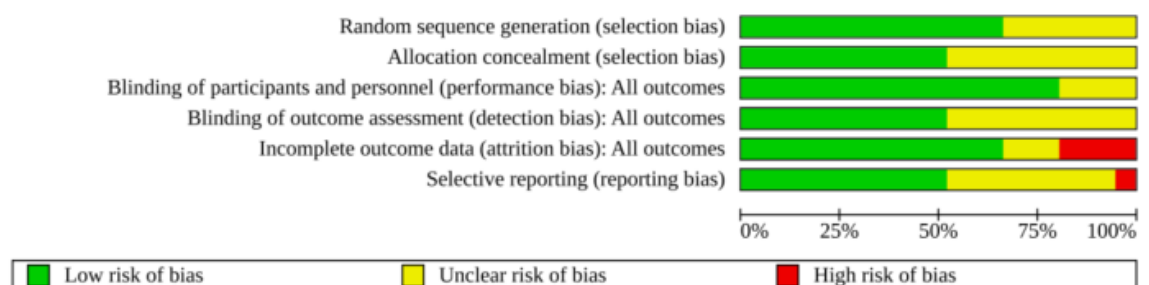
Charakteristika der Population/Studien:

- Patients with mild cognitive impairment
- 'probable Alzheimer's disease' or 'possible Alzheimer's disease', according to the: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria (McKhann 1984); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd revised edition (DSM-III-R) criteria for primary degenerative dementia of the Alzheimer's type (APA 1987); or DSM-IV 'dementia of the Alzheimer's type'.
- The average age of participants was 74 years, and 37% were male.
- The studies' durations ranged from eight weeks to two years, with 24 weeks being the most common duration.
- One newly included study assessed the effects of galantamine at two years, and another newly included study involved participants with severe Alzheimer's disease.

Qualität der Studien:

- All studies had low to unclear risk of bias for randomisation, allocation concealment, and blinding. We judged four studies to be at high risk of bias due to attrition and two due to selective outcome reporting.

Figure 2. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease

- There is high-certainty evidence that, compared to placebo, galantamine improves:
 - cognitive function, as assessed with the Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog) (MD -2.86, 95% CI -3.29 to -2.43; 6 studies, 3049 participants; minimum clinically important effect (MCID) = 2.6- to 4-point change);
 - functional disability, as assessed with the Disability Assessment for Dementia (DAD) scale (MD 2.12, 95% CI 0.75 to 3.49; 3 studies, 1275 participants);
 - behavioural function, as assessed with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (MD -1.63, 95% CI -3.07 to -0.20; 2 studies, 1043 participants) at six months.
 - Galantamine may improve global function at six months, as assessed with the Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input (CIBIC-plus) (OR 1.58, 95% CI 1.36 to 1.84; 6 studies, 3002 participants; low-certainty evidence).

- Participants who received galantamine were more likely than placebo-treated participants to discontinue prematurely (22.7% versus 17.2%) (OR 1.41, 95% CI 1.19 to 1.68; 6 studies, 3336 participants; high-certainty evidence), and experience nausea (20.9% versus 8.4%) (OR 2.89, 95% CI 2.40 to 3.49; 7 studies, 3616 participants; high-certainty evidence) during the studies.
- Galantamine reduced death rates at six months: 1.3% of participants in the galantamine groups had died compared to 2.3% in the placebo groups (OR 0.56, 95% CI 0.33 to 0.96; 6 studies, 3493 participants; high-certainty evidence).

Galantamine for mild cognitive impairment

- Compared to placebo, galantamine may not improve cognitive function, as assessed with the expanded ADAS-cog for mild cognitive impairment (MD -0.21, 95% CI -0.78 to 0.37; 2 studies, 1901 participants; low-certainty evidence) or activities of daily living, assessed with the Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living scale for mild cognitive impairment (MD 0.30, 95% CI -0.26 to 0.86; 2 studies, 1901 participants; low-certainty evidence). Participants who received galantamine were probably more likely to discontinue prematurely than placebo-treated participants (40.7% versus 28.6%) (OR 1.71, 95% CI 1.42 to 2.05; 2 studies, 2057 participants) and to experience nausea (29.4% versus 10.7%) (OR 3.49, 95% CI 2.75 to 4.44; 2 studies, 2057 participants), both with moderate-certainty evidence.
- Galantamine may not reduce death rates at 24 months compared to placebo (0.5% versus 0.1%) (OR 5.03, 95% CI 0.87 to 29.10; 2 studies, 2057 participants; low-certainty evidence).
- Results from subgroup analysis and meta-regression suggest that an imbalance in discontinuation rates between galantamine and placebo groups, together with the use of the 'last observation carried forward' approach to outcome assessment, may potentially bias cognitive outcomes in favour of galantamine.

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Galantamine compared with placebo for dementia due to Alzheimer's disease

Galantamine compared with placebo for dementia due to Alzheimer's disease						
Patients or population: people with dementia due to Alzheimer's disease						
Settings: international, including UK, USA, Europe, Canada, Japan						
Intervention: galantamine (16 mg/day to 24 mg/day), administered orally twice daily for 6 months						
Comparison: placebo, administered orally twice daily for 6 months						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Galantamine				
Cognitive function, ADAS-cog (change from baseline at 6 months, ITT) ADAS-cog scale: 1 (no impairment) to 70 (severe impairment) Follow-up: 5 to 6 months	The mean change from baseline in ADAS-cog ranged across control groups from 0.9 to 2.4 .	The mean change from baseline in ADAS-cog in the intervention groups was 2.86 lower (95% CI -3.29 to -2.43).		3049 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Global function, CIBIC-plus (proportion of participants with no change or improvement at 6 months, ITT) CIBIC-plus range: 1 to 7, ≤ 4 no change or improvement Follow-up: 6 months	539 per 1000	647 per 1000 (615 to 676)	OR 1.58 (1.36 to 1.84)	3002 (6 studies)	⊕⊕⊕⊙ Moderate^a	
Functional disability, DAD DAD scale: 0 to 100, higher scores indicate better functioning Follow-up: 6 months	The mean change from baseline in DAD ranged across control groups from -6.0 to -2.8 .	The mean change from baseline in DAD in the intervention groups was 2.12 higher (95% CI 0.75 to 3.49).		1275 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Behavioural function, NPI NPI scale: 0 to 120; higher scores indicate more behavioural disturbances Follow-up: 5 to 6 months	The mean change from baseline in NPI ranged across control groups from 0.5 to 2.0 .	The mean change from baseline in NPI in the intervention groups was 1.63 lower (95% CI -3.07 to -0.20).		1043 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events: all-cause discontinuation (proportion of all-cause discontinuations) Follow-up: 5 to 6 months	172 per 1000	227 per 1000 (199 to 259)	OR 1.41 (1.19 to 1.68)	3336 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events: nausea (proportion of participants experiencing nausea) Follow-up: 5 to 6 months	84 per 1000	209 per 1000 (180 to 242)	OR 2.89 (2.40 to 3.49)	3616 (7 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	
Adverse events: death (proportion of participants deceased) Follow-up: 5 to 6 months	23 per 1000	13 per 1000 (8 to 22)	OR 0.56 (0.33 to 0.96)	3493 (6 studies)	⊕⊕⊕⊕ High	

*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; **CI:** confidence interval; **CIBIC-plus:** Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus caregiver input; **DAD:** Disability Assessment for Dementia; **NPI:** Neuropsychiatric Inventory; **ITT:** intention-to-treat; **OR:** odds ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded by one level for inconsistency: substantial statistical heterogeneity.

Summary of findings 2. Galantamine compared with placebo for mild cognitive impairment

Galantamine compared with placebo for mild cognitive impairment					
---	--	--	--	--	--

Patients or population: people with mild cognitive impairment

Settings: international

Intervention: galantamine (16 mg/day to 24 mg/day), administered orally twice daily for 24 months

Comparison: placebo, administered orally twice daily for 24 months

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Galantamine				
Cognitive function, ADAS-cog/MCI (change from baseline at 24 months, ITT) ADAS-cog/MCI scale: 1 (no impairment) to 85 (severe impairment) Follow-up: 24 months	The mean change from baseline in ADAS-cog/MCI in the control groups was -0.7 .	The mean change from baseline in ADAS-cog in the intervention groups was -0.21 (95% CI -0.78 to 0.37)		1901 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	
Global function	Not typically assessed in mild cognitive impairment studies					
Activities of daily living, ADCS-ADL-MCI (change from baseline at 24 months, ITT) ADCS-ADL-MCI scale: 0 to 53; lower scores indicate greater severity Follow-up: 24 months	The mean change from baseline in ADCS-ADL-MCI ranged across control groups from -0.9 to -0.5 .	The mean change from baseline in ADCS-ADL-MCI in the intervention groups was 0.30 higher (95% CI -0.26 to 0.86)		1901 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	
Behavioural function	Not measured in the included mild cognitive impairment studies					
Adverse events: all-cause discontinuation (proportion of all-cause discontinuations) Follow-up: 24 months	286 per 1000	407 per 1000 (363 to 451)	OR 1.71 (1.42 to 2.05)	2057 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	
Adverse events: nausea (proportion of participants experiencing nausea) Follow-up: 24 months	107 per 1000	294 per 1000 (247 to 346)	OR 3.49 (2.75 to 4.44)	2057 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Moderate^a	Data were not reported by the individual trials, but were instead reported as a combined effect estimate in a separate published paper.
Adverse events: death (proportion of participants deceased) Follow-up: 24 months	1 per 1000	5 per 1000 (1 to 28)	OR 5.03 (0.87 to 29.10)	2057 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ Low^{a,b}	

*The basis for the **assumed risk** is the median control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive subscale; **ADCS-ADL-MCI:** Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living for Mild Cognitive Impairment; **CI:** confidence interval; **ITT:** intention-to-treat; **OR:** odds ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded by one level for risk of bias: high risk of attrition bias.

^bDowngraded by one level for imprecision: wide confidence intervals.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to placebo, galantamine (when given at a total dose of 16 mg to 24 mg/day) slows the decline in cognitive function, functional ability, and behaviour at six months in people with dementia due to Alzheimer's disease. Galantamine probably also slows declines in global function at six months. The changes observed in cognition, assessed with the ADAS-cog scale, were clinically meaningful. Gastrointestinal-related adverse events are the primary concerns associated with galantamine use in people with dementia, which may limit its tolerability. Although death rates were generally low, participants in the galantamine groups had a reduced risk of death compared to those in the placebo groups.

There is no evidence to support the use of galantamine in people with mild cognitive impairment.

3.2 Systematische Reviews

Zhang X et al., 2022 [5].

Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This study intends to systematically evaluate the efficacy and safety of donepezil for improving cognitive function in patients with mild cognitive impairment (MCI), and to provide evidence-based foundation for donepezil in MCI treatment.

Methodik

Population:

- Any ones who met the MCI diagnostic criteria

Intervention:

- Donepezil or combined with basic treatment

Komparator:

- Placebo or conventional treatment

Endpunkte:

- Mini—mental state examination scale (MMSE), Alzheimer`s disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-cog) and Montreal Cognitive assessment scale (MoCA)
- Secondary outcome indicators included number of patients who progressed to dementia during the trial and the occurrence of various adverse reactions

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched in PubMed, Embase, Cochrane Library, Clinical trials.gov, Web of Science, CQVIP, and CNKI databases up to June 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias (RCT)
- MINORS for non-randomised studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 randomized controlled trials (RCTs) and 5 non-randomized concurrent controlled trials (CCTs) were included, and a total of 2847 patients were included.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1
Summarized designs of the included studies and the baseline characteristics.

First author	Year of publication	Country	Age	n		Intervention (dose, mg/day)		Study design	duration
				Test group	Control group	Test group	Control group		
Salloway S	2004	America	55–90	132	137	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 42d)	placebo	DBRCT	24 weeks
Petersen RC	2005	America, Canada	55–90	253	259	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 6 weeks)	placebo	DBRCT	3 years
Doody RS	2009	America	45–90	409	412	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d from 6th week)	placebo	DBRCT	48 weeks
Yu LL	2013	China	No limitation	32	28	Donepezil(10 mg/d)	Conventional treatment	RCT	12 months
Dubois B	2015	France	> 50	113	103	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 6 weeks)	placebo	DBRCT	52 weeks
Montero-Odasso M	2018	Canada	> 65	31	29	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 4 weeks)	placebo	DBRCT	6 months
Reynolds CP	2011	America	≥ 65	30	27	Antidepressant treatment + Donepezil(5 mg/d)	Antidepressant treatment + placebo	DBRCT	24 months
Gu XY	2011	China	55–80	33	34	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	RCT	12 weeks
Ke TX	2015	China	No limitation	75	75	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	RCT	3 years
Devanand DP	2018	America	55–95	30	31	Antidepressant treatment + Donepezil(5–10 mg/d)	Antidepressant treatment + placebo	DBRCT	48 weeks
Yarkin Özenli	2007	Turkey	No limitation	26	25	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 30d)	Conventional treatment	RCT	24 weeks
Wang ZQ	2007	China	No limitation	50	50	Donepezil(5 mg/d, 10 mg/d after 1 month)	Conventional treatment	RCT	1 year
Peng DT	2007	China	≥ 55	42	56	Donepezil(5 mg/d)	No Intervention	CCT	2 years
Ran SL	2010	China	≥ 55	33	27	Donepezil(5 mg/d)	No Intervention	CCT	12 months
Wang LH	2004	China	55–85	21	12	Donepezil(2.5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	3 months
Zhang B	2008	China	No limitation	45	44	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	6 months
Zhang LF	2016	China	No limitation	72	71	Donepezil(5 mg/d)	Conventional treatment	CCT	24 weeks

Qualität der Studien:

- The quality of the literature is generally high
 - Detaillierte Darstellung der Risk-of-Bias-Bewertung nicht verfügbar.

Studienergebnisse:

- **MMSE**
 - 12 articles evaluate efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=95,1\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - meta-analysis showed that donepezil could significantly improve the MMSE (SMD: 0.85, 95%CI: 0.40-1.31). Whether in the RCT subgroup or the CCT subgroup, we could observe this difference
 - GRADE: quality of evidence was low
- **ADAS-cog**
 - 5 articles evaluate the efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=98,8\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - There was no statistically significant difference between the groups. There was no significant difference whether in the RCT subgroup or the CCT subgroup.
 - GRADE: quality of evidence was low
- **MoCA**
 - 4 articles evaluate the efficacy of donepezil; there was high heterogeneity among the studies ($I^2=96,0\%$, $p=0,000$), division into RCT and CCT did not reduce heterogeneity.
 - The meta-analysis showed that donepezil could significantly improve the MoCA score (SMD: 1.88, 95%CI: 0.32-3.45) of MCI patients.
 - GRADE: The quality of the evidence was low overall.

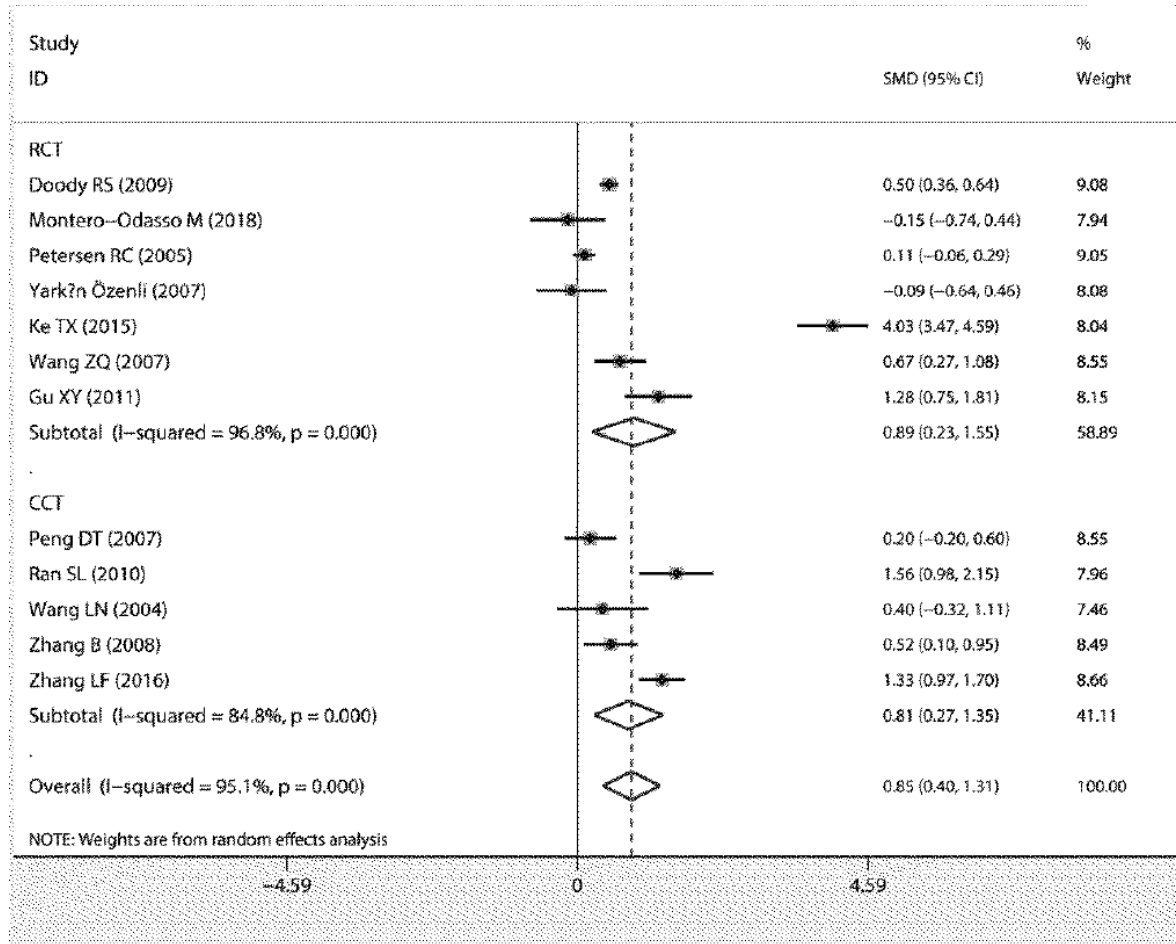


Fig. 2. Forest plot of MMSE.

• Safety

- In terms of safety, donepezil could significantly increase the risk of adverse reactions such as nausea, vomiting, diarrhea in patients with MCI.
- GRADE: The quality of the evidence was high

Table 3
Meta-analysis in Safety outcomes.

Outcome	Tevent (n)	Tsample (n)	Cevent (n)	Csample (n)	RR (95%CI)	Heterogeneity (P, I ²)	Quality of evidence	Publication bias	
								Begg's (P)	Egger's (P)
Total ADRs(n = 5) ^a	769	920	509	915	1.64(1.13, 2.38) ^b	P = 0.000, I ² = 96.5%	Moderate	0.086	0.243
Nausea/Vomiting(n = 5)	116	837	39	843	3.01(2.12, 4.27) ^b	P = 0.725, I ² = 0.0%	High	1.000	0.574
Diarrhea/loose stools(n = 5)	172	837	53	843	3.29(2.46, 4.40) ^b	P = 0.184, I ² = 35.6%	High	0.221	0.280
Musculoskeletal and connective tissue disorders (n = 5)	130	837	20	843	6.43(4.08, 10.14) ^b	P = 0.972, I ² = 0%	High	0.806	0.762
Insomnia/fatigue(n = 5)	85	837	35	843	2.45(1.68, 3.58) ^b	P = 0.324, I ² = 14.1%	High	0.462	0.491
Headache/dizziness(n = 3)	42	452	20	447	2.08(1.25, 3.46) ^b	P = 0.741, I ² = 0.0%	High	1.000	0.837
Abnormal dreams(n = 5)	83	837	22	843	3.81(2.41, 6.02) ^b	P = 0.410, I ² = 0.0%	High	0.221	0.246

Tevent: Number of events in test group; Tsample: Sample size of test group; Cevent: Number of events in control group; Csample: Sample size of control group.

^a This analysis did not include clinical studies where the number of adverse events in the experimental group > the sample size of the experimental group.

^b This symbol means that there is a significant difference between the experimental group and the control group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Donepezil can improve the cognitive function of MCI patients to a certain extent. However, there is no trend of significantly delaying the progression of the disease, and it is easy to lead to the occurrence of adverse reactions.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2025 [1,2].

Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Langfassung, Version 5.1

Zielsetzung/Fragestellung

Inhalt dieser evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie sind Aussagen zu Diagnostik, Therapie und Prävention von Demenzerkrankungen. Die Leitlinie bezieht sich hierbei auf die Demenz und leichte kognitive Störung bei Alzheimer-Krankheit (Alzheimer-Demenz), die vaskuläre Demenz, die gemischte Demenz, die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Parkinson-Krankheit und die Demenz mit Lewy-Körpern. Seltene Formen der Demenz bei anderen Erkrankungen des Gehirns und Demenzsyndrome bei z. B. internistischen Erkrankungen sind nicht Thema dieser Leitlinie. Die Leitlinie umfasst Aussagen zu Kernsymptomen der Demenz inklusive psychischer und Verhaltenssymptome. Sie umfasst keine Aussagen zu anderen Symptombereichen, die bei o. g. Erkrankungen relevant sein können (z. B. Behandlung der Bewegungsstörungen bei Parkinson-Krankheit, Behandlung und Prävention der zerebralen Ischämie bei der vaskulären Demenz). Hierzu wird auf die entsprechende jeweilige Leitlinie verwiesen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Recherche am 17.10.2024
- Als zentrale Grundlage der Literaturrecherche diente die Datenbank der National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike Bethesda, MD 20894, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

LoE

- Bewertung Evidenz nach GRADE
- Die Graduierung der Empfehlungsstärken der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte nach dem zweistufigen GRADE-Schema, wonach in „stark dafür“ (A) bzw. „stark dagegen“ (A), „schwach dafür“ (B) bzw. „schwach dagegen“ (B) eingeteilt werden kann (siehe Tabelle 2). Bei der Leitlinienerstellung wurde entsprechend der GRADE-

Empfehlung, dass Unsicherheiten im Hintergrundtext zu formulieren sind, auf den früheren Empfehlungsgrad 0 („kann“) verzichtet.

Bewertung Evidenz nach GRADE

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hoch	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderat	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.	⊕⊕⊕⊖
Niedrig	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr niedrig	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Zweistufige Empfehlungsgraduierung nach GRADE

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
Starke Empfehlung	Wir empfehlen/empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Wir schlagen vor/schlagen nicht vor	↑ / ↓

GoR

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Sonstige methodische Hinweise

Was gibt es Neues?

Im Rahmen der Aktualisierung dieser Living-Guideline-Version 2025 wurde ergänzt:

- Aufnahme der Diagnosekriterien für LATE
- Eine neue Empfehlung zu blutbasierten Biomarkern für die Alzheimer-Krankheit
- Eine neue Empfehlung zur visuellen Bewertung der Hippocampus-Atrophie im MRT
- Eine neue Empfehlung zur [18F]-Tau-PET-Bildgebung
- Eine neue Empfehlung zum Einsatz von Musiktherapie zur antidementiven Behandlung
- Eine neue Empfehlung zur kognitiven Verhaltenstherapie bei Depression bei MCI
- Modifikationen der Empfehlungen 9, 59, 68, 99, 103, 114
- Die palliative Versorgung wurde als neues Kapitel integriert.

Empfehlungen

5.2 ANTIDEMENTIVE BEHANDLUNG

Der Begriff der antidementiven Therapie bezieht sich auf die Behandlung kognitiver Symptome sowie auf die Behandlung von Einschränkungen von Alltagsfunktionen. Unterschieden werden psychosoziale (nicht pharmakologische) Interventionen und pharmakologische Behandlung. Beides sollte im Regelfall gemeinsam angewendet werden.

5.2.1.1.1.1 Kognitives Training bei Demenz

54	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training mit Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (263) PMID: 30909318	
	91 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

In einer Metaanalyse über 33 Studien zum kognitiven Training bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit einer großen Variabilität in der Größe der Stichproben und der Länge der Behandlungen sowie oft potenzieller Verzerrungen durch unklare Zuordnung der Patient:innen zu den Gruppen und unklarer Verblindung zeigte sich ein moderater Effekt (SMD: 0,42; 95 % KI 0,23 bis 0,62; n = 1389) im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition mit Hinweisen für überdauernde Effekte nach Beendigung der Intervention. Im Vergleich zu alternativen Interventionen zeigte sich kein sicherer Hinweis für Überlegenheit (263).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, zumeist geringe Studienqualität in Bezug auf Patient:innen-Allokation und Verblindung

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitives Training wünschen. Im Einzelfall wird kognitives Training aversiv erlebt.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.1.2 Kognitive Stimulation bei Demenz

55	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitive Stimulation bei Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (264) PMID: 34292011 Weitere Hintergrundliteratur: (265) PMID: 35940038 (266) PMID: 31371930 (267) PMID: 29960104 (268) PMID: 29042888 (269) PMID: 35149325 (270) PMID: 35348260 (271) PMID: 34588315 (272) PMID: 29493789	
	88 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

In einer Metaanalyse über 45 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 2.444 Menschen mit leichter und mittelschwerer Demenz zeigte kognitive Stimulation, typischerweise in Gruppen durchgeführt, teilweise inklusive Realitätsorientierung und Reminiszenz-Therapie über mindestens 4 Wochen, im Vergleich zu einer Kontrollbedingung eine moderate Effektstärke von $g = 0,49$ (95 % KI: 0,35–0,63) auf den primären Endpunkt globale Kognition jeweils am Ende der Behandlung. Die metaanalytische Effektgröße betrug bei aktiver Kontrolle $g = 0,41$ (95 % KI: 0,18–0,65) und bei passiver Kontrollbedingung $g = 0,51$ (95 % KI: 0,34–0,68). Es zeigte sich eine hohe Varianz der Effektstärken über alle Studien. Es zeigte sich kein signifikanter metaanalytischer Effekt bei Untersuchungen nach therapiefreiem Intervall (264). Weitere Metaanalysen zur kognitiven Stimulation kommen zu ähnlichen Ergebnissen (265) (268, 269, 271). Chen et al. betonen in einer Metaanalyse, dass kognitive Stimulation in Kombination mit antidementiver Pharmakotherapie wirksamer ist als antidementive Pharmakotherapie allein und dass eine langfristige kognitive Stimulationsintervention stärkere Effekte auf die Kognition zeigt als eine zeitlich begrenzte oder niederfrequente Erhaltungstherapie (266). In Metaanalysen speziell zur Reminiszenz-Therapie oder Realitätsorientierung bei Demenz wurden in einzelnen Studien kleine bis moderate positive Effekte auf die Kognition beschrieben. Es wurde auf die hohe Variabilität der Studienqualität und der Ergebnisse hingewiesen (267, 270, 272). Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von den betroffenen Personen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitive Stimulation wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.1.3 Selbstdurchgeführtes computerbasiertes kognitives Training bei Demenz

56	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↓ schwach dagegen (B)	Wir schlagen keine Anwendung von selbst durchgeführten, computerbasierten kognitiven Trainingsprogrammen für Menschen mit Demenz vor.	
Evidenz für: Kognition: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: (273) IQWiG-Bericht V20-03A	
	94 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

Menschen mit Demenz und Angehörige stellen häufig die Frage, ob selbst durchgeführte, computerbasierte kognitive Trainings zur Verbesserung der Kognition empfohlen werden können. Die Leitliniengruppe hat das IQWiG mit der Recherche und Bewertung der Evidenz zu dieser Frage beauftragt. Anzumerken ist, dass die Entwicklung in dem Feld sehr dynamisch ist und die Formen des Trainings kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben keinen sicheren Nutzen von der Anwendung selbst durchgeführter computerbasierter kognitiver Trainingsprogramme. Ein relevantes

Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch, keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: sehr gering

Dosis-Wirkungs-Beziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit Demenz der Wunsch nach einem selbst durchgeführten computerbasierten kognitiven Training variabel ausgeprägt ist.

Ressourcen

Selbst durchführbares kognitives Training am Computer ist verfügbar.

5.2.1.1.1.4 Kognitive Verfahren bei leichter kognitiver Störung

57	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training oder kognitive Stimulation mit Personen mit leichter kognitiver Störung zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕○○	Literatur: (278) PMID: 30682429 Weitere Hintergrundliteratur: (279) PMID: 29282641	
	97 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen

Bei einer leichten kognitiven Störung wird oft die Frage nach der Effektivität eines kognitiven Trainings gestellt.

In einer Netzwerk-Metaanalyse zu den Effekten von kognitivem Training, kognitiver Stimulation und kognitiver Rehabilitation auf Kognition bei leichter kognitiver Störung zeigten Liang et al. einen

signifikanten Effekt für kognitives Training (mean difference (MD) = 0,70; 95 % KI: 0,11–1,30; n = 433 vs. 414) und für kognitive Stimulation (MD = 0,95; 95 % KI: 0,27– 1,70; n = 433 vs. 414). Für kognitive Rehabilitation zeigte sich kein signifikanter Effekt (n = 48 vs. 52). Subgruppenanalysen bestätigten die Effekte für das Gruppen- und Einzelsetting. Es besteht das Risiko für Bias in Bezug auf unzureichende Verblindung (278). In einer Metaanalyse beschreiben Sherman et al., dass Interventionen, die spezifisch auf Gedächtnisleistungen fokussieren, die größten Effekte auf Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung erreichen (279).

Die digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) NeuroNation Med hat eine vorläufige Zulassung des BfArM bis zum 12.05.2025 für ein selbst gesteuertes kognitives Training für die Indikation leichte kognitive Störung (F06.7) erhalten. Die Daten aussagekräftiger Wirksamkeitsstudien sind bisher nicht in einem Peer-Review-Journal erschienen. Eine Empfehlung kann erst nach Veröffentlichung dieser Daten formuliert werden. Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für kognitives Training und kognitive Stimulation siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation oder kognitivem Training. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppelblinden Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung kognitive Stimulation oder kognitives Training wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.2 Künstlerische Therapie: Musiktherapie bei Demenz

58	Empfehlung	Neu Stand 2025
Empfehlungsgrad: II schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, mit Menschen mit Demenz aktive und rezeptive Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (280) PMID: 36973733	
	96 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Musiktherapie kann rezeptiv in Form von Musikhören (z. B. persönlich präferierte Musik) oder aktiv, z.B. in Form von Singen oder dem Spielen von Instrumenten, durchgeführt werden. In einer systematischen Übersichtsarbeit über 8 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 689 Patient:innen wurden mit verschiedenen Ansätzen signifikante Effekte auf die globale Kognition oder Teilleistungen, z. B. Gedächtnisleistung, im Vergleich zu z. T. auch aktiven Kontrollbedingungen gezeigt. Aufgrund einer zu großen Heterogenität der Studien war eine Metaanalyse nicht möglich (280).

Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für psychosoziale, nichtpharmakologische Interventionen siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von Musiktherapie für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. psychische und Verhaltenssymptome). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige randomisierte kontrollierte Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet.

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

Effektstärke: moderat

<i>Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich</i>
<i>Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering</i>
<u>Wertvorstellung und Präferenzen</u>
Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz Musiktherapie zur Verbesserung der Kognition positiv bewerten.
<u>Ressourcen</u>
Die Verfügbarkeit von Musiktherapeut:innen ist begrenzt.

5.2.1.1.3 Körperliche Aktivierung bei Demenz und leichter kognitiver Störung

59	Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training (größter Effekt bei 150 Minuten pro Woche) zur Verbesserung der kognitiven Leistung erhalten.	
Evidenz für: Kognition: Niedrig ⊕⊕○○	Literatur: (281) PMID: 34004389 (282) PMID: 38824515 Weitere Hintergrundliteratur: (283) PMID: 36436448 (284) PMID: 35577539 (285) PMID: 34490652 (286) PMID: 36497772 (287) PMID: 36042589	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Körperliche Aktivität hat verschiedene positive Effekte bei Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung. Zahlreiche Studien haben die Effekte auf Kognition untersucht. Körperliche Aktivierung in Studien ist im Regelfall angeleitete Aktivierung. In einer Netzwerk-Metaanalyse zu körperlichen Übungen (exercise intervention) über insgesamt 71 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 5.606 Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung zeigten sich signifikant positive Effekte auf die globale Kognition (45 Studien) für Krafttraining (SMD: 1.05, 95 % KI: 0.56–1.54), aerobes Training (SMD: 0.67, 95 % KI: 0.32–1.01), Multikomponentenübungen (SMD: 0.60, 95 % KI: 0.28–0.92) und Mind-body-Übungen (z. B. Yoga) (SMD: 0.64, 95 % KI: 0.25–1.03). Signifikante Effekte auf spezifische kognitive Funktionen zeigten sich für die exekutiven Funktionen (28 Studien) für Krafttraining (SMD: 0.85, 95 % KI: 0.21–1.49) und für aerobes Training (SMD: 0.47, 95 % KI: 0.06–0.88). Für Gedächtnisfunktionen (27 Studien) zeigte nur Krafttraining einen signifikanten Effekt (0.32, 95 % KI: 0.01–0.63) (281). Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen weitere Metaanalysen zu körperlichem Training bei Demenz (284, 286) und bei leichter kognitiver Störung (283, 288). In einer weiteren Metaanalyse zeigte sich kein Moderatoreffekt verschiedener Demenzformen (284). In einer vergleichenden Metaanalyse wurden eine vergleichbare Effektgröße von körperlichen Aktivitätsinterventionen und die Behandlung mit dem Acetylcholinesterasehemmer bei Demenz beschrieben (285). In einer Netzwerk-Metaanalyse über 27 Studien mit 2.242 Patient:innen wurde der quantitative Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Kognition bei Menschen mit Demenz untersucht. Es zeigte sich ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Trainingsdosis und der kognitiven Verbesserung. Die optimale Dosis für körperliche Betätigung liegt bei 650 METs/min/Woche (metabolic equivalents), was etwa 150 Minuten mäßig intensiver Bewegung pro Woche oder 75 Minuten intensiven Übungen pro Woche entspricht. Die verschiedenen Trainingsarten (aerobes Training, gemischtes Training, Widerstandstraining, Tai-Chi) waren unterschiedlich wirksam, wobei aerobes Training den größten Effekt auf die kognitiven Funktionen zeigte (282). Für eine exemplarische Auflistung der Berufsgruppen für körperliches Training siehe Tabelle 24 im Anhang.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Kognition und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige größere doppelblinde Studien

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit (fehlende graue Literatur)

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz eine Verbesserung der Kognition wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

5.2.1.1.4 Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarker-Nachweis der Alzheimer-Krankheit durch nicht pharmakologische Verfahren

60	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
EK	Für Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung mit zusätzlichem Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit können kognitives Training oder kognitive Stimulation und körperliches Training vorgeschlagen werden (analog zu Empfehlungen 54 und 55). Darüber hinausgehend kann keine weitere nicht pharmakologische Interventionen zur Behandlung empfohlen werden.	
	Weitere Hintergrundliteratur: (289) V20-03F	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Bei Personen, bei denen eine Alzheimer-Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung mittels Biomarker diagnostiziert wurde, stellt sich häufig die Frage nach nicht pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung. Die Leitliniegruppe hat das IQWiG beauftragt, die Recherche und die Bewertung der Evidenz für diese Fragestellung durchzuführen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt unsichere Hinweise für einen Effekt von körperlichem Training oder einer multimodalen Intervention im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit. Ein Schaden ist durch die genannten Interventionen nicht zu erwarten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch

Direktheit: gegeben. Es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, kleine Stichproben

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: klein bis mittelgradig

Dosis-Wirkungs-Beziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer-Krankheit der Wunsch nach einer wirksamen nicht pharmakologischen Intervention zur Verbesserung der Kognition vorhanden ist.

Ressourcen

Nicht pharmakologische Interventionen sind grundsätzlich verfügbar. Die tatsächliche Verfügbarkeit ist häufig aber limitiert.

5.2.1.2 Psychosoziale, nicht pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Alltagsfunktionen

61	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, dass Menschen mit Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training) zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens angeboten wird.	
Evidenz für: Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: (288) PMID: 35162238 Weitere Hintergrundliteratur: (291) PMID: 35171074	
	83 % Konsens	

Hintergrundinformationen:

Neben der Kognition ist die Alltagsfunktionsfähigkeit bei der Demenz eingeschränkt. Im Folgenden werden psychosoziale bzw. nicht pharmakologische Verfahren zur Behandlung der Alltagsfunktionalität in Bezug auf die vorliegende Evidenz dargestellt. In einer Metaanalyse über 9 Studien (n = 449) mit Menschen mit Demenz verschiedener Schweregrade zeigte sich ein positiver Effekt von körperlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf die Fähigkeiten zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemessen auf verschiedenen Skalen (SMD: 0.56, 95 % KI: 0.32–0.79) (288). In einem systematischen Review über 13 randomisierte klinische Studien mit insgesamt n = 811 Menschen mit Alzheimer-Demenz wird bei geringer Qualität der Evidenz ein Effekt von körperlichen Übungen, auch im häuslichen Umfeld unter Einbezug der versorgenden Angehörigen, auf die Fähigkeit zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens beschrieben. Die Übungen umfassten sowohl aerobische Übungen als auch Kraftübungen und Übungen zu Balance und Flexibilität (291).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens und für darüber hinausgehende weitere Bereiche (z. B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht. Falls die Intervention von der betroffenen Person als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz



Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenige größere doppelblinde Studien

Direktheit: indirekt. Es werden validierte Skalen zur Messung der Durchführung Alltagsaktivitäten verwendet, die auf Beobachtungen von Angehörigen basieren.

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering. Es werden Skalen verwendet, die auf Beobachtung durch Angehörige basieren

Publikations-Bias: moderate Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz körperliche Aktivierung wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel. Angeleitetes Training ist in der Verfügbarkeit limitiert. Lokale Sportangebote sollten bezüglich der Möglichkeit der Teilnahme von Menschen mit Demenz geprüft werden.

5.2.2 Antidementive Pharmakotherapie

5.2.2.1 Antidementive Alzheimer-Demenz

62	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: (292) Abschlussbericht Weitere Hintergrundliteratur: (293) S3-Leitlinie Demenzen (117) (294) PMID: 36096687	
	91 % Konsens	

62.1	Sondervotum der DEGAM	Stand 2023
	Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen. Wir schlagen zudem vor, bei Einleitung einer Therapie mit Antidementiva Betroffene und/oder ihre Angehörigen über die Notwendigkeit der Therapiekontrolle und gegebenenfalls über die Notwendigkeit des Absetzens zu informieren. Begründung: Die DEGAM spricht sich für einen schwächeren Empfehlungsgrad aus, da der Nutzen nur marginal ist bei durchaus relevanten unerwünschten Wirkungen. Literatur: (295, 296)	

Hintergrundinformationen:

Die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind in Deutschland zugelassen zur Therapie der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz (s. Tabelle 18). Es handelt sich um symptomatische Therapien. Sie sind wirksam hinsichtlich Besserung kognitiver Funktionen (Donepezil: Cohen's d: -0.51 (0.60, -0.42), Galantamin: Cohen's d: -0.51 (-0.59, -0.43), Rivastigmin: Cohen's d: -0.42 (-0.65, -0.19) und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten (Donepezil: Cohen's d: -0.44 (-0.66, -0.21); Galantamin: Cohen's d: -0.18 (-0.26, -0.10), Cohen's d: Rivastigmin: -0.27 (-0.37, -0.16) (IQWiG-Bericht. Jahr: 2007, Nr. 17 (292)). Die Auswahl des Acetylcholinesterasehemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen. Es sollte immer die höchste zugelassene Dosis angestrebt werden. Die Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf und sind im Regelfall transient. Persistierende Nebenwirkungen, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen, wobei eine Dosisreduktion die Verträglichkeit erhöhen kann. Bei der Pflasterapplikation von Rivastigmin können

Hautreaktionen auftreten, die auch zu einer Beendigung der Therapie führen können. Ein Wechsel des Präparats bei Nebenwirkungen innerhalb der Substanzklasse ist sinnvoll, da eine unterschiedliche Nebenwirkungssensitivität bei den einzelnen Präparaten bei einer Person beobachtet wird. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Acetylcholinesterasehemmer wird auf die Fachinformation verwiesen.

Eine Metaanalyse über 24 Studien (12 RCTs, 12 Kohortenstudien, mittlere Nachbeobachtungszeit 6–120 Monate) mit insgesamt 79.153 Patient:innen mit Alzheimer-Krankheit (13 Studien), Parkinson-Krankheit (1 Studie), vaskulärer (1 Studie) oder anderen Demenzdiagnosen (9 Studien) zeigte eine gepoolte Gesamtmortalität von 15,1 pro 100 Personenjahre. Die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern war mit einer niedrigeren Gesamtmortalität verbunden (RR: 0,74, 95 % KI 0,66–0,84; bereinigte HR 0,77, 95 % KI 0,70–0,84). Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untergruppen nach Demenzdiagnose, Alter, individuellem Medikament oder Schweregrad der Demenz. Für die Bewertung der kardiovaskulär bedingten Mortalität standen weniger Studien zur Verfügung (3 RCTs, 2 Kohorten, 9.182 Patient:innen), so dass die Aussagen weniger robust sind, aber auch hier war das Risiko niedriger (RR: 0,61, 95 % KI 0,40–0,93, bereinigte HR 0,47, 95 % KI 0,32–0,68) (294).

Tabelle 18: Zugelassene Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz

Wirkstoff	Initial-dosis (pro Tag)	Steigerung	Minimal wirksame Dosis (pro Tag)	Maximal-dosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Donepezil	5 mg	nach 4 Wochen um 5 mg	5 mg	10 mg	auch als Schmelztablette erhältlich	s. Fachinformation
Galantamin	8 mg	nach je 4 Wochen um 8 mg	16 mg	24 mg	auch als Tropfen (2 × tgl.) erhältlich	s. Fachinformation
Rivastigmin	2 × 1,5 mg	nach je 2 Wochen um 2 × 1,5 mg	2 × 3 mg oder 9,5 mg transcutan	2 × 6 mg oder 13,3 mg transcutan	auch als Pflaster (4,6 mg/d, nach 4 Wochen 9,5 mg/d) oder Tropfen (2 × tgl.) erhältlich nach 6 Monaten Therapie mit 9,5 mg/d (Pflaster) und Verschlechterung Aufdosierung auf 13,3 mg/d	s. Fachinformation

Hintergrundinformationen:

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz. Nebenwirkungen sind typischerweise dosisabhängig und transient. Persistierenden Nebenwirkung, z. B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit, können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Acetylcholinesteraseinhibitoren wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-

Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: schwach bis moderat

Dosis-Wirkungs-Beziehung: vorhanden

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmer wünschen. Im Fall von Nebenwirkungen kann sich diese Einschätzung ändern und eine Behandlung kann nicht mehr gewünscht sein.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

63	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
Empfehlungsgrad: ⊕⊕ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, Memantin aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit bei der leichten Alzheimer-Demenz nicht einzusetzen.	
Evidenz für: Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: (297) PMID: 30891742	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Der N-methyl-d-aspartate (NMDA)-Rezeptor-Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie. Memantin ist für die Behandlung der leichten Alzheimer-Demenz in Deutschland nicht zugelassen.

In einer Metaanalyse zu Memantin bei leichter Alzheimer-Demenz mit 600 Patient:innen aus 4 Studien zeigte sich kein signifikanter Effekt für Kognition (0.21 ADAS-Cog Punkte (95 % KI – 0.95 bis 1.38) oder Aktivitäten des täglichen Lebens (–0.07 ADL 23 Punkte (95 % KI –1.80 bis 1.66) im Vergleich zu Placebo (297). Die Verträglichkeit von Memantin ist im Regelfall sehr gut. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen. Für die vollständige Darstellung der Kontraindikationen und Nebenwirkungen von Memantin wird auf die Fachinformation verwiesen.



Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Memantin hat keinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der leichten Alzheimer-Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist gut. Das Schadensrisiko ist sehr gering

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer-Pathologie. Es ist davon auszugehen, dass auch Menschen mit Mischdemenzen und Nicht-Alzheimer-Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20 %).

Konsistenz der Ergebnisse: konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kein Effekt

Dosis-Wirkungs-Beziehung: kein Effekt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit Demenz eine Therapie ohne Wirksamkeitsnachweis nicht wünschen.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

8 PRÄVENTION VON DEMENZ UND LEICHTER KOGNITIVER STÖRUNG

114	Empfehlung	Modifiziert Stand 2025
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine arterielle Hypertonie* auch mit dem Ziel einer Senkung des Risikos für eine kognitive Verschlechterung zu behandeln.	
Evidenz für: Risikoreduktion für inzidente Demenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: (410) PMID: 34028812	
	100 % (starker) Konsens	

*Zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie wird auf die „NVL Hypertonie“ (Stand 2023) (411) verwiesen.

Hintergrundinformationen:

Ein systematischer Review und Metaanalyse der Cochrane Library umfasste 12 RCTs (8 Placebo-kontrollierte Studien, n = 30.412) mit einer Interventionsdauer von mindestens 12 Monaten und kam zu dem Schluss, dass die blutdrucksenkende Medikation eine Wirksamkeit auf den Parameter kognitive Verschlechterung (gemessen mit dem MMST; 5 Studien; mittlerer Unterschied 0,20, 95 % KI: 0,10–0,29) hat. Ein signifikanter Unterschied in der Demenzzinzidenz zeigte sich nicht (4 Studien; OR 0,89, 95 % KI: 0,72–1,09; n = 236/7.767; vs. n = 259/7.660) (410).

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Hypertonie und die Kontrolle der Risikofaktoren für eine Demenz haben wahrscheinlich neben einem möglichen Effekt auf das individuelle Demenzrisiko auch andere gesundheitsbezogene protektive Effekte. Mögliche Risiken sind von den spezifischen Maßnahmen abhängig, die zur Behandlung einer Hypertonie oder zur Reduktion anderer Risikofaktoren angewendet werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Hypertoniebehandlung)

Moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Der Übergang zu einer Demenz wurde in den Studien zur Hypertonie nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt mitgeführt

Konsistenz der Ergebnisse: moderate Konsistenz über die Studien hinweg

Präzision: gut, große Patient:innenzahl aus RCTs mit im Mittelwert 4,6 Jahren Behandlungszeit

Publikations-Bias: unwahrscheinlich

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungs-Beziehung: nicht gezeigt
Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen Maßnahmen zur Demenzprävention wünschen, insbesondere, wenn sie zusätzliche gesundheitliche Effekte haben und keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen oder andere Belastungen haben.

Ressourcen

Maßnahmen, inklusive Medikamente, zur Behandlung der Hypertonie sind in Deutschland verfügbar.

115	Empfehlung	Geprüft Stand 2025
EK	Wir empfehlen, potenziell modifizierbare Risikofaktoren für eine Demenz bei der Beratung zur Demenzprävention zu berücksichtigen.	
Evidenz für: Reduktion inzidenter Demenz, Risikofaktoren für Demenzentwicklung: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Hintergrundliteratur: (412) PMID: 32690803 (413) PMID: 39096926	
	100 % (starker) Konsens	

Hintergrundinformationen:

Die Frage nach Prävention von kognitiver Verschlechterung und Demenz wird zunehmend durch einzelne Personen und auch durch Akteur:innen im Gesundheitssystem gestellt.

Eine umfassende Metaanalyse zur Prävention der Alzheimer-Demenz über 153 randomisierte klinische Studien und 243 Beobachtungsstudien zu 104 verschiedenen Risikofaktoren zeigte für kein Medikament oder Nahrungssupplement oder andere Substanzen oder nicht

pharmakologische Interventionen Evidenz für Wirksamkeit in Bezug auf eine Reduktion inzidenter Demenz, basierend auf prospektiven randomisierten klinischen Studien (412). Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die RCTs zu kurze Zeiträume umfassen, um Effekte von Prävention durch Risikofaktorreduktion abzudecken.

Die Metaanalyse gibt darüber hinaus eine Negativempfehlung zur Hormonersatztherapie und zur Gabe von Acetylcholinesterasehemmern mit dem Ziel einer Demenzprävention (412).

Basierend auf allen eingeschlossenen Studien (n = 396), inklusive Beobachtungsstudien, beschreibt die Arbeit von Yu et al., 2020 (412), folgende 19 Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz als bedeutsam im Kontext von Demenzprävention:

Hohe Evidenz: niedrige Bildung, geringe kognitive Aktivität, hoher Body-Mass-Index im höheren Alter, Hyperhomocysteinämie, Depression, Stress, Diabetes, Kopfverletzungen, Hypertonie im mittleren Alter und orthostatische Hypotension; geringere Evidenz:

Übergewicht im mittleren Alter, Gewichtsverlust im höheren Alter, geringe körperliche Aktivität, Rauchen, nicht erholsamer

Schlaf, Vorhofflimmern und Vitamin C (412).

In der Übersichtsarbeit der Lancet Commission werden folgende 14 potenziell modifizierbare Risikofaktoren genannt (413): niedrige Bildung, Hörstörungen, hohes

LDL-Cholesteroll, Depression, traumatische Kopfverletzungen, Bewegungsmangel, Diabetes, Rauchen, Hypertonie, Übergewicht, > 168 g Alkohol pro Woche, soziale Isolation, Luftverschmutzung, Sehstörungen.

Basierend auf der epidemiologischen Evidenz, wird eine Beratung zu und eine Behandlung von den o. g. Risikofaktoren empfohlen.

Monash University, 2023 [4].

National Health and Medical Research Council (NHMRC)

Clinical practice guidelines for the appropriate use of psychotropic medications in people living with dementia and in residential aged care

Zielsetzung/Fragestellung

The scope of the Guideline was determined through evidence review, group consensus with a multidisciplinary team of experts and individuals with lived experience and stakeholder consultation. The Guideline relates to appropriate medication use and does not seek to provide guidance in relation to the overall management of changed behaviours. Medications are not considered the first line strategy for managing changed behaviours and this Guideline should be read in conjunction with other evidence-based resources related to non-pharmacological strategies.

MethodikGrundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, **unklar**.

Recherche/Suchzeitraum:

- Guideline recommendations are based on a series of systematic searches of evidence published up until April 2021.
- The Guideline will be updated within five years or when new evidence becomes available.
- The Guideline has been developed on the MAGICapp platform that facilitates more frequent updates if required.

LoE/ GoR

- Recommendations and Good Practice Statements
- The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach has been used to develop this Guideline [299][300][301][302][303][304]. The development of the Guideline was supported by a GRADE methodological expert.
- All of the recommendations in this Guideline are conditional recommendations.
- A conditional recommendation does not imply a lack of sufficient evidence to support action or that the Guideline Development Group was uncertain regarding the right recommendation [316].
- A conditional recommendation implies:
 - Most informed people would choose the recommended course of action, but an appreciable number of people may not.

- Clinicians and other healthcare providers need to devote more time to the process of shared decision-making by which they ensure that the informed choice reflects individual values and preferences.
- Conditional recommendations imply variability and that shared decision-making is necessary when implementing a conditional recommendation.
- Conditional Recommendation For: A conditional recommendation is given when it is considered that the benefits of the intervention are greater than the disadvantages, or the available evidence cannot rule out a significant benefit of the intervention while assessing that the adverse effects are few or absent. This recommendation is also used when individual preferences are likely to vary.
- Conditional Recommendation Against: A conditional recommendation is given against the intervention when it is judged that the disadvantages of the intervention are greater than the benefits, but where this is not substantiated by strong evidence. This recommendation is also used where there is strong evidence of both beneficial and harmful effects, but where the balance between these harmful effects is difficult to determine. Likewise, this recommendation is also used when individual preferences are likely to vary.

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Antipsychotics

What recommendations and principles should be followed if an antipsychotic is being considered?

Conditional Recommendation 1

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the use of first-generation antipsychotics as the risk of harms outweigh the potential benefits.

Conditional Recommendation 2

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the routine use of second-generation antipsychotics as the risk of harms outweigh the potential benefits.

Conditional Recommendation 3

- For people living with dementia who have distressing psychotic symptoms and/or aggression/agitation that represents a direct threat to themselves or others, short-term use of risperidone may be considered. The prescriber should conduct an individual harm-benefit analysis. The specific target symptoms should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes as applicable. Antipsychotics do not benefit symptoms such as calling out, wandering or disinhibition.

Good Practice Statement 15

- The individual harm-benefit analysis should be conducted by the prescriber prior to initiating an antipsychotic. Analysis should include consideration of the person living with dementia's risk of cardiovascular events, stroke, falls and drowsiness. Current medications should be reviewed to assess possible drug-drug and drug-disease interactions.

Good Practice Statement 16

- Where possible, antipsychotics should be avoided in people living with dementia with Lewy bodies and changed behaviours due to the risk of severe untoward reactions, particularly extrapyramidal side effects. An acetylcholinesterase inhibitor may be considered as an alternative to antipsychotic treatment in people living with dementia with Lewy bodies and changed behaviours. If an antipsychotic is to be used, select a second-generation antipsychotic with lower propensity to cause extrapyramidal side effects such as quetiapine. A low dose should be used, with close monitoring for adverse events.

Good Practice Statement 17

- The decision to prescribe, dispense and administer an antipsychotic to a person living with dementia for the first time should be discussed with at least one other healthcare professional (for example, geriatrician, psychiatrist, general practitioner, nurse practitioner, registered nurse, allied health professional or pharmacist) involved in the direct care of the person living with dementia. The prescriber, supply pharmacist and nurse should document this discussion in the medical record, dispensing history and nursing progress notes respectively.

What principles should be followed if an antipsychotic is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 18

- If a decision is made to initiate an antipsychotic for changed behaviours, the initial dose should be low and only be titrated upwards if necessary. Treatment effectiveness and dose should be reviewed every one to two weeks. The date of next review should be planned and discussed with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, nurse and aged care staff. The date for next review should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable.

Good Practice Statement 19

- Total initial antipsychotic treatment duration for changed behaviours should not exceed 12 weeks. The planned treatment end date should be recorded in the medical record, behaviour support plan, pharmacy dispensing history and nursing progress notes. Exceptions for continuation beyond 12 weeks include a period of dose tapering as part of planned treatment reduction or discontinuation. Continuation beyond 12 weeks should not occur without either:
 - review by a psychiatrist or geriatrician;
 - a formal documented discussion between the prescriber and a psychiatrist or geriatrician in which both practitioners agree; or
 - a documented clinical review involving the prescriber and at least one other medical practitioner in which both practitioners agree.

Good Practice Statement 20

- All residents of aged care facilities who use antipsychotics for changed behaviours should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in monitoring for adverse events such as falls, drowsiness, anticholinergic effects (e.g. urinary retention, constipation, dry mouth, worsened cognitive function),

cardiometabolic effects, extrapyramidal side effects, sedation, orthostatic hypotension and for high risk residents monitor for QT-interval prolongation. The protocol should outline when the monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of antipsychotic adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, supply and other pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Antipsychotics

What recommendations and principles should be followed if an antipsychotic is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 4

- For people living with dementia using antipsychotics for changed behaviours, review the harms and benefits of continuation in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker and discuss the option of discontinuation.

Good Practice Statement 21

- Treatment discontinuation should be attempted no later than 12 weeks after treatment initiation if there is no documented sustained improvement in psychotic symptoms or aggression/agitation, or if these symptoms appear stable. Other triggers for discontinuation include adverse events or an inappropriate indication.

Good Practice Statement 22

- For people living with psychiatric comorbidities (e.g. schizophrenia, bipolar disorder) who develop dementia, antipsychotic maintenance treatment may be continued according to the person's treatment plan that has been developed in consultation with a psychiatrist. Regular review of the harms and benefits should be undertaken by, or in consultation with, a psychiatrist.

Good Practice Statement 23

- Antipsychotic discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. The Guideline Development Group recommends commencing tapering by reducing the dose by 25 to 50% every one to two weeks until the lowest practical dose is reached, then after one to two weeks, stop the antipsychotic. Antipsychotic tapering should occur more slowly for people who experienced severe distressing psychosis and aggression/agitation, who are using higher doses, or who may have been prescribed antipsychotics for period greater than 12 weeks. Regular monitoring should occur for discontinuation symptoms or reoccurrence of symptoms.

Good Practice Statement 24

- Any recurrence of distressing psychotic symptoms or aggression/agitation following antipsychotic discontinuation should be quantified and qualified, documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes. If treatment of these recurrent symptoms is not possible with adequate non-pharmacological strategies, restarting of the antipsychotic or trialling a different medication may be considered. If there is not a significant reduction in symptoms advice should be sought from a psychiatrist, geriatrician, outreach team or behavioural management advisory service.

Benzodiazepines

What recommendations and principles should be followed if a benzodiazepine is being considered?

Conditional Recommendation 5

- For people living with dementia and sleep disturbances, the Guideline Development Group recommends against routine use of benzodiazepines. Special considerations may apply to benzodiazepine use for conditions including but not limited to significant alcohol withdrawal, acute seizures or end-of-life care in the last days of life.

Good Practice Statement 25

- Prior to prescribing a benzodiazepine, an individual harm-benefit analysis should be performed and include consideration of sedative load, risk of central nervous system depression, respiratory conditions, depression, excess sedation and falling.

What principles should be followed if a benzodiazepine is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 26

- Benzodiazepine prescribing for sleep disturbance should only occur after possible underlying causes of sleep disturbance have been investigated and an adequate trial of non-pharmacological strategies alone has been unsuccessful. Treatment duration should not exceed two weeks. The prescriber, supply pharmacist and nurse should document the treatment end date in the medical record, dispensing history and nursing progress notes, respectively.

Good Practice Statement 27

- If a decision is made to prescribe a benzodiazepine for sleep disturbance, a benzodiazepine with a short half-life and no active metabolites (e.g. oxazepam) is preferred.

Good Practice Statement 28

- All residents of aged care facilities who use a benzodiazepine for sleep disturbance should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in monitoring for adverse events such as excess sedation, daytime drowsiness, central nervous system depression, respiratory depression, cognition, falls, drug interactions and dependence, and when this monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of benzodiazepine adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, supply and other pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Benzodiazepines

What recommendation and principles should be followed if a benzodiazepine is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 6

- For people living with dementia who have used a benzodiazepine on a long-term basis for sleep disturbance, the Guideline Development Group recommends a review of the

harms and benefits of continuation, in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, and to discuss the option of discontinuation. For those recently initiated on a benzodiazepine for sleep disturbance, discontinuation should be considered after a maximum of two weeks.

Good Practice Statement 29

- Benzodiazepine discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) that is individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. People should be reassured that most discontinuation symptoms are mild and last for a few days up to a month. For people using benzodiazepines at night for sleep disturbance, tapering could commence by reducing the dose by 25 to 50% every one to two weeks until the lowest practical dose is reached, then after one to two weeks, stop the benzodiazepine. In long-term benzodiazepine users or people with other risk factors for reoccurrence of symptoms, the Guideline Development Group recommends a longer tapering schedule may be needed to avoid discontinuation symptoms and prevent reoccurrence of symptoms. Tapering should be performed slowly and individualised to the person living with dementia with regular monitoring (every one to two weeks) and dose adjustments made if required to help reduce discontinuation symptoms.

Good Practice Statement 30

- Recurrence of sleep disturbance following benzodiazepine discontinuation should be identified, quantified, and documented in the resident's notes. If treatment of these recurrent symptoms is not possible with adequate non-pharmacological strategies, discuss with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker about the possibility of restarting or maintaining the current dose for one to two weeks, then continue to taper.

Antidepressants

What recommendations and principles should be followed if an antidepressant is being considered?

Conditional Recommendation 7

- For people living with dementia and agitation, the Guideline Development Group recommends against routine use of antidepressants for the treatment of agitation, on the basis of evidence of adverse events and limited effectiveness. If a person living with dementia is experiencing agitation and has not responded to adequate non-pharmacological strategies and a medication is considered, a trial of selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) may be safer than antipsychotics depending on the individual's harm-benefit profile. Citalopram has the strongest evidence for agitation in people living with dementia.

Conditional Recommendation 8

- For people living with dementia who develop clinically significant depressive symptoms, the Guideline Development Group recommends assessment by a psychiatrist, geriatrician and/or older person's mental health team as early as possible.

Conditional Recommendation 9

- For people living with dementia who newly develop depressive symptoms or mild-to-moderate major depressive disorder, the Guideline Development Group recommends against routine initiation of antidepressants.

- For people living with dementia who develop moderate major depressive disorder AND who have previously responded to an antidepressant, consider prescribing an antidepressant when an adequate trial of non-pharmacological strategies alone has been unsuccessful.
- For people living with dementia who develop severe major depressive disorder or depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm, consider prescribing an antidepressant alongside non-pharmacological strategies. Assessment by a psychiatrist is recommended for people living with dementia who develop severe major depressive disorder or depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm.

Conditional Recommendation 10

- For people living with dementia, the Guideline Development Group recommends against the routine use of antidepressants for sleep disturbance on the basis of lack of available evidence of efficacy and indirect evidence of harm.

What principles should be followed if an antidepressant is being initiated for a person living with dementia?

Good Practice Statement 31

- If an antidepressant is indicated for a person living with dementia and major depressive disorder, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) generally have the most favourable safety profile in older people, however, are also associated with adverse events such as sleep disturbance, falls, bleeding risk and hyponatremia (see GPS 36).

Good Practice Statement 32

- When initiating an antidepressant, the need for adherence, time to onset of action, possible adverse events, and risk of discontinuation symptoms should be explained to the person living with dementia and/or their substitute decision-maker. Good Practice Statement 33
- For people living with dementia, avoid antidepressants with strong anticholinergic properties (e.g. tricyclic antidepressants) where possible due to the risk of adverse events including cognitive impairment.

Good Practice Statement 34

- Concurrent use of multiple antidepressants is not advised for people living with dementia and may increase the risk of harm (see GPS 36).

Good Practice Statement 35

- Within two to four weeks of antidepressant initiation, review effectiveness and adverse events with a view to optimise dose. Full antidepressant effectiveness should be apparent in four to six weeks. Treatment duration should be specific to the person living with dementia. If the person fully responds within four to six weeks, continue at the same dose for 6 months and then review harms and benefits for consideration to discontinue.

Good Practice Statement 36

- All residents of aged care facilities who use an antidepressant should have an adverse event monitoring protocol. The protocol should outline the specific roles and responsibilities of different health and care professionals in monitoring for specific adverse events. The protocol should outline the health or care professional involved in

monitoring for specific adverse events such as falls, central nervous system adverse events (e.g. insomnia, fatigue, agitation), anticholinergic effects, hyponatraemia, bleeding risk, diarrhoea, nausea, serotonin toxicity and drug interactions and for high risk residents monitor for QT-interval prolongation. The protocol should outline when the monitoring will take place. The protocol should include confirmation that prescribers, pharmacists, nurses, allied health and aged care staff have been trained in signs and symptoms of antidepressant adverse events, and what steps are to be taken if a serious adverse event occurs. The protocol should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker, prescribers, pharmacists, nurses and aged care staff as applicable.

Discontinuation of Antidepressants

What recommendations and principles should be followed if an antidepressant is being discontinued for a person living with dementia?

Conditional Recommendation 11

- For people living with dementia using an antidepressant for mild-to-moderate major depressive disorder, the Guideline Development Group recommends a regular review of the harms and benefits of continuation, in consultation with the person living with dementia and/or their substitute decision-maker, and to discuss the option of discontinuation.
- For people living with dementia with a first-time episode of severe major depressive disorder who respond to treatment, the antidepressant should be continued for six months after symptoms have resolved then a trial of discontinuation should be considered.
- For people living with dementia who develop severe major depressive disorder, who have had a history of one or more episode/s of severe major depressive disorder or a depressive disorder with suicidal ideation and/or risk of self-harm, consider continuing treatment and reviewing regularly for harms. This review should be undertaken by, or in consultation with, a psychiatrist, geriatrician and/or older person's mental health team.

Conditional Recommendation 12

- For people living with dementia using an antidepressant for agitation, without evidence of concomitant major depressive disorder or another appropriate indication, the Guideline Development Group recommends that discontinuation be considered.

Good Practice Statement 37

- Antidepressant discontinuation should be undertaken slowly using a tapering plan (see GPS 12) that is individualised to the person living with dementia to reduce the risk of discontinuation symptoms. Commence tapering by reducing the dose by 25% every week to month with regular monitoring (every one to two weeks) and dose adjustment if required to help reduce discontinuation symptoms. Longer tapering schedules may be needed for long-term antidepressant users. When discontinuing an antidepressant, clinicians should perform appropriate assessment to recognise and discriminate between reoccurrence of symptoms and discontinuation symptoms (e.g. insomnia, irritability, sweating). Discontinuation symptoms can last up to six to eight weeks in long-term antidepressant users.

PRN Use

What recommendation and principles should be followed for PRN prescribing, dispensing and administration of antipsychotics or benzodiazepines?

Conditional Recommendation 13

- For people living with dementia and changed behaviours, the Guideline Development Group recommends against the routine prescribing of PRN antipsychotics or benzodiazepines. PRN antipsychotic or benzodiazepine use may be acceptable as part of a stepdown or staged discontinuation protocol. A PRN antipsychotic or benzodiazepine should only be prescribed for a specific target symptom and this should be documented in the medication chart, medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable. PRN benzodiazepine use could be considered for conditions such as significant alcohol withdrawal, acute seizures or end-of-life care in the last days of life.

Good Practice Statement 38

- PRN antipsychotic and benzodiazepine use is not necessarily safer than regular use. PRN prescribing, dispensing and administration requires trained staff with the clinical judgement to comprehensively assess unmet needs and monitor for adverse events. Concurrent administration of different PRN medications for the same target symptom should generally be avoided.

Good Practice Statement 39

- If a PRN antipsychotic or benzodiazepine is prescribed for a resident of an aged care facility, there should be an audit of the number of times the PRN medication is administered to the resident over the first month. Results of the audit should be documented in the medical record, behaviour support plan and nursing progress notes where applicable. Frequent PRN administration might indicate the need for a comprehensive assessment of unmet needs, changes to non-pharmacological strategies or alternative treatment options.

Good Practice Statement 40

- Prescribers should be trained to understand the needs and requirements for clinical supervision of PRN administration. Nurses and aged care staff who care for residents prescribed PRN antipsychotics or benzodiazepines should be trained to recognise antipsychotic or benzodiazepine adverse events.

Good Practice Statement 41

- Those who prescribe or administer PRN antipsychotics or benzodiazepines should act in accordance with the laws for informed consent in their jurisdiction and understand the conditions under which the medication can be used. Consent should be obtained from the person living with dementia and/or their substitute decision maker before prescribing PRN antipsychotics or benzodiazepines. If it would be unsafe to delay prescription then consent should be obtained as soon as possible afterwards.

Good Practice Statement 42

- Clear records of PRN administration for each person should be available to those involved in prescribing, dispensing and administering medications. The efficacy and outcome of each PRN administration should be documented in the nursing progress notes.

Interventions to Improve Medication Use and Appropriateness in Residential Aged Care

What recommendations and principles should be followed to improve medication use and appropriateness?

Conditional Recommendation 14

- For people living with dementia, the Guideline Development Group recommends that medication regimens should be reviewed regularly. The medication review should be discussed with the person living with dementia and/or their substitute decision maker and medication-related goals of care documented. Multidisciplinary involvement in the review is encouraged, including the resident's usual prescriber.

Conditional Recommendation 15

- Those involved in prescribing, dispensing and administering psychotropic medications should undertake education about safe and effective use of psychotropic medications. Professional education programs that are structured and interactive are preferred over those that are passive and didactic. Professional education programs should be targeted to health and care professionals with different levels of health and medication literacy. Providing education as one component of multicomponent intervention strategies is preferred over providing education alone.

Good Practice Statement 43

- For people living with dementia, comprehensive medication management reviews (e.g. residential medication management reviews [RMMRs]) should occur within three months of admission to a residential aged care facility (or earlier if appropriate for the resident's needs). Comprehensive medication management reviews should be multidisciplinary. The person living with dementia and/or their substitute decision-maker should be involved in deciding which medication review recommendations are implemented. Follow up should occur within three months after the comprehensive medication management review is completed (and earlier if appropriate for the resident's needs). Repeat comprehensive medication management reviews may be required if medication-related problems have not been resolved, if resident's goals of care have changed, or if there are significant changes to a resident's medications or medical conditions.

Good Practice Statement 44

- Comprehensive medication management review reports should be available to people living with dementia and/or their substitute decision-maker. The report should be uploaded to the aged care provider organisation's electronic medical record system and to the resident's MyHealth record if applicable.

What principles should be followed to improve medication use and appropriateness?

Good Practice Statement 45

- Medication Advisory Committees (MACs) should monitor the provision of comprehensive medication management reviews for individuals in residential aged care facilities. MACs should oversee the development, implementation and evaluation of local strategies to support comprehensive medication management reviews. These reviews should be prioritised for residents at higher risk of medication-related harm, including residents using antipsychotics, benzodiazepines or antidepressants.

Good Practice Statement 46

- MACs should maintain and review a register of professional education programs about psychotropic medications that have been undertaken by health and care professionals employed by the aged care provider organisation. If participation in education activities is sub-optimal, MACs should oversee the provision and evaluation of education activities for health and care professionals employed by the aged care provider organisation.

Good Practice Statement 47

- Professional education programs for health and care professionals should promote person-centred care and best practice in obtaining and documenting informed consent.

Good Practice Statement 48

- MACs should use quarterly medication quality indicator data to develop, implement and evaluate local quality improvement programs. This should involve using medication quality indicator data for audit and feedback.

Good Practice Statement 49

- Prescribers and aged care providers should implement procedures to ensure accurate documentation of prescribing and administration of psychotropic medications on electronic medication charts. When consent is obtained, medication information should be transferred onto My Health Record. My Health Record should be updated so that current medication information is available to those involved in prescribing, dispensing, administering and monitoring medications, including at transitions of care.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2025) am 01.07.2025

#	Suchschritt
1	[mh "alzheimer disease"]
2	(alzheimer* OR dement*):ti,kw
3	[mh "Cognitive Dysfunction"]
4	(mild NEAR/3 cognitive NEAR/3 impair*):ti,ab,kw OR (mild NEAR/3 neurocognitive NEAR/3 disorder*):ti,ab,kw OR (cognitive NEXT (disorder* OR impair*)):ti,ab,kw OR (neurocognitive NEXT disorder*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present, in Cochrane Reviews
7	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2023 to present, in Cochrane Reviews
8	#6 NOT #7

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 01.07.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	"alzheimer disease"[majr]
2	alzheimer*[ti] OR dement*[ti]
3	"Cognitive Dysfunction"[majr:noexp]
4	mild[ti] AND cognitive[ti] AND impair*[ti]
5	mild[ti] AND neurocognitive[ti] AND disorder*[ti]
6	cognitive disorder*[ti] OR cognitive impair*[ti] OR neurocognitive disorder*[ti]
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews
11	"alzheimer disease/therapy"[majr]
12	(#2) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
13	"Cognitive Dysfunction/therapy"[majr]
14	(#4 OR #5 OR #6) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	(#15) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#10)
21	(#20) AND ("2023/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 02.07.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Langfassung, Version 5.1 [online]. AWMF-Registernummer 038-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013l_S3_Demenzen_2025-04.pdf.
2. **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Demenzen; S3-Leitlinie, Living Guideline, Leitlinienreport, Version 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 038-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-013m_S3_Demenzen_2025-03.pdf.
3. **Lim AW, Schneider L, Loy C.** Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2024(11):Cd001747. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001747.pub4>.
4. **Monash University, National Health and Medical Research Council (NHMRC).** Clinical practice guidelines for the appropriate use of psychotropic medications in people living with dementia and in residential aged care [online]. Parkville (AUS): Monash University; 2023. [Zugriff: 02.07.2025]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/822106cf-d2e9-4d79-bfd1-814133496188/published_guideline_7881-1_8.pdf.
5. **Zhang X, Lian S, Zhang Y, Zhao Q.** Efficacy and safety of donepezil for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg 2022;213:107134.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO