



### Früherkennung einer Alzheimer-Demenz

Welche Vor- und Nachteile bietet eine  
frühdiagnostische Untersuchung für symptomlose  
Personen?

THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL

Projekt: T25-05

Version: 1.0

Stand: 30.06.2026

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Früherkennung einer Alzheimer-Demenz: Welche Vor- und Nachteile bietet eine frühdiagnostische Untersuchung für symptomlose Personen?

## **Projektnummer**

T25-05

## **Beginn der Bearbeitung**

11.02.2026

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

### **Schlagwörter**

Alzheimer-Krankheit, Frühdiagnose, Reihenuntersuchung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

### **Keywords**

Alzheimer Disease, Early Diagnosis, Mass Screening, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

**Autorinnen und Autoren (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomische Bewertung und inhaltliche Gesamtverantwortung)**

- Marc Krause
- Heike Kölsch
- Martina Markes
- Dominik Schierbaum
- Tatjana Hermanns
- Corinna Kiefer
- Katherine Rascher
- Stefan Sauerland

**Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater**

- Horst Christian Vollmar, Abteilung für Allgemeinmedizin (AM RUB), Ruhr-Universität Bochum, Bochum
- Frank Jessen, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Köln, Köln
- Imane Henni Rached

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Versorgungssituation .....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden .....</b>	<b>13</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>14</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>15</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>16</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>18</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette.....	18
4.1.1.1 Population .....	18
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	18
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	18
4.1.1.4 Studientypen .....	18
4.1.1.5 Studiendauer.....	19
4.1.1.6 Publikationssprache .....	19
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	19
4.1.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn.....	20
4.1.2.1 Population .....	20
4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	20
4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	20
4.1.2.4 Studientypen .....	21
4.1.2.5 Studiendauer.....	21
4.1.2.6 Publikationssprache .....	21
4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	21
4.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Testgüte.....	23
4.1.3.1 Prognosestudien .....	23
4.1.3.1.1 Population .....	23

4.1.3.1.2	Relevante Tests .....	23
4.1.3.1.3	Zielgröße und Zielerkrankung (Target Condition) .....	23
4.1.3.1.4	Studientypen .....	24
4.1.3.1.5	Publikationssprache .....	24
4.1.3.1.6	Studiendauer .....	24
4.1.3.2	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	24
4.1.4	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	25
4.1.5	Informationsbeschaffung .....	26
4.1.5.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten... 26	
4.1.5.2	Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien .....	26
4.1.5.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	27
4.1.5.4	Selektion relevanter Studien aus der fokussierten Informationsbeschaffung.....	28
4.1.6	Informationsbewertung und -synthese.....	28
4.1.6.1	Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien) .....	28
4.1.6.2	Darstellung der Einzelstudien (Studien zur Testgüte) .....	29
4.1.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	29
4.1.6.3.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien).....	29
4.1.6.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur Testgüte).....	30
4.1.6.4	Metaanalysen.....	30
4.1.6.4.1	Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien) .....	30
4.1.6.4.2	Metaanalysen (Studien zur Testgüte) .....	31
4.1.6.5	Sensitivitätsanalysen.....	32
4.1.6.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	32
4.1.6.7	Aussagen zur Beleglage.....	33
<b>4.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>34</b>
4.2.1	Interventionskosten.....	34
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	35
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	35
4.2.2.1.1	Studientypen .....	35
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	35
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug .....	35
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	35
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	36

4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	36
4.2.2.2.2	Informationsbewertung .....	36
4.2.2.3	Informationsanalyse und -synthese.....	37
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>38</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....</b>	<b>43</b>
<b>A1.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken.....</b>	<b>43</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	19
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien).....	22
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Studien zur Testgüte) .....	25
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	34
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung.....	35

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Alzheimer's Association
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
APP	Amyloid-Vorläuferprotein
APOE ε4	Apolipoprotein-E-ε4-Allel
AT[N]	Amyloid, Tau, Neurodegeneration
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CE	Conformité Européenne (europäische Konformität)
DALYS	Disability-adjusted Life-years (behinderungsbereinigte Lebensjahre)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IGeL	individuelle Gesundheitsleistung
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCI	Mild cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
MRT	Magnetresonanztomografie
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
PET	Positronenemissionstomografie
PSEN	Presenilin-Proteinen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUEs	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SÜ	systematische Übersicht
UEs	unerwünschte Ereignisse

## 1 Hintergrund

### 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Vorschläge für diese ThemenCheck-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von ThemenCheck-Berichten aus. Die Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung erfolgt durch das IQWiG in Zusammenarbeit mit externen Sachverständigen.

Die ThemenCheck-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der ThemenCheck-Bericht über die Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse mit dem Titel „ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht.

### 1.2 Medizinischer Hintergrund

Demenz bezeichnet eine erworbene, in der Regel chronisch-progrediente Störung mehrerer kognitiver Funktionen mit relevanter Beeinträchtigung der Alltagskompetenz. Voraussetzung für die Diagnose einer Demenz ist, dass die Beeinträchtigung nicht besser durch eine andere akute Erkrankung erklärbar ist [1,2].

Die Demenz ist eine der häufigsten und folgenreichsten Erkrankungen im höheren Lebensalter. Sie zählt zu den wichtigsten Ursachen der Krankheitslast gemessen als behinderungsbereinigte Lebensjahre (Disability-adjusted Life-years, DALYs) bei Personen im Alter von 65 Jahren und älter und belegte im Jahr 2017 unter den ausgewählten Hauptursachen bei Frauen Rang 2 und bei Männern Rang 6 [3]. Im Jahr 2021 lebten nach einer Schätzung der WHO weltweit mehr als 57 Millionen Menschen mit einer Demenz und es wird eine weltweite Zunahme von 10 Millionen Fällen jährlich angenommen [4]. In Deutschland waren 2021 etwa 1,8 Millionen Menschen von einer Demenz betroffen [5]. Neueste Prognosen geben einen möglichen Anstieg auf bis zu 3 Millionen im Jahr 2070 an [3]. Laut der

American Alzheimer's Association ist Alzheimer mit einem Anteil von etwa 60 bis 80 % die häufigste Ursache einer Demenz [6].

Die Prävalenz der Alzheimer-Demenz steigt stark mit dem Lebensalter an [6]. Neben dem Alter gelten u. a. eine genetische Prädisposition sowie vaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus als wichtige Risikofaktoren [7-9]. Für die sporadische Form, welche den Großteil der Alzheimer-Demenzen ausmacht, stellt neben diesen und anderen Risikofaktoren das Apolipoprotein-E- $\epsilon$ 4-Allel (APOE  $\epsilon$ 4) den bedeutendsten genetischen Risikofaktor dar [7]. Trägerinnen und Träger eines  $\epsilon$ 4-Allels haben ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und häufig einen früheren Erkrankungsbeginn; homozygote Träger weisen ein nochmals höheres Risiko auf [7]. Seltene autosomal-dominant vererbte Mutationen in den Presenilin-Proteinen (PSEN1 oder PSEN2) oder dem Amyloid-Vorläuferprotein (APP) führen zu familiären, meist früh beginnenden Verlaufsformen [10].

Die Diagnose wird bei symptomatischen Personen im Rahmen einer klinischen Untersuchung gestellt und sofern möglich ätiologisch zugeordnet [2]. Traditionell erfolgte die Diagnose der Alzheimer-Demenz syndromal im Stadium der Demenz [11]. In den letzten Jahren hat sich das Verständnis jedoch teilweise gewandelt. Während in den USA die Diagnose der Alzheimer-Krankheit teilweise schon im präsymptomatischen Stadium gestellt wird, ist in Deutschland laut Leitlinie umstritten, ob dies bereits im Stadium einer MCI oder erst ab Auftreten einer leichten Demenz erfolgen sollte [12]. Beispielsweise wird Alzheimer im National-Institute-on-Aging-and-Alzheimer's-Association(NIA-AA)-Forschungsrahmen als biologisch definierte Erkrankung anhand von Biomarkern wie Amyloid, Tau, Neurodegeneration (AT[N]) konzeptualisiert [13,14]. Nach diesen Kriterien wird der Begriff der Alzheimer-Krankheit über das gesamte Kontinuum von einer präklinischen Phase über das Stadium der leichten kognitiven Störung (MCI) bis hin zur manifesten Demenz verwendet [13,14].

Neuropathologische Veränderungen lassen sich mittels spezifischer Biomarker bereits im Stadium einer MCI nachweisen [15]. Zu den wichtigsten Biomarkern gehören CSF A $\beta$ 42, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40-Ratio, p-Tau181, p-Tau217/p-Tau231-Ratio sowie das Gesamt-Tau. Mittels Positronenemissionstomografie (PET) können durch den Einsatz spezifischer Radiotracer Amyloid- und Tau-Ablagerungen im Gehirn in vivo dargestellt werden. Der biomarkerbasierte Nachweis einer Alzheimer-Pathologie ist prognostisch relevant, da er mit einem erhöhten Risiko für eine klinische Progression assoziiert ist [15]. Die durchschnittliche Gesamtdauer der Erkrankung unter Einbezug präklinischer und prodromaler Phasen wird auf 12 bis 24 Jahre geschätzt. Dabei fallen 2 bis 15 Jahre in die präklinische Phase, 3 bis 7 Jahre in die prodromale Phase, 2 bis 6 Jahre in das milde Stadium und 1 bis 7 Jahre in das moderate bzw. schwere Stadium [16].

Therapeutisch standen lange ausschließlich antidementive Behandlungsoptionen ohne Wirkung auf die Amyloid- bzw. Tau-Pathologie zur Verfügung. Diese waren ausschließlich bei

Patientinnen und Patienten mit einer Demenzdiagnose zugelassen, nicht jedoch bei MCI. Mittlerweile wurden 2 monoklonale Antikörper Lecanemab und Donanemab für die medikamentöse Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer MCI oder leichten Alzheimer-Demenz zugelassen [17,18]. Dadurch erfährt die Diagnostik der frühen Krankheitsphasen aktuell eine besonders starke Aufmerksamkeit.

Während kognitive Tests, Biomarker und bildgebende Verfahren im diagnostischen Kontext der Demenzerkrankungen insbesondere der Alzheimer-Demenz etabliert sind, ist unklar, ob ihr Einsatz im Rahmen eines bevölkerungsbezogenen Screenings bei asymptomatischen Personen durch eine frühe Diagnose und Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte führt [12,19]. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Demenzen wird ein anlassloses Screening mittels kognitiver Kurztests bei beschwerdefreien Personen nicht empfohlen [12].

### **1.3 Versorgungssituation**

Die Versorgung von Menschen mit Demenz ist häufig komplex, stadienabhängig und erfolgt durch verschiedene Berufsgruppen. Neben pharmakologische und nicht pharmakologische Behandlungen umfasst sie die Beratung von Angehörigen zu Umgang, Pflege, sozialrechtlichen Fragen und Betreuungsmöglichkeiten.

#### **Therapie**

Für manifeste Demenzen, insbesondere die Alzheimer-Demenz, stehen seit längerem verschiedene symptomatische Therapien zur Verfügung. Bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz sind Acetylcholinesterasehemmer (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) zugelassen [20-22]. Bei moderater bis schwerer Ausprägung ist laut Zulassung eine Behandlung mit Memantin möglich [23].

Demgegenüber existierte für das Stadium der MCI lange Zeit keine zugelassene medikamentöse Therapie. Antidementiva werden bei MCI mangels gesicherter Wirksamkeit nicht empfohlen; der Schwerpunkt liegt hier auf Beratung, Risikofaktorkontrolle (insbesondere vaskulärer Risikofaktoren) sowie Lebensstilinterventionen wie körperlicher Aktivität und kognitivem Training [12].

Mit der Zulassung der monoklonalen Antikörper Lecanemab und Donanemab stehen seit April bzw. September 2025 medikamentöse Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit MCI zur Verfügung [17,18]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) kam im Rahmen der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Lecanemab und Donanemab zu dem Ergebnis, dass die vom Hersteller vorgelegten Studiendaten keinen Zusatznutzen im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard unter anderem bei Personen mit MCI und Alzheimerpathologie belegen [24,25].

## **Diagnostik und Screening**

In Deutschland gibt es derzeit kein bevölkerungsweites Demenz-Screening. Die bisher etablierten diagnostischen Verfahren setzen erst bei einem Verdacht auf kognitive Einschränkungen an. So werden kognitive Kurztests zur Diagnostik einer leichten kognitiven Störung und Bestimmung des Schweregrads einer Demenz in der klinischen Praxis eingesetzt [12]. Dies gilt ebenso für die allgemeine Blutuntersuchung zur Differenzialdiagnose sowie für die Liquor-Untersuchung zur Feststellung einer Alzheimer-Pathologie und die Hirnvolumenmessung mittels struktureller Magnetresonanztomografie (MRT), welche in der S3-Leitlinie zur weiterführenden Diagnostik empfohlen werden [12].

Der Einsatz der in der Diagnostik eingesetzten Verfahren wie Biomarker-Nachweis, MRT und kognitive Tests wird auch im Zusammenhang der Demenz-Früherkennung diskutiert. Für den Nachweis auf Basis blutbasierter Biomarker sind bisher jedoch nur einzelne Verfahren mit CE-Kennzeichen zertifiziert. Für die klinische Praxis werden sie für symptomlose Personen aktuell nicht empfohlen und ihre Kosten werden nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung getragen, allerdings werden diese als sog. individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten [26]. Dies gilt auch für weitere Tests, wie z. B. die Hirnvolumenmessung mittels struktureller MRT und kognitiven Tests [27].

### **1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden**

Die themenvorschlagende Person hat den Eindruck, dass die Diagnose einer Alzheimer-Demenz meist zu spät gestellt wird, um noch rechtzeitig eine Therapie einleiten und den Krankheitsbeginn verzögern zu können. Durch neuere Diagnoseverfahren sei es ihrer Meinung nach jedoch möglich, die Erkrankung schon viele Jahre vor ihrem Ausbruch und dem Auftreten erster Symptome zu erkennen und sie frühzeitig zu therapieren.

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung eines Screenings auf Alzheimer-Demenz im Vergleich zu keinem Screening bei klinisch unauffälligen Erwachsenen ohne Verdacht auf eine leichte kognitive Störung oder Demenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte und
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2023 bis Juli 2024 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Früherkennung einer Alzheimer-Demenz: Welche Vor- und Nachteile bietet eine frühdiagnostische Untersuchung für symptomlose Personen?“ für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des ThemenCheck-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Für die Bearbeitung der Fragestellung zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten sowie den Klima- und Umweltaspekten wurden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Diese Inhalte werden in einem eigenständigen Bericht (T25-04) veröffentlicht. Alle weiteren Inhalte werden durch das IQWiG erstellt.

Zunächst wird das vorliegende Berichtsprotokoll erstellt.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, welche Erwartungen Personen (oder ihre Angehörigen) an ein Screening zur Früherkennung einer Alzheimer-Demenz haben, werden von externen Sachverständigen im Rahmen der ELSI-Bewertung (T25-04) Betroffene eingebunden. Die gewonnenen Erkenntnisse werden für die Nutzenbewertung verwendet.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellt das IQWiG unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen ThemenCheck-Bericht. In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden. Der vorläufige Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellt das IQWiG den ThemenCheck-Bericht.

Der abschließende ThemenCheck-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemein verständliche Version (ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Bericht veröffentlicht.

## 4 Methoden

Dieser ThemenCheck-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 8.0 [28] erstellt.

Der Nutzen eines Screenings zur Früherkennung einer Alzheimer-Demenz wird in einem gestaffelten Vorgehen bewertet. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen, einschließlich einer sich daraus ergebenden Therapie wird idealerweise anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) untersucht (sogenannte Screeningkette). In solchen Studien werden asymptomatische Personen zu einem Screening bzw. keinem Screening zugeteilt. Die Bewertung des Nutzens des Screenings einschließlich der sich ggf. anschließenden diagnostischen Abklärung und einer möglichen Therapie erfolgt in Hinblick auf patientenrelevanter Endpunkte [28].

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der Testgüte**

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität oder Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Dies erfolgt zum einen anhand von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn und zum anderen anhand von Prognosestudien und diagnostische Testgütestudien mit einer verzögerten Verifikation als Referenztest für den Übergang in eine Alzheimer-Demenz.

In den Studien zum Therapiebeginn sollen Patientinnen und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (und Alzheimer-Pathologie) untersucht werden. Ausschlaggebend hierfür sind folgende Gründe: Früher wurde die Alzheimer-Demenz vor allem anhand typischer klinischer Symptome wie Gedächtnis- und kognitiven Einschränkungen diagnostiziert. Heute liegt der Fokus zunehmend auf der zugrunde liegenden Pathologie, da Biomarker Alzheimer-typische Veränderungen bereits vor einer ausgeprägten Symptomatik nachweisen können. An Bedeutung gewinnt diese Diskussion durch neue Therapien mit Wirkung auf die Amyloid- bzw. Tau-Pathologie, welche bereits bei MCI mit nachgewiesener Alzheimer-Pathologie ansetzen. Daher steht in Bezug auf die Therapie insbesondere die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit MCI und Alzheimer-Pathologie im Fokus. Ziel eines Screenings ist es, asymptomatische Personen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Alzheimer-Demenz entwickeln werden. Durch eine engmaschige Kontrolle könnten Patientinnen und Patienten mit einer MCI und Alzheimer-Pathologie frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden.

Eine Evidenzaufbereitung für Prognosestudien und diagnostische Testgütestudien erfolgt nur dann, wenn die Nutzenbewertung einer Vorverlagerung der entsprechenden Therapie einen

Nutzen zeigt und ein solcher Einsatz auch aus ethischer, rechtlicher und sozialer Perspektive sinnvoll erscheint. In diesem Zusammenhang wird auf den ELSI-Bericht T25-04 verwiesen, der diese Fragestellungen bearbeitet und insbesondere ein Screening beziehungsweise eine frühe Diagnostik ohne verfügbare wirksame Therapie kritisch diskutiert.

Für die Nutzenbewertung wird der Nutzen eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn erfasst und die Testgüte der verschiedenen Tests (siehe Abschnitt 1.2) hinsichtlich einer sich zukünftig entwickelnden Alzheimer-Demenz untersucht, da sich nicht jede Alzheimer-Krankheit zu einer Alzheimer-Demenz entwickelt. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn bzw. gegenüber dem beobachtenden Abwarten einen Nutzen zeigt und mindestens 1 relevanter Test gleichzeitig eine hinreichend hohe Testgüte zur Entstehung einer Alzheimer-Demenz ermöglicht.

## **4.1 Nutzenbewertung**

### **4.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

#### **4.1.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Personen ohne offensichtliche Anzeichen oder Diagnose einer kognitiven Einschränkung (MCI, Demenz, etc.) aufgenommen.

#### **4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt ein Screening zur Früherkennung einer Alzheimer-Demenz dar. Es bestehen keine Einschränkungen bezüglich der eingesetzten Tests oder Teststrategien.

Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

#### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (inklusive demenzspezifischer Mortalität)
- Morbidität, wie
  - Diagnose einer Alzheimer-Demenz
  - Einschränkung der Kognition
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (inkl. Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Schäden, die sich aus dem Screeningtest oder aus nachfolgenden diagnostischen Untersuchungen (zum Beispiel aus invasiven Prozeduren wie Lumbalpunktionen) oder infolge der anschließenden therapeutischen Maßnahmen ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Befunden (falsch-positiv und falsch-negativ)
- psychische Belastung von Angehörigen
- Überdiagnosen

#### **4.1.1.4 Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für diese Fragestellung werden daher RCTs als relevantes wissenschaftliches Studiendesign in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 1 Jahr.

#### 4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	Population: Erwachsene Personen ohne Verdacht auf MCI, Demenz oder Alzheimer-Demenz (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
INS2	Prüfintervention: Screening (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Screening (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
INS4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCTs (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
INS6	Studiendauer: mindestens 1 Jahr (siehe auch Abschnitt 4.1.1.5)
INS7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INS8	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [29] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.	
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; MCI: Mild Cognitive Impairment; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

## **4.1.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

### **4.1.2.1 Population**

In den ThemenCheck-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten leichten kognitiven Störung und nachgewiesener Alzheimer-Pathologie aufgenommen. Nicht relevant dagegen sind Studien mit Menschen mit klinisch manifester Alzheimer-Demenz, weil eine solch späte Behandlung auch ohne Früherkennung möglich ist, sodass sich hieraus kein Nutzen einer Früherkennung ergeben kann. Ebenfalls nicht betrachtet werden Studien mit asymptomatischen Menschen mit oder ohne Alzheimerpathologie, welche präventive Interventionen oder Maßnahmen zur Risikoreduktion untersuchen.

### **4.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt eine frühe Behandlung mit in Deutschland zugelassenen pharmakologischen Verfahren (Lecanemab oder Donanemab) oder jeglichen nichtmedikamentösen Verfahren dar.

Als Vergleichsintervention gilt eine spätere Behandlung mit demselben pharmakologischen oder nicht medikamentösen Verfahren bzw. ein beobachtendes Abwarten. Begleittherapien sollten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen angeboten werden.

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

### **4.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (inklusive demenzspezifischer Mortalität)
- Morbidität, wie
  - Diagnose einer Alzheimer-Demenz
  - Kognition
- Nebenwirkungen, wie
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
- psychische Belastung von Angehörigen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### **4.1.2.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden ThemenCheck-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **4.1.2.5 Studiendauer**

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 1 Jahr. Eine Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr wird festgelegt, um eine ausreichende Zeitspanne zur Erfassung klinisch relevanter Veränderungen der kognitiven Funktion sowie potenzieller Effekte der Intervention auf den Krankheitsverlauf zu gewährleisten.

#### **4.1.2.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### **4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Population: erwachsene Personen mit bestätigter Diagnose einer leichten kognitiven Störung und Alzheimer-Pathologie (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
INT2	Prüfintervention: Therapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
INT3a	Vergleichsintervention: keine spezifische Therapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
INT3b	Vergleichsintervention: späterer Beginn der Therapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.2.3 formuliert
INT5	Studientyp: RCT (siehe auch Abschnitt 4.1.2.4)
INT6	Studiendauer: mindestens 1 Jahr (siehe auch Abschnitt 4.1.2.5)
INT7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INT9	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [29], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [30], genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>	

### **4.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur Testgüte**

Studien zur diagnostischen Güte werden nur dann berücksichtigt, wenn sich aus der Bewertung der Evidenz zur Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergibt. Andernfalls erfolgt keine Aufbereitung der Evidenz zur Testgüte.

Zur Bewertung der Testgüte des Screenings zur Früherkennung einer Alzheimer-Demenz werden primär Prognosestudien, darunter prospektive Kohortenstudien, berücksichtigt. Darüber hinaus sind diagnostische Querschnittsstudien relevant, die eine verzögerte Verifikation aufweisen.

#### **4.1.3.1 Prognosestudien**

##### **4.1.3.1.1 Population**

Es werden Personen ohne offensichtliche Anzeichen oder Diagnose einer kognitiven Einschränkung (MCI, Demenz, etc.) aufgenommen.

##### **4.1.3.1.2 Relevante Tests**

Betrachtet werden:

- alzhaimerspezifische Tests wie Blut- oder Urin-basierte Biomarker (Amyloid-/Tau-Nachweis) ggf. auch in Kombination mit anderen Tests
- die unspezifischen Tests der Hirnvolumenmessung mittels strukturellem MRT oder kognitive Tests werden ausschließlich auf Grundlage von SÜs bewertet (siehe dazu auch Abschnitt 4.1.5)

Nicht betrachtet werden:

- diagnostische Tests, die eine Invasivität wie z. B. eine Liquorpunktion oder eine Strahlenbelastung wie z. B. eine PET Untersuchung umfassen (es sei denn es liegt eine positive Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz vor), da sich diese nicht für ein bevölkerungsbezogenes Screening eignen
- Tests, welche nicht spezifisch auf eine Alzheimer-Demenz abzielen (mit Ausnahme Hirnvolumenmessung mittels strukturellem MRT und kognitiver Tests)

##### **4.1.3.1.3 Zielgröße und Zielerkrankung (Target Condition)**

Eingeschlossen werden solche Studien, aus denen prognostische Aussagen (Wahrscheinlichkeit) hinsichtlich einer zukünftigen Diagnose einer Alzheimer-Demenz anhand geeigneter statistischer Maßzahlen (z. B. aus Kaplan-Meier-Schätzungen) ableitbar sind. Es sollten dazu adäquate Maßnahmen zur Berücksichtigung von Störgrößen durchgeführt worden sein. Die Alzheimer-Demenz soll anhand von etablierten diagnostischen Kriterien

(z. B. ICD10, NINCDS-ADRDA-Kriterien, NIA-AA-Kriterien) diagnostiziert werden. Nicht betrachtet werden Prognosestudien, die sich allein auf das zukünftige Auftreten einer MCI mit Alzheimer-Pathologie beziehen.

#### **4.1.3.1.4 Studientypen**

Es werden prospektiv geplante prognostische Kohortenstudien mit nachvollziehbarem Patientenfluss in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Auch geeignet sind prospektiv geplante Prognosestudien, in denen konserviertes Material retrospektiv mit einem Test untersucht wurde.

Zusätzlich können prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien mit verzögerter Verifikation eingeschlossen werden, in denen der Index-Test mit einer erst im Follow-up gestellten Alzheimer-Demenz als Referenzdiagnose verglichen wird, sodass Kennwerte der diagnostischen Güte (z. B. Sensitivität, Spezifität) ableitbar sind.

Für die Hirnvolumenmessung mittels strukturellem MRT sowie für die kognitiven Kurztests erfolgt die Bewertung auf Basis systematischer Übersichten.

#### **4.1.3.1.5 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### **4.1.3.1.6 Studiendauer**

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 3 Jahren. Die Festlegung einer Mindestbeobachtungsdauer von 3 Jahren dient dazu, eine ausreichende Erfassung der Progression zur Demenz zu gewährleisten und damit valide und präzise prognostische Schätzungen zu ermöglichen, da die Krankheitsprogression häufig über einen mehrjährigen Zeitraum erfolgt.

#### **4.1.3.2 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 3 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Studien zur Testgüte)

Einschlusskriterien	
D1	Population: erwachsene Personen ohne Verdacht auf MCI, Demenz, oder Alzheimer-Demenz (siehe auch Abschnitt 4.1.3.1.1)
D2	Relevante Tests: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ blutbasierte Biomarkertests: Tau, Amyloid<sup>a</sup></li> <li>▪ urinbasierte Biomarkertests: Tau, Amyloid<sup>a</sup></li> <li>▪ Hirnvolumenmessung mittels strukturellem MRT und kognitiver Tests</li> </ul> ggf. auch in Kombination untereinander oder mit anderen Tests. (siehe auch 4.1.3.1.2)
D3	Endpunkt: Diagnose einer Alzheimer-Demenz nach etablierten diagnostischen Kriterien (z. B. DSM-IV, ICD10, NINCDS-ADRDA Kriterien) (siehe auch Abschnitt 4.1.3.1.3)
D4	Studientyp: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prognosestudien bzw. prospektiv geplante Kohortenstudien</li> <li>▪ gegebenenfalls diagnostische Studien mit verzögerter Verifikation</li> <li>▪ Systematische Übersichtsarbeiten für Hirnvolumenmessung mittel strukturellem MRT und kognitive Kurztests (siehe auch Abschnitt 4.1.3.1.4)</li> </ul>
D5	Studiendauer: mindestens 3 Jahre (siehe auch Abschnitt 4.1.3.1.6)
D6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7	Vollpublikation verfügbar <sup>b</sup>
<p>a. Voraussetzung für den Einschluss ist eine CE-Zertifizierung oder die Bestimmung der spezifischen Parameter, die in zertifizierten Test verwendet werden</p> <p>b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [31] oder STROBE-Statements [32] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

#### 4.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population), INS2, INT2 und D2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

#### **4.1.5 Informationsbeschaffung**

##### **4.1.5.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgten Recherchen nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die letzte Suche fand am 07.05.2026 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird pro Fragestellung geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en) mit den entsprechenden Items aus A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) [33]. Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien entsprechend Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.1.5.2).

Für Testgütestudien zu kognitiven Kurztests und Hirnvolumenmessung mittels strukturellem MRT erfolgt ausschließlich eine Suche nach systematischen Übersichten (siehe auch Abschnitt 4.1.3).

##### **4.1.5.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien**

Für die fokussierte Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass für eine Fragestellung mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.5.1), wird diese

für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet für diese Fragestellung eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (werden nur bei Fragestellungen zu RCTs berücksichtigt, sofern Ergebnisse vorliegen)
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
  - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen (optional)

#### **4.1.5.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

##### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab 2020 bzw. 2021 eingeschränkt. Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

## **Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien**

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.1.5.2).

Mit der MEDLINE-Suchstrategie den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [34]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE). in der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche werden Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

### **4.1.5.4 Selektion relevanter Studien aus der fokussierten Informationsbeschaffung**

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **4.1.6 Informationsbewertung und -synthese**

#### **4.1.6.1 Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.6.4 bis 4.1.6.6 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, werden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig ist.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten oder Personen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten oder Personen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten oder Personen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **4.1.6.2 Darstellung der Einzelstudien (Studien zur Testgüte)**

Die Darstellung der Einzelstudien zur diagnostischen Güte erfolgt analog zur Darstellung bei vergleichenden Interventionsstudien (siehe Abschnitt 4.1.6.1).

#### **4.1.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

##### **4.1.6.3.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien)**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden für RCTs insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

## **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Im Falle subjektiv erhobener Endpunkte ergibt sich aus einer fehlenden Patientenverblindung bereits ein endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

### **4.1.6.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur Testgüte)**

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien wird primär das PROBAST-Instrument verwendet [35]. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der eingeschlossenen Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte mit verzögerter Verifikation erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [36]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur prognostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

### **4.1.6.4 Metaanalysen**

#### **4.1.6.4.1 Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien)**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [37] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.6.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.6.6). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [38].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter  $\tau$  gemäß Lilienthal et al. [39]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters  $\tau$  [40] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 5 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

#### **4.1.6.4.2 Metaanalysen (Studien zur Testgüte)**

Die Metaanalysen von Prognosestudien werden entsprechend dem Vorgehen bei Metaanalysen von vergleichenden Interventionsstudien erstellt.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [41] aus den diagnostischen Studien mit verzögerter Verifikation werden mittels Forest-Plot zusammenfassend dargestellt. Außerdem werden, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität uni- oder bivariate

Metaanalysen durchgeführt [42]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [43,44].

Falls die bivariaten Metaanalysen präzise Schätzungen liefern, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [45].

Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalyse in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird auf univariate Metaanalysen für Sensitivität und Spezifität zurückgegriffen. Von der Berechnung einer gepoolten Schätzung wird abgesehen, falls sich die 95 %-Konfidenzintervalle der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und sich gleichzeitig die Schätzungen der Studien zu stark unterscheiden.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von 95 %-Prädiktionsregionen, Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen untersucht

#### **4.1.6.5 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.6.7).

#### **4.1.6.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden

Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.6.7).

#### **4.1.6.7 Aussagen zur Beleglage**

Im Fall, dass vergleichende Studien zur Screeningkette vorliegen: Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>	
			deutlich		mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 8.0 [28])						

Im Fall, dass die Bausteine der Screeningkette herangezogen werden: Der Nutzen des Screenings kann auch durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse für eine zukünftige Alzheimer-Demenz und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns bei Patientinnen und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der Testgüte.

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens.

In die abschließende endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

## 4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

### 4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die zusätzlich mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Sofern die Prüf- oder Vergleichsintervention aus mehreren Leistungen besteht, werden alle Komponenten dargestellt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten

regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Sofern notwendig, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Selbstzahlerleistungen und Leistungen die zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) oder eines anderen Kostenträgers erbracht werden können sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

## 4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

### 4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

#### 4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [46], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

#### 4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

#### 4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien INS1 bis INS 3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1): Piggyback-Studien auf Basis von RCTs oder entscheidungsanalytischen Modellierungen
EÖ2	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ3	Vollpublikation verfügbar
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

#### **4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - International HTA Database

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht

##### **4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) selektiert. Eine 2. Person prüft mindestens 20 % der Dokumente. Falls sich hierbei herausstellt, dass mehr als 5 % an potenziell relevanten Dokumenten übersehen wurde, werden auch die übrigen Treffer durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt von 2 Personen anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

##### **4.2.2.2.2 Informationsbewertung**

###### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung wesentlichen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

###### **Einschätzung der Qualität**

Die Einschätzung der Qualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an einschlägigen Checklisten [47].

###### **Einschätzung der Übertragbarkeit**

Die Einschätzung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an einschlägigen Checklisten [48].

#### **4.2.2.3 Informationsanalyse und -synthese**

Es werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Evidenzsynthese erfolgt in Form eines kurzen ökonomischen Kommentars [49]: Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im ThemenCheck-Bericht narrativ und mittels Tabellen vergleichend beschrieben.

## 5 Literatur

1. Hölzel L, Berger M. ICD-11 - psychische Störungen; Innovationen und ihre Bewertung. Berlin: Springer; 2024.
2. American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen; Textrevision; DSM-5-TR. Göttingen: Hogrefe; 2025.
3. Georges D, Rakusa E, Holtz AV et al. Dementia in Germany; epidemiology, trends and challenges. J Health Monit 2023; 8(3): 30-48. <https://doi.org/10.25646/11667>.
4. World Health Organization. Dementia [online]. 2023 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
5. Blotenberg I, Hoffmann W, Thyrian JR. Dementia in Germany; Epidemiology and Prevention Potential. Dtsch Arztebl Int 2023; 120(27-28): 470-476. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0100>.
6. 2025 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2025; 21(4): e70235. <https://doi.org/10.1002/alz.70235>.
7. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease; A meta-analysis; APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. JAMA 1997; 278(16): 1349-1356.
8. Cao F, Yang F, Li J et al. The relationship between diabetes and the dementia risk; a meta-analysis. Diabetol Metab Syndr 2024; 16(1): 101. <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01346-4>.
9. Sáiz-Vazquez O, Puente-Martínez A, Pacheco-Bonrostro J et al. Blood pressure and Alzheimer's disease; A review of meta-analysis. Front Neurol 2023; 13: 1065335. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1065335>.
10. Lanoiselée HM, Nicolas G, Wallon D et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease; A genetic screening study of familial and sporadic cases. PLoS Med 2017; 14(3): e1002270. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002270>.
11. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34(7): 939-944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Demenzen [online]. 2025 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>.

13. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease; Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024; 20(8): 5143-5169. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>.
14. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14(4): 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
15. Huszár Z, Engh MA, Pavlekovics M et al. Risk of conversion to mild cognitive impairment or dementia among subjects with amyloid and tau pathology; a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Res Ther* 2024; 16(1): 81. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01455-2>.
16. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement* 2019; 15(7): 888-898. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001>.
17. Eisai. LEQEMBI 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 22.05.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Lilly. Kisunla 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. [Zugriff: 22.025.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC et al. Screening for Cognitive Impairment in Older Adults; An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force; Evidence Synthesis 189 [online]. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554654/>.
20. Neuraxpharm. Galantamin-neuraxpharm 8 mg/- 16 mg/- 24 mg Hartkapseln, retardiert [online]. 02.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. AAA Pharma. Donepezil AAA 5 mg/10 mg Filmtabletten [online]. 10.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
22. Novartis Pharma. Exelon 1,5 mg/ - 3,0 mg/ - 4,5 mg/ - 6,0 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 04.05.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/003171/exelon-r-hartkapseln>.
23. Merz. Axura 10 mg Filmtabletten, Startpackung, 20 mg Filmtabletten [online]. 06.2025 [Zugriff: 04.05.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Bundesausschuss G. Beschluss  
des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des  
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Donanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) [online]. 2026 [Zugriff: 22.05.2026]. URL:  
[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7776/2026-04-16\\_AM-RL-XII\\_Donanemab\\_D-1254\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7776/2026-04-16_AM-RL-XII_Donanemab_D-1254_BAnz.pdf).

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lecanemab (frühe Alzheimer-Krankheit) [online]. 2026 [Zugriff: 21.05.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7692/2026-02-19\\_AM-RL-XII\\_Lecanemab\\_D-1054.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7692/2026-02-19_AM-RL-XII_Lecanemab_D-1054.pdf).
26. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Demenzen - Living Guideline [online]. 2026 [Zugriff: 12.03.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>.
27. Medizinischer Dienst Bund. MRT zur Früherkennung einer Alzheimer-Demenz [online]. 2019. URL: <https://www.igel-monitor.de/igel-a-z/igel/show/mrt-zur-frueherkennung-einer-alzheimer-demenz.html>.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: [https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden\\_V8.0](https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0).
29. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
30. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
31. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1>.
32. von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
33. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
34. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
35. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Ann Intern Med* 2019; 170(1): 51-58. <https://doi.org/10.7326/M18-1376>.

36. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
37. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
38. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
39. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
40. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
41. Leemis LM, Trivedi KS. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *The American Statistician* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.1080/00031305.1996.10473544>.
42. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
43. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332; author reply 1332-1333. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.
44. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54. <https://doi.org/10.3414/ME09-01-0001>.
45. Hotelling H. The Generalization of Student's Ratio. *The Annals of Mathematical Statistics* 1931; 2(3): 360-378, 19.
46. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
47. Mandrik OL, Severens JLH, Bardach A et al. Critical Appraisal of Systematic Reviews With Costs and Cost-Effectiveness Outcomes; An ISPOR Good Practices Task Force Report. *Value Health* 2021; 24(4): 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.01.002>.

48. Weise A, Buchter RB, Pieper D et al. Assessing transferability in systematic reviews of health economic evaluations; a review of methodological guidance. BMC Med Res Methodol 2022; 22(1): 52. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01536-6>.

49. Aluko P, Graybill E, Craig D et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version); Chapter 20: Economic evidence [online]. 2024 [Zugriff: 14.04.2026]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-20>.

50. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

## Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

### A1.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [50] – High specificity strategy (adaptiert)

#### Systematische Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 04, 2026

#	Searches
1	Dementia/di
2	Alzheimer Disease/di
3	exp Cognition Disorders/di
4	(alzheimer* or dementia* or MCI or cognitive impairment*).ti.
5	or/1-4
6	Mass Screening/
7	((AD or alzheimer* or dementia* or cognitive*) adj3 screen*).ti,ab.
8	or/6-7
9	5 and 8
10	Cochrane database of systematic reviews.jn.
11	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
12	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
13	or/10-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	and/9,14
16	15 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
17	limit 16 to yr="2020 -Current"

#### Systematische Übersichten zu vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 11, 2026

#	Searches
1	Alzheimer disease/
2	Prodromal Symptoms/
3	and/1-2
4	((prodromal* or lower* or mild* or sporadic*) adj1 alzheimer*).ti,ab.
5	or/3-4
6	*Brain/me
7	exp Cognition Disorders/
8	*Alzheimer Disease/pc
9	or/6-8
10	Amyloid beta-Peptides/
11	and/9-10
12	((mild cognitive impairment or nondemented* or non-demented) and (biomarker* or amyloid*)).ti,ab.
13	((AD or alzheimer*) adj3 risk?) and (amyloid* or biomarker*)).ti,ab.
14	((alzheimer* or dementia*) and (immediate or early)).ti.
15	or/11-14
16	or/5,15
17	exp Drug Therapy/
18	exp Therapy/
19	Psychotherapy/
20	(therap* or treatment* or intervention* or rehabilitation or "cognitive training").ti,ab.
21	("drug therapy" or "therapeutic use" or therapy or psychology or rehabilitation).fs.
22	or/17-21
23	cochrane database of systematic reviews.jn.
24	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
25	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
26	or/23-25
27	exp animals/ not humans.sh.
28	26 not 27
29	and/16,22,28
30	29 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
31	30 and 20210101:3000.(dt).

### Systematische Übersichten zu Studien zur Testgüte

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 06, 2026

#	Searches
1	Alzheimer Disease/
2	alzheimer*.ti,ab.
3	1 or 2
4	(screen* or diagnos* or detect* or predict*).mp.
5	tau Proteins/
6	Amyloid beta-Peptides/
7	Biomarkers/
8	(amyloid* or tau* or biomarker*).ti,ab.
9	5 or 6 or 7 or 8
10	(urin* or blood* or volumetric* or plasma* or serum*).mp.
11	9 and 10
12	((MRI* or imaging*) and (hippocampal or amygdala or temporal lobe) and (volume* or atroph*)).ti,ab.
13	(mental adj3 examination).ti,ab.
14	(cognitive adj6 (test* or screening* or assessment*)).ti,ab.
15	((drawing or clock or memory) adj test*).ti,ab.
16	or/11-15
17	3 and 4 and 16
18	Cochrane database of systematic reviews.jn.
19	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
20	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
21	or/18-20
22	21 not (exp animals/ not humans.sh.)
23	and/17,22
24	23 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
25	limit 24 to yr="2021 -Current"

## 2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
#1	(alzheimer* OR dementia* OR MCI OR "cognitive impairment*")
#2	(alzheimer* OR dementia* OR MCI OR "cognitive impairment*") from 2020 to 2026