

# Wirksamkeit und Sicherheit von Antikörpertherapien bei Alzheimer-Demenz im Frühstadium

## Kurzbericht

Im Auftrag des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz



Autoren:

Clemens Haushofer

Richard Pentz

Projektassistenz:

Katharina Kroisz

Die Inhalte dieser Publikation geben den Standpunkt der Autoren und nicht unbedingt jenen des Auftraggebers wieder.

Zitiervorschlag: Haushofer, Clemens; Pentz, Richard (2024): Wirksamkeit und Sicherheit von Anti-körpertherapien bei Alzheimer-Demenz im Frühstadium. Kurzbericht. Gesundheit Österreich, Wien

Zl. P4/31/5114

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

Dieser Bericht trägt zur Umsetzung der Agenda 2030 bei, insbesondere zum Nachhaltigkeitsziel (SDG) 3 „Gesundheit und Wohlergehen“.

Wien, im März 2025

# Inhalt

Abbildungen .....	IV
Tabellen.....	IV
Abkürzungen.....	V
1 Hintergrund.....	1
2 Forschungsfrage.....	2
2.1 Operationalisierte Forschungsfrage (PICO-Schema) .....	2
3 Methodik.....	3
4 Ergebnisse.....	4
4.1 Studienpool .....	4
4.1.1 Systematische Reviews .....	4
4.1.2 Updatesuche nach Primärstudien.....	6
4.2 Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit .....	7
5 Diskussion .....	10
Literatur.....	11
Anhang 1: Suchstrategie – systematische Reviews.....	14
Anhang 2: Qualitätsbewertung der identifizierten SRs.....	17
Anhang 3: Suchstrategie – RCTs .....	18
Anhang 4: Literaturverzeichnis eingeschlossener systematischer Reviews .....	19
Anhang 5: Literaturverzeichnis eingeschlossener systematischer Reviews zu Donanemab .....	22

# Abbildungen

Abbildung 1: Literatursauswahl – systematische Reviews .....	4
Abbildung 2: Literatursauswahl – RCTs .....	6

# Tabellen

Tabelle 1: Antikörpertherapien bei Alzheimer-Demenz im Frühstadium – operationalisierte Forschungsfrage .....	2
Tabelle 2: In den SRs eingeschlossene Antikörpertherapien .....	5
Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Primärstudien .....	7
Tabelle 4: Ergebnisse zu Wirksamkeit und MCID .....	8
Tabelle 5: Ergebnisse zur ARIA-E und ARIA-H .....	9
Tabelle 6: Suchstrategie MEDLINE (SRs) .....	14
Tabelle 7: Suchstrategie Web of Science (SRs) .....	14
Tabelle 8: Suchstrategie Scopus (SRs) .....	15
Tabelle 9: Suchstrategie Cochrane Library (SRs) .....	15
Tabelle 10: Suchstrategie HTA Database (SRs) .....	16
Tabelle 11: Qualitätsbewertung der identifizierten SRs .....	17
Tabelle 12: Suchstrategie MEDLINE (RCTs) .....	18
Tabelle 13: Suchstrategie Cochrane Library (RCTs) .....	18

# Abkürzungen

ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AMSTAR 2	A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews
ARIA-E	Amyloid-related Imaging Abnormality – Edema
ARIA-H	Amyloid-related Imaging Abnormality – Hemorrhage
BMSGPK	Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes scale
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
GÖG	Gesundheit Österreich GmbH
HTA	Health Technology Assessment
MCI	Mild Cognitive Impairment (Vorstufe einer Demenzerkrankung)
MCID	Minimal Clinically Important Difference (kleinster Unterschied auf einer Messskala, ab dem von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden kann)
MMSE	Mini Mental State Examination
NNH	Number Needed to Harm (Anzahl Personen, die behandelt werden müssen, bis bei einer Person ein behandlungsassoziierter Schaden eintritt)
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
RCT	randomisierte kontrollierte Studien
RR	Risk Ratio
SR	systematischer Review



# 1 Hintergrund

Die WHO schätzt, dass weltweit etwa 50 Millionen Menschen an Demenz leiden. In Österreich reichen die Schätzungen von 115.000 bis 130.000 Betroffenen (gesundheit.gv.at 2021c). Etwa zwei Drittel der Fälle sind auf Alzheimer-Demenz zurückzuführen. Betroffene Personen leiden unter Vergesslichkeit, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit, wobei die Symptome mild beginnen und es langsam zu Verschlechterungen kommt. Für Betroffene wird es immer schwieriger, den Alltag zu bewältigen, aber auch An- und Zugehörige von Betroffenen leiden unter den Auswirkungen der Krankheit (gesundheit.gv.at 2021a).

Die Versorgung und Betreuung von Menschen mit Alzheimer-Demenz und den damit verbundenen Folgeerkrankungen stellen den Gesundheits- und Langzeitpflegesektor vor komplexe Aufgaben und erfordern besondere Aufmerksamkeit und Ressourcen. Schätzungsweise 3,9 Prozent der laufenden Gesundheitsausgaben in Österreich (ohne Langzeitpflege) sind auf Demenzerkrankungen zurückzuführen, der Großteil vermutlich auf Personen mit Alzheimer-Demenz (Czypionka et al. 2021).

Entsprechend groß ist das Bestreben in der Forschung, wirksame Therapien zu finden, die das Auftreten von Alzheimer-Demenz verringern oder zumindest das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen.

Die Ursachen für die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung sind wahrscheinlich multifaktoriell und derzeit noch nicht mit Sicherheit geklärt. Die Forschung geht derzeit davon aus, dass zwei Arten von krankhaften Eiweißablagerungen – Amyloid-beta und Tau-Proteine – im Gehirn für die Erkrankung verantwortlich sind (gesundheit.gv.at 2021a).

Mehr als zehn Antikörpertherapien, die sich gegen diese Eiweißablagerungen richten, wurden bisher in klinischen Studien untersucht. In den USA wurden drei, in der EU eine davon zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Alzheimer-Demenz zugelassen (Esquer et al. (2023); siehe auch Tabelle 2).

## 2 Forschungsfrage

Das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) stellte im Rahmen des Projekts Informationsservice (Evidenz) Anfang 2024 eine Anfrage an die Gesundheit Österreich GmbH (GÖG) hinsichtlich der Evidenz zum Einsatz von Antikörpertherapien bei Alzheimer-Demenz.

### 2.1 Operationalisierte Forschungsfrage (PICO-Schema)

Die folgenden Einschlusskriterien wurden bei der Literatursuche angewandt:

Tabelle 1: Antikörpertherapien bei Alzheimer-Demenz im Frühstadium – operationalisierte Forschungsfrage

<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Bei den Betroffenen muss eine Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium diagnostiziert und anhand von validierten Messinstrumenten bewertet worden sein.</li></ul>
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Die Intervention stellen Antikörpertherapien mit monoklonalen Antikörpern dar, die sich entweder gegen Amyloid-beta oder Tau-Proteine richten. Für die jeweilige Intervention müssen Ergebnisse mindestens einer abgeschlossenen Phase-3-Studie vorliegen und es darf keine negative Entscheidung im EMA-Zulassungsprozess vorliegen.</li></ul>
<b>Vergleichsintervention</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Die Vergleichsintervention sind Placebogruppen.</li></ul>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Die relevanten Endpunkte stellen die Effektivität und Sicherheit der Interventionen dar, wobei für die Wirksamkeit Ergebnisse der validierten Alzheimer-Bewertungsskalen herangezogen werden, für die Sicherheit das Vorliegen von unerwünschten Ereignissen.</li></ul>
<b>Studiendesigns</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Die eingeschlossenen Studientypen sind systematische Reviews (SRs) und randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) der Phase 3.</li></ul>
<b>Zeitraum</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Eingeschlossen werden systematische Übersichtsarbeiten, die in den Jahren 2019 bis 2024 publiziert wurden, sowie RCTs, die nach den letzten in den identifizierten SRs angegebenen Suchzeitpunkten publiziert wurden.</li></ul>
<b>Sprachen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Die Publikation muss entweder in deutscher oder englischer Sprache vorliegen.</li></ul>
<b>Einschlusskriterium (Ergebnisaufbereitung)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Es werden nur SRs und RCTs in die Ergebnisaufbereitung eingeschlossen, wenn für die untersuchte Antikörpertherapie noch keine negative Entscheidung im EMA-Zulassungsprozess vorliegt.</li></ul>

Quelle: GÖG

### 3 Methodik

Eine systematische Literatursuche nach systematischen Reviews wurde am 18. Juni 2024 in den Datenbanken MEDLINE, Web of Science, Scopus, Cochrane Library und HTA Database durchgeführt. Die Suchstrategie ist in Anhang 1: Suchstrategie – systematische Reviews dargestellt.

Zur Auswahl potenziell relevanter SRs wurde die gefundene Literatur in einem ersten Schritt von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Abstract-Ebene gescreent. Konflikte wurden konsensual durch die Reviewer aufgelöst. In einem zweiten Schritt wurden die im ersten Schritt eingeschlossenen SRs auf Volltext-Ebene gescreent, wobei Konflikte wiederum konsensual aufgelöst wurden. Eingeschlossen wurden Publikationen, die den in Kapitel 2.1 angeführten Kriterien entsprachen.

Ein Reviewer erstellte eine Übersicht über die Charakteristika der eingeschlossenen SRs mit folgenden Parametern: Publikationsdatum, letztes Suchdatum, durchsuchte Datenbanken, untersuchte Antikörpertherapien, untersuchte Endpunkte und eingeschlossene Studien. Zu den in den eingeschlossenen SRs untersuchten Antikörpertherapien wurden weiterführende Recherchen bezüglich des Entwicklungs- bzw. Zulassungsstatus der inkludierten Therapien durchgeführt.

Jene SRs, die Antikörpertherapien untersuchten, deren Entwicklungs- bzw. Zulassungsstatus der PICO-Fragestellung entsprach, wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander anhand der AMSTAR-2-Checkliste<sup>1</sup> (Shea et al. 2017) qualitätsbewertet. Konflikte wurden konsensual durch die Reviewer aufgelöst. Die Kernergebnisse dieser SRs wurden narrativ aufbereitet.

Anschließend wurde am 5. August 2024 eine systematische Literatursuche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Library durchgeführt. Gesucht wurden nur Studien zu Antikörpertherapien, deren Entwicklungs- bzw. Zulassungsstatus der PICO-Fragestellung entsprach und die nach dem letzten Suchzeitpunkt publiziert wurden, der in den eingeschlossenen SRs genannt wurde. Die genaue Suchstrategie kann Anhang 3: Suchstrategie – RCTs entnommen werden.

---

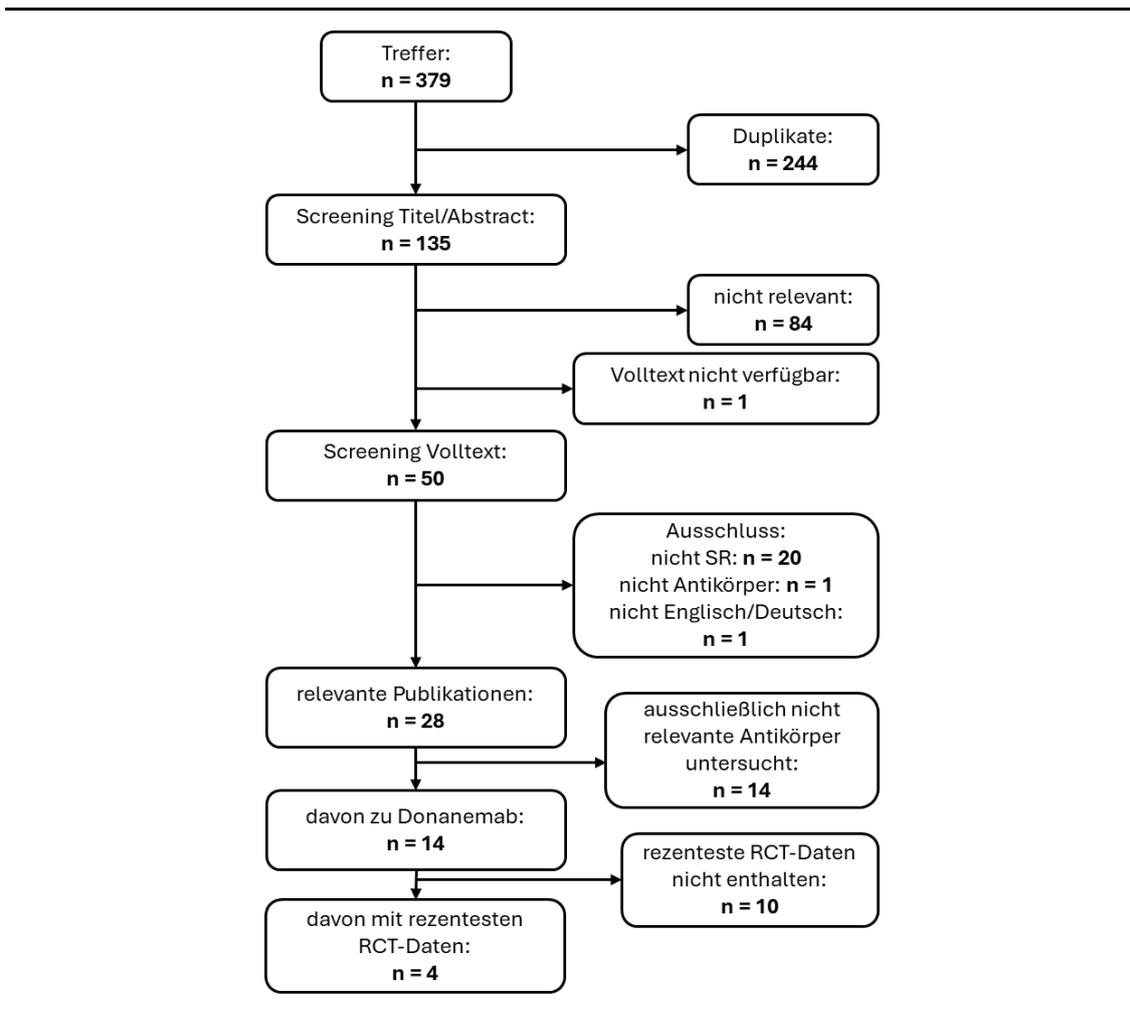
<sup>1</sup> [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [Zugriff am 30.11.2024]: Qualitätsstufen: hoch, mittel, niedrig, sehr niedrig (Shea et al. 2017)

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpool

#### 4.1.1 Systematische Reviews

Abbildung 1: Literatursauswahl – systematische Reviews



Darstellung: GÖG

In Abbildung 1 ist der Prozess der Literatursauswahl der systematischen Literaturrecherche nach SRs dargestellt. In den 28 relevanten Publikationen wurden acht Antikörpertherapien gegen Amyloid-beta (Aducanumab, Bapineuzumab, Crenezumab, Donanemab, Gantenerumab, Lecanemab, Ponezumab und Solanezumab) und keine gegen Tau-Proteine untersucht. Die identifizierten Publikationen sind in Anhang 4: Literaturverzeichnis eingeschlossener systematischer Reviews angeführt.

Weiterführende Recherchen ergaben, dass die Entwicklung von fünf dieser monoklonalen Antikörper (Bapineuzumab, Crenezumab, Gantenerumab, Ponezumab, Solanezumab) von den

jeweiligen Herstellern noch vor Antrag auf Marktzulassung gestoppt wurde. Für Aducanumab wurde der Antrag zur Marktzulassung in der EU vom Hersteller zurückgezogen (EMA 2022). Zum Zeitpunkt der Recherche war die Ablehnung der Marktzulassung des monoklonalen Antikörpers Lecanemab vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP) empfohlen worden (EMA 2024b). Demzufolge erfüllte nur eine Antikörpertherapie (Donanemab) die Kriterien für den Einschluss in die Ergebnisaufbereitung. In Tabelle 2: In den SRs eingeschlossene Antikörpertherapien sind die in den identifizierten SRs untersuchten Antikörpertherapien inklusive deren Entwicklungs- bzw. Zulassungsstatus aufgelistet.

Tabelle 2: In den SRs eingeschlossene Antikörpertherapien

Antikörper	Anzahl SRs	Entwicklungs- bzw. Zulassungsstatus
Donanemab	14	EMA: in Bearbeitung (EMA 2024a) FDA: zugelassen (traditional)
Lecanemab	17	EMA: Zulassung von CHMP empfohlen <sup>1</sup> FDA: zugelassen (traditional)
Aducanumab	nicht erfasst <sup>2</sup>	EMA: Antrag auf Zulassung zurückgezogen FDA: zugelassen (conditional) Hersteller: Verkauf gestoppt
Bapineuzumab	14	Entwicklung durch Hersteller gestoppt
Crenezumab	10	Entwicklung durch Hersteller gestoppt
Solanezumab	13	Entwicklung durch Hersteller gestoppt
Gantenerumab	11	Entwicklung durch Hersteller gestoppt
Ponezumab	8	Entwicklung durch Hersteller gestoppt

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt der Recherchen lag eine CHMP-Empfehlung gegen die Zulassung von Lecanemab vor. Diese wurde vom Hersteller beeinsprucht und in Folge revidiert.

<sup>2</sup> SRs zu Aducanumab wurden nicht bearbeitet, da zum Zeitpunkt der Recherche der Antrag auf Marktzulassung in der EU bereits vom Hersteller zurückgezogen worden war.

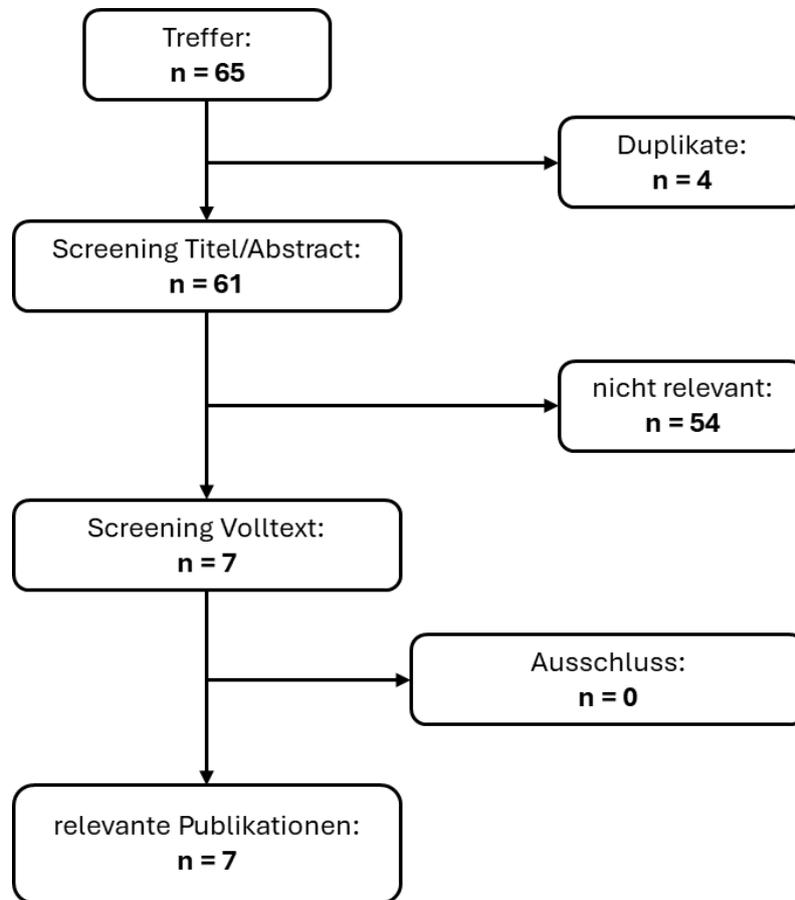
Quelle: GÖG

Donanemab wurde in 14 SRs untersucht (siehe Anhang 5: ). Ein Vergleich der dort eingeschlossenen Primärstudien zeigte, dass in vier dieser SRs (Dantas et al. 2024; Ebell et al. 2024; Terao/Kodama 2024a; Terao/Kodama 2024b) die rezentesten RCT-Ergebnisse (Sims et al. 2023) zu Donanemab eingeschlossen waren. Bei zwei dieser SRs (Terao/Kodama 2024a; Terao/Kodama 2024b) stellte sich heraus, dass ergänzend zu den Antikörpertherapien nur verschiedene Vergleichsinterventionen betrachtet werden, sich die Aussagen bezüglich Donanemab im Vergleich mit Placebo jedoch nicht unterscheiden, weshalb nur Terao/Kodama (2024a) weiter behandelt wird.

Die Qualitätsbewertung der drei SRs zeigte, dass alle methodische Mängel aufweisen. Zu den relevantesten zählen, dass die Liste der ausgeschlossenen Publikationen nicht ausgewiesen wird (Frage 7 der AMSTAR-2-Checkliste) und dass der Risk of Bias der eingeschlossenen Primärstudien zwar bewertet, aber nicht in der Evidenzsynthese berücksichtigt wird (Fragen 12 und 13 der AMSTAR-2-Checkliste). Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung sind in Anhang 2: Qualitätsbewertung der identifizierten SRs dargestellt.

#### 4.1.2 Updatesuche nach Primärstudien

Abbildung 2: Literatursuche – RCTs



Darstellung: GÖG

In Abbildung 2: Literatursuche – RCTs ist der Prozess der systematischen Literatursuche nach relevanten RCT-Ergebnissen, die nach den letzten Literatursuchen der eingeschlossenen SRs publiziert wurden, dargestellt. Die sieben eingeschlossenen Publikationen sind in Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Primärstudien dargestellt. Bei den identifizierten Primärstudien handelt es sich zumeist um Subgruppenanalysen oder zusätzliche Auswertungen bereits bestehender Studiendaten – sie enthalten daher bis auf eine Ausnahme (Daten zu unerwünschten Ereignissen in Ardayfio et al. (2023)) keine Daten, die nicht schon in den SRs enthalten sind.

Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Primärstudien

Publikation	Typ	Studien-ID	Akronym/Titel	Phase	neue Daten: ja/nein
Ardayfio et al. (2023)	Konferenz-Abstract	NCT04437511	TRAILBLAZER-ALZ 2	3	ja, zu infusionsbedingten Reaktionen: 8,5% vs. 0,4%, größtenteils mild
		NCT03367403	TRAILBLAZER-ALZ	2	
Cui et al. (2023)	Konferenz-Abstract	NCT02624778	–	1	nein, Subgruppenanalyse von 36 chinesischen Patientinnen und Patienten
Evans et al. (2023a)	Journal-Artikel	NCT03367403	TRAILBLAZER-ALZ	2	nein, gepoolte Analyse zu Biomarkern mit anderen Antikörpern
Evans et al. (2023b)	Konferenz-Abstract	NCT04437511	TRAILBLAZER-ALZ 2	3	nein, Subgruppenanalyse nach APOE4-Status
Mintun et al. (2024)	Konferenz-Abstract	NCT04437511	TRAILBLAZER-ALZ 2	3	nein, Daten aus Sims et al. (2023)
Sato et al. (2024)	Journal-Artikel	NCT04437511	TRAILBLAZER-ALZ 2	3	nein, Subgruppenanalyse von 88 japanischen Patientinnen und Patienten
Shcherbinin et al. (2023)	Konferenz-Abstract	NCT04437511	TRAILBLAZER-ALZ 2	3	nein, Subgruppenanalyse von Patientinnen und Patienten mit schnellem Amyloid-Abbau

Quelle: GÖG

## 4.2 Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit

Den eingeschlossenen SRs liegen zwei RCTs zugrunde. Die Wirksamkeit von Donanemab wird sowohl in **Ebell et al. (2024)** als auch in **Terao/Kodama (2024a)** anhand der Alzheimer-Bewertungsskalen ADAS-Cog-13, CDR-SB und MMSE berichtet, wobei die Ergebnisse für Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und Alzheimer-Demenz im Frühstadium gepoolt dargestellt werden. Die gesammelten Ergebnisse zur Wirksamkeit von Donanemab sind in Tabelle 4 zusammengefasst, wobei statistisch signifikante Werte fett dargestellt sind. Ihnen gegenübergestellt werden die Berechnungen von Ebell et al. (2024) zu den Minimal Clinically Important Differences (minimal klinisch relevanter Unterschied, MCID) auf den jeweiligen Alzheimer-Bewertungsskalen, also zu den Werten, die mindestens erreicht werden müssen, damit ein klinisch relevanter Effekt vorliegt. Die Ergebnisse zeigen, dass durch den Einsatz von Donanemab, mit einer Ausnahme (MMSE in Terao/Kodama (2024a)), statistisch signifikante Verbesserungen der Alzheimer-Bewertungen im Vergleich zu Placebo erreicht werden, diese Effektstärken aber unterhalb der jeweiligen MCID-Schwelle liegen.

**Dantas et al. (2024)** analysieren zusätzlich die Ergebnisse der Veränderungen der CDR-SB getrennt nach Personen mit MCI und mit Alzheimer-Demenz im Frühstadium. Dabei zeigt sich für Personen mit MCI kein statistisch signifikanter Effekt (MD –0,29; 95%-KI: –0,85 bis 0,27), für

Personen mit Alzheimer-Demenz im Frühstadium ist der Effekt jedoch statistisch signifikant (MD -0,68; 95%-KI: -0,97 bis -0,39).

Tabelle 4: Ergebnisse zu Wirksamkeit und MCID

	Ebell et al. (2024)	Terao/Kodama (2024a)	Benötigter Effekt, um MCID zu erreichen, nach Ebell et al. (2024)
ADAS-Cog-13 [MD]	-1,41	-1,4353	-3,75 (niedriger ist besser)
ADAS-Cog-13 (95%-KI)	-2,11 bis -0,7	-2,1557 bis -0,7149	
MMSE [MD]	0,49	0,5169	+1 bis +3 (höher ist besser)
MMSE (95%-KI)	0,14 bis 0,83	-0,0250 bis 1,0589	
CDR-SB [MD]	-0,59	-0,5859	-2 bis -1 (niedriger ist besser)
CDR-SB (95%-KI)	-0,86 bis -0,33	-0,9115 bis -0,2602	

Fett hervorgehoben: statistisch signifikant

MCID = Minimal Clinically Important Difference (minimal klinisch relevanter Unterschied)

ADAS-COG = Alzheimer's Disease Assessment Scale

MMSE = Mini Mental State Examination

CDR-SB = Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes scale

Quelle: GÖG

Ebell et al. (2024) zeigen, dass es keinen statistisch signifikanten Effekt von Donanemab auf die Mortalität gibt. Auch das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich zur Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Flüssigkeitsansammlungen (ARIA-E, Amyloid-related Imaging Abnormality – Edema) und Blutungen (ARIA-H, Amyloid-related Imaging Abnormality – Hemorrhage) im Gehirn. Die Risk Ratios hierfür und die korrespondierende Number Needed to Harm (NNH) sind in Tabelle 5: Ergebnisse dargestellt.

**Ardayfio et al. (2023)** berichten weiters, dass infusionsbedingte Reaktionen in den Phase-2- und Phase-3-Studien TRAILBLAZER-ALZ und TRAILBLAZER-ALZ 2 in der Interventionsgruppe bei 8,5 Prozent der Personen auftraten, bei der Placebogruppe hingegen nur bei 0,4 Prozent.

**Terao/Kodama (2024a)** berichten außerdem statistisch signifikant höhere Studienabbruchraten im Donanemab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm: OR = 3,3 (95%-KI: 2,1–5,3) für Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen, OR = 1,5 (95%-KI: 1,0–2,3) für Abbruch aus jeglichen Gründen.

Tabelle 5: Ergebnisse zur ARIA-E und ARIA-H

Unerwünschte Ereignisse	Ebell et al. (2024)
ARIA-E allgemein (RR)	6,50 (95-%-KI: 1,98–21,36)
ARIA-E allgemein (NNH)	7
ARIA-E symptomatisch (RR)	20,74 (95-%-KI: 3,11–138,06)
ARIA-E symptomatisch (NNH)	25
ARIA-H (RR)	2,31 (95-%-KI: 1,90–2,80)

ARIA-E = Amyloid-related Imaging Abnormality – Edema

ARIA-H = Amyloid-related Imaging Abnormality – Hemorrhage

RR = Risk Ratio

NNH = Number Needed to Harm (Anzahl Personen, die behandelt werden müssen, bis bei einer Person ein behandlungsassoziierter Schaden eintritt)

Quelle: GÖG

## 5 Diskussion

Nachdem die klinische Entwicklung von fünf Antikörpertherapien gegen eine spezifische Art von krankhaften Eiweißablagerungen im Gehirn (Amyloid-beta) von den jeweiligen Herstellern abgebrochen wurde, zeigen die Studien zu den drei neueren Wirkstoffen statistisch signifikante Effekte bei der Verlangsamung des Krankheitsverlaufs von Alzheimer-Demenz. Allerdings liegen die beobachteten Effektstärken unterhalb der Schwelle, die in der Literatur für die klinische Relevanz herangezogen wird (MCID). Das Sicherheitsprofil – vor allem das gehäufte Auftreten von Flüssigkeitsansammlungen und Blutungen im Gehirn (ARIA-E und ARIA-H) – muss in der Nutzen-Schaden-Abwägung des Einsatzes dieser Antikörpertherapien beachtet werden. Diese Unsicherheiten spiegeln sich auch in der Entscheidungsfindung der Zulassungsbehörden EMA und FDA wider. Der Risk of Bias der beiden RCTs wird von den Autorinnen und Autoren der SRs sehr unterschiedlich eingeschätzt, was die Unsicherheit der Aussagen zu diesem Wirkstoff weiter verstärkt.

Eine Limitation dieses Berichts ist, dass nur eine Antikörpertherapie (Donanemab) im Detail betrachtet wurde. Nach Abschluss der Arbeiten wurde Lecanemab, nach einer Neubeurteilung seitens des Ausschusses für Humanarzneimittel der EMA, (doch) zur Zulassung empfohlen (EMA 2024c). Aufgrund der Timelines der Erstellung dieses Berichts und des Zulassungsverfahrens wurde Lecanemab daher in diesem Bericht nicht vertiefend behandelt. Die Netzwerk-Metaanalyse von Terao/Kodama (2024a) zeigt jedoch, dass sich die drei Antikörpertherapien, die seitens der FDA zugelassen wurden (Aducanumab, Lecanemab und Donanemab), hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht signifikant unterscheiden. Eine weitere Limitation ist, dass Primärstudien nur in zwei Datenbanken gesucht wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Suche in mehr Datenbanken zusätzliche Ergebnisse liefern hätte können.

Aducanumab, Lecanemab und Donanemab sind die ersten Antikörpertherapien gegen Alzheimer-Demenz, für die Anträge auf Marktzulassung gestellt wurden und die dadurch auch breite mediale Aufmerksamkeit erhielten. In der Fachliteratur werden die bisherigen Studienergebnisse allerdings sehr kontrovers diskutiert. Neben der bereits diskutierten Unklarheit über die klinische Relevanz der Effekte wurde auch kritisiert, dass das Studiendesign zu Entblindungen sowohl bei den Patientinnen und Patienten als auch bei den Untersuchenden geführt haben könnte, wodurch die Effektstärken noch zusätzlich überschätzt sein könnten. (Digma et al. 2024). Darüber hinaus haben sich lange bestehende Zweifel am postulierten Wirkmechanismus dieser Wirkstoffe weiter erhärtet, als im Juni 2024 eine grundlegende Publikation zur Amyloid-beta-Theorie wegen gefälschter Daten zurückgezogen werden musste (Lesné et al. 2024; science.org 2024).

Ein weiterer Ansatz, der in der Forschung zu pharmakologischen Therapien verfolgt wird, sind Antikörpertherapien gegen das Protein Tau, das neben Amyloid-beta als eine der wahrscheinlichsten Ursachen für die Erkrankung vermutet wird. Mehrere gegen Tau gerichtete Antikörpertherapien befinden sich in fortgeschrittener klinischer Entwicklung, allerdings liegen derzeit noch keine Ergebnisse aus Phase-3-Studien vor (zur Übersicht siehe Esquer et al. (2023)).

Nicht-pharmakologische Maßnahmen wurden in diesem Kurzbericht nicht berücksichtigt, könnten jedoch auch eine wichtige Rolle in der Therapie von Menschen mit Alzheimer-Demenz spielen. (gesundheit.gv.at 2021b) (zur Übersicht siehe Esquer et al. 2023)

# Literatur

- Ardayfio, P.; Mullins, G.; Zimmer, J.; Evans, C.; Anglin, G.; Gueorguieva, I.; Nery, E.; Wang, H.; Khanna, R.; Brooks, D.; et al. (2023): Donanemab: Charakterizing infusion-related reactions from Trailblazer-Alz & Trailblazer-Alz 2. In: Journal of prevention of alzheimer's disease 10/:99–100
- Cui, Y.; Wu, R.; Gueorguieva, I.; Qian, C.; Xu, J. (2023): Safety, tolerability and pharmacokinetics findings in a Phase 1 single dose study of Donanemab in healthy Chinese participants. In: Journal of prevention of alzheimer's disease 10/:87–88
- Czypionka, Thomas; Reiss, Miriam; Reitzinger, Stephanie; Riedel, Monika; Heimerl, Nikolaus (2021): Volkswirtschaftliche Kosten von Demenz in Österreich. Institut für Höhere Studien – Institute for Advanced Studies (IHS), Wien
- Dantas, J. M.; Mutarelli, A.; Navalha, D. D. P.; Dagostin, C. S.; Romeiro, Phcl; Felix, N.; Nogueira, A.; Batista, S.; Teixeira, L.; Caramelli, P. (2024): Efficacy of anti-amyloid-ss monoclonal antibody therapy in early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In: Neurol Sci 45/6:2461–2469
- Digma, L. A.; Winer, J. R.; Greicius, M. D. (2024): Substantial Doubt Remains about the Efficacy of Anti-Amyloid Antibodies. In: J Alzheimers Dis 97/2:567–572
- Ebell, M. H.; Barry, H. C.; Baduni, K.; Grasso, G. (2024): Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Ann Fam Med 22/1:50–62
- EMA (2022): Withdrawal of application for the marketing authorisation of Aduhelm (aducanumab) [online]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-and-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-ga/questions-and-answers-withdrawal-application-marketing-authorisation-aduhelm-aducanumab_en.pdf) [Zugriff am 29.11.2024]
- EMA (2024a): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): 9–12 December 2024 [online]. <https://www.ema.europa.eu/en/events/committee-medicinal-products-human-use-chmp-9-12-december-2024> [Zugriff am 10.12.2024]
- EMA (2024b): Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 22–25 July 2024 [online]. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-22-25-july-2024> [Zugriff am 26.11.2024]
- EMA (2024c): Summary of opinion (initial authorisation) – Leqembi [online]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-leqembi\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-leqembi_en.pdf) [Zugriff am 26.11.2024]
- Esquer, A.; Blanc, F.; Collongues, N. (2023): Immunotherapies Targeting Amyloid and Tau Protein in Alzheimer's Disease: Should We Move Away from Diseases and Focus on Biological Targets? A Systematic Review and Expert Opinion. In: Neurol Ther 12/6:1883–1907
- Evans, C. D.; Sparks, J.; Andersen, S. W.; Brooks, D. A.; Hauck, P. M.; Mintun, M. A.; Sims, J. R. (2023a): APOE epsilon4's impact on response to amyloid therapies in early symptomatic Alzheimer's disease: Analyses from multiple clinical trials. In: Alzheimers Dement 19/12:5407–5417

- Evans, C. D.; Zimmer, J. A.; Wessels, A. M.; Lu, M.; Sparks, J.; Mintun, M.; Brooks, D. A.; Sims, J. R. (2023b): Efficacy of Donanemab by Apoe4 carrier status in Trailblazer-Alz 2, a Phase 3 randomized clinical trial in early symptomatic Alzheimer's Disease. In: Journal of prevention of alzheimer's disease 10/:40-41
- gesundheit.gv.at (2021a): Alzheimer-Demenz [online]. BMSGPK.  
<https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/gehirn-nerven/demenz/alzheimer.html>  
 [Zugriff am 13.12.2024]
- gesundheit.gv.at (2021b): Demenz: Nicht-medikamentöse Therapie [online]. BMSGPK.  
<https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/gehirn-nerven/demenz/nicht-medikamentoes-therapie.html> [Zugriff am 20.02.2025]
- gesundheit.gv.at (2021c): Demenz: Was ist das? [online]. BMSGPK.  
<https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/gehirn-nerven/demenz/was-ist-das.html>  
 [Zugriff am 13.12.2024]
- Lesné, S.; Koh, M. T.; Kotilinek, L.; et al. (2024): Retraction Note: A specific amyloid- $\beta$  protein assembly in the brain impairs memory. In: nature 631:240
- Mintun, M.; Ritchie, C.; Solomon, P.; Sims, J. R.; Salloway, S.; Hansson, O.; Apostolova, L. G.; Zimmer, J. A.; Evans, C. D.; Lu, M.; et al. (2024): Donanemab in early symptomatic Alzheimer's Disease: efficacy and safety in TRAILBLAZER-ALZ 2, Phase 3 Randomized Clinical Trial. In: Age and ageing 53/:i30-i31
- Sato, S.; Hatakeyama, N.; Fujikoshi, S.; Katayama, S.; Katagiri, H.; Sims, J. R. (2024): Donanemab in Japanese Patients with Early Alzheimer's Disease: Subpopulation Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Trial. In: Neurol Ther 13/3:677-695
- science.org (2024): Researchers plan to retract landmark Alzheimer's paper containing doctored images [online]. <https://www.science.org/content/article/researchers-plan-retract-landmark-alzheimers-paper-containing-doctored-images> [Zugriff am 13.12.2024]
- Shcherbinin, S.; Lu, M.; Wang, J.; Wang, H.; Hauck, P.; Gueorguieva, I.; Brooks, D.; Sims, J.; Mintun, M.; Collins, E. (2023): Rapid Amyloid clearance and efficacy: Results from Trailblazer-Alz 2, a Phase 3 study of Donanemab for treatment of early Alzheimer's Disease. In: Journal of prevention of alzheimer's disease 10/:42-43
- Shea, B. J.; Reeves, B. C.; Wells, G.; Thuku, M.; Hamel, C.; Moran, J.; Moher, D.; Tugwell, P.; Welch, V.; Kristjansson, E.; Henry, D. A. (2017): AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. In: Bmj 358:j4008
- Sims, J. R.; Zimmer, J. A.; Evans, C. D.; Lu, M.; Ardayfio, P.; Sparks, J.; Wessels, A. M.; Shcherbinin, S.; Wang, H.; Monkul Nery, E. S.; Collins, E. C.; Solomon, P.; Salloway, S.; Apostolova, L. G.; Hansson, O.; Ritchie, C.; Brooks, D. A.; Mintun, M.; Skovronsky, D. M.; Investigators, Trailblazer-Alz (2023): Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. In: JAMA 330/6:512-527
- Terao, I.; Kodama, W. (2024a): Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. In: Ageing Res Rev 94/:102203
- Terao, I.; Kodama, W. (2024b): Comparative Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Donanemab, Lecanemab, Aducanumab, Melatonin, and Aerobic Exercise for a Short

Time on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease:  
A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: J Alzheimers Dis 98/3:825-835

# Anhang 1: Suchstrategie – systematische Reviews

Tabelle 6: Suchstrategie MEDLINE (SRs)

Plattform		EBSCO	
Database		MEDLINE	
Date		18.06.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
S10	S9	Publication Date: 20190101–	68
S9	S7 AND S8		116
S8	SO (cochrane database of systematic reviews) OR PT (meta-analysis) OR TI (search OR MEDLINE OR "systematic review") OR AB (search OR MEDLINE OR "systematic review")		777.983
S7	S3 AND S6		4.285
S6	S4 OR S5		52.996
S5	TI (immunotherap* OR (monoclonal N2 antibod*) OR "passive im- muni?ation") OR AB (immunotherap* OR (monoclonal N2 antibod*) OR "passive immuni?ation")		357.024
S4	(MH "Immunotherapy") OR (MH "Antibodies, Monoclonal+")		345.718
S3	S1 OR S2		208.535
S2	TI (alzheimer*) OR AB (alzheimer*)		19.447
S1	(MH "Alzheimer Disease")		125.934

Quelle: GÖG

Tabelle 7: Suchstrategie Web of Science (SRs)

Plattform		Clarivate	
Database		Web of Science	
Date		18.06.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
1	TS=(alzheimer*)		322.467
2	TS=(immunotherap* OR (monoclonal NEAR/2 antibod*) OR "passive immuni?ation")		517.720
3	#1 AND #2		4.912
4	SO=(COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS) OR TS=(search OR MEDLINE OR "systematic review")		1.576.445
5	#3 AND #4		128
6	#5 Timespan: 2019-01-01 to 2024-06-18		64

Quelle: GÖG

Tabelle 8: Suchstrategie Scopus (SRs)

Platform		Elsevier	
Database		Scopus	
Date		18.06.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
1	TITLE-ABS-KEY (alzheimer*)		297.831
2	TITLE-ABS-KEY (immunotherap* OR (monoclonal W/2 antibod*) OR "passive immuni?ation")		676.493
3	#1 AND #2		6.647
4	(SRCTITLE ("cochrane database of systematic reviews") OR TITLE-ABS-KEY (search OR medline OR "systematic review"))		1.783.395
5	4 AND 6		244
6	#6	PUBYEAR > 2018	128

Quelle: GÖG

Tabelle 9: Suchstrategie Cochrane Library (SRs)

Platform			
Database		Cochrane Library	
Date		18.06.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
#1	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees		5.337
#2	(alzheimer*):ti,ab		13.563
#3	#1 OR #2		14.163
#4	MeSH descriptor: [Immunotherapy] this term only		1.978
#5	MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees		21.714
#6	(immunotherap* OR (monoclonal NEAR/2 antibod*) OR (passive NEXT (immunisation OR immunization)): ti,ab		24.296
#7	#4 OR #5 OR #6		41.916
#8	#3 AND #7		397
#9	#8 in Cochrane Reviews		0

Quelle: GÖG

Tabelle 10: Suchstrategie HTA Database (SRs)

Plattform		INAHTA	
Database		HTA Database	
Date		18.06.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
	((("Alzheimer Disease"[mh])) OR (alzheimer* [Title] OR (alzheimer* [abs] OR (alzheimer* [Keywords]) AND (("Immunotherapy"[mh] OR ("Antibodies, Monoclonal"[mhe] OR (immunotherap* OR monoclonal antibod* OR passive immunization OR passive immunisation) [Title] OR (immunotherap* OR monoclonal antibod* OR passive immunization OR passive immunisation) [abs] OR (immunotherap* OR monoclonal antibod* OR passive immunization OR passive immunisation) [Keywords]))	2019–2024	4

Quelle: GÖG

## Anhang 2: Qualitätsbewertung der identifizierten SRs

Tabelle 11: Qualitätsbewertung der identifizierten SRs

Item der AMSTAR 2 Checkliste (Shea et al. 2017)	Ebell et al. (2024)	Dantas et al. (2024)	Terao/Kodama (2024a)
1	yes	yes	yes
2	no	no	no
3	no	no	no
4	no	partial yes	partial yes
5	yes	no	yes
6	yes	yes	yes
7	no	no	no
8	partial yes	partial yes	partial yes
9	yes	yes	yes
10	yes	no	no
11	no	yes	yes
12	no	no	no
13	no	no	no
14	no	yes	yes
15	yes	yes	no
16	yes	yes	yes

Quelle: GÖG

## Anhang 3: Suchstrategie – RCTs

Tabelle 12: Suchstrategie MEDLINE (RCTs)

Platform		EBSCO	
Database		MEDLINE	
Date		05.08.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
S8	S7	Publica- tion Date: 20230801–	50
S7	S3 AND S4 AND S5 NOT S6		86
S6	(MH "Animals") NOT (MH "Humans")		5.209.560
S5	PT (randomized controlled trial OR controlled clinical trial) OR TI (placebo OR random* OR trial OR groups) OR AB (placebo OR random* OR trial OR groups)		6.279.160
S4	TI (donanemab OR LY3002813) OR AB (donanemab OR LY3002813)		116
S3	S1 OR S2		479.818
S2	(MH "Alzheimer Disease") OR (MH "Dementia")		18.215
S1	TI (Alzheimer* OR dementia OR "mild cognitive impairment" OR MCI OR AD OR "cognitive decline" OR "cognitive deficit" OR "cognitive disorder" OR "cognitive disturbance" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment") OR AB (Alzheimer* OR dementia OR "mild cognitive impairment" OR MCI OR AD OR "cognitive decline" OR "cognitive deficit" OR "cognitive disorder" OR "cognitive disturbance" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment")		461.525

Quelle: GÖG

Tabelle 13: Suchstrategie Cochrane Library (RCTs)

Platform			
Database		Cochrane Library	
Date		05.08.2024	
#	Query	Limiters/ Expanders	Results
#1	(Alzheimer* OR dementia OR "mild cognitive impairment" OR MCI OR AD OR "cognitive decline" OR "cognitive deficit" OR "cognitive disorder" OR "cognitive disturbance" OR "cognitive dysfunction" OR "cognitive impairment"): ti,ab		49.655
#2	MeSH descriptor: [Alzheimer Disease] explode all trees		5.391
#3	MeSH descriptor: [Dementia] this term only		3.982
#4	#1 OR #2 OR #3		50.138
#5	(donanemab OR LY3002813): ti,ab		43
#6	#4 AND #5		42
#7	#6 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present, in Trials		15

Quelle: GÖG

## Anhang 4: Literaturverzeichnis eingeschlossener systematischer Reviews

- Abdelazim, K.; Allam, A. A.; Afifi, B.; Abdulazeem, H.; Elbehiry, A. I. (2024): The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Neurol Sci*:
- Alves, F.; Kalinowski, P.; Ayton, S. (2023): Accelerated Brain Volume Loss Caused by Anti-beta-Amyloid Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Neurology* 100/20:e2114-e2124
- Avgerinos, K. I.; Ferrucci, L.; Kapogiannis, D. (2021): Effects of monoclonal antibodies against amyloid-beta on clinical and biomarker outcomes and adverse event risks: A systematic review and meta-analysis of phase III RCTs in Alzheimer's disease. In: *Ageing Res Rev* 68/:101339
- Chowdhury, S.; Chowdhury, N. S. (2023): Novel anti-amyloid-beta (A $\beta$ ) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. In: *Int J Immunopathol Pharmacol* 37/:3946320231209839
- Dantas, J. M.; Mutarelli, A.; Navalha, D. D. P.; Dagostin, C. S.; Romeiro, Phcl; Felix, N.; Nogueira, A.; Batista, S.; Teixeira, L.; Caramelli, P. (2024): Efficacy of anti-amyloid-ss monoclonal antibody therapy in early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Neurol Sci* 45/6:2461-2469
- Ebell, M. H.; Barry, H. C.; Baduni, K.; Grasso, G. (2024): Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Ann Fam Med* 22/1:50-62
- Esquer, A.; Blanc, F.; Collongues, N. (2023): Immunotherapies Targeting Amyloid and Tau Protein in Alzheimer's Disease: Should We Move Away from Diseases and Focus on Biological Targets? A Systematic Review and Expert Opinion. In: *Neurol Ther* 12/6:1883-1907
- Filippi, M.; Cecchetti, G.; Spinelli, E. G.; Vezzulli, P.; Falini, A.; Agosta, F. (2022): Amyloid-Related Imaging Abnormalities and beta-Amyloid-Targeting Antibodies: A Systematic Review. In: *JAMA Neurol* 79/3:291-304
- Foroutan, N.; Hopkins, R. B.; Tarride, J. E.; Florez, I. D.; Levine, M. (2019): Safety and efficacy of active and passive immunotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. In: *Clin Invest Med* 42/1:E53-E65
- Gao, Y.; Guo, J.; Zhang, F.; Li, Y. (2024): Safety Analysis of Bapineuzumab in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Comb Chem High Throughput Screen* 27/1:40-47
- Hossain, M. F.; Husna, A. U.; Kharel, M. (2024): Use of lecanemab for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. In: *Brain Behav* 14/6:e3592

- Jeong, S. Y.; Suh, C. H.; Shim, W. H.; Lim, J. S.; Lee, J. H.; Kim, S. J. (2022): Incidence of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients With Alzheimer Disease Treated With Anti-beta-Amyloid Immunotherapy: A Meta-analysis. In: *Neurology* 99/19:e2092-e2101
- Jeremic, D.; Jimenez-Diaz, L.; Navarro-Lopez, J. D. (2021): Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid-beta peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. In: *Ageing Res Rev* 72/:101496
- Jeremic, D.; Navarro-Lopez, J. D.; Jimenez-Diaz, L. (2023): Efficacy and safety of anti-amyloid-beta monoclonal antibodies in current Alzheimer's disease phase III clinical trials: A systematic review and interactive web app-based meta-analysis. In: *Ageing Res Rev* 90/:102012
- Lacorte, E.; Ancidoni, A.; Zaccaria, V.; Remoli, G.; Tariciotti, L.; Bellomo, G.; Sciancalepore, F.; Corbo, M.; Lombardo, F. L.; Bacigalupo, I.; Canevelli, M.; Piscopo, P.; Vanacore, N. (2022): Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials. In: *J Alzheimers Dis* 87/1:101-129
- Lin, G. A.; Whittington, M. D.; Wright, A.; Agboola, F.; Herron-Smith, S.; Pearson, S. D.; Rind, D. M. (2023): Beta-amyloid antibodies for early Alzheimer's disease: effectiveness and value. In:
- Lu, L.; Zheng, X.; Wang, S.; Tang, C.; Zhang, Y.; Yao, G.; Zeng, J.; Ge, S.; Wen, H.; Xu, M.; Guyatt, G.; Xu, N. (2020): Anti-Abeta agents for mild to moderate Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91/12:1316-1324
- Lyu, D.; Lyu, X.; Huang, L.; Fang, B. (2023): Effects of three kinds of anti-amyloid-beta drugs on clinical, biomarker, neuroimaging outcomes and safety indexes: A systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials in Alzheimer's disease. In: *Ageing Res Rev* 88/:101959
- Lyu, D.; Shi, Y.; Lyu, X. (2021): Effect of anti-amyloid-beta drugs on Alzheimer's disease: study protocol for a systematic review and meta-analysis. In: *BMJ Open* 11/5:e048453
- Menegaz de Almeida, A.; Leite, M.; Lopes, L. M.; Gomes Lima, P.; Siegloch Barros, M. L.; Rocha Pinheiro, S.; Andrade, I.; Viana, P.; Morbach, V.; Marinheiro, G.; de Oliveira, R.; Pinheiro, A. C. (2024): Gantenerumab for early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Expert Rev Neurother*:1-8
- Qiao, Y.; Gu, J.; Yu, M.; Chi, Y.; Ma, Y. (2024): Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *CNS Drugs* 38/3:169-192
- Rashad, A.; Rasool, A.; Shaheryar, M.; Sarfraz, A.; Sarfraz, Z.; Robles-Velasco, K.; Cherrez-Ojeda, I. (2022): Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. In: *Healthcare (Basel)* 11/1:32
- Shahid, K.; Tamene, Y.; Mody, S. P.; Sadiq, K. O.; Shivakumar, Y. M.; Burra, E.; Ramphall, S. (2023): Comparative Study of Safety and Efficacy of Angiotensin-Receptor Blockers and Anti

Amyloid-ss Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. In: *Cureus* 15/8:e43984

Terao, I.; Kodama, W. (2024a): Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. In: *Ageing Res Rev* 94/:102203

Terao, I.; Kodama, W. (2024b): Comparative Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Donanemab, Lecanemab, Aducanumab, Melatonin, and Aerobic Exercise for a Short Time on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *J Alzheimers Dis* 98/3:825-835

Wu, W.; Ji, Y.; Wang, Z.; Wu, X.; Li, J.; Gu, F.; Chen, Z.; Wang, Z. (2023): The FDA-approved anti-amyloid-beta monoclonal antibodies for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Eur J Med Res* 28/1:544

Xu Lou, I.; Chen, J.; Ali, K.; Shaikh, A. L.; Chen, Q. (2023): Mapping new pharmacological interventions for cognitive function in Alzheimer's disease: a systematic review of randomized clinical trials. In: *Front Pharmacol* 14/:1190604

Zheng, X.; Tang, Y.; Yang, Q.; Wang, S.; Chen, R.; Tao, C.; Zhang, P.; Fan, B.; Zhan, J.; Tang, C.; Lu, L. (2022): Effectiveness and safety of anti-tau drugs for Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. In: *J Am Geriatr Soc* 70/11:3281-3292

## Anhang 5: Literaturverzeichnis eingeschlossener systematischer Reviews zu Donanemab

- Dantas, J. M.; Mutarelli, A.; Navalha, D. D. P.; Dagostin, C. S.; Romeiro, Phcl; Felix, N.; Nogueira, A.; Batista, S.; Teixeira, L.; Caramelli, P. (2024): Efficacy of anti-amyloid-ss monoclonal antibody therapy in early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. In: *Neurol Sci* 45/6:2461-2469
- Ebell, M. H.; Barry, H. C.; Baduni, K.; Grasso, G. (2024): Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Ann Fam Med* 22/1:50-62
- Esquer, A.; Blanc, F.; Collongues, N. (2023): Immunotherapies Targeting Amyloid and Tau Protein in Alzheimer's Disease: Should We Move Away from Diseases and Focus on Biological Targets? A Systematic Review and Expert Opinion. In: *Neurol Ther* 12/6:1883-1907
- Filippi, M.; Cecchetti, G.; Spinelli, E. G.; Vezzulli, P.; Falini, A.; Agosta, F. (2022): Amyloid-Related Imaging Abnormalities and beta-Amyloid-Targeting Antibodies: A Systematic Review. In: *JAMA Neurol* 79/3:291-304
- Jeong, S. Y.; Suh, C. H.; Shim, W. H.; Lim, J. S.; Lee, J. H.; Kim, S. J. (2022): Incidence of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients With Alzheimer Disease Treated With Anti-beta-Amyloid Immunotherapy: A Meta-analysis. In: *Neurology* 99/19:e2092-e2101
- Jeremic, D.; Jimenez-Diaz, L.; Navarro-Lopez, J. D. (2021): Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid-beta peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. In: *Ageing Res Rev* 72/:101496
- Lacorte, E.; Ancidoni, A.; Zaccaria, V.; Remoli, G.; Tariciotti, L.; Bellomo, G.; Sciancalepore, F.; Corbo, M.; Lombardo, F. L.; Bacigalupo, I.; Canevelli, M.; Piscopo, P.; Vanacore, N. (2022): Safety and Efficacy of Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published and Unpublished Clinical Trials. In: *J Alzheimers Dis* 87/1:101-129
- Lyu, D.; Lyu, X.; Huang, L.; Fang, B. (2023): Effects of three kinds of anti-amyloid-beta drugs on clinical, biomarker, neuroimaging outcomes and safety indexes: A systematic review and meta-analysis of phase II/III clinical trials in Alzheimer's disease. In: *Ageing Res Rev* 88/:101959
- Lyu, D.; Shi, Y.; Lyu, X. (2021): Effect of anti-amyloid-beta drugs on Alzheimer's disease: study protocol for a systematic review and meta-analysis. In: *BMJ Open* 11/5:e048453
- Qiao, Y.; Gu, J.; Yu, M.; Chi, Y.; Ma, Y. (2024): Comparative Efficacy and Safety of Monoclonal Antibodies for Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *CNS Drugs* 38/3:169-192

- Rashad, A.; Rasool, A.; Shaheryar, M.; Sarfraz, A.; Sarfraz, Z.; Robles-Velasco, K.; Cherrez-Ojeda, I. (2022): Donanemab for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. In: *Healthcare (Basel)* 11/1:32
- Shahid, K.; Tamene, Y.; Mody, S. P.; Sadiq, K. O.; Shivakumar, Y. M.; Burra, E.; Ramphall, S. (2023): Comparative Study of Safety and Efficacy of Angiotensin-Receptor Blockers and Anti Amyloid-ss Monoclonal Antibodies for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. In: *Cureus* 15/8:e43984
- Terao, I.; Kodama, W. (2024a): Comparative efficacy, tolerability and acceptability of donanemab, lecanemab, aducanumab and lithium on cognitive function in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and network meta-analysis. In: *Ageing Res Rev* 94/:102203
- Terao, I.; Kodama, W. (2024b): Comparative Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Donanemab, Lecanemab, Aducanumab, Melatonin, and Aerobic Exercise for a Short Time on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. In: *J Alzheimers Dis* 98/3:825-835