

Immunterapi mod Alzheimers sygdom

Alexander Christian Falkentoft & Steen Gregers Hasselbalch

STATUSARTIKEL

Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Klinik, Neurocentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2016;178:V07150588

Alzheimers sygdom (AS) er en dødelig, neurodegenerativ sygdom, som ca. 60% af de skønsmæssigt 84.000 demente i Danmark har. Frem til 2030 forventes antallet at blive forøget med knap 50% [1]. I dag behandles AS kun symptomatisk. Der er derfor behov for at finde en sygdomsmodificerende behandling af AS, så progressionen af sygdommen kan forsinkes eller forhindres. Inden for det seneste årti har det primære fokus været rettet mod specifikke patologiske forandringer ved AS. Adskillige lægemiddelkandidater er blevet testet i kliniske randomiserede undersøgelser, hvor immunterapi mod amyloid-beta (A β) har været af stor interesse. Selvom to fase 3-studier med to forskellige monoklonale antistoffer, bapineuzumab og solanezumab, rettet mod A β , overvejende har vist negative resultater, er flere større studier i gang. Den generelle tendens er at lade interventionen starte tidligere i sygdomsforløbet og inddrage patienter uden fuldt udviklet demenssyndrom. I denne artikel gennemgås status for passiv immunterapi mod A β i AS.

AMYLOID-BETA-OPHOBNING VED ALZHEIMERS SYGDOM

AS er karakteriseret ved neuropatologiske forandringer med ekstracellulære neuritiske plaques og intraneuronale filamenter af tau-protein, et mikrotubuliassocieret protein, der korrelerer til graden af neurodegeneration [2]. Neuritiske plaques består primært af A β , som dan-

nes ved kløvning af amyloid-precursor-protein vha. β - og λ -sekretaser. En ubalance mellem produktion og fjernelse får A β -fibriller til at akkumulere og aggregere i plaques. Akkumuleringen af A β antages at øge aggregeringen af hyperfosforileret tau og fører til neurodegeneration ved at initiere en kaskade med oxidativ og inflammatorisk skade og deraf følgende synapse- og neurotransmitterdysfunktion samt tab af neuroner. Denne oprindelige »amyloidkaskadehypotese« er baseret på studier af genetiske former for AS og evidens for, at A β er neurotoksisk (Figur 1) [3]. Eftersom opløselige former (oligomerer/protofibriller) af A β korrelerer med graden af demens, i modsætning til antallet af neuritiske plaques, har der på det seneste været stort fokus på førstnævnte som *targets* i behandlingen [4].

APOE ϵ 4 er en af allelerne af det polymorfe apolipoprotein E, der indgår i kolesterolmetabolismen. Allellen er en betydelig risikofaktor for udvikling af AS og er formentlig med til at øge ophobningen af A β [3].

IMMUNTERAPI MOD AMYLOID-BETA

Aktiv immunterapi består af en vaccine med antigen (A β -protein), hvorpå der hos recipienten udvikles et antistofsvær. Passiv immunterapi er infusion af antistoffer med A β som *target*.

Fordelen ved aktiv immunterapi er, at der kun kræves et fåtal af injektioner, for at der udvikles et vedvarende antistofsvær. Udfordringerne er interindividuel variation i antistofsværet, begrænset udvikling af antistofsvær hos ældre og risiko for autoimmune bivirkninger. Sidstnævnte var tilfældet, da den første amyloidvaccine, AN1792, blev testet i et fase 2-studie i 2001. Pga. et voldsomt autoimmunt Th1-celle-respons fik 6% af de behandlede patienter meningoencefalitis [5]. Studiet blev stoppet, og efterfølgende har der været hovedfokus på passiv immunterapi.

Fordelen ved passiv immunterapi er en stor reproducerbarhed, specificitet og hurtig fjernelse, hvis der skulle opstå bivirkninger. Til gengæld kræves der gentagne infusioner. Infusion af antistoffer hos transgene mus med AS-lignende patologi har været forbundet med reduktion af A β i hjernen og mindskelse af kognitiv dysfunktion [6].

Status for passiv immunterapi

De primære effektmål for behandlingen er kliniske: kognition og dagligt funktionsniveau, mens biomarkører anvendes som surrogatvariable: koncentration af

FAKTABOKS

- ▶ Skønsmæssigt findes der 84.000 demente i Danmark. Heraf har ca. 60% Alzheimers sygdom (AS). Antallet af demente vil være forøget med ca. 50% omkring 2030.
- ▶ Passiv immunterapi omfatter infusion af antistoffer med amyloid-beta (A β) som *target*. Adskillige monoklonale antistoffer mod A β er blevet testet.
- ▶ Effektmål for behandlingen er kliniske: ændringer i kognition og dagligt funktionsniveau, mens biomarkører anvendes som surrogatvariable: koncentration af A β eller tau i cerebrospinalvæsken og/eller amyloid-PET.
- ▶ Intravenøst givet immunglobulin G og to monoklonale antistoffer, solanezumab og bapineuzumab, har været forbundet med negative resultater i fase 3 hos personer med let til moderat Alzheimers demens (AD). Samme er rapporteret for gantenerumab i fase 3 hos patienter med prodromal AS.
- ▶ En analyse af data fra to kohorter for solanezumab i fase 3 viste effekt på kognitiv funktion hos patienter med let AD ift. placebo. Det samme er foreløbig rapporteret med aducanumab i fase 1b for patienter med prodromal AS og let AD.
- ▶ Akkumuleringen af A β starter årtier før, kliniske symptomer opstår. Derfor er flere studier initieret i fase 1, 2 og 3 mhp. at undersøge, om en tidligere intervention i sygdomsforløbet kan forhindre eller forsinke progressionen.

A β eller tau i cerebrospinalvæsken (CSV) og/eller amyloid-PET som udtryk for A β -byrden i hjernen. Der er begrænsninger ved anvendelsen af biomarkører, idet der mangler konsensus for, i hvilken retning ændringen skal gå, og hvor stor den skal være, for at man kan forudsige en klinisk effekt.

Hidtil har mange kliniske forsøg været foretaget med patienter, der allerede har udviklet let til moderat Alzheimers demens (AD). Som det fremgår af nedenstående, er flere studier initieret med henblik på at starte interventionen tidligere i sygdomsforløbet, hvor kriterierne for demens endnu ikke er opfyldt. Der anvendes i dag forskellige begreber til beskrivelse af tidlig AS. Der findes personer, som på et tidligt trin i sygdomsforløbet har præklinisk AS og endnu ikke har nogen form for kliniske symptomer, men har en stor risiko for senere at udvikle AD.

Dette dækker både over asymptomatiske personer med øget risiko for at få AD (afspejlet i positive biomarkører) og præsymptomatiske personer med en af de nedarvede kendte mutationer for AS. Prodromal AS er endelig en betegnelse for personer med positive biomarkører, som i sygdomsudviklingen har udviklet lette kognitive symptomer, uden at tilstanden endnu kan betragtes som demens [7].

Bapineuzumab

Bapineuzumab er et monoklonalt antistof med binding til A β -fibriller i de neuritiske plaques [8].

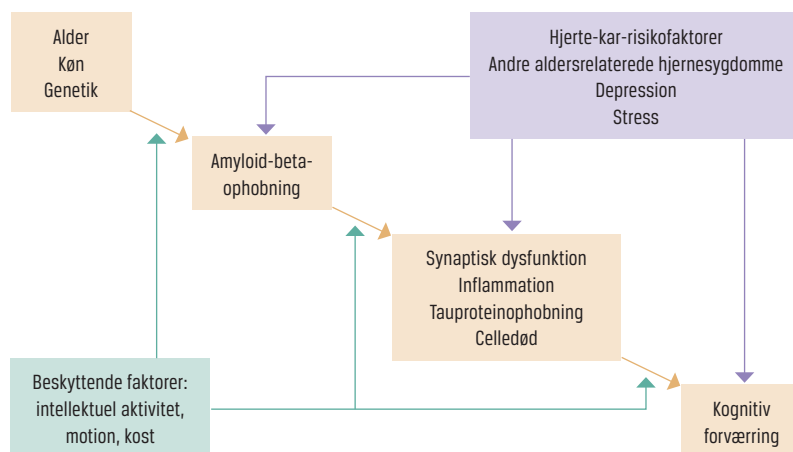
I et fase 2-studie med 28 patienter med let til moderat AD blev det vha. amyloid-PET påvist, at bapineuzumab reducerede mængden af A β fra hjernen [8]. I et andet fase 2-studie blev der fundet klinisk effekt hos patienter uden APOE ϵ 4-allelen i modsætning til hos APOE ϵ 4-positive patienter, der samtidig havde en øget incidens af vasogent ødem og mikrobldninger [9]. Derfor blev to fase 3-studier gennemført på baggrund af APOE ϵ 4-status: det første kun med APOE ϵ 4-positive patienter og et reduceret doseringsregime, og det andet kun med APOE ϵ 4-negative patienter [10]. Efter 78 uger var der ingen klinisk effekt (Tabel 1). Sekundære effektmål var overvejende negative, selvom der blev fundet en mindre reduktion af tau i CSV og af den kortikale mængde af A β hos APOE ϵ 4-positive patienter. På grund af manglende effekt blev alle kliniske forsøg og opfølgninger stoppet.

Solanezumab

Solanezumab er et monoklonalt antistof med binding til opløselige A β -monomerer [11].

I et fase 2-studie med 52 patienter med let til moderat AD blev der fundet positive biomarkørresultater af A β i plasma og i CSV, hvorfor to fase 3-studier, EXPEDITION 1 (E1) og EXPEDITION 2 (E2), blev gennemført [11, 12]. Pga. en god sikkerhedsprofil blev stu-

FIGUR 1



Amyloidkaskadehypotesen: Flere risikofaktorer fremmer ophobning af amyloid-beta, som med tiden medfører degenerative forandringer, herunder tauproteinophobning i hjernen. De degenerative forandringer medfører kognitiv svækkelse og til sidst demens.

dierne ikke opdelt efter APOE ϵ 4-status. Efter 80 uger var de primære effektmål negative. En sekundær analyse viste en effekt på kognitiv funktion hos patienter med let AD ift. placebo i E1 [13]. Derfor blev den statistiske plan revideret for E2, således at patienter med let AD blev den primære population. Alligevel blev der ikke fundet nogen statistisk signifikans i E2. En præspecificeret analyse af sammenlagte data fra E1 og E2 viste dog effekt på kognitiv funktion hos patienter med let AD ift. placebo [13]. Hos de behandlede patienter blev der fundet ændringer af A β i CSV, hvilket kunne tyde på mobilisering af A β fra hjernen. E1 og E2 er blevet forlænget som et ikkeblindet studie.

Eli Lilly & Co. tester i øjeblikket solanezumab i et fase 3-studie hos personer med let AD [14] og hos prækliniske personer (Tabel 2): I Treatment of Asymptomatic Alzheimer's Disease (A4)-studiet behandles ældre asymptomatiske personer, der har amyloidpositive PET'er, og i Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)-studiet behandles præsymptomatiske patienter, der har genetisk nedarvede mutationer, i et fase 2/3-studie med enten solanezumab eller gantenerumab [15, 16].

Gantenerumab

Gantenerumab er et monoklonalt antistof med affinitet til en konformationel epitop på A β -fibriller [17].

I december 2014 blev et fase 3-studie, SCARlet RoAD, med 770 prodromale patienter, stoppet før tid, idet en interimanalyse viste, at det ville være usandsynligt at opnå klinisk effekt (Tabel 1 og Tabel 2). Gantenerumab, som tidligere har medført vasogent ødem og mikrobldninger, var ikke forbundet med nye

TABEL 1

Færdiggjorte studier af passiv immunterapi i højest opnået klinisk fase for hvert lægemiddel.

Lægemiddel (firma)	Navn, fase, demenssværhedsgrad, antal deltagere	Klinisk effekt, kognition og dagligt funktionsniveau	Bemærkninger
Bapinezumab (Pfizer)	APOEε4-positive, fase 3, let-moderat AD, 1.121	Ingen behandlingseffekt	Hos APOEε4-positive viste amyloid-PET en reduktion i koncentration af kortikalt Aβ
	APOEε4-negative, fase 3, let-moderat AD, 1.331	Ingen behandlingseffekt	I begge studier blev en reduktion i koncentration af CSV-tau-protein fundet, men ingen ændringer i koncentration af CSV-Aβ 36% af inkluderede APOEε4-negative patienter havde negativ amyloid-PET ved <i>baseline</i>
Solanezumab (Eli Lilly & co.)	EXPEDITION 1, fase 3, let-moderat AD, 1.012	Ingen behandlingseffekt	En sekundær analyse viste en mindsket kognitive svækkelse hos patienter med let AD ift. placebo
	EXPEDITION 2, fase 3, let-moderat AD, 1.040	Ingen behandlingseffekt	I begge studier blev ændringer i koncentration af CSV-Aβ fundet En analyse af sammenlagte data fra de 2 grupper viste en mindsket kognitiv svækkelse hos patienter med let AD ift. placebo
Gantenerumab ^a (Hoffmann-La Roche)	SCarlet RoAD, fase 3, prodromal AS, 770	Ingen behandlingseffekt	Blev stoppet før tid i december 2014, da interimanalyse viste manglende effekt Det er det 1. færdiggjorte studie med patienter med tidlig AS ^c
Crenezumab ^a (Genentech)	ABBY, fase 2, let-moderat AD, 450	Ingen behandlingseffekt	For begge studier indikerede sekundæranalyse en mindsket kognitiv svækkelse hos patienter med let AD ift. placebo
	BLAZE, fase 2, let-moderat AD, 91	Ingen behandlingseffekt	I BLAZE-studiet blev der ikke fundet behandlingsforskel på amyloid-PET I interventionsgrupperne blev en lille men signifikant forøgelse fundet i koncentration af CSV-Aβ
Octagam IVIG (Octapharma)	-, fase 2, let-moderat AD, 58	Ingen behandlingseffekt	I enkelte kohorter blev en reduktion i koncentration af plasma-Aβ fundet, i modstrid med egne tidligere pilotdata
Gammagard IVIG ^a (Baxter Healthcare)	-, fase 3, let-moderat AD, 390	Ingen behandlingseffekt	Baxter stoppede efterfølgende alle igangværende studier, herunder øvrig fase 3
BAN2401 ^a (Biogen, Eisai Co., Ltd.)	-, fase 1, let-moderat AD, 80	Ingen behandlingseffekt ^b	God sikkerhedsprofil
Aducanumab ^a (Biogen)	-, fase 1, let-moderat AD, 56	Ingen behandlingseffekt ^b	God sikkerhedsprofil

Aβ = amyloid-beta; AD = Alzheimers demens, klinisk syndrom pga. AS; APOEε4 = en allel af det polymorfe apolipoprotein E; AS = Alzheimers sygdom (neuropatologiske forandringer); CSV = cerebrospinalvæske; IVIG = intravenøs immunoglobulin.

a) Studie ikke publiceret. Resultaterne er fundet via alzforum.org, clinicaltrials.gov eller roche.com.

b) I fase 1 er formålet primært at undersøge, hvordan lægemidlet tolereres hos mennesker ved undersøgelse af lægemidlets sikkerhed, bivirkninger, dets optagelse, fordeling, omsætning og udskillelse i kroppen, samt at finde frem til den bedste dosis. Studierne er derfor ikke designet til at finde klinisk effekt.

c) Præklinisk og prodromal AS; præklinisk AS = enten asymptomatiske personer med øget risiko for AD (positive biomarkører) eller præsymptomatiske med nedarvede mutationer for AS; prodromal AS = en betegnelse for personer med positive biomarkører, som i sygdomsudviklingen har udviklet lette kognitive symptomer, uden at tilstanden endnu kan betragtes som demens.

TABEL 2

Igangværende studier med prodromale og prækliniske patienter.

Lægemiddel (firma)	Navn, fase, antal deltagere	Inklusionskriterier	Status, forventet forsøgsperiode
Solanezumab (Eli Lilly & co.)	A4, fase 2, 1.150	Ældre asymptomatiske med amyloidpositiv PET	Rekrutterer, 2013-2018
Solanezumab & gantenerumab (Washington University School of Medicine)	DIAN, fase 2/3, 210	Præsymptomatiske bærere af autosomal dominant gen for AS	Rekrutterer, 2012-2019
Crenezumab (Genentech)	API, fase 2, 300	Præsymptomatiske bærere af autosomal dominant gen for AS	Rekrutterer, 2013-2020
Gantenerumab (Hoffmann-La Roche)	Scarlet RoAD, fase 3, 770	Prodromal AS med amyloidpositiv PET	Stoppet 2014 pga. manglende effekt
BAN2401 (Biogen Idec, Eisai Co.)	-, fase 2, 800	Enten let AD eller prodromal AS ^a med amyloidpositiv PET	Rekrutterer, 2012-2018
Aducanumab (Biogen Idec)	-, fase 1b, 166	Enten let AD eller prodromal AS ^a med amyloidpositiv PET	Rekrutterer 2012-2016, interimanalyse marts 2015 viste positive resultater på kognition

AD = Alzheimers demens, klinisk syndrom pga. AS; AS = Alzheimers sygdom (neuropatologiske forandringer).

a) Prodromal AS = en betegnelse for personer med positive biomarkører, som i sygdomsudviklingen har udviklet lette kognitive symptomer, uden at tilstanden endnu kan betragtes som demens.

komplikationer [17]. Gantenerumab testes fortsat i DIAN-studiet med solanezumab og i et fase 3-studie med 1.000 patienter med let AD [16, 18].

Crenezumab

Crenezumab er et monoklonalt antistof, der binder til alle former af A β . Det er designet med en immunglobulin (Ig) G4-backbone for at undgå bivirkninger som vasesøgent ødem [19].

To fase 2-studier, hvor man undersøgte effekten på patienter med let til moderat AD, ABBY med 450 patienter og BLAZE (et biomarkørstudie) med 91 patienter, blev færdiggjort i foråret 2014 (Tabel 1). Crenezumab fremstod sikkert. Samlet var der ingen klinisk effekt. En sekundæranalyse indikerede dog en mulig effekt på kognitiv funktion hos interventionsgruppen med let AD. Studierne er efterfølgende blevet forlænget til et samlet ikkeblindet studie med 361 patienter [19]. I øjeblikket testes crenezumab yderligere i the Alzheimer Prevention Initiative (API)-studiet med 300 præsymptomatiske personer med familiær AD (Tabel 2), og i juli 2015 annoncerede Genentech, at de vil teste crenezumab i fase 3 hos personer med prodromal AS og let AD [20].

Intravenøst givet immunglobulin

IVIG er en blanding af naturligt forekommende humane antistoffer, herunder antistoffer mod A β , og er derfor en uspecifik form for passiv immunbehandling, som ikke gennemgås detaljeret her. Et fase 2- og to fase 3-studier har ikke vist effekt [21-23]. Der er fortsat et fase 2- og et fase 3-studie i gang [24, 25].

Andre monoklonale antistoffer på vej i fase 2 og 3

BAN2401 er et monoklonalt antistof, som binder til protofibriller. Et fase 1-studie viste en god sikkerhedsprofil (Tabel 1) [26]. Et fase 2-studie er planlagt til at inkludere 800 patienter med tidlig AS (Tabel 2) [27].

Aducanumab er et monoklonalt antistof med affinitet til en konformationel epitop på aggregerede former for A β . Lægemidlet er designet til kun at binde parenkymalt amyloid frem for vaskulært amyloid for at forhindre mikrobloodninger. Et fase 1-studie med 56 patienter med let til moderat AD viste en god sikkerhedsprofil – også i meget høje doser (Tabel 1) [28]. I sommeren 2012 initierede Biogen et nyt fase 1b-studie, PRIME, med 166 patienter enten med prodromal AS eller let AD (Tabel 2). I marts 2015 blev foreløbige resultater rapporteret: Efter et år havde aducanumab frembragt en dosis- og tidsafhængig reduktion af amyloidplaques i hjernen samtidig med effekt på kognitiv funktion.

Allerede i december 2014 annoncerede Biogen på denne baggrund, at de ville teste aducanumab i fase 3 og påbegynde rekruttering i 2015 [29].

FREMTIDEN FOR PASSIV IMMUNTERAPI MOD AMYLOID-BETA

Samlet er evidensen for klinisk effekt endnu uafklaret. Der er ikke fundet sikre kliniske behandlingseffekter på primære effektmål i de store fase 3-studier. De fundne effekter på biomarkører for AS kan have været utilstrækkelige til at resultere i klinisk effekt. Derfor er nyere lægemidler (crenezumab og aducanumab) udviklet for at kunne gives i højere dosis og med større potens. Ud fra de påviste ændringer i biomarkører har man dog endnu ikke afklaret sammenhængen mellem disse og sygdomsprogressionen. Det er samtidig vigtigt at inddrage biomarkører i screeningsproceduren for at sikre, at patienterne har AS-patologi. Det har man gjort i nyere studier, men f.eks. i fase 3-studiet med bapineuzumab havde flere patienter negativ amyloid-PET ved *baseline* [10].

Det er påvist, at A β ophobes i 20-25 år, før de kliniske symptomer opstår [30]. Muligvis bør interventionen mod A β derfor starte, inden symptomerne opstår, for at forhindre sygdomsprogression før processen bliver irreversibel. A4-, DIAN- og API-studierne med prækliniske personer og studier med patienter, der har prodromal AS, vil afklare, om en tidlig intervention kan forhindre eller forsinke neurodegenerationen.

Sideløbende med passiv immunterapi testes andre A β -reducerende terapeutiske principper i kliniske forsøg (f.eks. β -sekretaseinhibitorer og nye A β -vacciner). AS er dog formentlig en multifaktoriel sygdom, hvor A β kun er en af flere faktorer, som leder til neurodegeneration.

Hvis studier af prækliniske og prodromale patienter med AS ingen effekt viser, må vi konkludere, at vi er langt fra at finde en sygdomsmodificerende behandling, og at A β -hypotesen muligvis er for simpel. Fokus må herefter rettes mod komplekse behandlingstiltag, som inkluderer både farmakologiske og nonfarmakologiske principper. Hvis studierne derimod viser effekt, vil det medføre et helt nyt syn på udredning med hurtig opsporing og behandling af risikopersoner og forhåbentligt et markant fald i antallet af demente.

SUMMARY

Alexander Christian Falkentoft & Steen Gregers Hasselbalch:
Immunotherapy for Alzheimer's disease
Ugeskr Læger 2016;178:V07150588

Passive anti-beta-amyloid (A β) immunotherapy has been shown to clear brain A β deposits. Results from phase III clinical trials in mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD) patients with two monoclonal antibodies bapineuzumab and solanezumab and intravenous immunoglobulin have been disappointing. Subsequent analysis of pooled data from both phase 3 trials with solanezumab showed a reduction in cognitive decline in patients with mild AD.

Solanezumab and new monoclonal antibodies are being tested in patients with prodromal and preclinical AD in search for a disease-modifying treatment.

KORRESPONDANCE: Alexander Christian Falkentoft.
E-mail: a.falkentoft@gmail.com

ANTAGET: 26. november 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. januar 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Forekomst og fordeling af demens. Nationalt Videnscenter For Demens. www.videnscenterfordemens.dk/viden-om-demens/demenssygdomme/forekomst-og-fordeling-af-demens/ (2. nov 2015).
2. Lewis J, Dickson DW, Lin WL et al. Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 2001;293:1487-91.
3. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:329-44.
4. Walsh DM, Selkoe DJ. A beta oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem* 2007;101:1172-84.
5. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61:46-54.
6. Morgan D. Mechanisms of A beta plaque clearance following passive A beta immunization. *Neurodegener Dis* 2005;2:261-6.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.
8. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN et al. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363-72.
9. Salloway S, Sperling R, Gilman S et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73:2061-70.
10. Salloway S, Sperling R, Fox NC et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-33.
11. Farlow M, Arnold SE, van Dyck CH et al. Safety and biomarker effects of solanezumab in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012;8:261-71.
12. Doody RS, Thomas RG, Farlow M et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-21.
13. Lilly announces detailed results of the phase 3 Solanezumab EXPEDITION Studies following a presentation of the independent analyses by the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) 2012. www.prnewswire.com/news-releases/lilly-announces-detailed-results-of-the-phase-3-solanezumab-expedition-studies-following-a-presentation-of-the-independent-analyses-by-the-alzheimers-disease-cooperative-study-adcs-173144711.html (6. jul 2015).
14. Progress of Mild Alzheimer's Disease in Participants on Solanezumab Versus Placebo (EXPEDITION 3). *ClinicalTrials.gov*, 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01900665?term=solanezumab&rank=1> (6. jul 2015).
15. Clinical Trial of Solanezumab for Older Individuals Who May be at Risk for Memory Loss (A4) *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02008357?term=solanezumab&rank=6> (6. jul 2015).
16. Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760005?term=solanezumab&rank=4> (6. jul 2015).
17. End of the RoAD for Gantenerumab? Roche Declares Prodromal Alzheimer's Trial Futile. ALZFORUM, 2014. www.alzforum.org/news/research-news/end-road-gantenerumab-roche-declares-prodromal-alzheimers-trial-futile (6. jul 2015)
18. A Study of Gantenerumab in Patients With Mild Alzheimer Disease. *ClinicalTrials.gov*, 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02051608?term=gantenerumab&rank=3> (6. jul 2015)
19. Immunotherapy I: Baby Steps, but No Breakthroughs. ALZFORUM, 2014. www.alzforum.org/news/conference-coverage/immunotherapy-i-baby-steps-no-breakthroughs (6. jul 2015).
20. A Study of Crenezumab Versus Placebo in Preclinical PSEN1 E280A Mutation Carriers to Evaluate Efficacy and Safety in the Treatment of Autosomal-Dominant Alzheimer Disease, Including a Placebo-Treated Noncarrier Cohort. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01998841?term=crenezumab&rank=3> (6. jul 2015).
21. Dodel R, Rominger A, Bartenstein P et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial. *Lancet Neurol* 2013;12:233-43.
22. A Phase 3 Study Evaluating Safety and Effectiveness of Immune Globulin Intravenous (IGIV 10%) for the Treatment of Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00818662?term=intravenous+immunoglobulin+alzheimers+disease&rank=3> (6. jul 2015)
23. Phase 3 IGIV, 10% in Alzheimer's Disease. *ClinicalTrials.gov*, 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524887?term=intravenous+immunoglobulin+alzheimers+disease&rank=7> (6. jul 2015).
24. Study of Intravenous Immunoglobulin in Amnesic Mild Cognitive Impairment (MCI). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01300728?term=intravenous+immunoglobulin+alzheimers+disease&rank=5> (6. jul 2015).
25. A Study to Evaluate Albumin and Immunoglobulin in Alzheimer's Disease (AMBAR). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01561053?term=intravenous+immunoglobulin+alzheimers+disease&rank=4> (6. jul 2015).
26. THERAPEUTICS BAN2401. ALZFORUM, 2015. www.alzforum.org/therapeutics/ban2401 (6. jul 2015).
27. A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of BAN2401 in Subjects With Early Alzheimer's Disease. *ClinicalTrials.gov*, 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01767311?term=ban2401&rank=2> (6. jul 2015).
28. THERAPEUTICS Aducanumab. ALZFORUM, 2015. www.alzforum.org/therapeutics/aducanumab (6. jul 2015)
29. Biogen Antibody Buoyed by Phase 1 Data and Hungry Investors International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases 2015. ALZFORUM, 2015. www.alzforum.org/news/conference-coverage/biogen-antibody-buoyed-phase-1-data-and-hungry-investors (6. jul 2015)
30. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795-804.