



IQWiG-Berichte – Nr. 932

Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

Addendum zum Auftrag E18-03

Addendum

Auftrag: E18-05
Version: 1.0
Stand: 19.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie – Addendum zum Auftrag E18-03

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.06.2018

Interne Auftragsnummer:

E18-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Britta Runkel
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Dorothea Sow

Schlagwörter: Positronen-Emissions-Tomographie, Alzheimer Krankheit, Potenzialbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Positron-Emission Tomography, Alzheimer Disease, Assessment of Potential, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	4
3.2.1 Bibliografische Recherche.....	4
3.2.2 Systematische Übersichten.....	5
3.2.3 Studienregister	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.1.1 Bibliografische Recherche.....	6
4.1.2 Systematische Übersichten.....	7
4.1.3 Studienregister	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien	8
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	8
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	8
5 Zusammenfassung	9
6 Fazit	10
7 Literatur	11
Anhang A – Suchstrategien	13
A.1 – Bibliografische Recherche.....	13
A.2 – Suche in Studienregistern	18
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	19
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studien	3
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente	7
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Amyloid-PET	Amyloid-Positronenemissionstomografie
AS	Antragsteller
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 01.06.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags E18-03 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e SGB V) der Methode Amyloid-Positronenemissionstomografie (Amyloid-PET) bei Demenz unklarer Ätiologie zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E18-03 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) beziehungsweise Dokumente zu RCTs eingeschlossen, die die Methode der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database. Die Suche fand am 06.06.2018 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie Studienregister durchsucht. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert.

2 zusätzlich identifizierte Dokumente zu der abgeschlossenen Studie Pontecorvo 2017, die in der Potenzialbewertung bereits herangezogen worden war, führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Auch zu einer aktuell geplanten Studie, die

bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigt worden war, ergaben sich keine neuen Informationen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt die Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 01.06.2018 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag E18-03 (Bewertung des Potenzials der Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie) beauftragt.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial des Antragsgegenstands

- Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie

zu überprüfen.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie festzustellen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung E18-03 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Pontecorvo 2017	[1,2]	RCT
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Neben der abgeschlossenen Studie höchster Evidenzstufe nannte der Antragsteller (AS) 4 laufende Studien, wobei es sich dabei um Verlaufsbeobachtungen handelt und diese somit voraussichtlich keine neuen Erkenntnisse liefern werden. Zusätzlich nannte der AS 1 geplante randomisierte Studie, welche von 2018 bis 2022 in den USA mit 1500 Patientinnen und Patienten laufen soll [3] (vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitt 2.3.2 in der Potenzialbewertung E18-03).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregistereinträge) zu der bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen Studie oder zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Da die Ableitung des Potenzials im Rahmen der Potenzialbewertung E18-03 auf Basis von RCTs erfolgte (Evidenzstufe Ib gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [4]), sollte auf dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob neben den vom AS eingereichten weiteren RCTs identifiziert werden, die die in der Potenzialbewertung E18-03 getroffenen Einschätzungen infrage stellen.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patienten mit Demenz unklarer Ätiologie
E2	Prüfintervention: konventionelle klinische Diagnostik plus Amyloid-PET
E3	Vergleichsintervention: konventionelle klinische Diagnostik
E4	<p>patientenrelevante Endpunkte, insbesondere</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aktivitäten des täglichen Lebens, ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, ▪ kognitive Leistungsfähigkeit, ▪ Krankenhausaufenthalte, ▪ Notwendigkeit einer vollstationären oder institutionalisierten ambulanten Pflege (Institutionalisierung) ▪ Mortalität ▪ andere mit der Erkrankung verbundene Symptome: zum Beispiel Depression, Schlaf-Wach-Umkehr, Wahnhaftigkeit, Agitiertheit (begleitende psychopathologische Symptome) ▪ unerwünschte Ereignisse <p>sowie den Surrogatendpunkt Änderung der Medikation</p>
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
E7	Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] 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</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database

3.2.2 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

3.2.3 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst. Die im Rahmen der bibliografischen Recherche identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. Die Suche fand am 06.06.2018 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

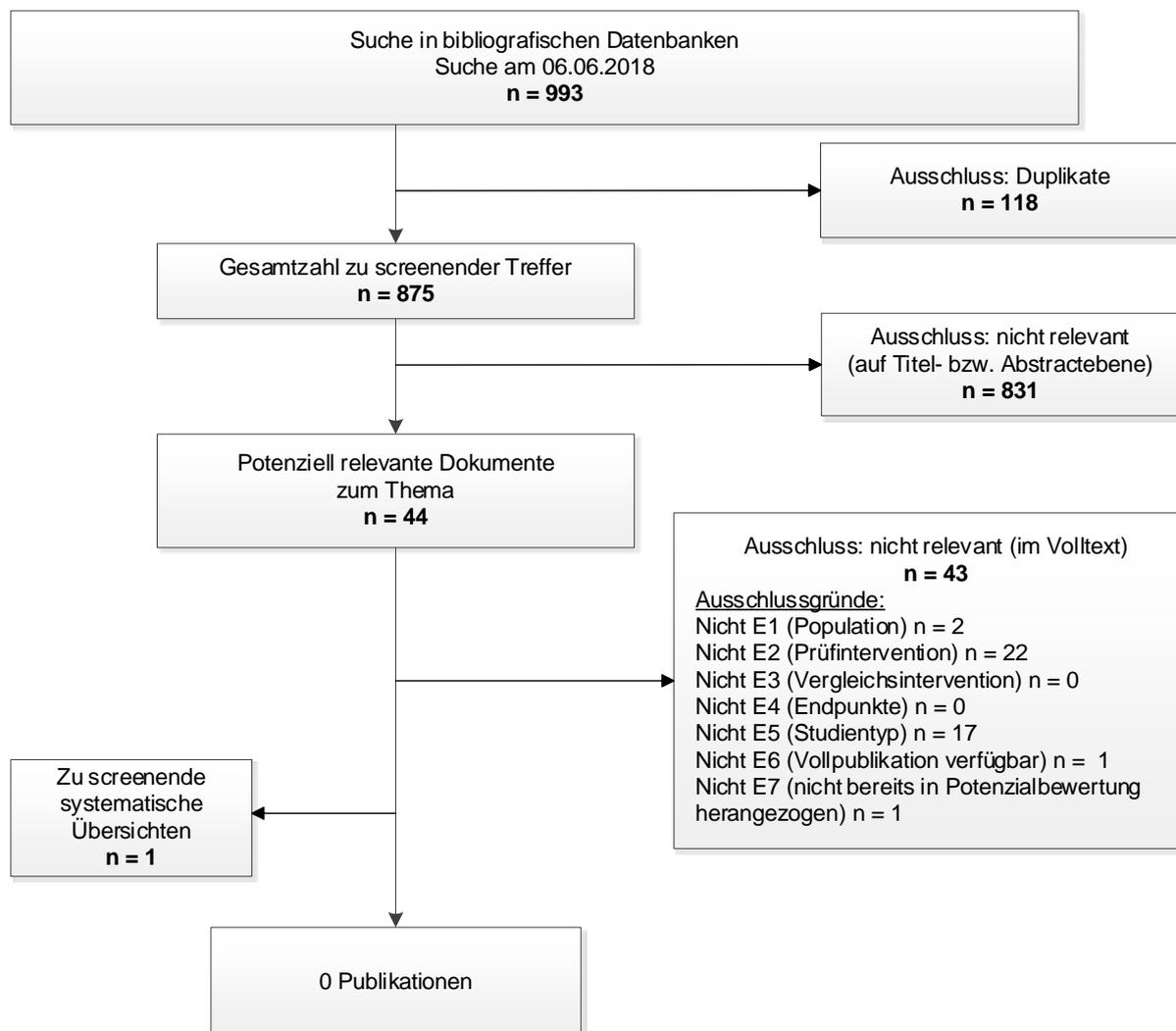


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienelektion

4.1.2 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 systematische Übersicht identifiziert (siehe Abbildung 1) – das entsprechende Zitat findet sich in Anhang C.

In dieser fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.3 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende zusätzlich relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Status
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien				
EudraCT number 2012-002595-13	Pontecorvo 2017	European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [7]	ja [8]	abgeschlossen
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien				
-				
Zusätzlich identifizierte laufende Studien				
-				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2. Die Suche in Studienregistern fand am 14.06.2018 statt.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien beziehungsweise Dokumente sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden 2 Dokumente herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien		
Pontecorvo 2017	Ergebnisbericht [8] Registereintrag [7]	RCT
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
-		
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
-		

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierten Dokumente zur abgeschlossenen Studie werden im Folgenden dargestellt.

Bei den zusätzlich identifizierten Dokumenten zu einer bereits in der Potenzialbewertung herangezogenen abgeschlossenen Studie (Pontecorvo 2017 [1]) handelt es sich um einen Studienregistereintrag [7] einschließlich Ergebnisbericht [8] in dem EU Clinical Trials Register. Diese enthielten keine zusätzlichen für die Bewertung des Potenzials relevanten Informationen.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert. Auch zu einer aktuell geplanten Studie, die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigt worden war, ergaben sich keine neuen Informationen. Der Rekrutierungsbeginn zu dieser Studie wird im Studienregistereintrag weiterhin für Juni 2018 angekündigt, ist aber offenbar noch nicht erfolgt [3].

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert.

2 zusätzlich identifizierte Dokumente zu der abgeschlossenen Studie Pontecorvo 2017, die in der Potenzialbewertung bereits herangezogen worden war, führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials. Auch zu einer aktuell geplanten Studie, die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigt worden war, ergaben sich keine neuen Informationen.

6 Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt die Amyloid-PET bei Demenz unklarer Ätiologie weiterhin Potenzial. Über die bereits in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

7 Literatur

1. Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M et al. Effectiveness of florbetapir PET imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44(3-4): 129-143.
2. Avid Radiopharmaceuticals. Effectiveness of florbetapir (18F) PET imaging in changing patient management and the relationship between scan status and cognitive decline: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.08.2016 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01703702>.
3. University of California, Los Angeles. Molecular cerebral imaging in incipient dementia (MCI-ID) II: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 31.10.2017 [Zugriff: 08.05.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02317250>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
7. Avid Radiopharmaceuticals. A randomized, multicenter, multicountry study to evaluate the effectiveness of florbetapir (18F) PET imaging in changing patient management and to evaluate the relationship between florbetapir (18F) PET status and cognitive decline [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 26.06.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002595-13.
8. Avid Radiopharmaceuticals. A randomized, multicenter, multicountry study to evaluate the effectiveness of florbetapir (18F) PET imaging in changing patient management and to evaluate the relationship between florbetapir (18F) PET status and cognitive decline: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 29.04.2016 [Zugriff: 26.06.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002595-13/results>.
9. Wong SSL, 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.

10. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 05, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 4 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 05, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 05, 2018

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [9] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [10] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Alzheimer Disease/
2	DEMENTIA/
3	Cognition Disorders/
4	Memory Disorders/
5	(alzheimer* or dement*).ab,ti.
6	((cognit* or memory or memories or mental* or cerebr*) adj4 (declin* or impair* or loss or dysfunct* or deficit*)).ab,ti.
7	or/1-6
8	Positron-Emission Tomography/
9	(PET or petscan* or positron).ti,ab.
10	or/8-9
11	exp AMYLOID/
12	Plaque, Amyloid/
13	Aniline Compounds/
14	amyloid*.ti,ab.
15	florbetapir*.mp.
16	florbetaben*.mp.
17	flutemetamol*.mp.
18	or/11-17
19	and/7,10,18

#	Searches
20	Randomized Controlled Trial.pt.
21	Controlled Clinical Trial.pt.
22	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
23	drug therapy.fs.
24	or/20-23
25	exp animals/ not humans/
26	24 not 25
27	cochrane database of systematic reviews.jn.
28	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
29	meta analysis.pt.
30	or/27-29
31	19 and (26 or 30)
32	31 not (comment or editorial).pt.

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search alzheimer* [TIAB] OR dement* [TIAB]
#2	Search (cognit* [TIAB] OR memory [TIAB] OR memories [TIAB] OR mental* [TIAB] OR cerebr* [TIAB]) AND (declin* [TIAB] OR impair* [TIAB] OR loss [TIAB] OR dysfunct* [TIAB] OR deficit* [TIAB])
#3	Search #1 OR #2
#4	Search PET [TIAB] OR petscan* [TIAB] OR positron [TIAB]
#5	Search amyloid*
#6	Search florbetapir*
#7	Search florbetaben*
#8	Search flutemetamol*
#9	Search #5 OR #6 OR #7 OR #8
#10	Search clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI]
#11	Search search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB]

Search	Query
#12	Search #3 AND #4 AND #9 AND (#10 OR #11)
#13	Search #12 NOT Medline [SB]

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2018 June 05

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [9] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [9] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Alzheimer Disease/
2	*Dementia/
3	Mild Cognitive Impairment/
4	(alzheimer* or dement*).ti,ab.
5	((cognit* or memory or memories or mental* or cerebr*) adj4 (declin* or impair* or loss or dysfunct* or deficit*).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp positron emission tomography/
8	(pet or petscan* or positron).ti,ab.
9	or/7-8
10	amyloid*.mp.
11	florbetapir*.mp.
12	florbetaben*.mp.
13	flutemetamol*.mp.
14	or/10-13
15	and/6,9,14
16	(random* or double-blind*).tw.
17	placebo*.mp.
18	or/16-17
19	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
20	or/18-19
21	and/15,20
22	21 not medline.cr.

#	Searches
23	22 not (exp animal/ not exp humans/)
24	23 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2018

ID	Search
#1	[mh ^"Alzheimer Disease "]
#2	[mh ^DEMENTIA]
#3	[mh ^"Cognition Disorders "]
#4	[mh ^"Memory Disorders "]
#5	(alzheimer* or dement*):ti,ab
#6	((cognit* or memory or memories or mental* or cerebr*) near/4 (declin* or impair* or loss or dysfunct* or deficit*)):ti,ab
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	[mh ^"Positron-Emission Tomography "]
#9	(PET or petscan* or positron):ti,ab
#10	#8 or #9
#11	[mh AMYLOID]
#12	[mh ^"Plaque, Amyloid "]
#13	[mh ^"Aniline Compounds "]
#14	amyloid*
#15	florbetapir*
#16	florbetaben*
#17	flutemetamol*
#18	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	#7 and #10 and #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#20	#7 and #10 and #18 in Trials

5. Health Technology Assessment Database***Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination***

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Alzheimer Disease)
2	(MeSH DESCRIPTOR Dementia)
3	(MeSH DESCRIPTOR Cognition Disorders)
4	(MeSH DESCRIPTOR Memory Disorders)
5	(alzheimer* or dement*)
6	((cognit* or memory or memories or mental* or cerebr*) and (declin* or impair* or loss or dysfunct* or deficit*))
7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6)
8	(MeSH DESCRIPTOR Positron-Emission Tomography)
9	(PET or petscan* or positron)
10	(#8 OR #9)
11	(MeSH DESCRIPTOR Amyloid EXPLODE ALL TREES)
12	(MeSH DESCRIPTOR Plaque, Amyloid)
13	(MeSH DESCRIPTOR Aniline Compounds)
14	(amyloid*)
15	(florbetapir*)
16	(florbetaben*)
17	(flutemetamol*)
18	(#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17)
19	(#7 AND #10 AND #18)
20	(#19) IN HTA

A.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Advanced Search

Suchstrategie
(florbetapir OR florbetaben OR flutemetamol OR amyloid) AND (positron emission tomography OR PET) [TREATMENT]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(florbetapir OR 18F-AV-45 OR 18FAV45 OR florbetaben OR BAY94-9172 OR BAY949172 OR flutemetamol OR amyloid*) AND ((positron emission tomography) OR PET)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
florbetapir AND positron emission tomography OR 18F-AV-45 AND positron emission tomography OR florbetaben AND positron emission tomography OR BAY94-9172 AND positron emission tomography OR flutemetamol AND positron emission tomography OR amyloid AND positron emission tomography OR florbetapir AND PET OR 18F-AV-45 AND PET OR florbetaben AND PET OR BAY94-9172 AND PET OR flutemetamol AND PET OR amyloid AND PET

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**Nicht E1 – Studienpopulation**

1. Cyarto EV, Lautenschlager NT, Desmond PM, Ames D, Szoeka C, Salvado O et al. Protocol for a randomized controlled trial evaluating the effect of physical activity on delaying the progression of white matter changes on MRI in older adults with memory complaints and mild cognitive impairment: the AIBL Active trial. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 167.
2. Sperling RA, Rentz DM, Johnson KA, Karlawish J, Donohue M, Salmon DP et al. The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med* 2014; 6(228): 228fs213.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Brody M, Liu E, Di J, Lu M, Margolin RA, Werth JL et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety, pharmacokinetics, and biomarker results of subcutaneous bapineuzumab in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54(4): 1509-1519.
2. Coric V, Salloway S, Van Dyck CH, Dubois B, Andreasen N, Brody M et al. Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 2015; 72(11): 1324-1333.
3. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012; 69(1): 29-38.
4. Frederiksen KS, Gjerum L, Waldemar G, Hasselbalch SG. Effects of physical exercise on Alzheimer's disease biomarkers: a systematic review of intervention studies. *J Alzheimers Dis* 2018; 61(1): 359-372.
5. Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, Wilcock GK, Frisoni GB, Hardlund JH et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10062): 2873-2884.
6. Kadir A, Andreasen N, Almkvist O, Wall A, Forsberg A, Engler H et al. Effect of phenserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2008; 63(5): 621-631.
7. Ketter N, Liu E, Di J, Honig LS, Lu M, Novak G et al. A randomized, double-blind, phase 2 study of the effects of the vaccine vanutide cridificar with QS-21 adjuvant on immunogenicity, safety and amyloid imaging in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2016; 3(4): 192-201.
8. Liu E, Schmidt ME, Margolin R, Sperling R, Koeppe R, Mason NS et al. Amyloid-beta 11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. *Neurology* 2015; 85(8): 692-700.

9. Liu E, Wang D, Sperling R, Salloway S, Fox NC, Blennow K et al. Biomarker pattern of ARIA-E participants in phase 3 randomized clinical trials with bapineuzumab. *Neurology* 2018; 90(10): e877-e886.
10. Malpas CB, Vivash L, Genc S, Saling MM, Desmond P, Steward C et al. A phase IIa randomized control trial of VEL015 (sodium selenate) in mild-moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54(1): 223-232.
11. Martin I. Alzheimer's immunotherapy: beta-amyloid aggregates come unstuck. *Sci Transl Med* 2016; 8(357): 357ec153.
12. Nygaard HB, Wagner AF, Bowen GS, Good SP, MacAvoy MG, Strittmatter KA et al. A phase Ib multiple ascending dose study of the safety, tolerability, and central nervous system availability of AZD0530 (saracatinib) in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7(1): 35.
13. Ostrowitzki S, Deptula D, Thurfjell L, Barkhof F, Bohrmann B, Brooks DJ et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Arch Neurol* 2012; 69(2): 198-207.
14. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9(1): 95.
15. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE 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(4): 363-372.
16. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014; 370(4): 322-333.
17. Scheltens P, Nikolcheva T, Lasser R, Ostrowitzki S, Boada M, Dubois B et al. Biomarker data from scarlet road: a global phase 3 study of gantenerumab in patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11(7 Suppl 1): 331.
18. Tariot PN, Lopera F, Langbaum JB, Thomas RG, Hendrix S, Schneider LS et al. The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: a study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a placebo-treated noncarrier cohort. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions* 2018; 4: 150-160.
19. Vaillancourt DE. Aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Mov Disord* 2016; 31(11): 1631.

20. Van Dyck CH, Sadowsky C, Le Prince Leterme G, Booth K, Peng Y, Marek K et al. Vanutide cridificar (ACC-001) and QS-21 adjuvant in individuals with early Alzheimer's disease: amyloid imaging positron emission tomography and safety results from a phase 2 study. *J Prev Alzheimers Dis* 2016; 3(2): 75-84.
21. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther* 2016; 8(1): 18.
22. Vandenberghe R, Riviere ME, Caputo A, Sovago J, Maguire RP, Farlow M et al. Active Abeta immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: a phase 2b study. *Alzheimers Dement (N Y)* 2017; 3(1): 10-22.

Nicht E3 – Vergleichsintervention

-

Nicht E4 – Endpunkte

-

Nicht E5 – Studientyp

1. Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B et al. Assessment of the incremental diagnostic value of florbetapir F 18 imaging in patients with cognitive impairment: the incremental diagnostic value of amyloid PET with [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) study. *JAMA Neurol* 2016; 73(12): 1417-1424.
2. Degerman Gunnarsson M, Lindau M, Santillo AF, Wall A, Engler H, Lannfelt L et al. Re-evaluation of clinical dementia diagnoses with Pittsburgh compound B positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2013; 3(1): 472-481.
3. Egefjord L, Gejl M, Moller A, Braendgaard H, Gottrup H, Antropova O et al. Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease: protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. *Dan Med J* 2012; 59(10): A4519.
4. Grundman M, Johnson KA, Lu M, Siderowf A, Dell'Agnello G, Arora AK et al. Effect of amyloid imaging on the diagnosis and management of patients with cognitive decline: impact of appropriate use criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41(1-2): 80-92.
5. Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, Doraiswamy PM, Fleisher AS, Sadowsky CH et al. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013; 27(1): 4-15.
6. Hermann DM. Alzheimer-Demenz: warum die Therapie zu spät kommt. *MMW Fortschr Med* 2014; 156(2): 36.
7. Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, Ellis KA, Darby D, Ames D et al. Abeta and cognitive change: examining the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10(6): 743-751.e1.

8. Ma Y, Zhang S, Li J, Zheng DM, Guo Y, Feng J et al. Predictive accuracy of amyloid imaging for progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease with different lengths of follow-up: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(27): e150.
9. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (11): CD012216.
10. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with flutemetamol for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (11): CD012884.
11. Martinez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. 18F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (11): CD012883.
12. Pontecorvo MJ, Mintun MA. PET amyloid imaging as a tool for early diagnosis and identifying patients at risk for progression to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3(2): 11.
13. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease: a systematic review. *Eur J Radiol* 2017; 94: 16-24.
14. Sucher BJ, Mehlhorn AJ. Alzheimer's disease: practical management of cognitive symptoms. *US Pharm* 2007; 32(6): 45-53.
15. Wahlster P, Niederlander C, Kriza C, Schaller S, Kolominsky-Rabas PL. Clinical assessment of amyloid imaging in Alzheimer's disease: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36(5-6): 263-278.
16. Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo Y, Ding Y. Diagnostic accuracy of 18F-FDG and 11C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract* 2012; 66(2): 185-198.
17. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R et al. 11C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD010386.

Nicht E6 – Vollpublikation verfügbar oder laufende Studie

1. Puñal-Riobóo J. Diagnostic accuracy and clinical utility of PET/CT amyloid in mild cognitive impairment [online]. In: CRD HTA Database. [Zugriff: 26.06.2018]. URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32018000157>.

Nicht E7 – Dokument nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogen

1. Pontecorvo MJ, Siderowf A, Dubois B, Doraiswamy PM, Frisoni GB, Grundman M et al. Effectiveness of florbetapir PET imaging in changing patient management. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2017; 44(3-4): 129-143.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Fantoni ER, Chalkidou A, O'Brien JT, Farrar G, Hammers A. A systematic review and aggregated analysis on the impact of amyloid PET brain imaging on the diagnosis, diagnostic confidence, and management of patients being evaluated for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(2): 783-796.