



Tinjauan Kepustakaan

Skor Risiko Poligenik, Status Apoe, dan Terapi dengan Target Amiloid pada Penyakit Alzheimer

Polygenic Risk Score, Apoe Status, and Amyloid-Targeted Therapy in Alzheimer's Disease

Amelia Nur Vidyanti¹, Rifki Habibi Rahman², Astuti¹

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Neurology Research Office, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Amelia Nur Vidyanti; amelia.nur.v@ugm.ac.id

Hak Cipta © 2025 Amelia Nur Vidyanti dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder in the elderly, characterized by progressive cognitive decline and accumulation of amyloid- β and hyperphosphorylated tau. Genetic predispositions, particularly the apolipoprotein E (APOE) genotype, play a central role in amyloid aggregation and disease progression. Advances in genomics have enabled the development of polygenic risk scores (PRS) to predict individual susceptibility and prognosis of AD. This review aims to summarize current evidence on the role of APOE variants and PRS in Alzheimer's disease, as well as their implications for precision therapy targeting amyloid pathology. A narrative review of recent studies was conducted. Articles were selected based on relevance to APOE genotypes, PRS, and therapeutic approaches targeting amyloid deposition. APOE- $\epsilon 4$ was consistently identified as the strongest genetic risk factor for AD, increasing disease risk up to threefold compared to non-carriers. PRS provides additional predictive value by aggregating multiple single nucleotide polymorphisms (SNPs), though APOE- $\epsilon 4$ remains the most significant determinant. Therapeutic strategies include APOE- $\epsilon 4$ inhibition, gene editing, APOE- $\epsilon 2$ upregulation, and monoclonal antibody-based immunotherapies targeting amyloid plaques. Clinical trials indicate that APOE- $\epsilon 4$ carriers may demonstrate enhanced therapeutic response but are also at higher risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). APOE status and PRS represent valuable tools for stratifying individual risk and guiding precision medicine in Alzheimer's disease. While promising, their application in routine clinical practice remains limited by technical, financial, and logistical challenges. Further research is needed to validate the integration of genetic profiling into therapeutic decision-making and long-term patient monitoring.

Keywords: Alzheimer, APOE, precision medicine, polygenic risk score, amyloid-targeted therapy

ABSTRAK

Penyakit Alzheimer merupakan gangguan neurodegeneratif yang paling banyak ditemukan pada lansia, ditandai dengan penurunan fungsi kognitif progresif akibat akumulasi amiloid- β dan protein tau hiperfosforilasi. Faktor genetik, terutama genotipe apolipoprotein E (APOE), memiliki peran penting dalam patogenesis dan progresi penyakit. Perkembangan genomik memungkinkan penggunaan *polygenic risk score* (PRS) untuk memprediksi kerentanan dan prognosis individu terhadap penyakit Alzheimer. Tinjauan pustaka ini bertujuan mengevaluasi bukti terkini mengenai peran APOE dan PRS dalam Alzheimer serta implikasinya terhadap pengobatan presisi. Pencarian dilakukan terhadap studi yang relevan mengenai status APOE, PRS, dan strategi terapi yang menargetkan deposisi amiloid. Hasil menunjukkan bahwa APOE- $\epsilon 4$ *carrier* merupakan faktor risiko genetik paling signifikan yang dapat meningkatkan risiko hingga tiga kali lipat dibanding *non-carrier*. PRS memberikan nilai prediksi tambahan melalui agregasi berbagai *single nucleotide polymorphisms* (SNP), meskipun kontribusinya lebih kecil dibanding APOE- $\epsilon 4$. Strategi terapi terkini mencakup inhibisi APOE- $\epsilon 4$, *gene editing*, peningkatan ekspresi APOE- $\epsilon 2$, serta imunoterapi antibodi monoklonal terhadap plak amiloid. Uji klinis menunjukkan *carrier* APOE- $\epsilon 4$ memiliki respons terapi lebih baik, namun juga berisiko lebih tinggi mengalami *amyloid-related imaging abnormalities* (ARIA) jika dilakukan imunoterapi. Status APOE dan PRS berpotensi dalam stratifikasi risiko dan penerapan pengobatan presisi pada Alzheimer. Namun, keterbatasan teknis, finansial, dan logistik masih menjadi penghambat dalam penerapannya di praktik klinis. Penelitian lanjutan diperlukan untuk memastikan integrasi profil genetik dalam pengambilan keputusan terapi dan pemantauan jangka panjang pasien.

Kata Kunci: Alzheimer, APOE, pengobatan presisi, skor risiko poligenik, terapi target amiloid

1. Pendahuluan

Penyakit Alzheimer merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif dengan penderita paling banyak di dunia.

Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi kognitif yang nyata pada populasi lansia. Penyakit Alzheimer ditandai dengan deposisi dari amiloid β dan *hyperphosphorylated* tau yang dapat menyebabkan gangguan dalam penghantaran sinaps dalam jaras

pembentukan memori.^[1] Beberapa pengaruh deposisi substransi tersebut terhadap neuron antara lain gangguan pada mitokondria, gangguan pada pompa kalsium, dan disfungsi lisosom.^[1] Adanya predisposisi genetik seperti gen APP, PSEN1, dan PSEN2 juga dapat menjadi faktor risiko yang tidak dapat diubah pada penderita penyakit Alzheimer, yang juga dapat menyebabkan peningkatan plak amiloid.^[2,3] Kondisi penumpukan plak amiloid inilah yang dapat dijadikan sebagai target terapi yang presisi di masa depan.

Dewasa ini, ditemukan bahwa APOE yang merupakan salah satu jenis dari transporter lipid memiliki peran dalam patologi dari penyakit Alzheimer. Selain fungsinya sebagai transporter lipid, gen APOE juga berperan dalam menyusun integritas vaskular, plastisitas sinaps, metabolisme glukosa, dan mempengaruhi fungsi mitokondria.^[4] Beberapa genotip dari APOE memiliki pengaruh terhadap penumpukan dan pembuangan plak amiloid jadi neuron. APOE-ε4 dinilai memiliki pengaruh yang paling besar terhadap penumpukan plak amiloid akibat aktivitasnya dalam oligomerisasi dan fibrilisasi protein amiloid.^[5-7] Walaupun demikian, genotip APOE lain yakni APOE-ε2 dan APOE-ε3 memiliki sifat berkebalikan yakni meningkatkan pembuangan amiloid β dari jaringan saraf.^[8,9]

Selain APOE, beberapa gen lain seperti TREM2, CLU, dan ABCA7 juga memiliki pengaruh terhadap progresivitas dari penyakit Alzheimer.^[10] Beberapa gen yang dinilai memiliki pengaruh terhadap fenotip penyakit Alzheimer dapat dianalisis menggunakan skor risiko poligenik/*polygenic risk score* (PRS). Perhitungan dari PRS dinilai dapat memprediksi progresivitas dan prognosis dari penyakit Alzheimer di waktu dini bahkan sebelum gejala penurunan kognitif muncul.

2. Pembahasan

Skor Risiko Poligenik/*Polygenic Risk Score* (PRS) pada Penyakit Alzheimer

PRS merupakan sebuah sistem penilaian risiko yang didasarkan pada profil kumulatif genetik seseorang terhadap suatu penyakit.^[11] Studi yang dikemukakan oleh *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) menunjukkan bahwa progresi suatu penyakit ditentukan oleh efek kumulatif dari beberapa gen yang saling mempengaruhi fenotip dari suatu penyakit.^[12] Komponen utama yang dianalisis dalam PRS dari suatu individu biasanya didapatkan dari sekuens *single nucleotide polymorphisms* (SNP) yang dinilai frekuensinya sehingga dapat memprediksi profil dari penyakit seseorang.^[13] PRS akan merangkum kombinasi dari faktor risiko genetik menjadi sebuah skor agregat yang dapat digunakan untuk melihat risiko individu terhadap suatu penyakit.^[14] Berdasarkan hal tersebut, PRS dapat membuat stratifikasi risiko individu terhadap suatu penyakit berdasarkan profil genetiknya. Dalam konteks penyakit Alzheimer, semakin tinggi nilai PRS maka semakin tinggi pula risiko individu tersebut untuk mengidap penyakit Alzheimer.

Sebuah studi menunjukkan bahwa individu dengan *carrier* APOE-ε4 dapat meningkatkan risiko penyakit Alzheimer 3 kali lipat dibanding individu *non-carrier*.^[7] Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa APOE-ε4 sendiri memiliki potensi pengaruh yang lebih tinggi terhadap munculnya penyakit Alzheimer dibanding dengan analisis PRS perkuartilnya (OR=2,19; 95%CI=1,37 – 3,51).^[7] Hal ini menunjukkan APOE-ε4 memiliki peranan yang sangat signifikan terhadap risiko munculnya penyakit Alzheimer. Analisis *receiver operating characteristic* (ROC) juga menunjukkan bahwa APOE-ε4 yang dikombinasikan dengan usia dan jenis kelamin memiliki nilai prediktif yang cukup baik (AUC 0,78; 95%CI=0,75 – 0,82) dibanding analisis PRS.^[7]

Biomarker cairan tubuh seperti pada plasma dan cairan serebrospinal untuk penyakit Alzheimer juga berasosiasi dengan APOE dan PRS. Penelitian menunjukkan bahwa biomarker *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) memiliki korelasi dengan APOE-ε4 dan PRS.^[7] Hal ini menunjukkan bahwa APOE-ε4 dan PRS berpengaruh terhadap aktivitas astrosit yang juga berperan dalam pembuangan plak amiloid.^[15] Jalur spesifik yang dianalisis dari PRS juga diketahui dapat mempengaruhi fungsi kognitif penderita

Alzheimer melalui modulasi dan regulasi molekuler terhadap sel glia di jaringan otak.^[16] Penelitian yang membahas hubungan PRS dan biomarker lain seperti pTau-181 dan Aβ-42 masih belum banyak dilakukan.

Berdasarkan hal tersebut, PRS khususnya bersamaan dengan APOE-ε4 memiliki potensi dalam memprediksi penyakit Alzheimer secara individual dan presisi. Walaupun demikian, peran PRS dalam pengambilan keputusan terapi penyakit Alzheimer masih belum sepenuhnya dilakukan sebagai pemeriksaan rutin. Di Indonesia, masih banyak tantangan yang dihadapi seperti pengadaan alat, protokol, pembiayaan, dan kapasitas pemeriksaan di tiap-tiap rumah sakit atau layanan kesehatan. Kini, PRS masih menjadi sebuah parameter penelitian, belum diaplikasikan secara global.

Status APOE dan Terapi dengan Target Plak Amiloid

APOE khususnya APOE-ε4 memiliki peranan penting terhadap progresi penyakit Alzheimer akibat interaksinya dengan plak amiloid. Berdasarkan hal tersebut, terapi presisi telah dikembangkan secara spesifik terhadap APOE-ε4 sebagai faktor kunci terhadap kemunculan dan progresivitas penyakit Alzheimer. Beberapa prinsip terapi yang dilakukan: menghalangi interaksi APOE-ε4 dan amiloid β, modulasi reseptor APOE, *gene editing* untuk APOE-ε4, dan pembuatan antibodi anti-APOE-ε4.^[17]

Upaya menghalangi interaksi APOE-ε4 dan amiloid β menjadi kunci terapi presisi yang melibatkan APOE. Hal ini dikarenakan dengan menghalangi interaksi Aβ/APOE, peningkatan pembuangan plak amiloid akan meningkat akibat aktivitas APOE-ε4 yang dihambat.^[17] Sebuah penelitian pada hewan coba model Alzheimer, menggunakan Aβ12-28P, sebuah homolog APOE yang akan berikatan dengan plak amiloid β, terbukti dapat menurunkan interaksi Aβ/APOE sehingga persentase plak amiloid menurun secara signifikan.^[18] Beberapa jalur yang dapat ditekan oleh Aβ-APOE binding inhibitor antara lain jalur perubahan monomer amiloid menjadi oligomer, jalur pembentukan amiloid yang tidak larut air, adhesi molekul amiloid pada endotel kapiler, dan transisi amiloid tak larut air menjadi plak amiloid.^[19] Hal ini menunjukkan bahwa dengan menghalangi interaksi Aβ/APOE, pembentukan beberapa lesi patologis kunci penyakit Alzheimer dapat terhalangi.

Selain menghalangi interaksinya, intervensi biokimia molekuler dapat dilakukan dengan tujuan mengubah konformasi APOE-ε4. Hal ini dilakukan dengan mengubah konformasi APOE-ε4 menjadi mirip genotip lain yakni APOE-ε2 atau APOE-ε3 yang bersifat protektif terhadap munculnya penyakit Alzheimer.^[20] Studi tersebut menunjukkan bahwa dengan adanya perubahan konformasi APOE menjadi bentuk lain, sifat interaksi, dan kaskade persinyalan juga akan berubah sesuai dengan konformasi baru yang terbentuk.^[20]

Studi lain pada hewan coba menunjukkan cara lain yakni dengan meningkatkan ekspresi dari APOE-ε2 yang memiliki sifat protektif yakni menurunkan deposisi plak amiloid, mengurangi penurunan hubungan celah sinaptik, dan mengurangi aktivitas mikroglia yang dapat memicu respon inflamasi.^[21] Hal ini dilakukan dengan terapi gen sehingga sintesis APOE-ε2 akan lebih meningkat dibanding APOE-ε4. Beberapa imunoterapi dengan target APOE juga banyak dikembangkan. Studi pada hewan coba menunjukkan bahwa antibodi HAE-4 (anti-APOE) dapat mengurangi *cerebral amyloid angiopathy* dan menurunkan plak amiloid pada pembuluh kapiler otak sehingga memperbaiki integritas endotelium kapiler.^[22]

Imunoterapi dengan Target Amiloid

Imunoterapi kini menjadi pilihan terapi yang cukup banyak dilihat dalam terapi Alzheimer dengan alasan bahwa ikatan antigen-antibodi bersifat sangat spesifik sehingga dikembangkan sebuah inovasi antibodi yang dapat berikatan dengan plak amiloid. Tujuan dari imunoterapi ini utamanya adalah mengurangi level plak amiloid dengan menggunakan antibodi spesifik atau inhibitor sekretase.^[23-25] Beberapa regimen yang ada kini seperti

aducanumab, lecanemab, dan donanemab. Sebuah studi meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian terapi berbasis antibodi monoklonal dapat memperbaiki fungsi kognitif pasien dengan Alzheimer simptomatik, dilihat dari skor klinis *Clinical Dementia Rating* (CDR) dan *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog).^[26] Studi tersebut juga menunjukkan bahwa pasien *carrier* APOE-ε4 memiliki respon terapi yang lebih baik dibanding *non-carrier*.^[26] Hal ini menunjukkan bahwa walaupun APOE-ε4 menjadi faktor utama dalam variasi progresi dan fenotip Alzheimer, hal tersebut diimbangi dengan responnya yang baik terhadap imunoterapi.

Imunoterapi terhadap plak amiloid memiliki beberapa risiko. Salah satu risiko yang cukup banyak ditemukan adalah *Amyloid-Related Imaging Abnormalities* (ARIA). ARIA dapat terjadi akibat reaksi antibodi terhadap plak amiloid yang berada di dinding vaskular. Kondisi ini berawal dari patologi dari plak amiloid yang terakumulasi pada jaringan otot polos vaskular otak.^[27] Adanya pemberian imunoterapi menyebabkan adanya ikatan antigen-antibodi yang terjadi di jaringan tersebut sehingga meningkatkan permeabilitas vaskular sehingga terjadi ekstrasvasi cairan dari intravaskular menuju interstisial.^[27] Hal dapat bermanifestasi sebagai edema otak (ARIA-E) atau perdarahan intraserebral (ARIA-H).^[28] Sebuah studi menunjukkan bahwa *carrier* APOE dapat meningkatkan risiko terjadinya ARIA setelah dilakukan imunoterapi dengan target amiloid.^[29] Hal ini menunjukkan bahwa perlunya optimasi dosis secara individual dengan melihat profil genotip APOE dari individu tersebut.

Implikasi Klinis

Adanya potensi analisis profil genetik status APOE tidak menjadikan pemberian terapi pada Alzheimer menjadi tertunda. Pemberian terapi baik farmakologi maupun non-farmakologi terhadap gejala pasien masih yang utama untuk dilakukan. Perlu adanya studi lanjutan mengenai profil genetik APOE dan PRS terhadap beberap terapi yang rutin digunakan sebagai implementasi dari pengobatan yang presisi dan individual.

3. Kesimpulan

Penyakit Alzheimer memiliki banyak komponen genetik yang mempengaruhinya. Salah satu alel gen yang paling berpengaruh adalah APOE-ε4, dimana memiliki banyak risiko terhadap fenotip dan progresivitas dari penyakit Alzheimer. Dengan banyaknya profil genetik yang mempengaruhi, analisis PRS menjadi penting dilakukan untuk menganalisis risiko individual terhadap penyakit Alzheimer. Profil genetik khususnya status APOE dapat dijadikan pertimbangan dalam pemberian terapi spesifik yang menargetkan plak amiloid seperti imunoterapi. Adanya informasi genetik mengenai status APOE dan PRS dapat dijadikan dasar pengambilan keputusan klinis seperti pemberian terapi dan monitor pasien, namun tidak dapat digunakan sebagai indikator tunggal.

4. Daftar Pustaka

- [1] E. Marei H, Althani A, Suhonen J, E. El Zowalaty M, A. Albanna M, Cenciarelli C, dkk., editor. Recent perspective about the amyloid cascade hypothesis and stem cell-based therapy in the treatment of Alzheimer's disease. Dalam: *Frontiers in Clinical Drug Research - Alzheimer Disorders*. BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS; 2016. h. 144-74.
- [2] Xiao X, Liu H, Liu X, Zhang W, Zhang S, Jiao B. APP, PSEN1, and PSEN2 variants in Alzheimer's disease: Systematic re-evaluation according to ACMG guidelines. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:695808.
- [3] Sun L, Zhou R, Yang G, Shi Y. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the in vitro production of Aβ42 and Aβ40 peptides by γ-secretase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(4):E476-85.
- [4] Jackson RJ, Hyman BT, Serrano-Pozo A. Multifaceted roles of APOE in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(8):457-74.
- [5] Mahan TE, Wang C, Bao X, Choudhury A, Ulrich JD, Holtzman DM. Selective reduction of astrocyte apoE3 and apoE4 strongly reduces Aβ accumulation and plaque-related pathology in a mouse model of amyloidosis. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):13.
- [6] Raulin A-C, Doss SV, Trotter ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu C-C. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener*. 2022;17(1):72.
- [7] Stocker H, Trases K, Beyer L, Perna L, Rujescu D, Holczek B, dkk. Alzheimer's polygenic risk scores, APOE, Alzheimer's disease risk, and dementia-related blood biomarker levels in a population-based cohort study followed over 17 years. *Alzheimers Res Ther*. 2023;15(1):129.
- [8] Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):68-80.
- [9] Chen G, Wang M, Zhang Z, Hong DK, Ahn EH, Liu X, dkk. ApoE3 R136S binds to Tau and blocks its propagation, suppressing neurodegeneration in mice with Alzheimer's disease. *Neuron*. 2025;113(5):719-736.e5.
- [10] Yu Y, Wang C, Wang B, Wang X, Zhao Q, Yan Y, dkk. Clusterin regulates the mechanisms of neuroinflammation and neuronal circuit impairment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2025;26(15):7271.
- [11] Schwarzerova J, Hurta M, Barton V, Lexa M, Walther D, Provaznik V, dkk. A perspective on genetic and polygenic risk scores-advances and limitations and overview of associated tools. *Brief Bioinform* [Internet]. 2024;25(3). Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1093/bib/bbae240>
- [12] Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, dkk. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* [Internet]. 2021;1(1). Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
- [13] Roberts E, Howell S, Evans DG. Polygenic risk scores and breast cancer risk prediction. *Breast*. 2023;67:71-7.
- [14] Ikonnikova A, Morozova A, Antonova O, Ochneva A, Fedoseeva E, Abramova O, dkk. Evaluation of the polygenic risk score for Alzheimer's disease in Russian patients with dementia using a low-density hydrogel oligonucleotide microarray. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14765.
- [15] Kim KY, Shin KY, Chang K-A. GFAP as a potential biomarker for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Cells*. 2023;12(9):1309.
- [16] Xu Y, Vasiljevic E, Deming YK, Jonaitis EM, Kosciak RL, Van Hulle CA, dkk. Effect of pathway-specific polygenic risk scores for Alzheimer's disease (AD) on rate of change in cognitive function and AD-related biomarkers among asymptomatic individuals. *medRxiv* [Internet]. 2023. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1101/2023.01.30.23285142>
- [17] Sun Y-Y, Wang Z, Huang H-C. Roles of ApoE4 on the pathogenesis in Alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43(7):3115-36.
- [18] Pankiewicz JE, Guridi M, Kim J, Asuni AA, Sanchez S, Sullivan PM, dkk. Blocking the apoE/Aβ interaction ameliorates Aβ-related pathology in APOE ε2 and ε4 targeted replacement Alzheimer model mice. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2(1):75.
- [19] Wisniewski T, Drummond E. APOE-amyloid interaction: Therapeutic targets. *Neurobiol Dis*. 2020;138(104784):104784.
- [20] Mahley RW, Huang Y. Small-molecule structure correctors target abnormal protein structure and function: structure corrector rescue of apolipoprotein E4-associated neuropathology. *J Med Chem*. 2012;55(21):8997-9008.
- [21] Jackson RJ, Keiser MS, Meltzer JC, Fykstra DP, Dierksmeier SE, Hajizadeh S, dkk. APOE2 gene therapy reduces amyloid deposition and improves markers of neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Mol Ther*. 2024;32(5):1373-86.
- [22] Xiong M, Jiang H, Serrano JR, Gonzales ER, Wang C, Gratuze M, dkk. APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function. *Sci Transl Med*. 2021;13(581):eabd7522.
- [23] Karran E, De Strooper B. The amyloid hypothesis in Alzheimer disease: new insights from new therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(4):306-18.
- [24] Khartabil N, Awaness A. Targeting amyloid pathology in early Alzheimer's: The promise of donanemab-azbt. *Pharmacy (Basel)* [Internet]. 2025;13(1). Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmacy13010023>

- [25] Jönsson L, Wimo A, Handels R, Johansson G, Boada M, Engelborghs S, dkk. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;29(100657):100657.
- [26] Evans CD, Sparks J, Andersen SW, Brooks DA, Hauck PM, Mintun MA, dkk. APOE $\epsilon 4$'s impact on response to amyloid therapies in early symptomatic Alzheimer's disease: Analyses from multiple clinical trials. *Alzheimers Dement.* 2023;19(12):5407–17.
- [27] Arrighi HM, Barakos J, Barkhof F, Tampieri D, Jack C Jr, Melançon D, dkk. Amyloid-related imaging abnormalities-haemosiderin (ARIA-H) in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a historical, prospective secondary analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(1):106–12.
- [28] DiFrancesco JC, Longoni M, Piazza F. Anti-A β autoantibodies in amyloid related imaging abnormalities (ARIA): Candidate biomarker for immunotherapy in Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *Front Neurol.* 2015;6:207.
- [29] Mervosh N, Bilici N, Wisniewski T, Devi G. Reducing ARIA risk in Alzheimer's disease: Real-world impact of APOE genotype-guided slow titration with aducanumab and lecanemab. *J Alzheimers Dis.* 2025;13872877251366656.