

# Prevención del empeoramiento de los síntomas clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave tratados con memantina

David Wilkinson<sup>1</sup> y Henning Friis Andersen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Memory Assessment and Research Centre, Moorgreen Hospital, Southampton, UK,

<sup>2</sup>H. Lundbeck A/S, Copenhagen Valby, Denmark

## Abstract

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo y, aunque la mejoría es un objetivo deseable, la prevención del empeoramiento es una finalidad relevante y realista del tratamiento. En los estadios moderado y grave de la enfermedad, el porcentaje de deterioro es muy elevado y comporta una importante carga para el paciente, sus familiares y la sociedad. Hemos combinado los datos de seis estudios de seis meses, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y se ha analizado un subgrupo de pacientes con EA de moderada a grave (puntuación MMSE <20). El concepto *Empeoramiento Clínico* fue definido como aquellos pacientes cuya patología mostrara un empeoramiento en tres áreas (cognición, global, funcional) durante el periodo de tratamiento de 6 meses: un deterioro del ADAS-cog o el SIB y del CIBIC-Plus y del ADCS-ADL. El concepto de *Empeoramiento Clínico Marcado* fue definido como un deterioro de  $\geq 4$  puntos en el ADAS-cog o de  $\geq 5$  puntos en el SIB y deterioro del CIBIC-Plus y deterioro del ADCS-ADL. En total se incluyó a 1.826 pacientes, 867 con placebo y 959 con memantina. En cuanto a las características demográficas o basales, no se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento. En un análisis post hoc, en el curso del periodo de tratamiento de 6 meses, hubo más pacientes que presentaron *Empeoramiento Clínico* entre los tratados con placebo que entre los pacientes tratados con memantina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Comparativamente con los pacientes tratados con memantina, aproximadamente el doble de los pacientes tratados con placebo presentaron un *Empeoramiento Clínico Marcado* (21% vs. 11%;  $p < 0,001$ ). En esta población de pacientes con EA de moderada a grave, el tratamiento con memantina se asoció a la prevención del empeoramiento de los síntomas clínicos de la EA. Comparado con placebo, memantina mostró ventajas del tratamiento en todos los estudios individuales, independientemente de la gravedad de la EA, o del tratamiento con memantina en pacientes ya estabilizados con tratamiento con un IChE.

## Introducción

Memantina es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) de afinidad moderada y representa una nueva clase farmacológica que ha demostrado aportar un beneficio clínico y una buena tolerabilidad en la enfermedad de Alzheimer (EA) [1,2,3,4]. En Europa y en los Estados Unidos, memantina está aprobada para el tratamiento de la EA de moderada a grave. La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo y, aunque la mejoría es un objetivo deseable, la prevención del empeoramiento de la patología es un objetivo relevante y realista del tratamiento [5]. A menudo, los pacientes y sus cuidadores piden la prevención del empeoramiento y este deseo es de gran importancia en los estadios moderado y grave de la enfermedad, en los que el deterioro es más acentuado. En estos estadios de la EA, la mayor dependencia del paciente es la causante de una importante carga para los familiares y para la sociedad. Concretamente, el cuidador teme el deterioro rápido de las capacidades cognitivas y funcionales así como la capacidad de comunicación y realización de las actividades cotidianas, y la aparición de trastornos del comportamiento como la agitación, la agresión, las alucinaciones, la deambulación y la apatía. La aparición de estos síntomas es la causa principal de institucionalización de los pacientes con EA. Contrariamente, la mayor capacidad del paciente de conservar su independencia de pensamiento y de acción tiene un impacto significativo en la calidad de vida, tanto del paciente como del cuidador. Desde esta perspectiva clínica, se ha realizado un análisis post hoc comparando el tratamiento con memantina y el tratamiento con placebo en pacientes con EA de moderada a grave cuyo estado clínico empeorará concurrentemente en las áreas cognitiva, global y funcional; es decir, en las tres áreas clave de la EA.

## Métodos

### Diseño del estudio

- Metaanálisis de los resultados de seis estudios de 6 meses de duración, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en EA de leve a grave (Tabla 1)
- Los análisis incluyeron a los pacientes con una puntuación MMSE basal inferior a 20, de acuerdo a la indicación aprobada de memantina (EA de moderada a grave)
- Un estudio se llevó a cabo en Europa y cinco en los EE.UU.
- En dos estudios, memantina se administró en combinación con un tratamiento estable con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (IChE; Tabla 1)
- En las referencias [2,3,6,7, Forest CTR] se presentan las descripciones detalladas de los métodos utilizados en cada estudio.

### Población de pacientes en los estudios originales

- Pacientes ambulatorios de ambos sexos y de edad  $\geq 50$  años
- Puntuación del examen Mini-Mental (MMSE) de 3 a 23
- Diagnóstico de probable EA consistente con los criterios NINCDS-ADRDA (en los estudios MRZ-9605 y 99679 como instrumento diagnóstico adicional se utilizaron los criterios DSM-IV-TR de demencia tipo Alzheimer)
- RMN o TAC consistente con el diagnóstico de probable EA
- Un requisito fue que el paciente tuviera un cuidador responsable regular que se implicara en la valoración del paciente

### Variables de eficacia

En todos los estudios, las siguientes variables de evolución se valoraron a la semana 12 y la semana 24/28:

- Para evaluar la cognición en pacientes con EA de leve a moderada se utilizó la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva (ADAS-cog), una escala de 11 ítems con puntuaciones de 0 a 70.
- Para valorar la cognición a los pacientes con EA de moderada a grave se utilizó la Batería de deterioro grave (SIB), una escala de 40 ítems con puntuaciones de 0 a 100.
- Para valorar el cambio en el estado clínico global de los pacientes a juicio del clínico, se utilizó la impresión de cambio basada en la entrevista del clínico más los comentarios del cuidador - (CIBIC-Plus). La CIBIC-Plus es una escala de 7 puntos, de 1 (mejoría marcada) a 7 (empeoramiento marcado) comparado con la situación basal. Una puntuación de 4 indica ausencia de cambios desde la entrevista basal. Los investigadores con experiencia realizaron la entrevista completa en presencia del paciente y del cuidador.

- El inventario del Estudio Cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - Actividades de la Vida Diaria (ADCS-ADL) se utilizó para evaluar la capacidad del paciente para realizar sus actividades de la vida diaria (ADL<sub>23</sub> en pacientes con EA de leve a moderada; ADL<sub>19</sub> en pacientes con EA de moderada a grave). El inventario se completa interrogando al cuidador.

## Métodos estadísticos

- Los análisis se han basado en los pacientes que presentaban una puntuación MMSE basal <20 en la población de análisis completo (FAS) de acuerdo a la definición de cada estudio particular.
- Todos los análisis estadísticos han sido bilaterales y los valores de p se han basado en un test de Fisher exacto, utilizando las aproximaciones de CO y de LOCF para imputar los datos ausentes.
- Los análisis de *Empeoramiento Clínico* se han basado en las definiciones que identifican a los pacientes cuya patología se agravó concurrentemente en las tres áreas durante los 6 meses de tratamiento. Se han utilizado dos definiciones de empeoramiento:
- Empeoramiento Clínico Marcado* - Deterioro de  $\geq 4$  puntos en la ADAS-cog o  $\geq 5$  puntos en la SIB y deterioro en CIBIC-Plus y en la ADCS-ADL.
- Empeoramiento Clínico* - Cualquier deterioro en la ADAS-cog o en la SIB y deterioro en CIBIC-Plus y en la ADCS-ADL.

## Resultados

Demografía, características basales y distribución de los pacientes

- Los seis estudios incluyen un total de 2.311 pacientes tratados (1.069 con placebo y 1.242 con memantina). Entre estos paciente, 1.826 (867 con placebo y 959 con memantina) presentaban puntuaciones MMSE basales <20, lo que corresponde a la población con EA de moderada a grave.
- La edad media de los pacientes fue de 76 años y casi dos tercios de la población total de pacientes fueron mujeres (Tabla 2). En la Tabla 3 se presentan las puntuaciones basales medias de las escalas de evaluación de la población con EA de moderada a grave.
- No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre los grupos de tratamiento respecto a los parámetros de eficacia basales ni las características demográficas.
- Completaron los estudios más pacientes tratados con memantina (83%) que pacientes tratados con placebo (77%) (Tabla 2).

### Análisis del Empeoramiento Clínico

- En la población combinada de pacientes con EA de moderada a grave (puntuación MMSE basal <20), un número inferior y estadísticamente significativo de pacientes tratados con memantina presentaron *Empeoramiento Clínico*, comparativamente con los pacientes tratados con placebo durante el periodo de tratamiento de 6 meses (18% vs. 28%;  $p < 0,001$ ; CO). Respecto al *Empeoramiento Clínico Marcado*, el número de pacientes tratados con placebo que empeoraron fue aproximadamente el doble que el de pacientes tratados con memantina (Figura 1; 21% vs. 11%;  $p < 0,001$ ; CO). Los análisis de LOCF indican unos resultados similares a los de CO, siendo estadísticamente significativos todos los análisis.
- En la población de pacientes con EA moderada (puntuación MMSE basal de 10 a 19), el número de pacientes tratados con placebo que empeoraron fue aproximadamente el doble que el de pacientes tratados con memantina (Figura 2; 16% vs. 9%;  $p < 0,001$ ; CO).
- En cada estudio individual, hubo más pacientes tratados con placebo que pacientes tratados con memantina que presentaron *Empeoramiento Clínico Marcado*, lo que apoya los resultados generales (Figura 3)
- El *Empeoramiento Clínico Marcado* se ha analizado en los estudios en los que se administró memantina con una dosis estable de un IChE y en los estudios de memantina en monoterapia. En ambos análisis, el número de pacientes tratados con memantina que empeoraron fue aproximadamente la mitad, comparativamente con el número de pacientes tratados con placebo ( $p < 0,01$ ) (Figuras 4 y 5)

Tabla 1: Estudios clínicos de memantina de 6 meses y controlados con placebo en EA

Estudio	Rango de MMSE inclusión (Media)	Duración/ Diseño	Número de pacientes tratados	Parámetros clave de eficacia
Peskind et al., 200	10 - 22 (17,3)	24 semanas / DC, controlado con PBO	403 PBO: 202 MEM: 201	ADAS-cog CIBIC-plus ADCS-ADL <sub>23</sub> NPI
Bakchine et al., 2005	11 - 23 (18,7)	24 semanas / DC, controlado con PBO	470 PBO: 152 MEM: 318	ADAS-cog CIBIC-plus ADCS-ADL <sub>23</sub> NPI
MD-12 Forest REC	10 - 22 (16,9)	24 semanas / DC, controlado con PBO en pacientes que ya recibían IChEs	433 PBO: 216 MEM: 217	ADAS-cog CIBIC-plus ADCS-ADL <sub>23</sub> NPI
Reisberg et al., 2003	3 - 14 (7,7)	28 semanas / DC, controlado con PBO	252 PBO: 126 MEM: 126	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL <sub>19</sub> NPI
MD-01 Forest REC	5 - 14 (10,1)	24 semanas / DC, controlado con PBO	350 PBO: 172 MEM: 178	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL <sub>19</sub> NPI
Tariot et al., 2004	5 - 14 (10,0)	24 semanas / DC, controlado con PBO en pacientes que ya recibían donepezilo	403 PBO: 201 MEM: 202	SIB CIBIC-plus ADCS-ADL <sub>19</sub> NPI

REC, Registro de ensayo clínico; DC, doble ciego; MEM, memantina; PBO, placebo

Tabla 2: Demografía y características basales de los pacientes (MMSE <20, FAS)

Característica	Memantina n=959	Placebo n=867
Edad, años (±DE)	76,2 (±8,1)	76,2 (±8,3)
Nº mujeres (%)	644 (67)	550 (63)
Nº caucásicos (%)	865 (90)	788 (91)
Talla [cm], media (±DE)	163 (±10,4)	163 (±10,5)
Peso [kg], media (±DE)	67,0 (±13,9)	67,9 (±14,2)
Puntuación MMSE, media (±DE)	12,3 (±4,2)	12,2 (±4,1)
Nº sujetos que completó el estudio (%)	791 (82)	688 (77)

DE, desviación estándar

Tabla 3: Puntuaciones basales de eficacia (MMSE <20, FAS)

Puntuaciones basales (media ± DE)	Memantina n=959	Placebo n=867
ADAS-cog <sup>a</sup>	31,6 (10,2)	30,3 (9,7)
SIB <sup>b</sup>	74,3 (18,8)	75,4 (18,5)
CIBIC gravedad	4,4 (0,8)	4,3 (0,8)
ADL <sub>19</sub> <sup>a</sup>	32,5 (10,8)	33,1 (10,7)
ADL <sub>23</sub> <sup>b</sup>	51,3 (13,2)	52,7 (13,2)

DE, desviación estándar

<sup>a</sup> Estudios en EA de leve a moderada

<sup>b</sup> Estudios en EA de moderadamente grave a grave

Figura 1: Proporción de pacientes con *Empeoramiento Clínico Marcado* entre la población con MMSE basal <20 (Semana 24/28; CO; \*\*\*  $p < 0,001$ )

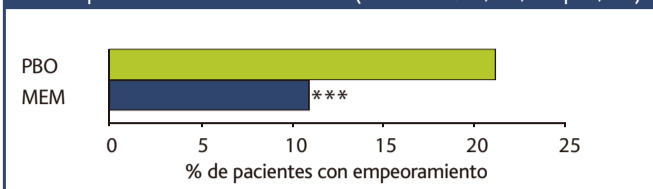


Figura 2: Proporción de pacientes con *Empeoramiento Clínico Marcado* entre la población con MMSE basal de 10 a 19 (Semana 24/28; CO; \*\*\*  $p < 0,001$ )

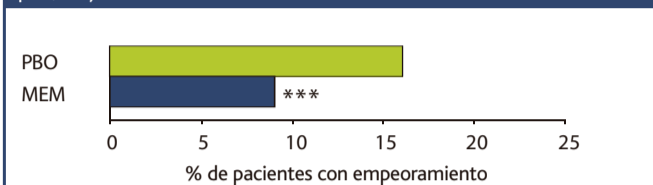


Figura 3: Proporción de pacientes con *Empeoramiento Clínico Marcado* por estudio (Semana 24/28; CO; \*  $p < 0,05$ )

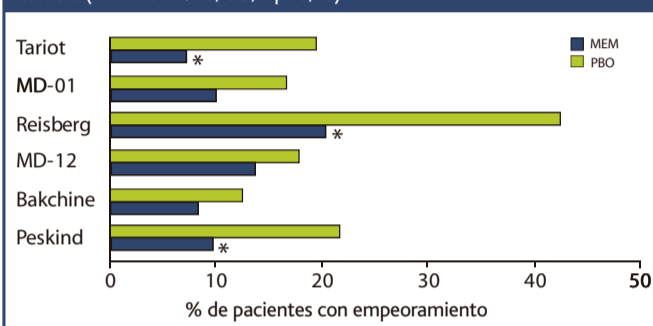


Figura 4: Proporción de pacientes con *Empeoramiento Clínico Marcado* en los estudios de memantina en pacientes en tratamiento estabilizado con un IChE (Semana 24/28; CO; \*\*\*  $p < 0,001$ )

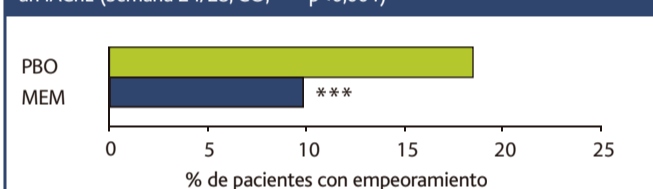
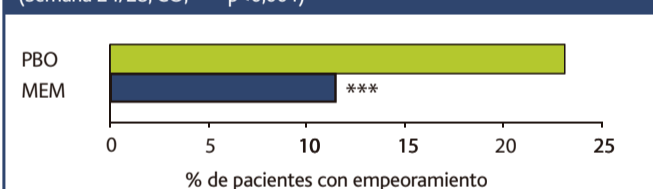


Figura 5: Proporción de pacientes con *Empeoramiento Clínico Marcado* en los estudios de pacientes tratados con memantina en monoterapia (Semana 24/28; CO; \*\*\*  $p < 0,001$ )



## Resumen y conclusiones

- La aparición, o el empeoramiento de los síntomas, en la EA de moderada a grave suponen un gran problema para los cuidadores y familiares de los pacientes y, en última instancia, podrán determinar el ingreso del paciente en una residencia.
- La estabilización de la enfermedad y la prevención del empeoramiento - en particular de los síntomas cognitivos y funcionales y de la clínica general - pueden considerarse los objetivos más significativos del tratamiento.
- En los análisis post hoc presentados, memantina fue superior a placebo de manera estadísticamente significativa en la prevención del empeoramiento clínico concurrente en los pacientes y presente en las tres áreas (cognitiva, global y funcional).
- Este beneficio obtenido con el tratamiento con memantina se observó durante el periodo de tratamiento de 6 meses utilizando dos definiciones diferentes de empeoramiento clínico.
- Las ventajas del tratamiento con memantina frente a placebo se han observado en todos los estudios de forma individual, independientemente de la gravedad de la EA o de la administración de memantina a pacientes ya estabilizados con un IChE.
- Estos resultados indican que el uso de memantina puede ofrecer un alivio de los síntomas, particularmente problemáticos en la EA, a más pacientes. Ello es especialmente relevante para pacientes con EA de moderada a grave que son quienes más lo precisan.

### Referencias Bibliográficas

- Parsons CG, Darysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist - a review of preclinical data. *Neuropharmacol* 1999; 38:735-767.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
- Tariot PN, Farlow MR, Crossberg CT, Graham SM, McDonald S, Gergel I and the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: Results of the 9 M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146.
- Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, Morris JC, Ongogozo P, Rockwood K, Schneider L, Takeda M, Tariot P, Wilkinson D. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 653-666.
- Peskind ER, Potkin SC, Pomara N, et al. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial (abstract). *Eur J Neurol* 2004; 11 (Suppl 2): 186.
- Bakchine S, Pasqual-Gangnani L, Loft H. Results of a randomized, placebo-controlled 6-month study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in Europe (poster presentation). 9 Congress of the European Federation of the Neurological Societies (EFNS), Athens, Greece, September 2005.
- Presentado en el 5a. International Geneva /Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, Ginebra, Suiza, 19-22 de abril, 2006