

Memantina en la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave: metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

Bengt Winblad¹, Roy W. Jones², Yvonne Wirth³, Albrecht Stöfler³, Hans Jörg Möbius³

¹Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, ²Research Institute for the Care of the Elderly, Bath, UK, ³Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt, Germany.

ABSTRACT

Recientemente, en Europa se han ampliado las indicaciones de memantina con la introducción de la enfermedad de Alzheimer (EA) moderada, que incluye la EA de moderada a grave. Esta ampliación de la licencia está apoyada por un metaanálisis post-hoc de seis estudios clínicos en Fase III, aleatorizados y controlados con placebo de memantina en monoterapia o terapia combinada en pacientes que recibían tratamiento estable con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (n = 2.311). La eficacia se evaluó en el subgrupo de pacientes con EA de moderada a grave (MMSE basal < 20; n = 1.826) determinando el estado global (Impresión de cambio basada en la entrevista del clínico más los comentarios del cuidador; CIBIC-Plus), cognición (Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva o Batería de deterioro grave; ADAS-Cog o SIB) y funcionalidad (Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - Actividades de la vida diaria - Escala de 19 o 23 ítems).

Todas las áreas indicaron un efecto estadísticamente significativo favorable a memantina (vs. placebo), con las siguientes diferencias medias estandarizadas (CO): estado global (0,22; p < 0,001), cognición (0,26; p < 0,001), funcionalidad (0,18; p < 0,001). Los datos LOCF fueron consistentes con los valores de los CO. Memantina fue bien tolerada y las tasas globales de incidencia de acontecimientos adversos fueron comparables a las de placebo.

Este meta-análisis resume los efectos de memantina en pacientes con EA de moderada a grave. Memantina fue superior a placebo en las tres áreas - cognitiva, funcional y general - lo que apoya que la eficacia de memantina es clínicamente relevante. Memantina fue segura y bien tolerada.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo, de progresión lenta y caracterizado por iniciarse con leves déficits cognitivos, como la pérdida de memoria. A medida que la enfermedad progresa a los estadios moderado y grave aparecen dificultades significativas cognitivas, funcionales y de comportamiento que, con el tiempo, comportan una dependencia completa del cuidador. Un tratamiento efectivo para la EA es valioso en todos los estadios de la enfermedad, puesto que la mejoría de las funciones diarias, el pensamiento y los niveles de independencia potencialmente pueden incrementar y ampliar la calidad de vida del paciente y del cuidador.

Memantina es un antagonista no competitivo del receptor NMDA con una afinidad moderada por el punto de unión del canal iónico del receptor. Los estudios clínicos han demostrado que memantina puede causar una mejoría significativa y superior a placebo de las variables generales, así como en ítems específicos de cognición, funcionalidad y conducta (Reisberg et al, 2003; Tariot et al, 2004; Gauthier et al, 2005; Doody et al, 2004), siendo el único fármaco indicado para el tratamiento de la EA grave. En Europa, recientemente se han ampliado las indicaciones de memantina con la inclusión de la población de pacientes con EA de moderada a grave y, el presente estudio es un metaanálisis que presenta los datos que apoyan esta ampliación. Los datos de este metaanálisis post hoc derivan de seis estudios clínicos en Fase III, controlados con placebo y de 6 meses de duración de memantina en monoterapia o combinada (con previo tratamiento de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, IACHÉ). De acuerdo con la indicación ampliada, la eficacia se ha analizado en el subgrupo de pacientes con EA de moderada a grave (MMSE < 20).

Para las nuevas Fichas Técnicas europeas la seguridad y tolerabilidad de memantina se han evaluado en una muestra más amplia de datos de ensayos clínicos, que incluye estudios en demencia vascular, además de la experiencia post-comercialización (notificaciones espontáneas).

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Se ha realizado un metaanálisis post hoc de los resultados de seis amplios estudios en Fase III de memantina en monoterapia o en tratamiento combinado (con tratamiento existente con un IACHÉ).

Los seis estudios eran ensayos controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, de grupos paralelos y de 6 meses de duración, incluido un período de escalado de dosis de 4 semanas (Tabla 1). Durante la fase de mantenimiento, todos los pacientes tratados con memantina recibieron una dosis fija de 20 mg/día.

Los pacientes incluidos en los estudios eran pacientes ambulatorios con diagnóstico de probable EA y de edad ≥ 50 años.

Tres estudios incluyeron pacientes con EA de leve a moderada y los otros tres incluyeron pacientes con EA de moderada a grave (Tabla 1).

Análisis de eficacia

El metaanálisis de eficacia se ha realizado en el subgrupo de pacientes con una puntuación MMSE basal/selección de <20 (EA de moderada a severa), utilizando el software RevMan 4.2.

Las variables de eficacia han sido:

Estado global: Impresión de cambio basada en la entrevista del clínico más los comentarios del cuidador (CIBIC-Plus)

Cognición: Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva o Batería de deterioro grave (ADAS-Cog o SIB)

Funcionalidad: Estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer - Actividades de la vida diaria escala de 19 o 23 ítems (ADCS-ADL_{19/23}) (Tabla 1).

Para presentar la magnitud del efecto en el CIBIC-Plus se utiliza la diferencia de medias estandarizada (DME) de los tratamientos en las puntuaciones, en las demás áreas se presenta como la diferencia de medias estandarizada del cambio del tratamiento desde basal.

Métodos estadísticos

La eficacia general, cognitiva y funcional se han analizado utilizando la población por intención de tratar, casos observados (ITT-CO) y un modelo de efecto fijo.

Para los análisis de sensibilidad se ha utilizado la población ITT con extrapolación de la última observación realizada (ITT-LOCF) y el metaanálisis se ha basado en modelos de efectos aleatorios.

Tabla 1: Resumen del diseño de seis estudios clínicos en Fase III de memantina en la EA

Nº estudio	Rango de inclusión MMSE (media*)	Duración / diseño**	Nº de pacientes tratados	Parámetros clave de eficacia
MEM-MD-10	10 - 22 (17,3)	24 semanas	403 PBO: 202 MEM: 201	ADAS-Cog CIBIC-Plus ADCS-ADL ₂₃ NPI
MEM-MD-12	10 - 22 (16,9)	24 semanas en pacientes que ya recibían donepezilo, rivastigmina o galantamina	433 PBO: 216 MEM: 217	ADAS-Cog CIBIC-Plus ADCS-ADL ₂₃ NPI
LU-99679	11 - 23 (18,7)	24 semanas	470 PBO: 152 MEM: 318	ADAS-Cog CIBIC-Plus ADCS-ADL ₂₃ NPI
MEM-MD-01	5 - 14 (10,1)	24 semanas	350 PBO: 172 MEM: 178	SIB CIBIC-Plus ADCS-ADL ₁₉ NPI
MEM-MD-02	5 - 14 (10,0)	24 semanas en pacientes que ya recibían donepezilo	403 PBO: 201 MEM: 202	SIB CIBIC-Plus ADCS-ADL ₁₉ NPI
MRZ-9605	3 - 14 (7,7)	28 semanas	252 PBO: 126 MEM: 126	SIB CIBIC-Plus ADCS-ADL ₁₉ NPI

* Grupo de todos los pacientes tratados;
** Todos los estudios fueron doble ciego y controlados con placebo
PBO = placebo; MEM = memantina

RESULTADOS

Eficacia

En el subgrupo de EA de moderada a grave se analizó un total de 1.826 pacientes (MMSE < 20).

En las tres áreas de eficacia - estado global, cognición y funcionalidad, el tratamiento con memantina tuvo un efecto favorable estadísticamente significativo.

La magnitud del efecto (CO) frente a placebo fue de:

- 0,22 (p < 0,0001) en el área global (Figura 1)
- 0,26 (p < 0,00001) en el área cognitiva (Figura 2)
- 0,18 (p = 0,0007) en el área funcional (Figura 3)

Los resultados LOCF fueron consistentes con los valores de los CO

Figura 1: Área Global (CIBIC-Plus) - Metaanálisis en EA de moderada a grave (semana 24/28, datos de CO)

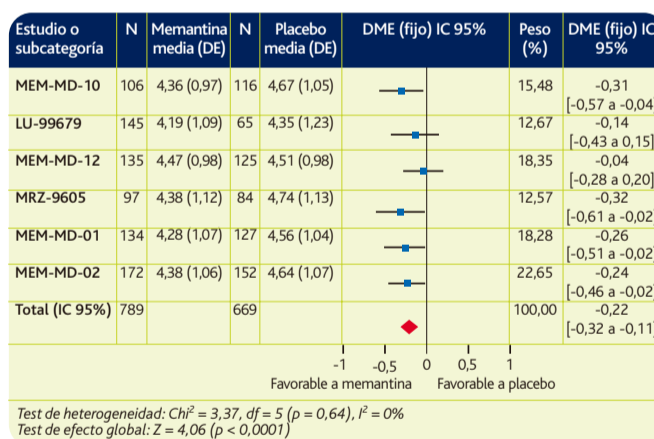


Figura 2: Área Cognitiva (ADAS-Cog/SIB) - Metaanálisis en EA de moderada a grave (semana 24/28, datos CO)

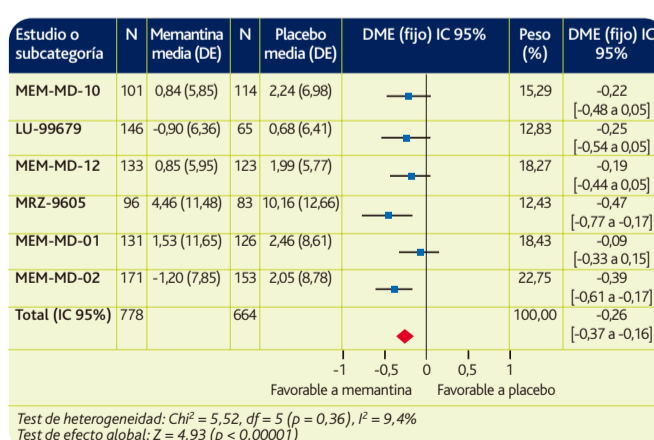
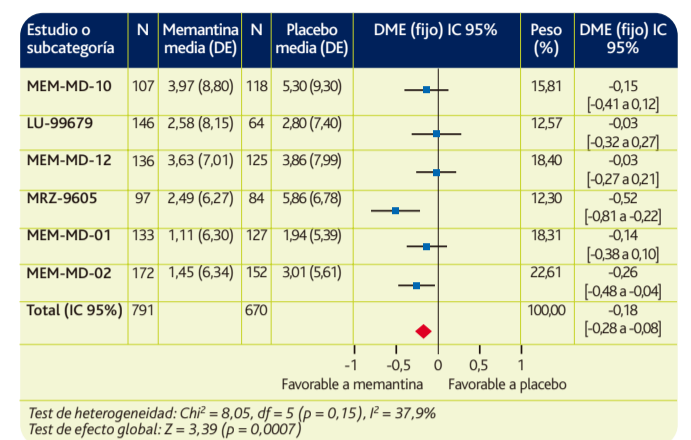


Figura 3: Área Funcional (ADCS-ADL_{19/23}) - Metaanálisis en EA de moderada a grave (semana 24/28, datos CO)



Seguridad

La población de seguridad de los ensayos clínicos que han conformado la base para la revisión de la Ficha Técnica consistía en 3.379 pacientes (1.784 memantina; 1.595 placebo) con demencia de leve a grave (EA y DVa).

En estos ensayos, la incidencia global de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs-Treatment emergent adverse events) con memantina fue similar a la de placebo y la mayor parte de AA fueron de gravedad leve o moderada.

Los AA más frecuentes y con una incidencia superior en el grupo memantina que en el grupo placebo fueron mareo (6,3% vs. 5,6% para memantina y placebo, respectivamente), cefalea (5,2% vs. 3,9%), estreñimiento (4,6% vs. 2,6%) y somnolencia (3,4% vs. 2,2%).

Conclusiones

Los resultados del metaanálisis en la población con EA de moderada a grave indican un efecto favorable y estadísticamente significativo del tratamiento con memantina en las áreas cognitiva, global y funcional.

La magnitud del efecto de memantina en el área cognitiva (0,26, CO) es comparable al rango observado con otros tratamientos anti-demencia (Rockwood & MacKnight, 2001; Rockwood et al, 2004).

La magnitud del efecto de memantina en el área global, evaluada mediante el instrumento CIBIC-Plus (una medida de juicio clínico), apoya la relevancia clínica del beneficio cognitivo observado con el SIB y ADAS-cog.

En resumen, los resultados de este metaanálisis han indicado que memantina es efectiva para el tratamiento de pacientes con EA de moderada a grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2004; 18 (2): 227-232.
- Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. Int J Geriatr Psychiatry 2005; 20 (5): 459-464.
- Reisberg B, Doody R, Stöfler A, et al, for the Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. New Engl J Med 2003; 348 (14): 1333-1341.
- Rockwood K, MacKnight C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. Neuroepidemiology 2001; 20 (2): 51-56.
- Rockwood K, Black SE, Robillard A, Lussier I. Potential treatment effects of donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials: a physician survey. Int J Geriatr Psychiatry 2004; 19 (10): 954-960.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al, for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291 (3): 317-324.

Con la colaboración de Merz Pharmaceuticals, Frankfurt, Alemania. Presentado en el 9th International Geneva /Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy, 19 - 22 de Abril 2006, Ginebra, Suiza.