



MEMANTINA EN LA MALALTIA D'ALZHEIMER

Maria José Gaspar i Caro
Maite Alay i Romero

Consell Assessor del Tractament Farmacològic de la Malaltia d'Alzheimer
 Direcció General de Recursos Sanitaris
 Departament de Sanitat i Seguretat Social

Resum

La **memantina** és un bloquejador dels canals de calci associats al receptor N-metil-D-aspartà (NMDA), que des del març de l'any 2003, està autoritzat per al tractament de les formes moderadament greus i greus de la malaltia d'Alzheimer.

És el primer medicament que s'introdueix en el tractament d'un estadi avançat d'aquesta patologia, disposant d'un fàrmac més per l'abordatge farmacològic juntament amb els inhibidors de l'acetilcolinesterasa indicats per al tractament de les fases lleus o moderades de la malaltia d'Alzheimer.

Els assaigs clínics duts a terme per a la malaltia d'Alzheimer, tot i que són pocs, mostren resultats esperançadors en el tractament de les formes greus pel fet que, el mecanisme d'acció d'aquest nou fàrmac basat en l'explotació de la hipòtesi glutamatèrgica, possibilitarà la recerca de nous tractaments en l'Alzheimer.

En relació a la seva seguretat, els estudis publicats mostren que la tolerabilitat del fàrmac és bona; i que els efectes adversos que presenta són de severitat similar als dels anticolinesteràsics.

Paraules clau

Malaltia d'Alzheimer, inhibidors de l'acetilcolinesterasa, memantina, receptor NMDA, glutamat.

Memantina en la malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer, descrita per primera vegada al 1906 pel doctor alemany Alois Alzheimer, és en l'actualitat la més

freqüent de totes les demències, representant un 50-75% dels casos¹.

Aquest tipus de demència, afecta principalment a persones de més de 65 anys. Per aquest motiu, l'envelliment de la població, associat a l'alta prevalença i incidència de la demència en la població de més de 65 anys, fa d'aquesta malaltia un dels principals reptes en Salut Pública. A finals de 2002 a Catalunya, segons el Consell Assessor sobre el tractament de la malaltia d'Alzheimer, hi havia una incidència i una prevalença anual de tractament de 73,9 i 178,8 per cada 100.000 habitants de més de 65 anys².

La malaltia d'Alzheimer és una demència degenerativa que afecta a aquelles àrees cerebrals que controlen el pensament, la memòria, el llenguatge i el sistema motriu; provocant la pèrdua de la capacitat de raonament, de la memòria, l'alteració del llenguatge, i en estadis més avançats, la disminució o pèrdua del moviment. Tots aquests símptomes sovint s'acompanyen d'alteracions en el comportament del malalt com, l'agressivitat, l'agitació, la depressió i/o la manca d'autoestima, que comporten un deteriorament important en la qualitat de vida del malalt que repercuteix en el seu entorn familiar.

De tot això, se'n deriva la importància i la necessitat de realitzar un diagnòstic precoç i acurat de la malaltia, per tal d'estar a temps d'estimular les capacitats cognitives i de proporcionar un tractament adient, millorant així la qualitat de vida del pacient, i la relació personal d'aquest amb l'entorn més proper (familiars, cuidadors,...).

En la malaltia d'Alzheimer, a banda del tractament farmacològic, són de vital importància **els tractaments no farmacològics** destinats tant als malalts com als seus familiars. Per aquest motiu hi ha tot un seguit de mesures no farmacològiques, com mantenir una correcta hidratació, nutrició i higiene del malalt, corregir els seus déficits auditius i visuals, i procurar que el seu entorn social sigui estable. Aquestes mesures conjuntament amb el tractament farmacològic (si s'escau) estan destinades a millorar la qualitat de vida del malalt i de la seva família al llarg de l'extensa evolució d'aquesta patologia¹.

Tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer

A) Inhibidors de l'acetilcolinesterasa

Els resultats obtinguts de la recerca en la malaltia d'Alzheimer, a la dècada dels setanta, a partir dels estudis clinicopatològics, així com el descobriment del dèficit colinèrgic que apareix de forma intensa a l'inici d'aquest procés³, són els que donaran lloc als fàrmacs utilitzats en l'actualitat en el **tractament simptomàtic** de la malaltia d'Alzheimer.

Tot i que en l'actualitat, encara no es disposa d'un tractament etiopatogènic, la teràpia per a la malaltia d'Alzheimer, amb aquests fàrmacs, es basa en pal·liar el dèficit colinèrgic que presenten els malalts. Per a aconseguir disminuir-ho, els fàrmacs que han estat disponibles fins a l'actualitat són els inhibidors de l'acetilcolinesterasa (IAC), **tacrina**, ja en desús, **donepezil**, **rivastigmina** i **galantamina**.

El mecanisme d'acció dels IAC dona lloc a l'increment de les concentracions d'acetilcolina cerebral millorant la funció cognitiva⁴.

Ara bé, la inhibició que produeixen aquests fàrmacs és força inespecífica, el que fa que siguin capaços d'inhibir, no únicament l'acetilcolinesterasa, sinó també altres colinesterases cerebrals, entre elles la butilcolinesterasa⁵. Així mateix, cal considerar que l'elevació dels nivells d'acetilcolina en l'espai sinàptic facilita els efectes del neurotransmissor tant a nivell nicotínic com muscarínic, aquesta activació a nivell central contribueix a millorar la cognició. Com hem comentat anteriorment, aquesta elevació dels nivells de neurotransmissor a la sinapsi, es produeix també a nivell perifèric, fent que la interacció amb els receptors nicotínics i muscarínics perifèrics sigui font de tot un ventall de possibles efectes adversos, dels quals els més característics són els relacionats amb la hiperestimulació muscarínica perifèrica: nàusees (al principi del tractament), vòmits diarrees, dolor abdominal i hiper-secreció glandular. Tanmateix, és pot limitar la incidència i la intensitat d'aquests efectes adversos incrementant la seva dosi de forma gradual⁶.

L'hepatotoxicitat podria ser l'efecte advers més greu enregistrat fins ara, característic de la tacrina⁷, el primer anticolinesteràsic autoritzat. La resta d'anticolinesteràsics, podem dir, que no s'han mostrat hepatotòxics.

Aquests fàrmacs, estan indicats en el tractament de les formes lleus o moderades de la malaltia, ja que els assaigs clínics^{8,9} han demostrat tenir capacitat per a produir una modesta milloria simptomàtica en el malalt d'Alzheimer, i tenir capacitat per a estabilitzar durant uns mesos el deteriorament del seu estat cognitiu i funcional.

Cal tenir present que, la resposta dels inhibidors de l'acetilcolina només dura mentre les neurones viables segueixen produint acetilcolina, de manera que a mida que la malaltia progressa els medicaments deixen de ser útils¹⁰.

B) Memantina

La **memantina** és un bloquejador dels canals de calci associats al receptor NMDA¹¹. Aquest principi actiu no és de recent investigació, ja fa 20 anys que es prescriu en Alemanya per al tractament de varies malalties del sistema nerviós central, entre les quals està la malaltia d'Alzheimer.

Des del mes de maig de 2002, a conseqüència dels estudis de Winblad i Poritis¹², i de Reisberg et al¹³, la memantina ha estat autoritzada a Espanya i a Europa per a la indicació de

pacients que pateixin malaltia d'Alzheimer en fases moderadament greus a greus.

La memantina presenta un **mecanisme d'acció** diferent als IAC, és un antagonista reversible no competitiu, voltatge dependent i d'afinitat moderada del receptor NMDA¹⁴, esdevenint l'únic fàrmac per al tractament d'Alzheimer que actua sobre la via glutamatèrgica.

Un dels factors que fa més important l'aparició d'aquest fàrmac és el fet que el glutamat és el principal neurotransmissor del cervell (el 70 % de les neurones expressa receptors a glutamat), i que el deteriorament de la transmissió de la via glutamatèrgica en àrees cerebrals específiques, podria estar relacionat amb la pèrdua cognitiva, típica de la malaltia d'Alzheimer.¹³

Eficàcia i seguretat

Recordem que la memantina és un fàrmac que s'ha estat utilitzant per a trastorns neuropsiquiàtrics a Alemanya durant aproximadament 20 anys; i tant els estudis postautorització com els estudis clínics realitzats en aquest país, en quant als seus efectes adversos i la seva seguretat, han estat favorables.

D'altra banda, l'eficàcia i seguretat de la memantina en front a placebo ha estat avaluada en base a dos estudis^{12,13} (veure taula 1)

En l'estudi de Winblad¹², realitzat en pacients amb malaltia d'Alzheimer moderadament greu o greu i demència vascular, tractats amb memantina o placebo a dosis de 10 mg/dia, es conclou que els efectes observats per a la memantina són significants i de rellevància clínica en aquest tipus de pacients. Es pot afirmar que el tractament d'aquests pacients amb memantina millora les seves funcions i els símptomes de comportament i disminueix la dependència del cuidador. Cal considerar que aquest tractament fou perfectament ben tolerat pels pacients de l'estudi durant les 12 setmanes que va durar.

L'estudi de Reisberg¹³ confirma els resultats presentats a l'estudi anterior¹². És un estudi multicèntric a doble cec en front a placebo i es va dur a terme assignant de forma randomitzada l'administració de placebo o de 20 mg al dia de memantina en 250 individus diagnosticats de malaltia d'Alzheimer de moderada a severa, durant 28 setmanes. L'estudi evidencia que l'actuació sobre els receptors NMDA per tal de reduir l'excitotoxicitat produïda per glutamat, alleugereix els símptomes de la malaltia d'Alzheimer; de forma diferent a la que ho feia la teràpia colinèrgica i els resultats obtinguts indiquen que la memantina disminueix la decadència dels pacients amb malaltia d'Alzheimer de moderada a greu.¹³

Les reaccions adverses més freqüents de memantina en front a placebo, varen ser: al·lucinacions (2% en front a un 0,7%), confusió (1,3% en front a un 0,3%), vertigen (1,7% en front a un 1%), mal de cap (1,7% en front a un 1,4%) i cansament (1% en front a un 0,3%).

D'altra banda, l'estudi de Farlow¹⁵, estudi aleatoritzat a doble cec realitzat en 403 pacients amb malaltia d'Alzheimer de moderada a greu, que havien estat prenent de 5-10 mg de donepezil durant sis mesos; van rebre 20 mg de memantina o placebo durant 24 setmanes a més a més del donepezil que ja prenién. Els resultats mostren que els pacients amb teràpia combinada presentaven una millora significativament dels nivells cognitius respecte als que eren tractats únicament amb donepezil i placebo^{15,16}.

Taula 1. Estudis clínics realitzats amb memantina en la malaltia d'Alzheimer

Nom de l'estudi	Dosis/dia	Població	N	Durada del tractament	Diseny de l'estudi
Reisberg ¹³ 2003	20 mg	Alzheimer moderat a greu	252	28 setmanes	Multicèntric randomitzat, doble cec, en front a placebo
Windblad ¹² 1999	10 mg	Alzheimer moderat a greu i demència vascular	163	12 setmanes	Multicèntric randomitzat, doble cec, en front a placebo
Farlow ¹⁵ 2003	10 mg	Alzheimer moderat a greu	403	24 setmanes	Multicèntric randomitzat, doble cec, en front a placebo, pararell arm.

Advertiments i precaucions especials

L'inici del tractament requereix una supervisió molt acurada per part del metge responsable i del cuidador per tal d'evitar possibles efectes adversos. Per aconseguir la dosi diària màxima recomanada de 20 mg cal fer-ho de forma gradual.¹⁷

Cal evitar l'administració conjunta de memantina amb fàrmacs que actuen sobre el mateix receptor, com altres antagonistes del NMDA, com poden ser la ketamina, l'amantadina, el dextrometorfà (un antitussiu inclòs en una gran quantitat d'especialitats farmacèutiques) a causa de la possible aparició de reaccions adverses intenses.

La memantina pot **interaccionar** amb altres fàrmacs que actuen a nivell de sistema nerviós com els agonistes dopaminèrgics, anticolinèrgics i agents antiespasmòdics. També pot interaccionar amb altres fàrmacs com diürètics, (hidroclorotiazida), o protectors gàstrics (ranitidina i cimetidina)¹⁷.

En els pacients amb insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina 40-60 ml/min/1,73m²), la dosi diària s'ha de reduir a 10 mg al dia, mentre que per als malalts amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina menor de 9ml/min/1,73m²) el tractament amb memantina no està recomanat al no disposar-se de dades especials en aquests pacients.

Autorització del tractament de la malaltia d'Alzheimer a Catalunya

Independentment de la seva financiació, la primera prescripció dels fàrmacs per al tractament de l'Alzheimer, ha de ser efectuada per un metge especialista adscrit a un centre sanitari - neuròleg, geriatre, psiquiatre - amb experiència en el diagnòstic i seguiment de pacients que pateixen aquest tipus de demència.¹⁸

D'acord amb la informació continguda en la fitxa tècnica i l'Annex V "Criteris diagnòstics i de tractament de la Malaltia d'Alzheimer" de la Circular 1/2002 de la Direcció general de Recursos Sanitaris¹⁸, els medicaments autoritzats només poden ser prescrits i dispensats als pacients que tinguin les característiques següents:

- I. Malalts amb diagnòstic de demència tipus Alzheimer segons els criteris Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).
- II. Malalts amb diagnòstic de "malaltia d'Alzheimer probable" segons els criteris del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke i de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) o amb diagnòstic de "malaltia d'Alzheimer possible" en què s'acrediti la necessitat del tractament mitjançant un informe que ho justifiqui.¹⁸

Considerant els dos criteris anteriors i tenint en compte la nova situació terapèutica, només poden ser prescrits i dispensats els fàrmacs anticolinesteràsics i/o la memantina segons la relació que s'expressa a la taula següent:

Taula 2. Indicacions dels fàrmacs autoritzats pel tractament de la malaltia d'Alzheimer.

FÀRMACS	INDICACIÓ	ESCALES DE VALORACIÓ A UTILITZAR	VALORS DE LES ESCALES UTILITZADES
ANTICOLINESTERÀSICS • TACRINA • DONEPEZIL • RIVASTIGMINA • GALANTAMINA	LLEU O MODERADA	• Escala global de deteriorament (GDS-FAST) • Mini-Mental State Examination (MMSE) • Escala de demència de Blessed i col·laboradors	• 3-4 • 26-10 • Coherent amb els valors de les altres 2 escales
MEMANTINA	MODERADA O GREU	• Escala global de deteriorament (GDS-FAST) • Mini-Mental State Examination (MMSE) • Escala de demència de Blessed i col·laboradors	• 4/5-7 a • 14-3 • Coherent amb els valors de les altres 2 escales
MEMANTINA COMBINADA AMB UN ANTICOLINESTERÀSIC ^{15,19,20}	MODERADA	• Escala global de deteriorament (GDS-FAST) • Mini-Mental State Examination (MMSE) • Escala de demència de Blessed i col·laboradors	• 4/5-7 a • 14-10 • Coherent amb els valors de les altres 2 escales

Consideracions finals

Amb tota la dificultat que comporta el tractament d'un pacient en fase avançada de la malaltia d'Alzheimer, la memantina cobreix un espai terapèutic que estava buit fins ara. Aquest correspon al tractament de pacients en fase moderadament greu a greu.

Els estudis realitzats fins ara ens exposen que tant els IAC com la memantina semblen capaços d'endarrerir la progressió de la pèrdua de memòria i altres símptomes característics de la malaltia.

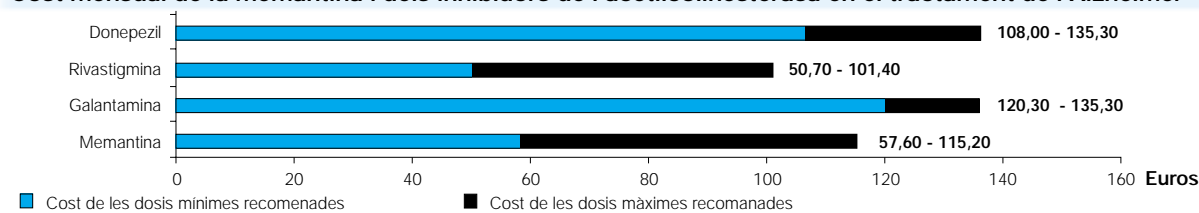
Pel que fa al tractament amb memantina/donepezil, l'estudi de Farlow¹⁵ mostra una millora dels nivells cognitius amb la teràpia combinada, mentre que la monoteràpia amb donepezil està associada a una continuada davallada dels nivells de cognició^{15,16}. Les dades que disposem sobre aquesta combinació són molt escasses. A Catalunya l'administració conjunta de IAC i memantina, només es fa possible en aquells pacients que el metge responsable acreditat mitjançant diverses proves diagnòstiques que el pacient es troba en un estat de la malaltia per al que tan l'antagonista del receptor del NMDA com els inhibidors de l'acetilcolinesterasa es troben indicats.

BIBLIOGRAFIA

1. Anònim. Butlletí d'informació terapèutica. 2001; 13:17-18
2. Anònim. Memòria d'activitats del Consell assessor del tractament d'Alzheimer 2002.

3. Fox PJ The role of the concept of Alzheimer disease in development of the Alzheimer's association in the United States. Biological, clinical and cultural perspectives. Baltimore, 200; 209-233
4. Anònim. Drug Ther Bull. 2001, 61: 41-52.
5. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease :from tacrine to future applications. Neurochem. Int. 2001; 32:413-419
6. Rogers, SL; Farlow, ML; Doody, MD; Mohs, R; Friedhoff, LT i el grup d'estudi de Donepezil. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Neurology, 1998; 50:136-145
7. Knapp M.; Knopman D.S. ; Solomon P. ; Pendlebury, W.; Davis, C. ; i Gracon, S. For Tacrine Study Group. A 30-week randomized controlled trial high-dose tacrine in patients with Alzheimer disease. JAMA, 1994; 271: 985-991.
8. Rosler M, Arnand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. BMJ, 1999; 318: 633-640
9. Rogers S L, et al (1996) The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomised, double-blind, placebo controlled trial. Dementia; 7: 293-303.
10. Alzheimer's Disease International. 1999 Hoja informativa 8. <http://www.emea.eu.int/index/index1.htm>
11. Kornhuber J, Weller M., Shoppmeyer K, et al. Amantidine and memantine are NMDA receptor antagonist with neuroprotective properties. J Neural Trans 1994; 43:91-104.
12. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia :results of MBEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine) Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14:135-146
13. Reisberg B., Doody R., Stoffler A., et al Memantine in Moderate-to severe Alzheimer's Disease. N. Engl J Med 2003; 348:1333-44
14. Danysz W, Parson CG, Möbius H-J, et al. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease-a unified hypothesis of mechanism of action. Neurotoxicity Res 2000; 2: 85-97
15. Farlow MR; Tariot P, Grossberg GT; Gergel I; Grahn S; Jin J. Memantine/donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. Neurology . 2003; 60:A414
16. Anònim. Drug Ther Bull. 2003, 41:73-86
17. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report. Ebixa. CPMP/1604/02. European Agency for Evaluation of Medical Products.
18. Circular 1/2002 Direcció General de Recursos Sanitaris: Procediment de tramitació de les sol·licituds de tractament farmacològic amb hormona de creixement, amb interferó o per a l'esclerosi múltiple, la malaltia d'Alzheimer o les hepatitis víriques.
19. Wenk G.; Quak G...; Moebius H.; Dazysz W. No interaction of Memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. Life Sciences, 2000; 66:1079-1083
20. Hartmann, S; Möbius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy Int. Clin. Psychopharmacol 18:81-85

Cost mensual de la memantina i dels inhibidors de l'acetilcolinesterasa en el tractament de l'Alzheimer



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP de les especialitats farmacèutiques amb millor relació de preu. No s'ha tingut en compte els envasos líquids, d'ús hospitalari.

Data de redacció: **novembre 2003**

En el proper número: **Novetats sobre l'ús terapèutic del cannabis.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)