

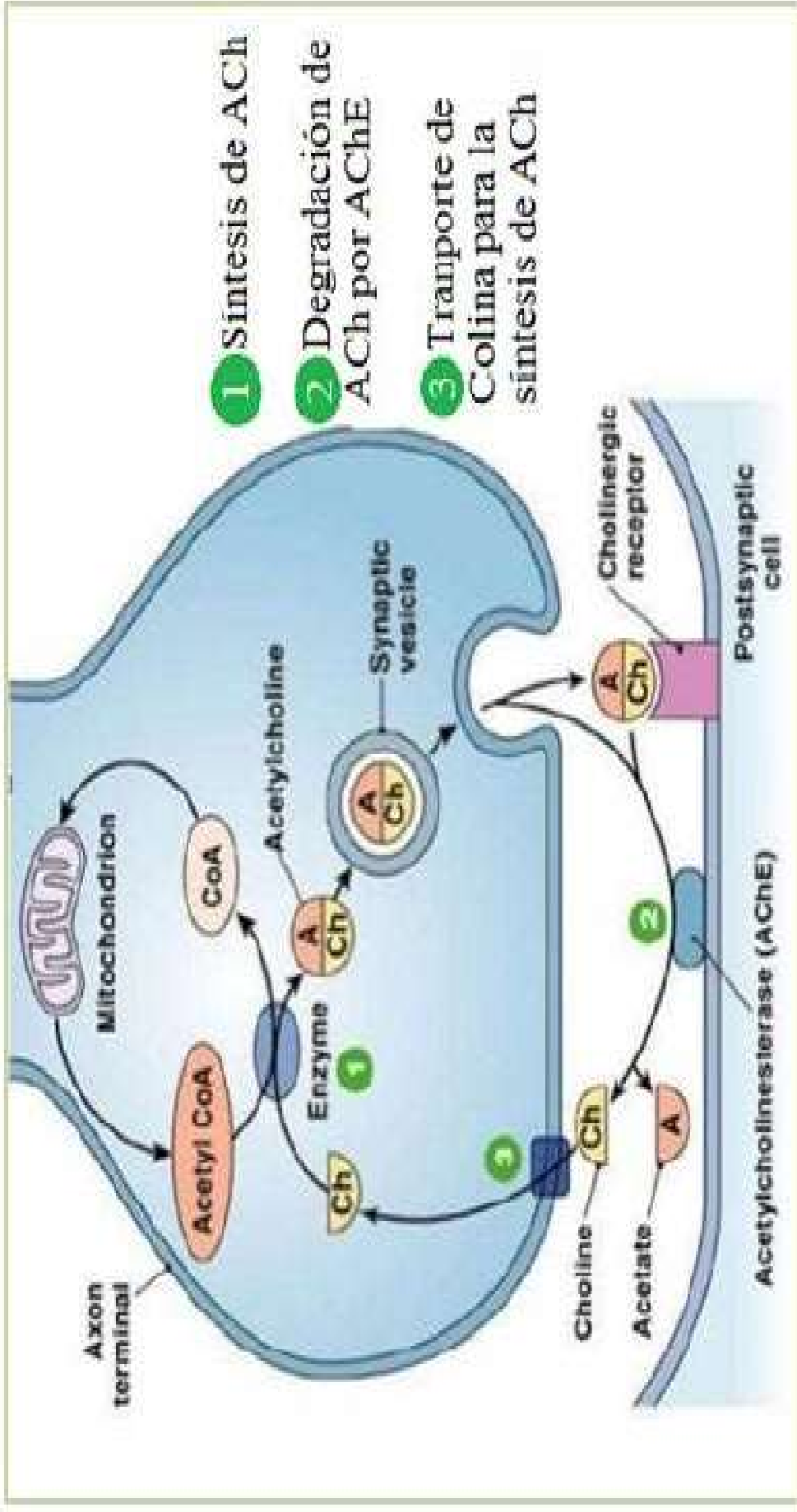
Actualización en demencias, tratamiento específico



Pablo Dávila González
Neurología Hospital Manacor

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE donepezilo



a

|g

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE donepezilo

Clase de sistema de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Resfriado común			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia			
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones** Agitación** Comportamiento agresivo** Sueños anormales y pesadillas**			
Trastornos del sistema nervioso		Síncope* Mareos Insomnio	Convulsiones*	Síntomas extrapiramidales	Síndrome neuroléptico maligno
Trastornos			Bradicardia	Bloqueo	

cardíacos	Diarrea Náuseas	Vómitos Molestias abdominales	Hemorragia gastrointestinal al Úlceras gástrica y duodenal	sinonuclear Bloqueo auriculoventricular
Trastornos gastrointestinales				
Trastornos hepatobiliares				Disfunción hepática que incluye hepatitis***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares		Rabdomiólisis****
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor de cabeza	Fatiga Dolor		
Exploraciones complementarias			Pequeño incremento en la concentración sérica de la creatinquinasa muscular	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Accidentes		

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE galantamina

- ▶ Inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además, la galantamina estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, probablemente mediante la fijación a un lugar alostérico del receptor.

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE galantamina

- ▶ Indicado en formas leve-moderadas
- ▶ Posología 1 al día, incremento mensual 8,16 y 24 mg

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE galantamina

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos oculares			Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus	
Trastornos cardíacos		Bradicardia	Extrasístoles supraventriculares; Bloqueo auriculoventricular de primer grado; Bradicardia sinusal; Palpitaciones	Bloqueo auriculoventricular completo
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión; Rubor	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos; Náuseas	Dolor abdominal; Dolor de la parte alta del abdomen; Diarrea; Malestar abdominal	Arcadas	
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Hiperhidrosis	Síndrome de Stevens-Johnson; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Debilidad muscular	

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos		Alucinaciones; Depresión	Alucinaciones visuales; Alucinaciones auditivas
Trastornos del sistema nervioso		Síncope; Mareos; Temblor; Cefalea; Somnolencia; Letargo	Parestesia; Pérdida del gusto; Hipersomnia; Convulsiones*

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE rivastigmina

- ▶ Colinérgico, inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato. La inhibición de la enzima acetilcolinesterasa facilita la transmisión colinérgica al incrementar los niveles de acetilcolina en diversas regiones cerebrales, dañadas por la enfermedad de Alzheimer.

Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE rivastigmina

- ▶ Varias presentaciones, gotas, comprimidos o parche
- ▶ 2 veces al día con incrementos mensuales o 1 vez al día (parche)

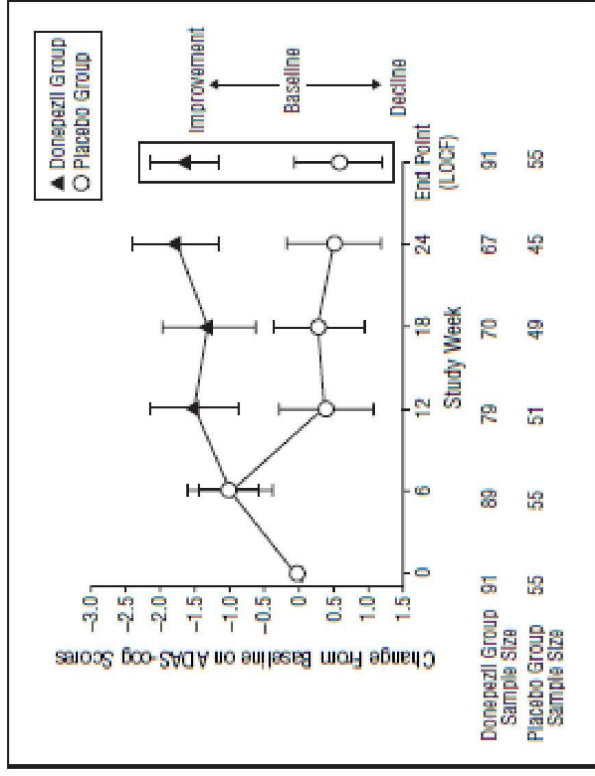
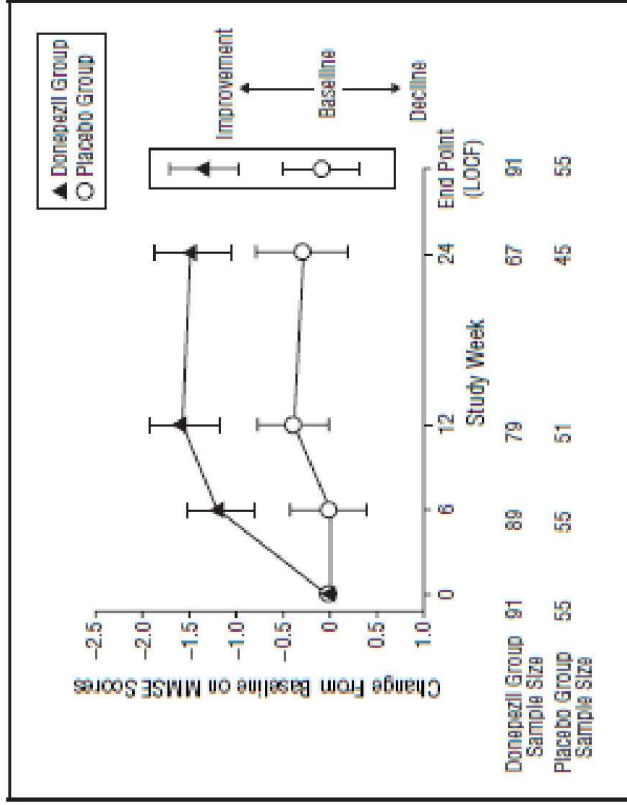
Tratamiento farmacológico específico

EA: IACE rivastigmina

Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infección urinaria
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación, confusión
Poco frecuentes	Insomnio, depresión
Muy raras	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia, temblor
Poco frecuentes	Síncope
Raras	Covulsiones
Muy raras	Síntomas extrapiramidales (inclusive empeoramiento de la enfermedad de Parkinson)
Trastornos cardíacos	
Raras	Angina de pecho
Muy raras	Arritmia cardíaca (ej. bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular, fibrilación auricular y taquicardia)
Trastornos vasculares	
Muy raros	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Dolor abdominal y dispepsia
Raras	Úlcera gástrica y duodenal
Muy raras	Hemorragia gastrointestinal, pancreatitis
No conocida	Algunos casos de vómitos graves se han asociado a ruptura esofágica (ver sección 4.4)
Trastornos de metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia

Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	Pruebas de función hepática elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Aumento de la sudoración
Raras	Rash
No conocida	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga y astenia, malestar
Poco frecuentes	Caidas accidentales
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Pérdida de peso

IACE eficacia



S-1

Alzheimer Disease Assessment Scale—Cognitive Subscale (ADAS-cog) 11-Item

	Score range
Memory and new learning	0 - 35
Word recall (mean number of words not recalled)	0 - 10
Orientation (one point for each incorrect response)	0 - 8
Word recognition (mean number of incorrect responses)	0 - 12
Remembering test instructions	0 - 5
Language	0 - 25
Commands	0 - 5
Spoken language ability	0 - 5
Naming objects/fingers	0 - 5
Word-finding difficulty	0 - 5
Comprehension	0 - 5
Praxis	0 - 10
Constructional praxis	0 - 5
Ideational praxis	0 - 5
Total	0 - 70

Increasing scores indicate worsening cognitive function. Rosen WG, et al. *Am J Psychiatry*. 1984;141:1356-1364.

Tratamiento farmacológico específico

EA: memantina

- ▶ Antagonista no competitivo, de afinidad moderada de los receptores NMDA. Modula el efecto de la elevación patológica de los niveles tónicos de glutamato que puede causar disfunción neuronal.
- ▶ Posología 1 al día, 5, 10, 15 y 20mg, incremento gradual semanal

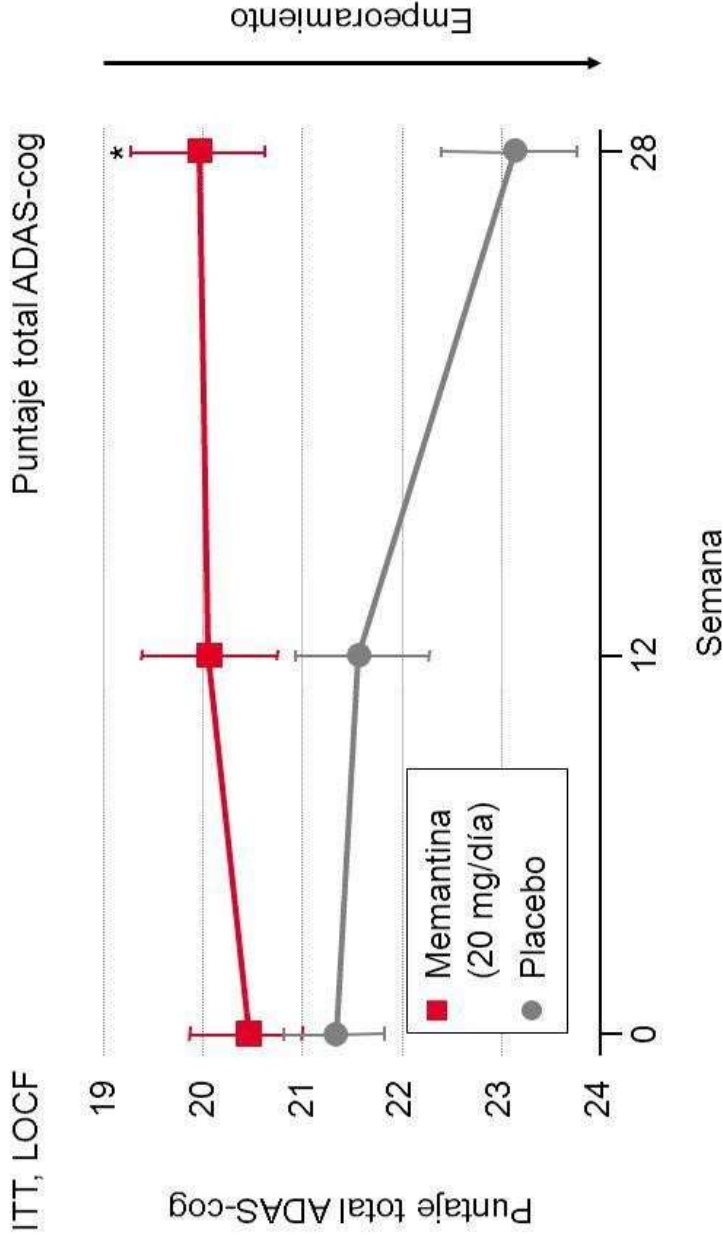
Tratamiento farmacológico específico EA: memantina

- Indicado en EA moderada-grave

Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Desconocida	Somnolencia Confusión Alucinaciones ¹ Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Mareo Alteración del equilibrio Anomalías de la marcha Convulsiones
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	La insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Trombosis/tromboembolia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Desconocida	Estreñimiento Vómitos Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Desconocida	Valores elevados en las pruebas de la función hepática Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Fatiga

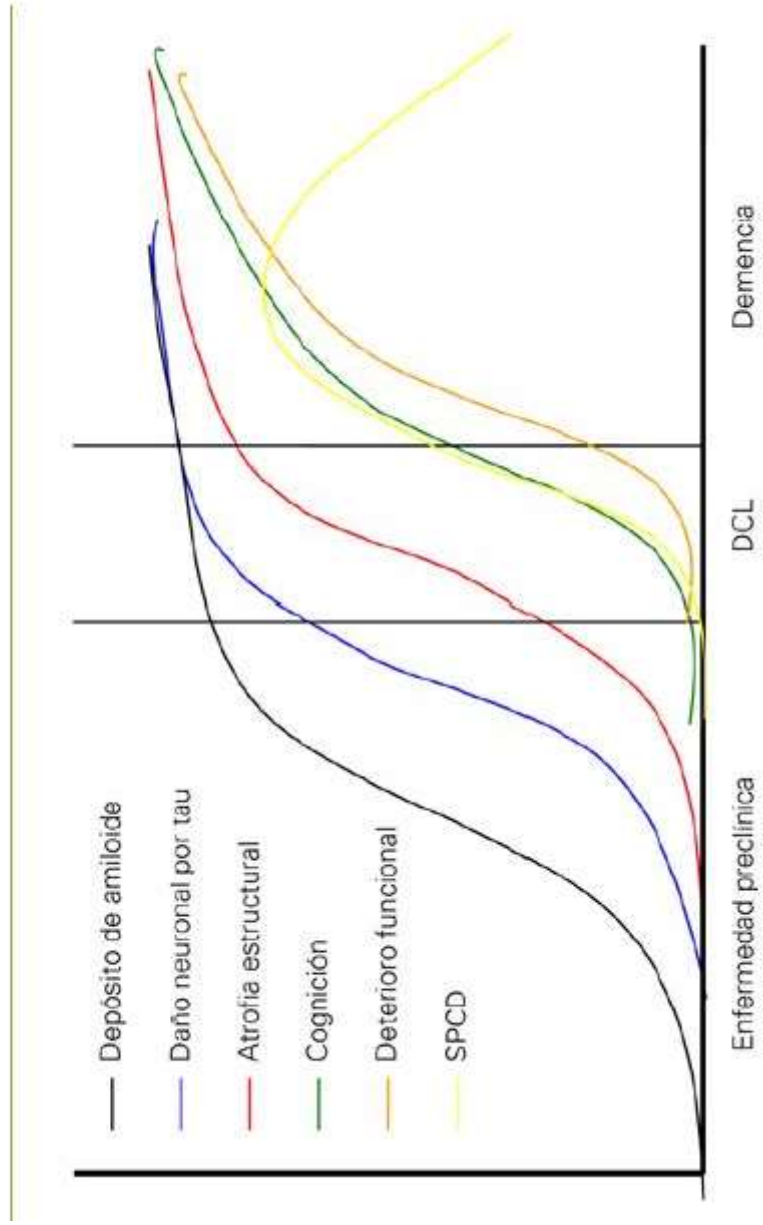
Eficacia memantina

Beneficio significativo de la Memantina sobre la cognición (ADAS-cog)



EVOLUCIÓN CLÍNICA Y DE PARÁMETROS BIOLÓGICOS

Figura 1. Sucesión de parámetros biológicos y clínicos en la enfermedad de Alzheimer. DCL: deterioro cognitivo leve; SPCD: síntomas psicológicos y conductuales de demencia.



Tratamiento farmacológico específico EA resumen

Tabla VII. Presentaciones y dosis de los IACE y memantina en la EA

	PRESENTACIONES	ESCALADA Y DOSIS DE MANTENIMIENTO
Donepezilo	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos 5 y 10 mg. - Comprimidos bucodispersables 5 y 10 mg 	5 mg diarios el primer mes y 10 mg posteriormente (habitualmente en noche)
Galantamina	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsulas de liberación prolongada 8, 16 y 24 mg - Solución oral 4 mg/ml. 	<p>Cápsulas: 8 mg el primer mes, con aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg (en desayuno)</p> <p>Solución: 8 mg/día el primer mes en desayuno y cena, con aumento mensual de 8 mg/día, hasta 16 o 24 mg/día en 2 dosis</p>
Rivastigmina	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsulas 1,5, 3, 4,5 y 6 mg - Solución oral 2 mg/ml - Parches 4,6, 9,5 y 13,3 mg 	<p>Oral: 1,5 mg en desayuno y cena 2-4 semanas, y aumento de 3 mg/día cada 2-4 semanas hasta 6-12 mg/día en 2 dosis</p> <p>Parches: 4,6 mg/día 1 o 2 meses, y 9,5 mg posteriormente. Puede aumentarse a 13,3 mg tras 6 meses</p>
Memantina	<ul style="list-style-type: none"> - Comprimidos 10 y 20 mg - Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg (envase de iniciación) - C. bucodispersables 10 y 20 mg - Solución oral 5 mg/pulsación 	5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg diarios cada semana, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis (10 mg si hay insuficiencia renal)

Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review)

Birks JS

Main results

The results of 10 randomized, double blind, placebo controlled trials demonstrate that treatment for 6 months, with donepezil, galantamine or rivastigmine at the recommended dose for people with mild, moderate or severe dementia due to Alzheimer's disease produced improvements in cognitive function, on average -2.37 points (95%CI -2.73 to -2.02, $p < 0.00001$), in the midrange of the 70 point ADAS-Cog Scale. Study clinicians rated global clinical state more positively in treated patients. Benefits of treatment were also seen on measures of activities of daily living and behaviour. None of these treatment effects are large.

The effects are similar for patients with severe dementia, although there is very little evidence, from only two trials.

More patients leave ChEI treatment groups, (29%), than leave the placebo groups (18%).

There is evidence of more adverse events in total in the patients treated with a ChEI than with placebo. Although many types of adverse event were reported, nausea, vomiting, diarrhoea, were significantly more frequent in the ChEI groups than in placebo.

There is only one randomized, double blind study in which two ChEIs are compared, donepezil compared with rivastigmine.

There is no evidence of a difference between donepezil and rivastigmine for cognitive function, activities of daily living and behavioural disturbance at two years. Fewer patients suffer adverse events on donepezil than rivastigmine.

Authors' conclusions

The three cholinesterase inhibitors are efficacious for mild to moderate Alzheimer's disease. Despite the slight variations in the mode of action of the three cholinesterase inhibitors there is no evidence of any differences between them with respect to efficacy. The evidence from one large trial shows fewer adverse events associated with donepezil compared with rivastigmine.

Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease

Key conclusion

The three acetylcholinesterase (AChE) inhibitors donepezil, galantamine and rivastigmine are recommended as options for managing mild to moderate Alzheimer's disease.

The Committee noted that the key driver of cost effectiveness in the Assessment Group's model was treatment leading to delay to institutionalisation. The Committee considered that, with this assumption, the Assessment Group's model demonstrated that **each of the AChE inhibitors was cost saving compared with best supportive care.**

The Committee concluded that there was insufficient evidence to differentiate between the AChE inhibitors in terms of cost effectiveness and that therefore the best use of NHS resources would be the technology with the lowest acquisition cost.

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2018

Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE), donepezilo, galantamina y rivastigmina han demostrado mejoría sintomática en cognición, actividades de la vida diaria y síntomas psicológicos y conductuales en la EA, sin diferencias significativas entre ellos en eficacia o seguridad^{108,109}. Aunque su impacto en los estudios es globalmente modesto (mejorías promedio de 2,7 puntos en ADAS-cog frente a placebo), el beneficio en cada paciente puede ser muy variable¹¹⁰. Están aprobados para la EA leve a moderadamente grave, aunque también han demostrado eficacia en fase grave de la enfermedad¹¹¹.

La *tolerabilidad* suele ser buena, siendo los efectos adversos más frecuentes náuseas, vómitos, diarrea, mareo, pérdida de peso y cefalea, así como reacción cutánea con los parches. Los gastrointestinales son más frecuentes con rivastigmina oral que con otros IACE, aunque en parches tiene buena tolerabilidad. También pueden favorecer bradicardias, bloqueo arteriovenoso (AV) y síncope, por lo que debería considerarse realizar electrocardiograma (ECG) en pacientes de riesgo. La rivastigmina tiene menos interacciones que los otros IACE, dado que no se metaboliza por el citocromo P450.

GUÍAS

diagnósticas y terapéuticas
de la Sociedad Española de

NEUROLOGÍA 2018

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA. Ha demostrado mejora en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada y grave^{108,109}. Al igual que los IACE, aunque el beneficio global es modesto (mejoría promedio de 2,97 puntos en escala SIB), la respuesta interindividual es variable¹¹⁰. Está autorizada en la EA en fases moderada a grave.

Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con efectos adversos similares al placebo en algunos estudios. Los más frecuentes son mareo, estreñimiento, somnolencia, cefaleas, hipertensión y agitación. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis debe reducirse. Se ha demostrado también un cierto beneficio con el uso combinado de IACE y memantina frente a monoterapia con IACE en EA moderada a grave¹¹².

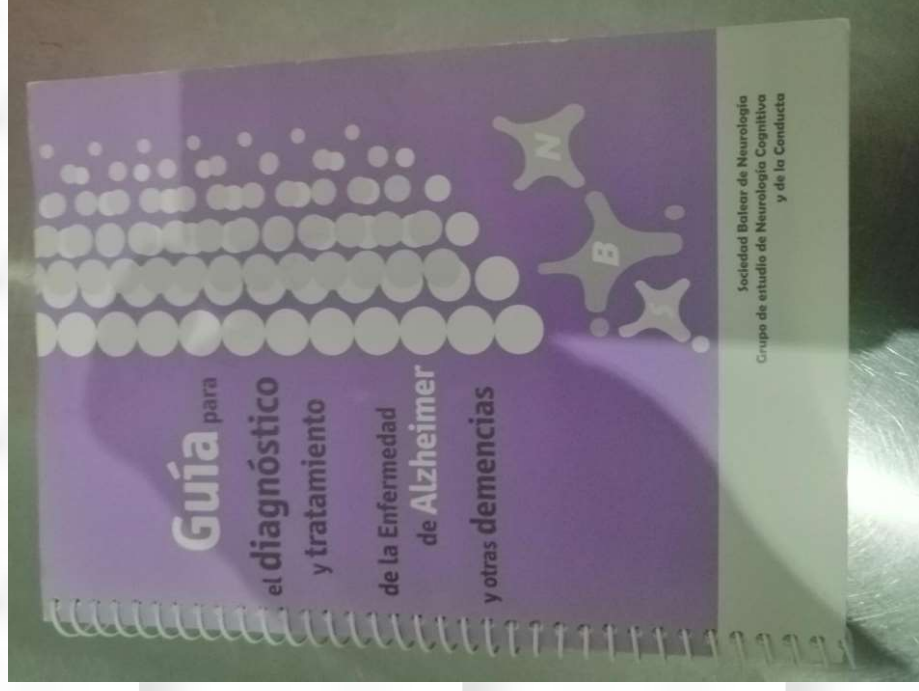


HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale

Une efficacité au mieux modeste des médicaments de la maladie d'Alzheimer associée à leur mauvaise tolérance, la nécessité d'une prise en charge globale des patients et des aidants intégrant des approches non médicamenteuses : la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé estime que l'intérêt médical de ces médicaments est insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. La HAS publiera dans les prochains mois un guide relatif au parcours de soins des patients concernés.

¿Guías locales?



- ▶ Se recomienda iniciar tratamiento con IACE una vez hecho el diagnóstico clínico de EA (Grado A)
- ▶ En pacientes con EA moderada o severa se recomienda el tratamiento con memantina, sola o asociada a un IACE (Grado A)

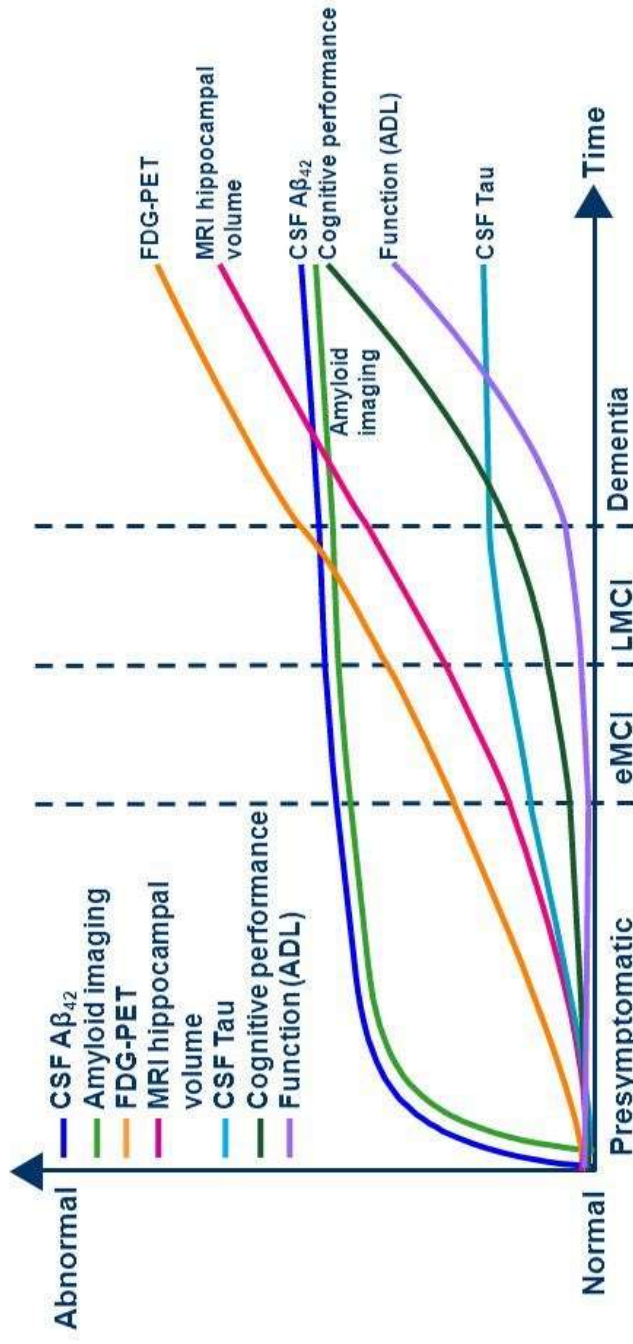
Sociedad Balear de
Neurología 2008

Preguntas



Tratamientos en estudio

AD Progression



Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, et al. *Alzheimers Dement*. 2010;6:239-246.

Tratamientos en estudio

AD TARGET / THERAPY TYPES

The two tables below organize the therapeutics within this database by therapy type and proposed target type. The number of therapeutics within each category is indicated according to the highest phase each therapeutic has achieved in U.S. clinical trials. For example, if a given therapeutic is in both Phase 2 and Phase 3 trials, it is included in the Phase 3 total.

TARGET TYPE	THERAPY TYPE	Timeline	Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 2/3	Phase 3	Phase 4	Approved	Inactive	Discontinued	Not Regulated	Total
Amyloid-Related		4	1	14	5	7	0	0	6	20	0	57	
Cholesterol		1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	3	
Cholinergic System		2	0	0	0	0	0	4	5	18	0	29	
Inflammation		2	0	6	3	2	0	0	3	8	0	24	
Other		4	0	26	2	5	3	0	4	13	1	58	
Other Neurotransmitters		2	0	8	0	4	2	1	1	19	0	37	
Tau		5	0	5	0	1	0	0	1	4	0	16	
Unknown		1	0	7	0	1	1	0	3	4	0	17	

Anti beta amiloide

SEARCH RESULTS

Name	Synonyms	FDA Status	Company	Target Type	Therapy Type	Approved For
AGB101	Levetiracetam, Keppra	Mild Cognitive Impairment (Phase 3), Parkinson's Disease (Discontinued)	AgeneBio, Inc.	Amyloid-Related, Other	Small Molecule	Epilepsy and Partial Seizures in U.S., European Union, plus about 20 other countries
ALZT-OP1	Cromolyn sodium, Intal, Ibuprofen	Alzheimer's Disease (Phase 3)	AZTherapies, Inc.	Amyloid-Related, Inflammation	Small Molecule	
Aducanumab	BIB037	Alzheimer's Disease (Phase 3)	Biogen, Neurimmune	Amyloid-Related	Immunotherapy (passive)	
Crenezumab	MABT5102A, RG7412	Alzheimer's Disease (Phase 3)	AC Immune SA, Genentech, Hoffmann-La Roche	Amyloid-Related	Immunotherapy (passive)	None
Elenbecestat	E2609, BACE inhibitor	Alzheimer's Disease (Phase 3)	Biogen, Eisai Co., Ltd.	Amyloid-Related	Small Molecule	
Gantenerumab	RO4909832, RG1450	Alzheimer's Disease (Phase 3)	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., Hoffmann-La Roche	Amyloid-Related	Immunotherapy (passive)	
Solanezumab	LY2062430	Alzheimer's Disease (Phase 3)	Eli Lilly & Co.	Amyloid-Related	Immunotherapy (passive)	None

Anti Tau

SEARCH RESULTS

Name	Synonyms	FDA Status	Company	Target Type	Therapy Type	Approved For
LMTM	TRx0237, LMT-X, Methylene Blue, Tau aggregation inhibitor (TAI)	Alzheimer's Disease (Phase 3), Frontotemporal Dementia (Phase 3)	TauRx Therapeutics Ltd	Tau	Small Molecule	Methylene Blue predates FDA. Used for treatment of malaria and methemoglobinemia.

The rationale behind both TRx 0237 and Rember TM is that these compounds prevent tau aggregation or dissolve existing aggregates to interfere with downstream pathological consequences of aberrant tau in tauopathies including Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. Tau pathology is widely considered to be downstream of A β pathology and is more closely linked to cognitive deficits in Alzheimer's disease. Mutations in the tau gene cause frontotemporal dementia, not Alzheimer's disease, but tau is considered a central drug target for all tauopathies, including Alzheimer's.

Antiinflammatorio

SEARCH RESULTS

Name	Synonyms	FDA Status	Company	Target Type	Therapy Type	Approved For
ALZT-OP1	Cromolyn sodium, Intal, Ibuprofen	Alzheimer's Disease (Phase 3)	AZTherapies, Inc.	Amyloid-Related, Inflammation	Small Molecule	
Pioglitazone	AD4833, Actos®, Glustin™, Piozone®	Mild Cognitive Impairment (Phase 3)	Takeda Pharmaceutical Company, Zinfandel Pharmaceuticals Inc.	Inflammation, Other	Small Molecule	Type 2 diabetes mellitus

In recent years, PPAR γ has come to be a target of interest for Alzheimer's drug development, both because of a general overlap of metabolic disease and Alzheimer's disease risk factors and because cell-based and animal studies have implicated PPAR γ , in particular, to play a role in neuroinflammatory processes in Alzheimer's and other neurodegenerative conditions. For example, PPAR γ activation has been shown to modulate the microglial response to amyloid deposition in such a way that it increases A β phagocytosis and decreases cytokine release (see Dec 2012 news story; Yamanaka et al., 2012; Mandrekar-Colucci et al., 2012).

Gracias por su atención

