



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Doctorat en Farmacologia

**ANÀLISI DE LA PRESCRIPCIÓ DELS
MEDICAMENTS PER A LA MALALTIA
D'ALZHEIMER A CATALUNYA INICIATS ENTRE
2006 I 2009**

Tesi presentada per Antoni Guerrero Guerrero per a l'obtenció del
Grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona,
dirigida pels Drs. Dolors Capellà Hereu i Joan Costa i Pagès

Barcelona, Desembre 2015



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Doctorat en Farmacologia

**ANÀLISI DE LA PRESCRIPCIÓ DELS
MEDICAMENTS PER A LA MALALTIA
D'ALZHEIMER A CATALUNYA INICIATS ENTRE
2006 I 2009**

Directors

Dra. Dolors Capellà Hereu

Dr. Joan Costa i Pagès

Doctorand

Antoni Guerrero Guerrero

Els Drs. Dolors Capellà Hereu, Professor Titular de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Girona i Joan Costa i Pagès, Professor Titular de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN

que la Tesi titulada "Anàlisi de la prescripció dels medicaments per a la malaltia d'Alzheimer a Catalunya iniciats entre 2006 i 2009", presentada per Antoni Guerrero Guerrero, ha estat realitzada sota la seva direcció i reuneix els requisits necessaris per a la seva presentació i posterior defensa davant el Tribunal corresponent.

Dra. Dolors Capellà Hereu

Dr. Joan Costa i Pagès

Aquestes persones m'han ajudat d'una manera molt generosa amb els seus coneixements, dedicació i suport inesgotable sense reparar en les hores o dies en que ho feien. Aquest treball no hagués estat mai possible sense la seva col·laboració:

Dra. Dolors Hereu Capellà, Professora Titular de Farmacologia de la Universitat de Girona; Dr. Joan Costa i Pagès, Professor Titular (jubilat) de Farmacologia de la Universitat de Barcelona i Dra. Rosa Morros Pedrós, Responsable de la Unitat d'Estudis del Medicament de l'Institut d'Investigacions d'Atenció Primària.

Gràcies també:

a l'Oleguer Plana i Ripoll, pels seus càlculs i recàlculs.

a l'equip investigador del projecte d'investigació independent dels fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer: Dr. Xavier Castells, Dra. Cristina Vedia Urgell, Laura Diego del Río, Dr. José Miguel Baena Díez i Ester Amado Guirado.

Als que m'estimeu.
Als que jo estimo.
Al meu fill, l'Íker.
Gràcies per donar-me la força.

ABREVIATURES

ADAS-cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale</i>
ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
AFP	<i>American Family Practice</i> (Associació Americana de Metges de Família)
ALZ	Registre Alzheimer (accessible al portal d'aplicacions del CatSalut)
ATDOM	Programa d'atenció domiciliària
AVC	Accident vascular cerebral
BIFAP	Base de dades d'històries clíniques d'atenció primària de 9 Comunitats Autònomes (Aragó, Astúries, Cantàbria, Castella-Lleó, La Rioja, Madrid, Múrcia i Navarra)
BNHI	<i>Bureau of National Health Insurance</i> (Taiwan)
CAB	Comunitat Autònoma basca
CAM	Comunitat Autònoma de Madrid
CATMA	Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de la Malaltia d'Alzheimer
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CDR-SUM	<i>Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes</i>
CEIC	Comitè Ètic d'Investigació Clínica
CIBIC-plus	<i>Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input</i>
CIE-10	<i>Clasificación internacional de enfermedades</i>
D	Donepezil
DDD	Dosi diària definida
DHD	DDD/1000 habitants i dia
DHD65	DDD/1000 habitants amb 65 anys o més
DOG	Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya
DSM IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
eCAP	Estació clínica d'Atenció Primària
EPA	Estudi post-autorització
FAST	<i>Functional Assessment Staging</i>
FMA	Fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer
G	Galantamina
GDS	<i>Global Deterioration Scale</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAC	Inhibidors de l'acetilcolinesterasa
IC	Interval de confiança
ICS	Institut Català de la Salut
IDIAP	Institut d'investigació en atenció primària Jordi Gol
IMC	Índex de massa corporal
IP	Índex de persistència
M	Memantina
MA	Malaltia d'Alzheimer
MMSE	<i>Minimental State Examination</i>

N	Número
NINCDS	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke</i>
NMDA	N-metil-D-aspartat
NNHS	<i>National Nursing Home Survey</i>
OP	Objectiu principal
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	Objectiu secundari
R	Rivastigmina
ReDeGi	Registre de Demències de Girona
SESCAM	<i>Área de Farmacia del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha</i>
SIDIAP	Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària
SPC	Síntomes psicopatològics i conductuals
SveDem	Base de dades sueca de registre de demències

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ.....	1
2. JUSTIFICACIÓ.....	25
2. OBJECTIUS I METODOLOGIA.....	29
3. RESULTATS.....	39
4. DISCUSSIÓ.....	65
5. CONCLUSIONS.....	106
6. BIBLIOGRAFIA.....	110

INTRODUCCIÓ

La demència és una malaltia degenerativa progressiva. Afecta a més d'un domini cognitiu amb conseqüències sobre el funcionament personal i social i amb freqüència sol associar símptomes conductuals i psicològics. El tipus més freqüent de demència és la malaltia d'Alzheimer (MA) que suposa aproximadament el 50-60% de totes les demències amb un gran impacte social i econòmic^{1,2,3,4,5}.

La MA habitualment comença de manera insidiosa amb un desenvolupament lent però sostingut al llarg dels anys. La seva prevalença augmenta exponencialment amb l'edat a partir dels 65 anys⁴, és més comuna a les dones⁶ i té una supervivència mitjana d'uns 7 anys des del seu inici, encara que això pot variar en funció de l'edat i el sexe del pacient i de l'existència o no de patologies concomitants⁴. Els estudis epidemiològics mostren que l'edat és el principal factor de risc per a desenvolupar una demència, dada que resulta molt rellevant tenint en compte el grau d'envelliment de la nostra societat⁷.

La progressió de la MA es caracteritza pel deteriorament cognitiu (memòria, llenguatge, abstracció, pràxies, etc.), de la capacitat funcional (dificultat per a realitzar activitats quotidianes com per exemple: vestir-se, tenir cura de la neteja personal o el maneig dels diners), del comportament (agitació, entremaliadures, agressivitat) i per l'aparició de símptomes no cognitius com la depressió, els deliris i les al·lucinacions. Al malalt amb MA cada cop li és més difícil realitzar compres, establir relacions socials i reconèixer llocs i persones. Es poden produir problemes de comunicació perquè el pacient no troba les paraules o noms adequats. A les fases avançades apareixen símptomes físics com la dificultat per menjar i empassar, la incontinència i l'agitació i la inquietud. També es poden manifestar pèrdua de confiança i sentiments de por, confusió, apatia i depressió⁴.

La dependència del pacient augmenta amb la progressió de la malaltia fins arribar a ser absoluta en els casos més greus⁶. L'impacte de la patologia es produeix directament sobre el pacient però també té una repercussió enorme

sobre l'entorn social (familiar i d'amistats) que queda afectat en aspectes afectius, emocionals, d'organització, amb canvis de rols i amb un potencial impacte econòmic. El pacient amb MA necessita atencions d'infermeria, socials i mèdiques. El deteriorament progressiu cognitiu, funcional i de conducta pot afectar també els cuidadors. Aquestes alteracions conductuals són freqüentment el principal motiu per sol·licitar la institucionalització del pacient^{4,7}.

La prevalença de la MA a Europa ha estat estimada en un 1,8% dels homes i un 4,3% de les dones al grup d'edat dels 75-79 anys. Aquestes xifres són del 6,3% en homes i 8,4% en dones als 80-84 anys, 8,8% i 14,2% als 85-89 anys i 17,6% i 23,6% en majors de 89 anys⁷. A Espanya, un estudi recent ha estimat una prevalença de MA en majors de 75 anys ajustada per sexe i edat del 5,6% (IC95% 3,7% a 7,5%) que és una mica inferior a la d'altres països europeus⁸. A Catalunya aquesta malaltia afecta aproximadament un 7,7% de les persones més grans de 70 anys i entre els anys 2000 i 2007 pràcticament es van triplicar els inicis de tractament amb indicació concreta per tractar-la⁹. Les dades del Departament de Salut indiquen que a Catalunya l'any 2011 hi havia unes 110.000 persones amb MA i segons dades del Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de la MA (CATMA) el 2011 van rebre tractament 17.426 pacients. Un estudi publicat el 2015 per de Hoyos-Alonso et al ha detectat un increment de 6 vegades en el consum de fàrmacs per a la demència a la comunitat de Madrid entre 2002-2012 amb un pic d'utilització d'aquests medicaments a la franja d'edat dels 86-90 anys¹⁰. Probablement aquest augment sigui multifactorial i no sigui conseqüència únicament de l'augment de la incidència de la malaltia i de la supervivència de la població. Un millor coneixement de la mateixa, una major demanda de més atenció per part de les famílies, que exerceixen molt sovint de cuidadores dels pacients, i l'existència de serveis d'atenció domiciliària i unitats especialitzades d'atenció a aquest tipus de malalt també poden haver estat causants.

El diagnòstic de la MA és fonamentalment clínic i es realitza segons criteris del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV-TR) i del *National Institute of Neurological and Communicative Disease and Stroke* i de l'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS- ADRDA)^{1,2,4,5}.

L'avaluació de la demència es realitza mitjançant escales de mesura cognitiva i funcional donat que no es disposa de paràmetres bioquímics que permetin conèixer el grau d'afectació i progressió de la malaltia. Les escales més emprades són: *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale* (ADAS-cog), *Minimal State Examination* (MMSE) i *Global Deterioration Scale* (GDS). Es tracta d'escales que es basen en valoracions subjectives dels pacients i, per tant, els seus resultats dependran del seu estat d'ànim el moment de l'avaluació. La traducció dels resultats d'aquestes escales en termes de millora clínica és complicada i una de les limitacions dels estudis que avaluen l'eficàcia dels medicaments emprats a aquesta patologia. L'escala *ADAS-cog*, per exemple, ha estat criticada per la seva manca de sensibilitat per a identificar canvis de capacitat cognitiva als extrems mínim i màxim de gravetat de la MA.

Altres escales també emprades per avaluar globalment el pacient són la *Clinical Dementia Rating* (CDR) que mesura la gravetat en un moment determinat i permet veure l'evolució temporal del deteriorament i la *Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input* (CIBIC-plus) que mesura grans canvis a la malaltia¹¹.

Probablement l'eina més emprada per avaluar el deteriorament cognitiu sigui l'*MMSE* disponible en versió espanyola¹². Es tracta d'un qüestionari sobre orientació temporal i espacial, registre mnèsic, càlcul seriat i atenció, record, llenguatge oral i escrit i còpia d'un dibuix⁴.

Les puntuacions del *MMSE* s'interpreten en general de la següent manera: MA lleu, *MMSE* = 21–26; MA moderada, *MMSE* = 10–20; MA moderadament greu, *MMSE* = 10–14; i MA greu, *MMSE* <10. No obstant això, s'han de tenir en

compte la discapacitat física, sensorial i d'aprenentatge, o la dificultat de comunicació del pacient donat que podria ser necessari ajustar el resultat⁴, tenint en compte sobre tot el seu nivell educatiu (l'escala no és aplicable persones amb baix nivell d'estudis o en analfabets)¹³. El test MMSE presenta problemes d'aplicabilitat al nostre entorn i la seva utilitat diagnòstica a l'atenció primària s'ha mostrat discreta, sense millorar el seu rendiment quan es corregeixen les puntuacions per l'edat i el nivell d'estudis¹³.

El *GDS-FAST* és el resultat de la combinació de l'escala *GDS* (que avalua el grau de deteriorament cognitiu) amb l'escala *FAST (Functional Assessment Staging)* que mesura l'estat funcional del pacient. Això permet valorar la intensitat de l'afectació a partir d'aspectes cognitius i funcionals. L'estadi 1 del *GDS-FAST* expressa normalitat (no deteriorament cognitiu) i el 7 deteriorament cognitiu molt greu. Els estadis 6 i 7 (els més greus) estan dividits en 5 i 6 subestadis respectivament de la *a* (menys avançat) a la *f* (més avançat). L'MMSE confirma la disfunció cognitiva, i és útil per valorar-ne la gravetat, per avaluar-ne l'evolució al llarg del temps i per valorar la resposta al tractament. L'escala de Blessed, Tomlinson i Roth valora, a més a més de funcions cognitives, la capacitat per desenvolupar les activitats quotidianes i la simptomatologia clínica dels pacients amb demència, basant-se en la mesura dels canvis en l'execució de les activitats diàries, en els hàbits (menjar, vestir-se, control dels esfínters) i de personalitat i conducta. Com més afectada està la persona malalta, més alta és la puntuació en cada àrea. Tant l'*MMSE* com el *GDS-FAST* són emprats (juntament amb el *test de Blessed*) com a criteris de valoració per iniciar i renovar les autoritzacions dels tractaments per a la MA.

Maneig de la malaltia d'Alzheimer

La MA s'hauria d'abordar com un malaltia familiar i social, de manera multidisciplinària per adaptar les necessitats canviants del pacient i els seus cuidadors a les diferents fases evolutives de la malaltia⁷. L'abordatge no serà exclusivament farmacològic, encara que sols alguns aspectes d'aquest component del tractament global del pacient seran els avaluats a aquest estudi. Les mesures no farmacològiques dirigides a donar suport mèdic, social i afectiu al pacient i al cuidador es consideren essencials com a primera mesura terapèutica i durant tota l'evolució de la malaltia; això és particularment important quan els símptomes no són especialment greus o invalidants per a la persona malalta o el seu entorn familiar

Algunes d'aquestes mesures consisteixen en adaptar el domicili del pacient per tal d'evitar-li les caigudes, utilitzar ajuda per a les activitats quotidianes, promoure les activitats que li permetin orientar-se en el temps i l'espai (senyalitzant les habitacions, utilitzant calendaris, etc.), crear un ambient tranquil, ben il·luminat, sense sorolls excessius, afavorir la rutina en l'horari de les activitats quotidianes, mantenir el pacient actiu, realitzar activitats instrumentals i de cura personal, ajudar-lo a realitzar exercicis diaris, planificar activitats gratificants, facilitar-li mesures d'higiene de la son, evitar-li la incontinència urinària amb l'educació vesical i el manteniment de la higiene, l'alimentació i la hidratació adequades¹⁴. En definitiva, l'objectiu del tractament hauria de ser millorar la qualitat de vida, retardar la progressió de la malaltia i prevenir les complicacions¹⁴.

Altres intervencions no farmacològiques més complexes, com les intervencions cognitives específiques per estimular la memòria, les intervencions conductuals, o la musicoteràpia requereixen personal entrenat, són de més difícil aplicació, més costoses i la seva eficàcia no està ben avaluada. Sembla que aquests efectes s'afegirien als dels fàrmacs, en les formes lleus o moderades de la malaltia¹⁴.

No hi ha cap tractament preventiu clar per a la demència encara que els resultats dels estudis recents suggereixen que els factors de risc vascular s'associen a un major risc de malaltia d'Alzheimer i de demència vascular. No s'ha demostrat que el tractament d'aquests factors en redueixi el risc o en retardi l'aparició excepte en el cas de la hipertensió¹⁵.

Actualment hi ha dos grups de medicaments que tenen com a diana les alteracions a nivell dels neurotransmissors afectats a la MA, els inhibidors de l'acetilcolinesterasa (IAC) (donepezil, rivastigmina i galantamina) i l'antagonista del receptor N-metil-D-aspartat (NMDA) memantina. Es tracta de tractaments simptomàtics. Els IAC tenen com a indicació la MA lleu o moderadament greu. Rivastigmina també té aprovada la indicació en la demència lleu a moderadament greu de pacients amb malaltia de Parkinson. La memantina té aprovat el seu ús a la MA d'intensitat moderada a severa (taula 1). Els IAC i la memantina es poden administrar de manera combinada amb resultats contradictoris als estudis^{4,7}.

Taula 1. Indicacions del fàrmacs autoritzats pel tractament de la MA

FÀRMACS	INDICACIÓ	ESCALES DE VALORACIÓ	VALORS
DONEPEZIL	LLEU O MODERADA	GDS-FAST	3-4
RIVASTIGMINA		MMSE	26 - 10
GALANTAMINA		Blessed	coherent amb els valors GDS-FAST i MMSE
MEMANTINA	MODERADA O GREU	GDS-FAST	4/5 - 7a
		MMSE	14 - 3
		Blessed	coherent amb els valors GDS-FAST i MMSE
MEMANTINA I ANTICOLINESTERÀSIC	MODERADA	GDS-FAST	4/5 - 7a
		MMSE	14 - 10
		Blessed	coherent amb els valors GDS-FAST i MMSE

A continuació, a la taula 2, es mostren els principis actius i les formes farmacèutiques disponibles al mercat al període en que es va dur a terme el nostre estudi (2006-2009) amb la seva data d'autorització.

Taula 2. Principis actius i formes farmacèutiques disponibles entre 2006-2009 amb data de comercialització

PRINCIPI ACTIU	FORMA FARMACÈUTICA	DATA D'AUTORITZACIÓ
DONEPEZIL	5 mg comprimits recuberts amb pel·lícula	01/01/1998
	10 mg comprimits recuberts amb pel·lícula	01/01/1998
	5 mg, comprimits bucodispersables	29/11/2006
	10 mg, comprimits bucodispersables	29/11/2006
RIVASTIGMINA	1,5 mg càpsules dures	01/12/1998
	3 mg càpsules dures	01/12/1998
	4,5 mg càpsules dures	01/12/1998
	6 mg càpsules dures	01/12/1998
	2 mg/ml solució oral	01/11/1999
	4,6 mg/24 h pegats transdèrmics	24/10/2007
	9,5 mg/24 h pegats transdèrmics	24/10/2007
GALANTAMINA	4 mg comprimits	13/10/2000
	8 mg comprimits	13/10/2000
	12 mg comprimits	13/10/2000
	4 mg/ml solució oral	16/10/2000
	8 mg càpsules alliberament perllongat	07/03/2005
	16 mg càpsules alliberament perllongat	03/03/2005
	24 mg càpsules alliberament perllongat	03/03/2005
MEMANTINA	10 mg comprimits recoberts	17/10/2002
	5 mg/pulsació solució oral	19/04/2004
	20 mg comprimits recoberts	09/06/2008
	(5/10/15/20 MG) 4 X 7 comprimits recoberts*	10/02/2009

* No comercialitzat en el moment de realitzar l'estudi

El donepezil va ser comercialitzat a Espanya l'any 1998, la rivastigmina l'any 2000 i la galantamina l'any 2001. L'any 2002 es va autoritzar la memantina.

Els pegats de rivastigmina van ser autoritzats a finals del 2007 i la presentació de 20 mg de memantina a mitjans del 2008. La presentació de memantina amb 7 comprimits de diferents dosificacions (5, 10, 15 i 20 mg) es va autoritzar a finals de 2009 però no es va detectar consum durant el període estudiat.

La primera prescripció d'un IAC o de memantina l'ha de fer un metge especialista en geriatria, psiquiatria o neurologia i fins el 17 d'abril de 2014 havia de ser aprovada pel CATMA, creat per l'Ordre de 5 d'abril de 1997 (DOGC núm. 2393, 16.5.1997). En aquesta data van entrar en vigor l'Ordre de supressió del CATMA (ORDRE SLT/117/2014) i la instrucció 5/2014 del director del CatSalut. Des de llavors els especialistes esmentats enregistren els pacients i les variables per avaluar el procés i l'efectivitat d'aquests tractaments al registre ALZ accessible al portal d'aplicacions del CatSalut.

Els IAC estan autoritzats als pacients amb MA lleu o moderada. Els resultats dels assaigs clínics que han avaluat la seva eficàcia mostren diferències estadísticament significatives però amb resultats modestos en la mesura del deteriorament cognitiu amb l'escala ADAS-cog^{16,17,18,19}. Una revisió sistemàtica i metanàlisi de 2008 de 22 estudis d'IAC comparats amb placebo va posar de relleu que 14 d'ells mostraven una modesta millora d'uns 2,7 punts dels 70 màxims que té l'escala ADAS-cog després de 3-6 mesos de tractament²⁰. Les diferents metanàlisis d'aquests medicaments comparats amb placebo mostren que l'efecte és molt limitat: d'1,5 a 3,2 punts en l'escala ADAS-Cog de 70 punts de recorregut, de 0,68 a 1,80 punts en l'escala MMSE de 30 punts de recorregut, i 0,13 a 0,16 punts en l'escala CIBIC-Plus de 7 punts de recorregut^{21,22}. La repercussió clínica d'aquests resultats és objecte de controvèrsia; un grup d'autors suggereix que una variació de 4 punts després de 6 mesos de tractament podria ser clínicament rellevant²³. Una metanàlisi va mostrar modestes millores cognitives en un petita proporció de pacients més enllà de 6 mesos de tractament²⁴. Una revisió Cochrane conclou que no es recomana utilitzar els IAC per a retardar la progressió del deteriorament cognitiu lleu a MA²⁵. No s'han pogut observar diferències significatives d'eficàcia entre ells^{4,19,26,27,28}.

Encara que la eficàcia dels IAC sobre la funció cognitiva dels pacients amb MA avançada no ha estat clarament establerta hi ha alguns assaigs clínics (5 amb donepezil i 1 amb galantamina) que mostren beneficis tot i que sobre diferents poblacions (institucionalitzats o vivint a la comunitat), amb diferents graus de severitat de la MA i sobre diferents variables de resultat i no sempre essent la funció cognitiva la variable primària^{29,30,31,32,33,34}. Per a alguns autors aquests resultats recolzen l'ús dels IAC als pacients amb MA avançada. La decisió d'emprar-los a llarg termini dependria de la resposta funcional del pacient i de la consecució d'objectius de cura i aquesta decisió s'hauria de prendre d'acord amb els cuidadors i la família^{27,35}.

Els efectes adversos més freqüents dels IAC són anorèxia, nàusees, vòmits, diarrea i incontinència urinària^{18,24,36}. Un altre potencial efecte advers és la bradicàrdia simptomàtica^{37,38}. En un estudi de cohorts³⁸ la incidència d'hospitalització per síncope va ser de 3,2 casos per 100 persones-any entre els pacients tractats amb IAC (el 68% prenia donepezil), 1,7 vegades més que al grup control i una metanàlisi d'assaigs d'IAC i memantina va corroborar aquest increment de risc de síncope (OR 1,53 IC95% 1,02-2,30)³⁹. Els pegats de rivastigmina s'associen amb menys efectes gastrointestinals que la formulació oral en càpsules tot i que això no sembla tenir influència sobre el percentatge d'abandonaments⁴⁰.

Els efectes adversos, a més, poden passar desapercebuts per la menor capacitat del pacient per verbalitzar-los i recordar-los i per la dificultat per col·laborar als exàmens clínics.

El tractament amb galantamina en pacients amb un deteriorament cognitiu lleu ha estat associat a un augment de mortalitat sense millores sobre la progressió de la malaltia. Aquest fet es va veure reflectit en una alerta de seguretat publicada per les autoritats sanitàries canadenques i posteriorment difosa el 2005 per l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*⁴¹. Aquest

increment de mortalitat no ha estat observat als pacients tractats per MA o d'altres demències³⁵.

La memantina es troba autoritzada per als pacients amb MA moderada-greu. Una revisió de 8 assaigs clínics comparats amb placebo va mostrar millores modestes en aquests pacients però cap efecte en pacients amb demència lleu-moderada⁴². A les formes moderades de MA, la memantina no ha demostrat ser més eficaç que els anticolinèrgics⁴² i a la MA lleu no es distingeix del placebo a cap mesura cognitiva a una metanàlisi independent⁴³. Una revisió sistemàtica de 2008 va concloure que la memantina podria millorar mesures cognitives i globals però sense una clara rellevància clínica i suggerint, però sense demostrar-ho, millores en la qualitat de vida¹⁹. Els efectes adversos més freqüentment relacionats amb la memantina són de caràcter neurològic i d'aquests els més freqüents són el vertigen, la cefalea i les al·lucinacions. També s'han descrit: fatiga i agitació, hipertensió, tos, restrenyiment i somnolència⁴⁴.

Les dades d'eficàcia de l'associació de memantina amb els IAC són molt limitades. A un assaig clínic de 24 setmanes en pacients amb MA moderada-greu la combinació de memantina i donepezil es va mostrar superior a donepezil en monoteràpia en la millora de la funció cognitiva i de la capacitat funcional, encara que la rellevància clínica va ser escassa⁴⁵. No obstant això, aquestes dades són controvertides donat que un assaig posterior no va poder reproduir aquests resultats³³ i en els pacients amb MA lleu-moderada no s'han trobat diferències⁴⁶. Una revisió sistemàtica i metanàlisi, publicada el 2012, va trobar diferències molt petites de la teràpia combinada sobre la monoteràpia amb significació estadística en pacients amb MA moderada-severa, però amb un alt risc de biaix en alguns estudis que limitaven les possibles conclusions en favor de la combinació i convidaven a realitzar més assaigs abans de recomanar-la⁴⁷. El mateix conclou una altra revisió sistemàtica de Farrimond et al⁴⁸. Tot i així, alguns autors justifiquen la utilització de memantina associada

als IAC als pacients amb malaltia avançada encara que no mostrin millora clínica amb l'argument de que podria ser un modificador de la malaltia⁴⁹.

En conclusió, els beneficis clínics de la memantina i els IAC en pacients amb demència són poc clars. Els assaigs clínics realitzats amb aquests fàrmacs presenten limitacions metodològiques derivades de la seva curta durada, dels pocs estudis realitzats sobre pacients amb MA greu, escassa informació sobre els seus efectes adversos, limitacions en l'avaluació d'aspectes de comportament i qualitat de vida i poques comparacions directes entre els diferents tractaments disponibles⁵⁰. Per tant, encara que els resultats dels assaigs clínics mostren resultats estadísticament significatius, la seva rellevància clínica és marginal tant en aspectes cognitius com en el control de l'evolució de la malaltia^{19,51}.

Tampoc existeixen dades que permetin recomanar la continuació o interrupció del tractament fora del període de temps en que es van realitzar els assaigs clínics de què disposem (la major part amb durades entre 6 i 12 mesos)⁷. La durada òptima del tractament de moment no està establerta¹ i una gran part dels assaigs clínics no han mostrat beneficis a nivell cognitiu més enllà d'un any de tractament (la major part dels assaigs tenen una durada de 6 mesos), moment a partir del que s'observa un empitjorament de la malaltia⁵². L'assaig de major durada controlat amb placebo no permet treure ni generalitzar les seves conclusions pel seu disseny amb múltiples períodes de rentat i un elevat percentatge de pèrdues (70%)¹⁶. No obstant això, a un assaig més recent³³ es va observar que la continuació amb donepezil s'associava amb millors resultats cognitius i d'altres funcions al llarg de 12 mesos en comparació a la seva retirada. La magnitud del seu efecte va ser molt limitada (1,9 punts a l'escala MMSE de 30 punts).

Es recomana avaluar periòdicament els aspectes cognitius, funcionals, motors i de conducta dels pacients amb MA així com el grau de sobrecàrrega del cuidador i en aquells pacients en que continua el deteriorament tot i estar

tractats amb dosis plenes de medicaments per a la MA s'hauria de valorar la interrupció del tractament⁶. Donat que no es disposa d'estudis avaluant aquest aspecte i en l'únic que es va interrompre el tractament amb donepezil la cognició i la funció no van retornar al nivell previ aconseguit, algunes guies recomanen valorar individualment la suspensió d'aquests tractaments⁷.

L'Associació Americana de Metges de Família (*AFP*) va publicar el 2011⁶ un algoritme de tractament de la MA que posa en relleu la importància de fer un seguiment i avaluació acurats i continuats de la eficàcia i la seguretat del tractament per prendre les decisions adequades per a cada pacient (quan iniciar, mantenir, canviar o interrompre els IAC o la memantina).

Al Regne Unit, a partir de la primera avaluació dels IAC realitzada pel *NICE*, es recomana continuar el tractament sols quan millorin els valors de l'escala *MMSE*, quedin estabilitzats en el transcurs dels primers mesos de tractament i existeixi una millora de comportament i funcional objectiva⁴. A França, la Comissió de Transparència el 2011 va recomanar reavaluar la continuació del tractament amb IAC o memantina als pacients amb MA cada 6 mesos⁵³.

El CATMA recomanava que un cop iniciat el tractament, el pacient ha de ser visitat periòdicament pel metge d'atenció primària per avaluar l'evolució de la malaltia i decidir si cal continuar o aturar el tractament. Per avaluar el deteriorament de la funció cognitiva i les funcions diàries s'utilitza l'escala combinada GDS- FAST.

El Departament de Salut recomana a la Instrucció X/2011 retirar el tractament quan el pacient arriba al grau 7b de l'escala, que equival a una fase molt avançada de la malaltia en que el pacient només pot articular una paraula intel·ligible. Alternativament, el metge pot valorar l'estat clínic general amb l'escala de Karnofsky i amb altres criteris de fragilitat del pacient (un nivell d'albúmina baix, la presència de comorbiditat, la febre recurrent i les úlceres de

pressió) com a criteris de retirada. Aquests criteris reflecteixen un deteriorament funcional molt profund²¹.

De forma general es recomana valorar la possible interrupció del tractament quan la demència es troba en un estadiatge molt avançat: *GDS-FAST* superior a 7c; índex de Barthel igual a 0; progressió molt ràpida des de l'inici; infeccions greus i repetides; manca de benefici rellevant amb el tractament; disfàgia problemàtica amb desnutrició i/o deshidratació; i úlceres per pressió refractàries⁷.

La decisió de tractar suposa, a més, un dilema ètic: el lleu i temporal retard de la pèrdua cognitiva i la millora temporal d'algunes habilitats poden perllongar el període de percepció de la condició de deteriorament i això pot ocasionar altres comorbiditats com per exemple l'ansietat i/o la depressió. És freqüent la utilització d'antipsicòtics, antidepressius i hipnosedants per al control de símptomes escassament modificats per aquests medicaments en un contexte en que la seva eficàcia no està ben avaluada i no estan exempts de produir efectes greus no desitjats⁵⁴.

En un 25-50% dels pacients amb demència (sobretot en estadis intermedis o avançats) es donen símptomes psicopatològics i conductuals (SPC) que engloben un ampli espectre de símptomes i signes no cognitius associats a la malaltia (apatia, agressivitat, al·lucinacions, agitació, vocalitzacions repetitives, etc.). Sovint són motiu d'urgència mèdica, provoquen un patiment personal i familiar important i condueixen a la institucionalització precoç del malalt.

Alguns símptomes conductuals associats a la malaltia es poden tractar puntualment amb fàrmacs antipsicòtics, tot i que la seva eficàcia és moderada i cal tenir en compte el risc d'efectes adversos potencialment greus. L'any 2004, les agències reguladores de medicaments van advertir del risc d'íctus i de l'augment de la mortalitat en pacients tractats amb antipsicòtics. Els estudis recents indiquen que el risc d'accident vascular cerebral (AVC) no es limita als

antipsicòtics anomenats atípics, ni tampoc no es limita als pacients amb demència, sinó a tots els tractats amb aquests fàrmacs. S'han publicat diversos estudis que atribueixen un major risc de presentar AVC amb la risperidona i l'olanzapina. Això va motivar que l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris alertés d'aquest risc i, més tard, restringís les indicacions de la risperidona, l'únic antipsicòtic que té aquesta indicació aprovada, i que es requerís un visat d'inspecció per als pacients de més de 75 anys. Posteriorment s'han publicat estudis que indiquen que aquest risc també és extensiu a tots els antipsicòtics, incloent-hi l'haloperidol. La risperidona és l'únic fàrmac del grup que s'ha autoritzat en aquesta indicació per al tractament a curt termini (fins a sis setmanes) de l'agressivitat persistent en pacients amb MA moderada a greu sense resposta a d'altres tractaments o quan hi hagi risc de lesionar-se un mateix o als altres⁵⁵. Les dades sobre l'eficàcia d'altres tractaments no permeten recomanar-ne l'ús. Hi ha molts estudis publicats avaluant l'ús dels antipsicòtics als pacients amb MA.

Tot i aquestes limitacions, els fàrmacs per a la MA són utilitzats sistemàticament en qualsevol de les seves fases i amb una freqüència no menyspreable en indicacions no aprovades o per a les que no existeix evidència contrastada d'eficàcia, amb tendència a la cronificació indefinida, potencial risc de patir esdeveniments adversos i el consegüent impacte sobre la factura farmacèutica que va en augment per l'envelliment progressiu de la població entre d'altres causes.

Fins el moment d'iniciar aquest projecte s'havien publicat diversos estudis que aportaven algunes dades d'utilització dels medicaments per a la MA, normalment en l'àmbit de la consulta especialitzada o amb pacients institucionalitzats. La major part d'aquests s'han realitzat en entorns diferents al nostre, habitualment a d'altres països. Aquests estudis suggereixen una elevada prevalença d'ús de medicació (al voltant del 80%) per a la MA entre els diagnosticats^{56,57,58,59}. No obstant això, un estudi fet a la comunitat als Estats Units amb pacients beneficiaris de Medicare va trobar que sols a un 26% dels

pacients amb demència se'ls havia prescrit memantina o un IAC entre 2001 i 2003⁶⁰. Els diferents sistemes de salut, les dates avaluades, la disponibilitat dels principis actius al mercat en aquell moment, el coneixement sobre la patologia i les condicions d'autorització, prescripció i dispensació influeixen en aquestes diferències.

Estudis fets amb bases de dades de facturació al nostre entorn

En un estudi descriptiu publicat el 2007⁶¹ van avaluar l'evolució del consum dels medicaments per a la MA a Aragó i van estimar la proporció de pacients amb MA tractats amb ells entre 1996 i 2004. Van explotar la base de dades de facturació del Sistema Nacional de Salut i van expressar els resultats en DDD/1000 habitants i dia (DHD) i las DDD/1000 habitants amb 65 anys o més (DHD65). Van observar un increment del consum des de 0,026 DHD (1996) a 3,235 DHD (2004). Donepezil va ser el més prescrit encara que anava disminuint el seu ús per la introducció de noves alternatives. Segons les seves estimacions, un 34% de les persones amb MA estarien rebent tractament amb medicaments per a la MA. El període avaluat no es correspon amb l'escenari actual en quant a disponibilitat de mol·lècules entre d'altres.

El 2010 Criado-Álvarez et al⁶² van analitzar el consum de fàrmacs per a la MA a Castilla-La Mancha amb l'objectiu d'estimar la prevalença d'aquesta patologia i l'evolució del consum d'aquests medicaments. Van calcular les dosis diàries definides/100 habitants majors de 65 anys i dia entre els anys 2004 i 2008 desglossat per províncies. La font va ser la base de dades de facturació de medicaments de l' *Área de Farmacia del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha* (SESCAM). En aquest estudi no es detallen les DHD desglossades per principi actiu per any, sols es donen les dades per 2008 i el consum del grup per anys. El fàrmac més emprat al 2008 va ser donepezil seguit de rivastigmina,

galantamina i memantina. Com a fet diferencial, en aquest estudi es van incloure a l'anàlisi els envasos facturats de Ginkgo biloba, emprats a dèficits cognitius en general encara que no de manera específica a la MA.

Estudis realitzats en el nostre entorn en l'àmbit comunitari

Es va realitzar un estudi observacional transversal analitzant les característiques demogràfiques i el perfil d'utilització dels medicaments per a la MA a Galícia a l'abril de l'any 2005⁶³. Es van incloure els pacients del registre informatitzat d'homologació de prescripcions en recepta (visats) de la *Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios* de la *Conselleria de Sanidade de la Xunta de Galicia*. Dels 5.110 pacients amb MA, un 70,4% eren dones amb edat promig de 80,1 (78,6 pels homes) amb desviacions estàndard de 6,66 i 7,03 respectivament. Donepezil era el medicament més emprat (44,46% dels pacients) i es van trobar diferències estadísticament significatives en favor del percentatge de pacients menors de 64 anys que prenen memantina (19,7% en front de 14% als majors de 64 anys; $p < 0,05$) i de donepezil als més grans de 95 anys (75% en > 95 anys en front de 46,9% en < 95 anys; $p < 0,03$).

Un estudi publicat el 2006⁶⁴ va fer una anàlisi comparativa dels patrons de persistència dels medicaments per a la MA analitzant retrospectivament una cohort de 299 pacients tractats entre gener de 2000 i març de 2005 a 13 centres d'atenció primària. El 44,8% eren dones, l'edat promig va ser 77,9 anys. Els tractaments emprats van ser donepezil en 101 pacients (33,8%), en 105 pacients rivastigmina (35,1%), en 51 pacients galantamina (17,1%) i en 42 memantina (14%). La durada promig del tractament va ser més llarga per donepezil (83,3 setmanes; IC 95%: 72,7-93,9) que pels altres IAC: rivastigmina (76,6 setmanes; IC95%: 66,0-87,3), galantamina (65,8 setmanes; IC95%: 55,3-76,3) i per a memantina (60,9 setmanes; IC95%: 48,8-73,1), $p = 0,049$. Els tractaments amb donepezil també van mostrar major persistència (temps

promig 70,3 setmanes; IC95% 49,8-90,7) que la resta de tractaments: rivastigmina (56,1 setmanes; IC95%: 36,1-76,2), galantamina (56,7 setmanes; IC95%: 41,1-72,3) i memantina (52,1 setmanes; IC95%: 35,2-69,1), log-rank = 10.16; p = 0.017. L'adherència al tractament a les 52 setmanes va ser d'un 57,5% de forma global. Donepezil es va mostrar superior amb un 63,4% que encara el prenia en aquell moment per un 55,2% que prenia rivastigmina, un 54,9%, galantamina i un 52,4%, memantina. El motiu d'aquesta major persistència donat el disseny retrospectiu de l'estudi no va permetre discernir si la causa podria ser una millor tolerabilitat, una major eficàcia o senzillament aspectes de mercat.

Fort et al van realitzar un estudi transversal⁶⁵ sobre 515 pacients consecutius atesos a les consultes externes de Geriatria de 8 hospitals de Barcelona, d'edat superior als 64 anys amb el diagnòstic de demència. Es va analitzar si els pacients estaven tractats amb medicaments per a la MA el dia de la visita i es va registrar la prescripció de psicofàrmacs i diverses comorbiditats. El 70% van ser dones (n=364) i el 30% (n=151) homes, amb una edat promig de 81 anys (desviació estàndard de 6). El 10,1% estava institucionalitzat. Un 45,2% dels pacients prenia antipsicòtics. El 56,1% (n=289) tenia el diagnòstic de MA, el 14,8% (n=76) de demència vascular, el 23,9% (n=123) tenia demència mixta i la resta altres causes de demència. Un 72,7% dels pacients (n=372) prenia tractament per a la demència (16,1% donepezil, 29,5% galantamina, 4,7% rivastigmina, 11,7% memantina i 10,3% una combinació). El 77,9% (n=401) dels pacients prenia al menys un psicofàrmac: el 45,2% (n=233) un neurolèptic.

Estudis realitzats en altres països en residències geriàtriques

Dybicz et al⁵⁶ van estudiar els patrons d'utilització dels IAC entre 2001 i 2003 a 1.417 residències dels Estats Units de manera retrospectiva. Van analitzar 2.873 pacients institucionalitzats que tenien al menys una prescripció per un any d'alguns d'aquests medicaments. El 66,3% (n=1906) va rebre donepezil, 17,6% (n=507) rivastigmina i 16% (n=406) galantamina. El tractament es va retirar durant el període d'estudi al 43,1%, 46,2% i 47% dels pacients amb donepezil, rivastigmina i galantamina respectivament. No es van trobar diferències d'edat o sexe en la distribució entre els que van rebre diferents IAC. El promig de medicaments psicotrops va ser de 1,06 per donepezil, 1,11 per rivastigmina i 1,16 per galantamina. Els autors van concloure amb aquestes petites diferències que això suggeria (s'ha de contextualitzar en el temps) que donepezil assolia dosis efectives amb major freqüència que els altres IAC.

L'estudi de Seitz⁶⁶ fet a residències geriàtriques dels Estats Units és un estudi transversal utilitzant una enquesta (*National Nursing Home Survey - NNHS*) de 2004. En aquest article es descriu l'ús dels IAC en aquest entorn (5.866 pacients de 65 o més anys amb el diagnòstic de demència que van participar a l'enquesta). Un 28,9% (n=1.696) prenia un IAC. Donepezil era el més freqüentment emprat (71,1%) en front del 13,5% i 15,5% que prenia rivastigmina i galantamina respectivament. Comparat amb els pacients amb demència no tractats amb un IAC (n=4.170) els tractats prenen més medicaments psicotròpics (73% en front del 61%; $p < 0,001$) i antidepressius (54% en front de 44%; $p < 0,001$) però no benzodiazepines (11% en front de 12%; $p = 0,42$). Es conclou a aquest estudi que el 30% dels pacients institucionalitzats amb demència als Estats Units no pren IAC i que els que en prenen tenen freqüentment comorbiditats i tendeixen a ser més joves i amb menys limitacions funcionals que els que no en prenen.

Estudis realitzats en altres països en l'àmbit comunitari

El 2006 Massoud et al⁶⁷ van publicar un estudi en que analitzaven les variables associades amb la continuació dels IAC al Quebec (Canadà). És un estudi fet explotant una base de dades i es van estudiar els pacients que havien rebut al menys una dispensació d'IAC entre els anys 2000 i 2003. Van rebre una dispensació com a mínim 18.748 pacients (el 81% donepezil, l'11% rivastigmina i el 8% galantamina). L'edat promig dels pacients va ser de 79,2 anys amb un 68% de dones. Un 50% dels pacients encara prenen la medicació 216 dies després d'iniciar-la i a l'any sols un 40% mantenia el tractament. En aquest estudi el risc d'abandonament del tractament va ser estadísticament superior pels pacients que havien iniciat donepezil en comparació amb galantamina, pels majors de 80 anys en comparació als que tenien 70 o menys i per aquells que van rebre la prescripció des de l'atenció primària.

El 2008 es va publicar un altre estudi explotant una base de dades del Medicare americà pel mateix període 2001-2003. Es van incloure 3.177 pacients amb diagnòstic de MA amb prescripció inicial d'IAC amb un seguiment mínim d'un any. Un 62,8% dels pacients tenia prescrit donepezil, un 17,2% galantamina i un 20,1% rivastigmina. El percentatge de pacients que van canviar d'AIC va ser menor per donepezil (14,5%) que per rivastigmina (21,5%, $p < 0,001$) i similar a galantamina (15%, $p < 0,781$). El percentatge de no persistència (un més seguit sense prendre medicació) va ser del 63,5% per donepezil, 63,7% per galantamina i 68% per rivastigmina ($p = 0,933$ per donepezil enfront de galantamina i $p = 0,042$ per donepezil enfront de rivastigmina)⁵⁸. De nou s'han de contextualitzar els modestos resultats en el moment i la ubicació en que es va fer l'estudi.

Sun et al⁶⁸ van analitzar la durada dels tractaments amb IAC i el manteniment de la funció cognitiva a 9.877 pacients amb MA lleu o moderada entre 2001 i 2004. Seguint la regulació del BNHI (*Bureau of National Health Insurance*) de Taiwan es discontinuava el tractament si el MMSE empitjora 2 punts o més o si

el CDR (*clinical dementia rating*) empitjorava 1 o més graus al seguiment fet cada mig any. La durada promig dels IAC en aquest escenari va ser de 432 dies. Sols un 9,6% dels pacients van mantenir resultats cognitius autoritzant-los a continuar el tractament més de 3 anys. La probabilitat de retirada del tractament va ser superior als pacients amb 76 anys o més. Aquest estudi suggereix amb les limitacions pròpies dels estudis retrospectius fets amb bases de dades, que sols en un petit percentatge es justificaria la continuació del tractament amb IAC a llarg termini.

El 2010 es va publicar un estudi de cohorts amb un seguiment de 6 anys realitzat als Estats Units amb 201 pacients amb MA no institucionalitzats visitats a 3 centres acadèmics⁵⁹. A l'inici de l'estudi el 80,6% dels pacients prenen un IAC i el 2% memantina. Al final de l'estudi eren un 73% i un 45,9% respectivament. El percentatge de pacients prenent cada IAC es va mantenir estable (61,7% donepezil, 4,8% rivastigmina i 13,6% galantamina). La proporció de pacients en monoteràpia va passar de 78,6% a 32,4% pels IAC; de 0% a 5,4% per memantina i de 2% a 40,5% per memantina més un IAC. L'edat promig dels pacients va ser de 76 anys amb un 61% de dones i un 8,4% que vivien al seu domicili. Els resultats mostren que era menys probable que els pacients amb pitjor estat funcional, els més grans o amb símptomes psicòtics prenguessin un IAC (OR=0,83, OR=0,86 i OR=0,47 respectivament; $p<0,05$). També era menys probable haver rebut memantina amb estats funcionals pitjors o amb millor estat cognitiu (OR=0,71; $p<0,05$ i OR=0,81; $p<0,001$). Viure a casa es va associar amb major probabilitat de prendre memantina (OR=6,82; $p<0,01$). Un 20% dels pacients no va prendre cap medicament per la MA.

Estudis que avaluen tractaments concomitants als medicaments per a la MA

Nijk et al⁶⁹ van realitzar un estudi sobre l'ús de medicaments psicotròpics a 1.322 pacients a 59 unitats de demència de 25 residències geriàtriques holandeses. Un 63% dels pacients empraven al menys un medicament psicotròpic. Els psicotrops en general i els antipsicòtics en concret es van prescriure més freqüentment als pacients en estadiatge GDS 6, i als pacients de 65 a 75 anys. Els antidepressius es van prescriure més freqüentment en estadiatge GDS 6.

Selbaek et al al⁵⁴ 2008 van estudiar una cohort de pacients institucionalitzats amb demència al llarg d'un any de seguiment a 4 comtats de dues regions sanitàries noruegues. La proporció de pacients amb demència (933 dels 1163 de la mostra basal) va ser molt elevat i es van avaluar els 633 que van realitzar l'entrevista de seguiment d'un any. Els resultats mostren uns percentatges d'utilització d'antidepressius del 79%, d'antipsicòtics del 75% i del 88% de qualsevol medicament psicotròpic.

A l'estudi de Fort et al anteriorment descrit⁶⁵ el 77,9% (n=401) dels pacients prenia al menys un psicofàrmac: el 45,2% (n=233) un neurolèptic.

Estudis avaluant altres aspectes

Gil-Néciga et al⁷⁰ van publicar l'estudi TRAIN el 2008 amb l'objectiu de descriure la possible relació entre el nivell de deteriorament cognitiu a la MA i la utilització d'IAC a pacients atesos a consultes de neurologia, geriatria i psiquiatria repartits per Espanya. Van estudiar pacients consecutivament atesos amb aquest diagnòstic i en tractament amb un IAC. Es tracta d'un estudi transversal, multicèntric en el qual en una única visita es va recollir tota la informació. La mostra va ser de 1.940 pacients amb una edat promig de $77 \pm 6,6$ anys, un

62% eren dones amb un valor mitjà al MMSE $17,4 \pm 5,5$. El MMSE no va diferir entre els tractats amb rivastigmina ($18,02 \pm 5,23$), donepezil ($17,08 \pm 5,54$) o galantamina ($17,34 \pm 5,38$). En els pacients tractats amb memantina i un IAC el MMSE va ser significativament pitjor ($11,44 \pm 5,68$) ($p < 0,0001$). Les dosis emprades dels diferents IAC pels especialistes participants van ser similars. Un percentatge més gran de pacients prenia dosis màximes de donepezil (81%) en front de rivastigmina (43%) o galantamina (67%). En aquest estudi no es va trobar relació entre el grau de deteriorament cognitiu i el fàrmac escollit, excepte per la memantina, situació que es podria explicar per la pròpia indicació autoritzada per aquesta.

En conjunt, tots aquests estudis posen en relleu l'interès i la preocupació per tenir més informació sobre quan instaurar, mantenir o interrompre uns tractaments que són simptomàtics en aquests pacients i per conèixer aspectes d'utilització en condicions reals en una població d'edat avançada molt sovint polimedicada i pluripatològica allunyada dels estàndards participants als assaigs clínics regulatoris finançats pels fabricants. Les aportacions de coneixement sobre aspectes no estudiats als assaigs clínics poden ser útils per ajudar a posicionar aquest grup terapèutic i/o els components d'aquest.

JUSTIFICACIÓ

Encara que hi havia estudis publicats sobre l'ús de medicaments en pacients amb demència i/o MA, majoritàriament en l'àmbit de la institucionalització^{54,56,66,69} o en entorns comunitaris diferents al nostre com per exemple el *Medicare* americana^{58,60} aquests no descriuen en general l'evolució dels tractaments iniciats al llarg del temps, l'evolució d'aquests fins a rebre memantina, la mortalitat relativa en funció del tractament rebut o el temps fins la institucionalització en funció del tractament rebut. Molts d'aquests estudis estan fets en altres països com ara els Estats Units^{56,58,59,60,66} sobre tot, Noruega⁵⁴, Holanda⁶⁹ o Taiwan⁶⁸. Les mostres de pacients estudiats a aquests estudis oscil·len entre els 210 pacients estudiats a l'estudi de Zhu⁵⁹ i els 9.877 de l'estudi de Sun⁶⁸.

Els diferents sistemes de salut i l'accés que els ciutadans puguin tenir als serveis i medicaments així com les condicions d'autorització, prescripció i dispensació influeixen en les diferències que hi pugui haver entre el perfil d'utilització dels medicaments en general i dels indicats per a la MA en concret. Aquests estudis, a més, estan fets analitzant períodes en que l'escenari del maneig de la malaltia i la disponibilitat dels principis actius no reproduïen la situació actual.

Fins el moment d'iniciar aquest estudi vam identificar al nostre entorn més proper alguns estudis publicats fins l'any 2010 com el de Portela et al⁶³, fet a Galícia el 2005, transversal utilitzant el registre gallec emprat per visar els medicaments de la MA amb una mostra de 5.110 pacients. També s'havien publicat 2 estudis descriptius analitzant dades de consum explotant les bases de dades de facturació com el descriptiu publicat el 2007 de Villar et al⁶¹ que avaluava l'evolució del consum dels medicaments per a la MA a Aragó i el de Criado-Álvarez et al⁶² que va analitzar el consum de fàrmacs per a la MA a Castilla-La Mancha entre els anys 2004 i 2008. El perfil de prescripció de Castilla-La Mancha que descriu Criado-Álvarez⁶² al seu article és similar al descrit a d'altres estudis^{56,63,70}, amb donepezil com a fàrmac més emprat entre els medicaments estudiats però en canvi mostra diferències entre les pròpies

províncies castellanés, fet que convidaria a estudiar el perfil de prescripció a Catalunya per disposar de dades pròpies.

L'estudi de Sicras-Mainar et al⁶⁴ va analitzar retrospectivament una cohort de 299 pacients tractats entre 2000 i 2005 a 13 centres d'atenció primària de Catalunya, Cantàbria, Andalusia i el País Valencià per analitzar els patrons de persistència dels medicaments per a la MA i Gil-Néciga et al⁷⁰ van publicar el 2008 un estudi transversal amb una mostra de 1.940 pacients en què en una única visita es va recollir tota la informació amb un objectiu que no va ser descriure el perfil d'utilització d'aquests medicaments si no descriure la possible relació entre el nivell de deteriorament cognitiu a la MA i la utilització d'IAC. L'estudi de Fort et al⁶⁵, transversal sobre 515 pacients atesos a les consultes externes de Geriatria de 8 hospitals de Barcelona fa una descripció dels tractaments amb medicaments per a la MA, els psicofàrmacs i les comorbiditats el dia de la visita de pacients amb demència d'edat superior als 64 anys.

Aquests estudis realitzats al nostre entorn més proper tenen mostres que oscil·len entre els 299 pacients de l'estudi de Sicras-Mainar et al⁶⁴ i els 5.110 del registre de visat de l'estudi gallec de Portela et al⁶³. Els estudis de Villar et al i el de Criado-Álvarez^{61,62} es van realitzar sobre bases de dades de facturació i els de Fort et al i Gil-Néciga et al^{65,70} són estudis transversals amb dades recollides en una única visita.

El present estudi que es planteja té una mostra al voltant del 18.000 pacients amb un seguiment màxim de 5 anys (la més elevada de les trobades a la literatura fins 2010 en aquests tipus d'estudi), i la possibilitat de crear una base dades com SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària) a partir de les històries clíniques informatitzades a l'Atenció Primària de l'ICS amb la base de dades del Consell Assessor sobre el Tractament farmacològic de la MA a Catalunya. L'estudi de Massoud et al⁶⁷ va analitzar 18.748 pacients però incloïen aquells que tenien una única prescripció de medicament, està fet en un àmbit diferent al d'aquest

estudi i en un període d'estudi (2000-2003) que no és comparable a l'analitzat en aquest treball.

La validesa de les dades està avalada pel control d'aquests pacients per part de determinats especialistes (geriatres, neuròlegs i psiquiatres), pel consens en les condicions d'ús d'aquests medicaments que precisen visat i pel consens també en les DDD estàndards emprades i per la utilització d'aquests fàrmacs de manera pràcticament exclusiva en la malaltia d'Alzheimer i/o demències mixtes.

En el primer període estudiat d'aquest projecte (segon semestre de 2006) es disposava de presentacions orals de donepezil, galantamina, rivastigmina i memantina. El segon semestre de 2008 apareixen al mercat els pegats transdèrmics de rivastigmina (amb el teòric avantatge de produir menys nàusees i vòmits que la dosi més alta en càpsules) i el primer semestre de 2009 la presentació per administració de una única dosi diària de 20 mg de memantina (fins llavors s'havia d'administrar una dosi de 10 mg cada 12 hores per arribar a la dosi habitual de manteniment). La comercialització d'aquestes noves formes galèniques podrien haver potenciat encara més un possible ús inapropiat (o ajudat a racionalitzar-lo): en qualsevol cas podrien haver modificat el perfil d'utilització d'aquests medicaments.

L'estudi aporta coneixement sobre aspectes no descrits a Catalunya del perfil de prescripció en condicions reals (a pacients d'edat avançada generalment polimedicada i pluripatològica) i la seva possible relació amb determinats aspectes com la institucionalització, la mortalitat, l'evolució dels tractaments o les característiques dels pacients en funció dels diferents tractaments rebuts amb els medicaments per tractar la MA. Aquests coneixements podrien ser útils per plantejar hipòtesis per futures investigacions i per ajudar a posicionar aquest grup terapèutic i els diferents medicaments que el conformen en el tractament de la MA.

OBJECTIUS I

METODOLOGIA

HIPÒTESI

La utilització de medicaments per a la malaltia d'Alzheimer a Catalunya va variar amb l'aparició al mercat de noves formes farmacèutiques a partir del 2008.

El risc d'intensificació del tractament (definit com el canvi a memantina o l'addició d'aquesta), el risc d'institucionalització i el de mort estan relacionats amb el medicament utilitzat com a tractament d'inici.

OBJECTIUS

Objectius principals (OP)

- OP1. Descriure els tractaments específics de la malaltia d'Alzheimer iniciats a Catalunya al període que va des del segon semestre de 2006 al segon semestre de 2009 i analitzar els canvis del seu perfil d'utilització.
- OP2. Analitzar el risc d'intensificació del tractament (definit com el canvi a memantina o l'addició d'aquesta), el risc d'institucionalització i el risc de mort en funció del medicament utilitzat com a tractament d'inici.

Objectius secundaris (OS)

- OS1. Descriure el tractament concomitant amb antipsicòtics, ansiolítics-hipnòtics, antidepressius i psicoestimulants i analitzar possibles canvis al seu perfil d'utilització en instaurar un tractament específic per a la malaltia d'Alzheimer.
- OS2. Comparar les característiques dels pacients que inicien tractament per a la malaltia d'Alzheimer a Catalunya amb les dels pacients que van ser inclosos als assaigs clínics que avaluaven la seva eficàcia.

MATERIAL I MÈTODES

DISSENY

Estudi retrospectiu de cohorts.

SUBJECTES A ESTUDI

Àmbit

279 equips d'Atenció Primària de l'Institut Català de la Salut (ICS), empresa pública proveïdora de serveis sanitaris amb major cobertura a Catalunya, amb gestió informatitzada de la història clínica mitjançant l'estació clínica d'Atenció Primària (eCAP). L'ICS dona cobertura aproximadament al 80% de la població de Catalunya (població propera als 5,8 milions d'habitants) i més de 10.000 professionals d'Atenció Primària utilitzen el mateix programa d'història clínica electrònica (eCAP). La implantació de l'eCAP es va començar a finals dels anys 90 del segle passat i des de 2005 se'n fa un ús universal a les visites de medicina i infermeria.

Criteris d'inclusió

Es van incloure aquells pacients que van iniciar un tractament específic per a la malaltia d'Alzheimer (MA) entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009 (moment en que es disposava de noves formes galèniques i de l'ampliació d'indicacions de la memantina). Es consideren tractaments per a la

MA donepezil, galantamina, rivastigmina i memantina. Es van incloure els pacients que no havien retirat aquests medicaments en l'any i mig anterior a l'inici de l'estudi (entre gener de 2005 i juny de 2006) per considerar-los tractaments d'inici. Es va considerar discontinuïtat del tractament l'existència d'un interval entre recollides d'un mateix principi actiu de més de 4 mesos. L'aparició d'un nou tractament al llarg d'aquest 4 mesos es va considerar un canvi de tractament i el solapament de tractaments en aquests 4 mesos es va considerar addició.

El seguiment de la cohort es va fer fins la finalització del projecte (desembre de 2011), per aquest motiu hi haurà pacients amb un seguiment màxim de 5,5 anys.

Criteris d'exclusió

Pacients que tenien tractament per un mes o menys.

Pacients amb menys de 45 anys a l'inici del tractament.

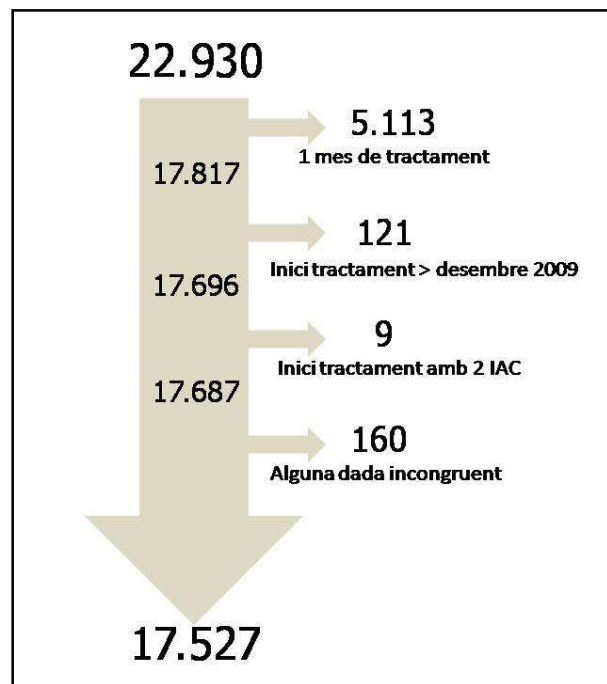
Grandària de la mostra

Segons dades del Consell Assessor del Tractament Farmacològic de la MA a Catalunya es van autoritzar entre 7.500 i 8.000 nous tractaments per la MA els anys 2007 i 2009 respectivament. Es va analitzar la totalitat dels pacients que van iniciar tractament entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009 inclosos a la base de dades de pacients del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP) a partir de les histories clíniques informatitzades a l'Atenció Primària de l'ICS (eCAP).

Mostra

Es mostra a continuació un esquema amb el flux de pacients inclosos.

Figura 1. Flux de pacients inclosos a l'estudi



22.930 pacients van iniciar tractament per a la MA entre juliol de 2006 i desembre de 2009. Aquests pacients tenien 30.332 tractaments associats.

Alguns d'aquests tractaments (n=6.988) tenien una durada d'un mes. L'exclusió dels pacients que sols tenien aquest tractament d'un mes (n=5.113) va reduir la mostra a 17.817 pacients.

Un cop eliminats aquests tractaments, quedaven 121 pacients que havien iniciat el tractament després de desembre de 2009 i, per tant, també es van excloure. La mostra final va ser de 17.696 pacients que van rebre 23.207 tractaments diferents.

Al llarg de l'estudi es va detectar que, dels pacients que havien iniciat tractament amb dos medicaments (n=583), hi havia 9 en que es detectaven combinacions de dos anticolinesteràsics i també es van excloure per a les anàlisis posteriors. La mostra es va convertir a partir d'aquell moment en 17.687 pacients

Per poder utilitzar les variables de puntuació de l'escala GDS-FAST i poder analitzar els models de supervivència (temps fins a rebre memantina, temps fins a la institucionalització i temps fins a la mort) va ser necessari creuar la base de dades SIDIAP 2011 amb el Registre del Consell Assessor sobre Tractament Farmacològic de la MA a Catalunya (CATMA).

Es van detectar 160 pacients en que hi havia una incongruència de dates (ex. la data de pèrdua del seguiment del pacient era anterior a la data d'inici del tractament). Per això la mostra a les anàlisis de supervivència va ser de 17.527 pacients. Excloent aquells pacients pels que no es disposava d'alguna dada de les covariables d'ajust la mostra va ser de 10.859 pacients. Es van seguir dues estratègies d'anàlisi per a cada model de supervivència: una considerant els pacients amb valors perduts com una categoria per a qualsevol de les escales (n=17.527) i una altra excloent els pacients que no disposaven d'aquest valor (n=10.859).

Donat que aquest estudi es va realitzar amb un ajut per a Projectes per a la translació de l'aplicació terapèutica de medicaments d'ús humà, orfes i teràpies avançades del *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Expedient: EC10-162) es van anar realitzant explotacions de dades successivament amb les mostres resultants de les pèrdues descrites per assolir terminis temporals. Es va assumir que era poc probable que les modificacions descrites sobre una mostra d'aproximadament 18.000 pacients poguessin influir sobre els resultats finals.

FONTS DE DADES

Base de dades de pacients del Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP) a partir de les histories clíniques informatitzades a l'Atenció Primària del'ICS (eCAP). SIDIAP (www.sidiap.org) conté la informació d'eCAP (vinculada mitjançant un identificador únic i anònim) que registren els professionals d'Atenció Primària del'ICS i que inclou: codis CIE-10 de malalties i processos enregistrats, dades d'exploració física en formularis estructurats (incloent les variables habituals de control clínic per a malalties com la hipertensió arterial, la diabetis, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, activitats preventives, tabaquisme, enolisme, etc), dades de laboratori, informes de radiologia, prescripcions realitzades i dades de facturació (retirada del medicament de l'oficina de farmàcia per part del pacient). La informació del SIDIAP es genera seguint un protocol estandarditzat que dona lloc a la base de dades final. Partint d'aquesta base de dades, i per a cada projecte concret, es segueixen una sèrie de processos de maneig de dades que serveixen per obtenir la base de dades de treball que li és entregada a l'investigador. La sol·licitud de dades del SIDIAP per a un projecte d'investigació requereix de l'avaluació i aprovació del Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) i, posteriorment, del comitè científic de SIDIAP.

La base de dades del Consell Assessor sobre Tractament Farmacològic de la MA a Catalunya (CATMA) inclou informació sobre l'autorització inicial dels tractaments per a la MA i de les seves renovacions, principalment la indicació i dades sobre l'estat cognitiu del pacient mitjançant escales específiques (GDS-FAST).

VARIABLES

Demogràfiques: edat, sexe, lloc de residència (domicili o residència geriàtrica)

Clíniques: indicació del tractament per a la MA, índex de massa corporal (IMC), índex de comorbiditat de Charlson, estar institucionalitzat o no, estar inclòs en un programa d'atenció domiciliària o no, avaluació cognitiva a l'inici del tractament segons escala GDS-FAST. Les dades d'avaluació cognitiva es van extreure de la base de dades anonimitzada del Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de la MA a Catalunya. La fusió d'aquestes dades amb la base de dades SIDIAP es va realitzar per personal intermedi no vinculat al projecte que va mantenir l'anonimat dels pacients creuant el codi anònim assignat a cada CIP de SIDIAP amb el mateix codi creat a tal efecte a la base del CATMA.

Relacionades amb els fàrmacs: tractament per a la MA (fàrmac i forma farmacèutica), data d'inici, psicofàrmacs concomitants (antipsicòtics, ansiolítics – hipnòtics, psicoestimulants i antidepressius), data de canvi de tractament (canvi de dosi o addició d'un altre fàrmac per a la MA) i data final del tractament per a la MA. Aquestes dades es van extreure de l'apartat de prescripció d'eCAP i també de la base de dades de facturació segons protocol específic de l'estudi.

ANÀLISI DE LES DADES

Es va realitzar una fase pilot per controlar la qualitat de les dades obtingudes i es va tenir en compte la possibilitat de cercar de manera més convencional i detallada la informació que es pogués considerar incompleta i que fos rellevant per al projecte.

Es va realitzar una anàlisi descriptiva. Les característiques basals es presenten en nombre i percentatge o promig segons procedeixi.

Es van analitzar tres models de supervivència de Kaplan-Meier per analitzar els riscos següents:

1. Risc d'intensificació del tractament (definit com el canvi a memantina o l'addició d'aquesta). Es van incloure els pacients que no rebien aquest fàrmac inicialment (n=14.161). Es va ajustar per les següents variables: edat, sexe, IMC, índex de comorbiditat de Charlson, tipus de demència i l'estadiatge segons l'escala GDS-FAST.

2. Risc d'institucionalització en funció del tractament rebut inicialment. Es van incloure els pacients no institucionalitzats inicialment (n=16.624). Les variables d'ajust van ser: edat, sexe, IMC, índex de comorbiditat de Charlson, tipus de demència i l'estadiatge segons l'escala GDS-FAST.

3. Risc de mort en funció del tractament rebut inicialment. Es van incloure tots els pacients (n=17.527) i les variables d'ajust van ser: índex de comorbiditat de Charlson, la presència o no de demència i l'estadiatge segons l'escala GDS-FAST, el tractament amb ansiolítics-hipnòtics, antipsicòtics, psicoestimulants, la institucionalització a l'inici del tractament o estar inclòs a un programa d'atenció domiciliària (ATDOM).

Per poder utilitzar les variables de puntuació de l'escala GDS-FAST va ser necessari creuar la base de dades SIDIAP 2011 amb el Registre del CATMA.

Es va realitzar un càlcul de risc segons un model multivariant que va incloure les covariables citades anteriorment. Els estimadors de risc associat a les diferents exposicions es van presentar com a dades crues i com a dades ajustades per les covariables.

ASPECTES ÈTICS I DE CONFIDENCIALITAT

L'estudi es va desenvolupar sota els principis continguts a la Declaració de Helsinki i les normes de Bones Pràctiques en la Investigació. El protocol es va enviar a l'AEMPS per a la seva classificació com a estudi post-autorització (EPA) i es va sol·licitar l'informe favorable del comitè ètic d'investigació clínica (CEIC) de l'institut d'investigació en atenció primària (IDIAP) Jordi Gol.

En referència a la confidencialitat de les dades, els pacients inclosos a la base de dades SIDIAP es troben anonimitzats i identificats per un codi intern que es crea en el moment de la seva entrada a la base, de manera que s'impossibilita la identificació dels subjectes inclosos.

La fusió d'aquestes dades de SIDIAP es va realitzar per personal intermedi no vinculat al projecte que va mantenir l'anonimat dels pacients creuant el codi anònim assignat a cada CIP de SIDIAP amb el mateix codi creat a tal efecte a la base del CATMA.

FINANÇAMENT

El projecte va ser finançat dins del programa "*Ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente 2010*" amb el codi EC10-162 informat com a favorable al desembre de 2010.

RESULTATS

A la taula 3 es poden observar les característiques basals dels pacients desglossades segons la medicació que van rebre inicialment.

El percentatge de dones va ser molt superior al d'homes i el promig d'edat oscil·lava entre 78,6 pel grup de donepezil i 81,1 anys al grup de memantina sola. Un 53,6% dels pacients tenien un diagnòstic de malaltia d'Alzheimer i un 26,7% no tenia cap diagnòstic registrat de demència. Pel que fa al GDS la majoria de pacients (64,4%) tenien una puntuació de 4 o 5. Només un 5,1% dels pacients estaven institucionalitzats i només un 8,5% comptaven amb un servei d'atenció domiciliària.

Es pot ressaltar una lleugera major edat i estadiatges més avançats a l'escala *GDS-FAST* als pacients que van ser tractats amb memantina sola o associada a anticolinesteràsics (taula 3).

Els pacients que prenen memantina sola o associada eren més grans (promig d'edat de 81,1 i 79,9 anys respectivament). Aquests pacients també es trobaven en estadis més avançats segons l'escala GDS (un 41% dels que prenen memantina associada estaven en estadis 5 i un 14,1% en estadi 6 ó més i un 29,8% i 31,6% respectivament dels que prenen memantina associada a anticolinesteràsic estan en aquesta situació) (taula 3).

Pel que fa al diagnòstic destaca una major proporció de malaltia d'Alzheimer i una menor proporció de pacients sense un diagnòstic de demència entre els pacients amb tractament combinat i una més elevada proporció de pacients amb diagnòstic d'altres demències entre els pacients tractats amb rivastigmina (taula 3). La proporció de pacients institucionalitzats tractats amb memantina és superior que la dels pacients tractats amb altres fàrmacs antidemència així com la proporció de pacients amb servei d'atenció domiciliària (taula 3).

A la taula 4, es mostra la presència de determinades comorbiditats desglossades per grup de tractament.

Taula 3. Característiques dels pacients que inicien tractament per a la MA a Catalunya entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009

	D		G		R		M		DGR+M		total	
N	6.069		3.881		4.211		2.798		568		17.527	
Edat en anys, mitjana (SD)	78,6	7,2	78,8	6,7	78,7	6,8	81,1	7	79,9	7	79,1	7
Sexe												
Home	1.940	32,0%	1.465	37,7%	1.599	38,0%	844	30,2%	148	26,1%	5.996	34,2
Dona	4.129	68,0%	2.416	62,3%	2.612	62,0%	1.954	69,8%	420	73,9%	11.531	65,8
GDS												
1-3	895	14,7%	517	13,3%	630	15,0%	37	1,3%	4	0,7%	2.083	11,9
4	2.944	48,5%	1.947	50,2%	1.974	46,9%	525	18,8%	191	33,6%	7.581	43,3
5	1.041	17,2%	743	19,1%	840	19,9%	835	29,8%	233	41,0%	3.692	21,1
6 o més	246	4,1%	141	3,6%	252	6,0%	883	31,6%	80	14,1%	1.602	9,1
Sense informació	943	15,5%	533	13,7%	515	12,2%	518	18,5%	60	10,6%	2.569	14,7
Demència												
Alzheimer	3.419	56,3%	2.006	51,7%	2.119	50,3%	1.475	52,7%	377	66,4%	9.396	53,6
Demència vascular	360	5,9%	350	9,0%	271	6,4%	260	9,3%	31	5,5%	1.272	7,3
Altres demències	575	9,5%	390	10,0%	825	19,6%	337	12,0%	52	9,2%	2.179	12,4
Cap demència	1.715	28,3%	1.135	29,2%	996	23,7%	726	25,9%	108	19,0%	4.680	26,7
Institucionalitzat												
Sí	225	3,7%	164	4,2%	196	4,7%	288	10,3%	29	5,1%	902	5,1%
No	5.844	96,3%	3.717	95,8%	4.015	95,3%	2.510	89,7%	539	94,9%	16.625	94,9%
Atenció Domiciliària												
Sí	359	5,9%	295	7,6%	400	9,5%	369	13,2%	60	10,6%	1.483	8,5%
No	5.710	94,1%	3.586	92,4%	3.811	90,5%	2.429	86,8%	508	89,4%	16.044	91,5%
Neurolèptics												
Sí	1.214	20,0%	848	21,9%	1.236	29,4%	1.010	36,1%	162	28,5%	4.470	25,5%
No	4.855	80,0%	3.033	78,1%	2.975	70,6%	1.788	63,9%	406	71,5%	13.057	74,5%
Ansiolítics												
Sí	2.723	44,9%	1.720	44,3%	1.957	46,5%	1.361	48,6%	245	43,1%	8.006	45,7%
No	3.346	55,1%	2.161	55,7%	2.254	53,5%	1.437	51,4%	323	56,9%	9.521	54,3%
Psicoestimulants												
Sí	751	12,4%	487	12,5%	520	12,3%	271	9,7%	51	9,0%	2.080	11,9%
No	5.318	87,6%	3.394	87,5%	3.691	87,7%	2.527	90,3%	517	91,0%	15.447	88,1%

p-value <0,0001 excepte per Ansiolítics (p-value=0,002)

D= Donepezil, G= Galantamina, R=Rivastigmina, M=Memantina, DGR= donepezil o galantamina o rivastigmina

Taula 4. Característiques basals dels pacients. Comorbiditats en funció del tractament.

		D		G		R		M		DGR+M		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
insuficiència cardíaca	no	5.818	95,9	3.673	94,6	4.028	95,7	2.610	93,3	545	96	16.674	95,1
	si	251	4,1	208	5,4	183	4,4	188	6,72	23	4,1	853	4,9
fibrilació auricular	no	5.669	93,4	3.543	91,3	3.906	92,8	2.524	90,2	527	92,8	16.169	92,3
	si	400	6,6	338	8,7	305	7,2	274	9,8	41	7,2	1.358	7,8
diabetis mellitus	no	4.818	79,4	2.895	74,6	3.221	76,5	2.123	75,9	439	77,3	13.496	77
	si	1.251	20,6	986	25,4	990	23,5	675	24,1	129	22,7	4.031	23
dislipèmia	no	3.762	62,0	2.366	61	2.666	63,3	1.870	66,8	374	65,9	11.038	63
	si	2.307	38,0	1.515	39	1.545	36,7	928	33,2	194	34,2	6.489	37
cardiopatia isquèmica	no	5.632	92,8	3.542	91,3	2.891	92,4	2.654	91,6	535	94,2	15.254	92,2
	si	437	7,2	339	8,7	320	7,6	234	8,4	33	5,8	1.363	7,8
AVC	no	5.489	90,4	3.369	86,8	3.804	90,3	2.487	88,9	509	89,6	15.658	89,3
	si	580	9,6	512	13,2	407	9,7	311	11,1	59	10,4	1.869	10,7
hipertensió arterial	no	2.763	45,5	1.569	40,4	1.899	45,1	1.249	44,6	272	47,9	7.752	44,2
	si	3.306	54,5	2.312	59,6	2.312	54,9	1.549	55,4	296	52,1	9.775	55,8

D= Donepezil, G= Galantamina, R=Rivastigmina, M=Memantina, DGR= donepezil o galantamina o rivastigmina

Les comorbiditats més freqüents van ser hipertensió arterial (55,8%), dislipèmia (37%) i diabetis (23%). No s'observen diferències entre els diferents tractaments excepte una major proporció de pacients amb AVC entre els tractats amb galantamina (taula 4).

OP1. DESCRIBRE ELS TRACTAMENTS ESPECÍFICS DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER INICIATS A CATALUNYA AL PERÍODE QUE VA DES DEL SEGON SEMESTRE DE 2006 AL SEGON SEMESTRE DE 2009 I ANALITZAR ELS CANVIS DEL SEU PERFIL D'UTILITZACIÓ

A la taula 5 es pot observar que el 80,7% dels pacients (n=14.286) va iniciar el seu tractament amb un anticolinesteràsic en monoteràpia (donepezil, galantamina o rivastigmina). Un 16% va iniciar el tractament amb memantina i un 3,2% va emprar com a primer tractament l'associació d'un anticolinesteràsic amb memantina. La proporció de pacients tractats amb un anticolinesteràsic va augmentar durant l'estudi a expenses d'una disminució dels tractats amb memantina.

El nombre de tractaments iniciats per semestre va variar entre els 2.120 del segon semestre de 2006 (2006-2) i els 2.754 del primer semestre de 2008 (2008-1).

Taula 5. Nombre i percentatge d'inicis de tractament per semestre entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009

	2006-2	2007-1	2007-2	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	total
D o G o R	1.630	2.062	2.008	2.227	2.133	2.084	2.142	14.286
	76,9%	79,1%	80,5%	80,9%	82,3%	81,3%	83,4%	80,7%
M	428	461	400	441	387	371	348	2.836
	20,2%	17,7%	16,0%	16,0%	14,9%	14,5%	13,6%	16,0%
(D o G o R) + M	62	84	87	86	71	107	77	574
	2,9%	3,2%	3,5%	3,1%	2,7%	4,2%	3,0%	3,2%
total	2.120	2.607	2.495	2.754	2.591	2.562	2.567	17.696

D= Donepezil, G= Galantamina, R=Rivastigmina, M=Memantina

200X-1= 1er semestre de l'any, 200X-2= segon semestre de l'any

Tal i com es pot observar a la taula 6, en desglossar el grup dels anticolinesteràsics, el tractament més iniciat al període estudiat va ser donepezil (34,5% del inicis de tractament). Es van iniciar un 24% de tractaments amb rivastigmina, 22,2% amb galantamina i 16% amb memantina. Tal i com s'ha comentat amb anterioritat, un 3,2% dels pacients van iniciar tractament associant memantina i un anticolinesteràsic (i d'aquest grup la combinació més freqüentment emprada va ser donepezil i memantina).

Taula 6. Nombre i percentatge d'inicis de tractament per semestre i principi actiu entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009

	2006-2	2007-1	2007-2	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	total
D	811 38,3%	888 34,1%	887 35,6%	1.059 38,5%	1.026 39,6%	763 29,8%	673 26,2%	6.107 34,5%
G	415 19,6%	683 26,2%	660 26,5%	633 23,0%	592 22,8%	462 18,0%	482 18,8%	3.927 22,2%
R	402 19,0%	491 18,8%	459 18,4%	535 19,4%	514 19,8%	857 33,5%	985 38,4%	4.243 24,0%
M	428 20,2%	461 17,7%	400 16,0%	441 16,0%	387 14,9%	371 14,5%	348 13,6%	2.836 16,0%
D+M	27 1,3%	41 1,6%	51 2,0%	42 1,5%	35 1,4%	51 2,0%	34 1,3%	281 1,6%
G+M	22 1,0%	28 1,1%	17 0,7%	22 0,8%	19 0,7%	25 1,0%	17 0,7%	150 0,8%
R+M	13 0,6%	15 0,6%	19 0,8%	22 0,8%	17 0,7%	31 1,2%	26 1,0%	143 0,8%
D+G	- 0,0%	- 0,0%	2 0,1%	- 0,0%	1 0,0%	1 0,0%	- 0,0%	4 0,0%
D+R	2 0,1%	- 0,0%	- 0,0%	- 0,0%	- 0,0%	- 0,0%	2 0,1%	4 0,0%
G+R	- 0,0%	- 0,0%	- 0,0%	- 0,0%	- 0,0%	1 0,0%	- 0,0%	1 0,0%
total	2.120	2.607	2.495	2.754	2.591	2.562	2.567	17.696

D= Donepezil, G= Galantamina, R=Rivastigmina, M=Memantina

200X-1= 1er semestre de l'any, 200X-2= segon semestre de l'any

En una anàlisi de dades posterior a la realització d'aquestes explotacions, 9 pacients que es van considerar a l'anàlisi inicial com a tractats amb donepezil, galantamina o rivastigmina van ser finalment exclosos de l'anàlisi davant el dubte de si podrien haver rebut dos anticolinesteràsics. Es tracta dels pacients que es mostren a les tres darreres files de la taula 4. Les anàlisis descrites a continuació seran sobre els 17.687 pacients restants.

Si analitzem l'evolució dels inicis de tractament d'aquests fàrmacs entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009 s'observa que augmenten els inicis amb rivastigmina a partir del segon semestre de 2008 fins arribar a ser el tractament inicialment més prescrit a partir del primer semestre de 2009. Es passa de 402 inicis de tractament el segon semestre de 2006 a 985 inicis. Això suposa doblar percentualment els inicis amb rivastigmina (19% el segon semestre de 2006 i 38,4% el segon semestre de 2009). I disminueixen els inicis de tractament amb els altres anticolinesteràsics (taula 4).

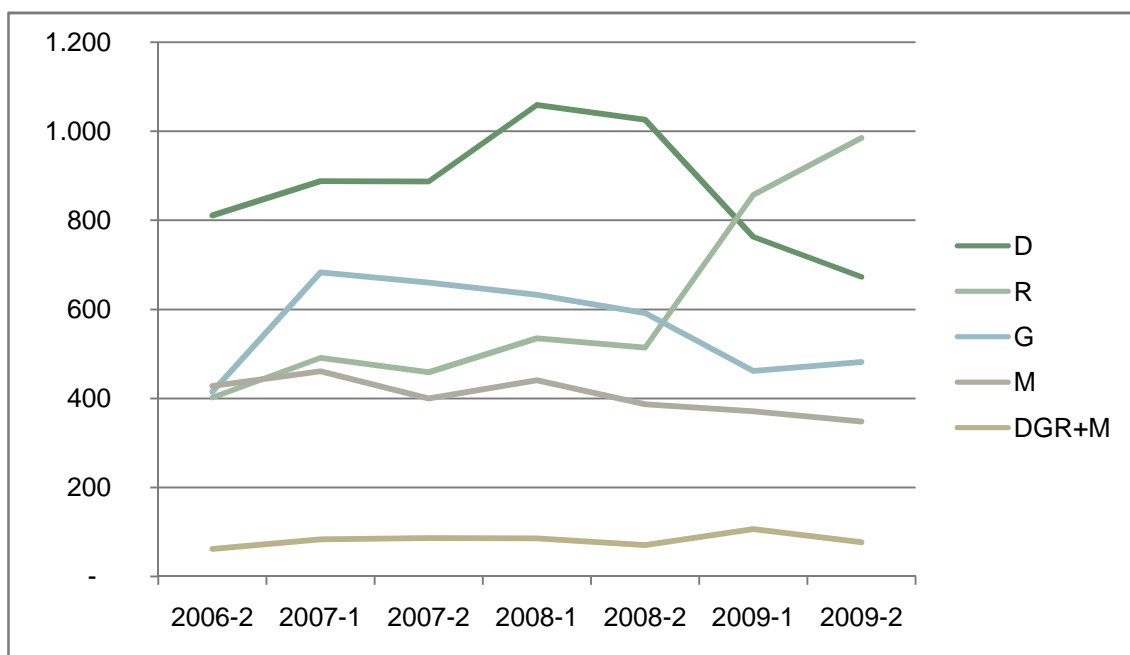
Taula 7. Nombre i percentatge d'inicis de tractament per semestre i principi actiu agrupant les associacions amb memantina entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009

	2006-2	2007-1	2007-2	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	total
D	811 38,3%	888 34,1%	887 35,6%	1.059 38,5%	1.026 39,6%	763 29,8%	673 26,2%	6.107 34,5%
G	415 19,6%	683 26,2%	660 26,5%	633 23,0%	592 22,9%	462 18,0%	482 18,8%	3.927 22,2%
R	402 19,0%	491 18,8%	459 18,4%	535 19,4%	514 19,8%	857 33,5%	985 38,4%	4.243 24,0%
M	428 20,2%	461 17,7%	400 16,0%	441 16,0%	387 14,9%	371 14,5%	348 13,6%	2.836 16,0%
(D o G o R) + M	62 2,9%	84 3,2%	87 3,5%	86 3,1%	71 2,7%	107 4,2%	77 3,0%	574 3,2%
total	2.118	2.607	2.493	2.754	2.590	2.560	2.565	17.687

D= Donepezil, G= Galantamina, R=Rivastigmina, M=Memantina
200X-1= 1er semestre de l'any, 200X-2= segon semestre de l'any

Al segon semestre de 2006, els tractaments per a la MA s'iniciaven més freqüentment amb donepezil (38,3%) seguit de memantina (20,2%), galantamina (19,6%) i rivastigmina (19%). Els tractaments combinant un anticolinesteràsic i memantina eren sols un 2,9% dels inicis. Aquest ordre va ser totalment diferent el segon semestre de 2009. El fàrmac més emprat com a inici de tractament va ser rivastigmina (en un 38,4% dels pacients) seguit de donepezil (26,2%), galantamina (18,8%), memantina (13,6%) i per últim les combinacions amb memantina (3%). Es pot observar aquesta evolució al següent gràfic (gràfic 1).

Gràfic 1. Evolució del nombre d'inicis de tractament per principi actiu entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009



Aquest canvi en el perfil de prescripció inicial de fàrmacs anticolinesteràsics per a la MA molt probablement va estar relacionat amb l'aparició al mercat d'una nova forma farmacèutica de rivastigmina (pegats transdèrmics) el segon semestre de 2008 (taula 6).

Tal i com es mostra a la taula 8, analitzant únicament els tractaments iniciats amb rivastigmina (n= 4.243) segons la seva forma farmacèutica (formes orals

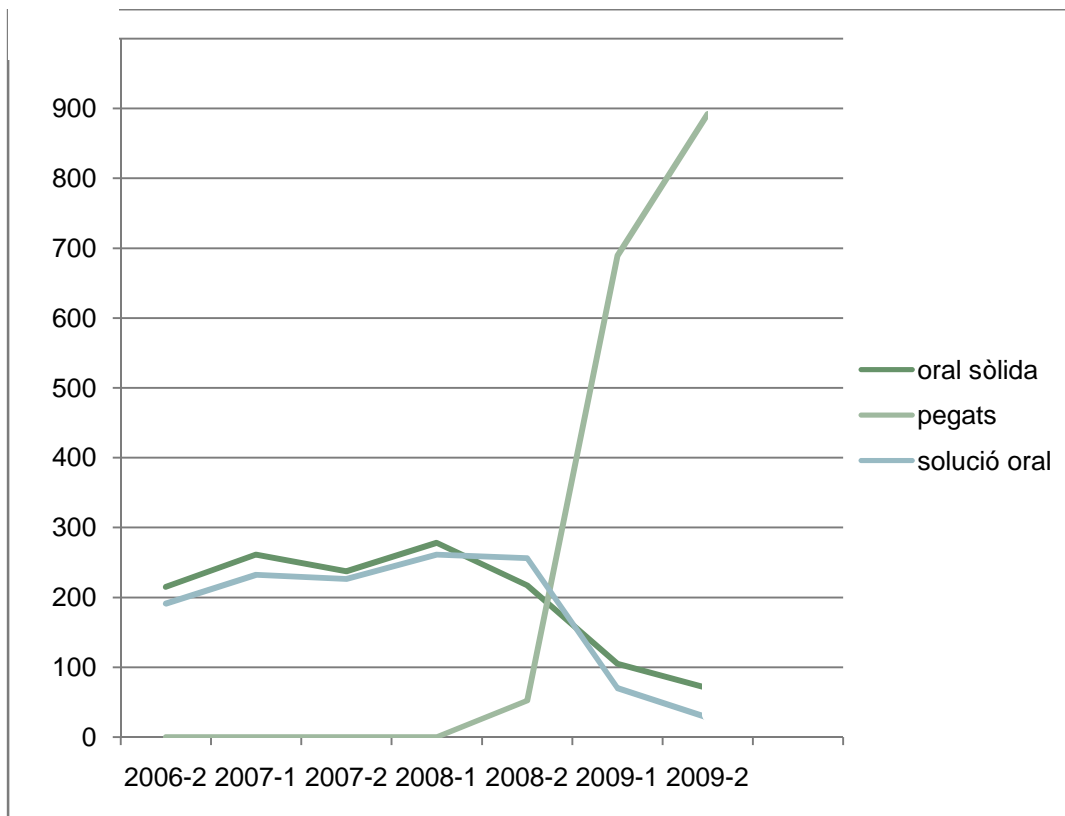
sòlides, pegats transdèrmics o solució oral) es va observar que l'increment d'ús d'aquest principi actiu produïa a expenses de la forma transdèrmica. A aquesta anàlisi ni ha 37 pacients que el primer mes de facturació tenien 2 formes farmacèutiques i es van comptabilitzar en 2 ocasions. De forma transitòria el segon semestre de 2008 la solució oral va ser la forma farmacèutica més freqüentment iniciada d'aquest principi actiu (un 48,8% en front dels pegats que representaven un 9,9%). D'una manera espectacularment ràpida els pegats es van convertir en el tractament d'inici més freqüentment emprat de les formes farmacèutiques de rivastigmina (veure el gràfic 2) i del total dels tractaments (gràfic 1).

Taula 8. Inicis de tractament amb rivastigmina segons la forma farmacèutica entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009

	2006-2	2007-1	2007-2	2008-1	2008-2	2009-1	2009-2	total
oral sòlida	215	261	237	278	217	105	70	1383
	53,0%	52,9%	51,2%	51,6%	41,3%	12,2%	7,1%	32,3%
solució oral	191	232	226	261	256	70	28	1264
	47,0%	47,1%	48,8%	48,4%	48,8%	8,1%	2,8%	29,5%
pegats	0	0	0	0	52	689	892	1633
	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	9,9%	79,7%	90,1%	38,2%
total	406	493	463	539	525	864	990	4280

200X-1= 1er semestre de l'any, 200X-2= segon semestre de l'any

Gràfic 2. Evolució del nombre d'inicis de tractament amb rivastigmina entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009



Es van analitzar els canvis de tractament que es van produir en funció del fàrmac que es va rebre inicialment.

A la taula 9 es pot observar que, globalment, un 73,6% dels pacients que van iniciar tractament amb un fàrmac durant el temps de l'estudi no el van variar al llarg d'aquest. Dit d'una altra manera, un 26,4% dels pacients van variar el seu tractament al llarg del període estudiat.

Taula 9. Percentatge de pacients que van continuar amb el tractament inicial

	nombre pacients inicials	nombre pacients sense canvi de tractament	% pacients sense canvi de tractament
Donepezil	6.107	4.224	69,2%
Galantamina	3.927	2.641	67,3%
Rivastigmina	4.243	3.183	75,0%
Memantina	2.836	2.550	89,9%
TOTAL	17.113	12.598	73,6%

$p < 0.0001$ segons test de la χ^2

Els pacients que van iniciar memantina van ser els que menys van variar el seu tractament al llarg de l'estudi. Durant el temps estudiat un 89,9% dels pacients que van iniciar memantina van finalitzar l'estudi prenent-la encara (taula 9).

El segon fàrmac que un cop iniciat es va associar menys a memantina o es va canviar menys per un altre anticolinesteràsic va ser la rivastigmina. Un 75% no va canviar de tractament en aquest grup (3.183 dels 4.243 inicials).

El fàrmac que va presentar menys fidelització en aquesta anàlisi va ser galantamina. Un 67,3% dels 3.927 pacients que el van iniciar segueixen aquest tractament al final de l'estudi. Per donepezil els resultats no són gaire diferents amb un 69,2% dels 6.107 inicials (4.224 pacients) continuant aquest tractament en finalitzar l'estudi. Les dades de la mitjana de la durada expressada en mesos (taula 10) mostren que el valor per a memantina (27 mesos) és inferior en 1, 3 i 4 mesos a les durades de rivastigmina, galantamina i donepezil respectivament.

Taula 10. Durades (mitjana en mesos) dels tractaments per fàrmac inicial

	nombre pacients inicials	mesos de tractament (mitjana)
Donepezil	6.107	31
Galantamina	3.927	30
Rivastigmina	4.243	28
Memantina	2.836	27

OP2. ANALITZAR EL RISC D'INTENSIFICACIÓ DEL TRACTAMENT (DEFINIT COM EL CANVI A MEMANTINA O L'ADDICIÓ D'AQUESTA), EL RISC D'INSTITUCIONALITZACIÓ I EL RISC DE MORT EN FUNCIO DEL TRACTAMENT UTILITZAT D'INICI

Es van avaluar tres models de supervivència en funció de les covariables d'ajust ja descrites: temps fins a rebre memantina (per canvi o addició d'aquesta), temps fins a la institucionalització i temps fins a la mort per avaluar els riscos per fàrmac d'inici.

Es va realitzar un càlcul de risc segons un model multivariant que va incloure les covariables citades anteriorment. Els estimadors de risc associat a les diferents exposicions es van presentar com a dades crues i com a dades ajustades per les covariables.

A continuació es presenten la taula descriptiva de l'anàlisi de temps fins afegir o canviar a memantina així com els gràfics corresponents.

Taula 11. Càlcul del risc de canvi a memantina o addició d'aquesta (n=14.161)

	n	persones-any	casos	HR cru	HR ajustat	IC 95%	p-value
Tractament							<0,001*
Donepezil	6.069	16.696,8	1.850	1,00	1,00	(ref)	
Galantamina	3.881	10.516,5	1.197	1,03	1,40	0,97-1,12	0,292
Rivastigmina	4.211	11.027,9	1.024	0,83	0,82	,76-,89	<0,001

p-value de Wald test, excepte* de Likelihood ratio test

A la taula anterior (taula 11) es pot observar que, agafant com a referència el tractament amb donepezil, hi va haver una disminució del 18% del risc de rebre tractament amb memantina si el tractament inicial era rivastigmina.

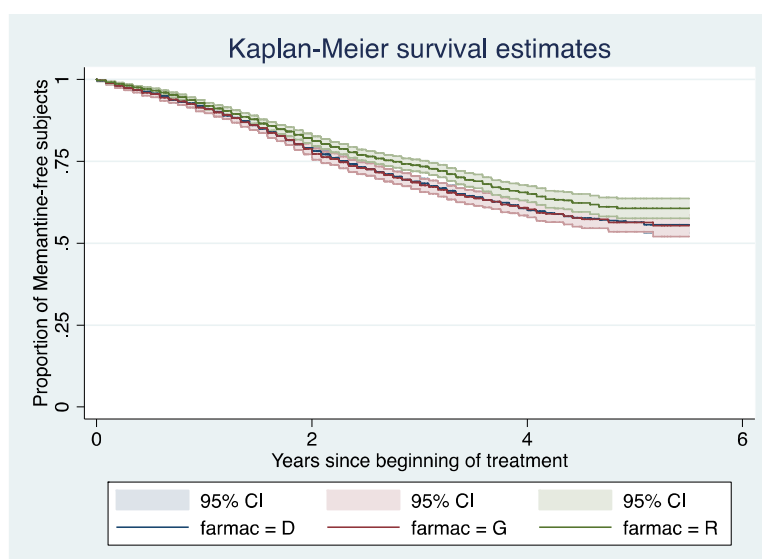
Es va realitzar una subanàlisi descartant aquells pacients per als que no es disposava d'alguna dada i que havien estat considerats com una categoria en l'anàlisi de tots els pacients. El resultat es pot veure a la següent taula (taula 12) i reforça el que s'ha exposat anteriorment (es detecta una disminució del 15% del risc de ser tractat amb memantina si el tractament inicial va ser rivastigmina).

Taula 12. Càlcul del risc de canvi a memantina o addició d'aquesta exclouent els pacients amb alguna manca de dades (n=9.033)

	n	persones-any	casos	HR cru	HR ajustat	IC 95%	p-value
Tractament							<0,001*
Donepezil	3.794	10.333,6	1.244	1,00	1,00	(ref)	
Galantamina	2.463	6.663,7	808	1,01	1,04	0,95-1,13	0,44
Rivastigmina	2.777	7.211,0	733	0,84	0,85	0,77-0,93	<0,001

p-value de Wald test, excepte* de Likelihood ratio test

Gràfic 3. Temps fins a canvi o addició de memantina. Model de supervivència



Respecte l'anàlisi del risc d'institucionalització es van incloure els 16.624 pacients que no ho estaven a l'inici del tractament. A continuació, a la taula 13, es pot observar la distribució dels pacients en funció del seu tractament inicial.

El percentatge d'institucionalització en promig va ser del 17,2%. Aquest percentatge va ser menor entre els pacients que van rebre rivastigmina (15,5%) i el més elevat es va donar entre aquells que van rebre memantina sola (22%) o associada (22,3%).

Taula 13. Nombre i percentatge de pacients institucionalitzats en funció del tractament

	institucionalitzats	
	no	si
Donepezil (n=5.844)	4.871 83,4%	973 16,6%
Galantamina (n=3.717)	3.125 84,1%	592 15,9%
Rivastigmina (n=4.014)	3.391 84,5%	623 15,5%
Memantina (n=2.510)	1.957 78,0%	553 22,0%
(D o G o R) + M (n=539)	419 77,7%	120 22,3%
Total (n=16.624)	13.763 82,8%	2.861 17,2%

Pearson chi2(4)=642,427

Pr=0,000

Taula 14. Càlcul del risc d'institucionalització en funció del tractament d'inici (n=16.624)

	n	persones-any	casos	HR cru	HR ajustat	IC 95%	p-value
Tractament							0,04*
Donepezil	5.844	18.277,1	973	1,00	1,00	(ref)	
Galantamina	3.717	11.556,3	592	0,96	0,98	0,88-1,08	0,638
Memantina	2.510	6.742,4	553	1,56	1,15	1,03-1,29	0,013
(D o G o R) + M	539	1.481,2	120	1,54	1,20	0,99-1,45	0,07
Rivastigmina	4.014	11.381,7	623	1,05	1,03	0,93-1,14	0,53

p-value de Wald test, excepte* de Likelihood ratio test

En aquest cas es va observar respecte a donepezil (taula 14) un augment del 15% del risc d'institucionalització ($p=0,013$) per als pacients que van rebre memantina.

Aquest fet es va corroborar quan es comparava els tractaments amb memantina agrupats (pacients amb memantina sola o associada a un anticolinesteràsic) amb la resta de tractaments, tal i com queda reflectit a la taula següent (taula 15). S'observa un increment del 16% del risc d'institucionalització ($p=0,003$) si es prenia memantina sola o associada en comparació a no prendre aquest medicament.

Taula 15. Càlcul del risc d'institucionalització en funció del tractament d'inici (n=16.624)

	n	persones-any	casos	HR cru	HR ajustat	IC 95%	p-value
Tractament							0,003*
No memantina	13.575	41.215,0	2.188	1,00	1,00	(ref)	
Memantina	3.049	8.223,6	673	1,56	1,16	1,05-1,27	0,003

p-value de Wald test, excepte* de Likelihood ratio test

Els pacients en tractament amb memantina van morir en una proporció més gran del que ho van fer les altres branques de tractament tal i com es pot observar a les taules 16 i 17.

Si s'analitzen tots els pacients (n=17.527) un 28,1% va morir al llarg del període estudiat. Ho van fer un 42,3% dels que van iniciar memantina sola i un 31,3% dels que ho van fer associada a un altre anticolinesteràsic. Pels altres fàrmacs els percentatges van ser del 23,7% per donepezil (el més baix), 25,7% per rivastigmina i 26,9% per galantamina.

L'anàlisi d'aquells pacients dels que es va disposar de la totalitat de les dades (n=10.869) va mostrar uns resultats en el mateix sentit. En global van morir el 25,2% dels pacients al llarg del període estudiat. Els pacients amb memantina sola (40,3%) o associada a un anticolinesteràsic (30,8%) són els que més ho van fer, seguits del grup de galantamina (24,5%), rivastigmina (22,8%) i donepezil (21%).

Taula 16. Nombre i percentatge de pacients que moren

	no morts	morts
Donepezil (n=6.069)	4.633 76,3%	1.436 23,7%
Galantamina (n=3.881)	2.837 73,1%	1.044 26,9%
Rivastigmina (n=4.211)	3.127 74,3%	1.084 25,7%
Memantina (n=2.798)	1.615 57,7%	1.183 42,3%
(D o G o R) + M (n=568)	390 68,7%	178 31,3%
Total (n=17.527)	12.602 71,9%	4.925 28,1%

Pearson chi2(4) = 354.9577 Pr = 0.000

Taula 17. Nombre i percentatge de pacients que moren exclouent pacients amb alguna manca de dades

	no morts	morts
Donepezil (n=3.794)	2.999 79,0%	795 21,0%
Galantamina (n=2.463)	1.860 75,5%	603 24,5%
Rivastigmina (n=2.776)	2.144 77,2%	632 22,8%
Memantina (n=1.495)	893 59,7%	602 40,3%
(D o G o R) + M (n=341)	236 69,2%	105 30,8%
Total (n=10.869)	8.132 74,8%	2.737 25,2%

Pearson $\chi^2(4) = 231.5080$ Pr = 0.000

A continuació es mostra l'anàlisi del risc de mort en funció del tractament que es prenia d'inici (taules 18 i 19 i gràfics 4 i 5).

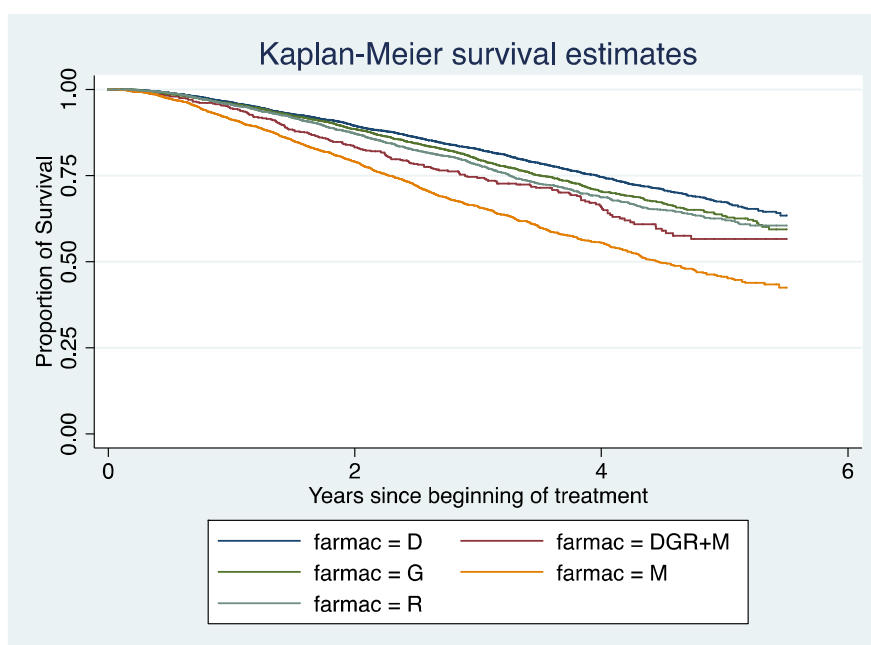
L'anàlisi va mostrar pel període estudiat que tots els tractaments produïen un increment de risc respecte donepezil i que aquest era especialment marcat pels pacients tractats amb memantina sola (un 31% més) o associada a un anticolinesteràsic (un 20% més).

Taula 18. Càlcul del risc de mort en funció del tractament d'inici (n=17.527)

	n	persones-any	casos	HR cru	HR ajustat	IC 95%	p-value
Tractament							0,001*
Donepezil	6.069	20.361,1	1.436	1,00	1,00	(ref)	
Galantamina	3.881	12.817,9	1.044	1,16	1,10	1,02-1,19	0,02
Rivastigmina	4.211	12.712,0	1.084	1,25	1,12	1,03-1,21	0,007
Memantina	2.798	8.332,6	1.183	2,07	1,31	1,21-1,42	<0,001
(D o G o R) + M	568	1.739,7	178	1,48	1,20	1,03-1,41	0,021

p-value de Wald test, excepte* de Likelihood ratio test

Gràfic 4. Corba de supervivència de Kaplan-Meier segons el tractament d'inici



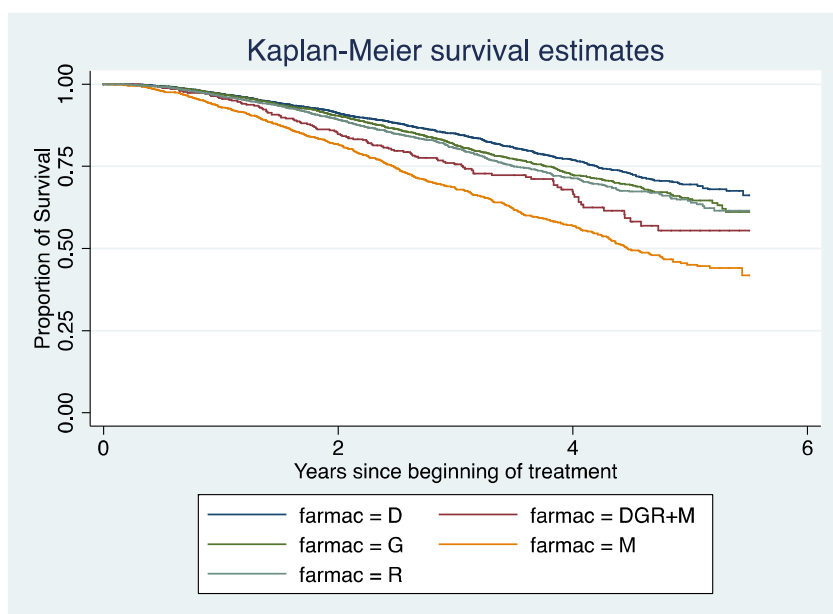
Quan es fa l'anàlisi de supervivència exclouent aquells pacients dels que no es disposava d'alguna dada, tot i disposar d'una "n" més petita (es passa de 17.527 a 10.869 pacients) s'observa (taula 16) que encara hi ha significació estadística per l'increment de risc respecte donepezil pels pacients en tractament amb memantina sola (un 34% més, $p < 0,001$) o associada a anticolinesteràsic (un 27% més, $p = 0,022$). Això queda reflectit també a la gràfica 5.

Taula 19. . Càlcul del risc de mort en funció del tractament d'inici excloent pacients amb alguna manca de dades (n=10.869)

Tractament	n	persones-any	casos	HR cru	HR ajustat	IC 95%	p-value
Donepezil	3.794	12.721,4	793	1,00	1,00	(ref)	0,001*
Galantamina	2.463	8.180,7	603	1,18	1,10	0,99-1,23	0,07
Rivastigmina	2.776	8.382,9	632	1,26	1,11	1,00-1,23	0,053
Memantina	1.495	4.503,0	602	2,21	1,34	1,19-1,50	<0,001
(D o G o R) + M	341	1.057,4	105	1,63	1,27	1,04-1,56	0,022

p-value de Wald test, excepte* de Likelihood ratio test

Gràfic 5. Corba de supervivència de Kaplan-Meier segons tractament d'inici excloent pacients amb manca d'alguna dada



OS1. DESCRIBIR EL TRACTAMENT CONCOMITANT AMB ANTIPSICÒTICS, ANSIOLÍTICS-HIPNÒTICS, ANTIDEPRESSIUS I PSICOESTIMULANTS I ANALITZAR POSSIBLES CANVIS EN LA SEVA UTILITZACIÓ EN INSTAURAR UN TRACTAMENT PER A LA MA.

Es va realitzar una anàlisi descriptiva del percentatge de pacients en tractament amb diferents grups de psicofàrmacs els tres mesos abans de rebre tractament per a la MA i els tres mesos posteriors al sisè mes de la instauració d'aquest tractament.

Es pot observar a les taules següents que es va donar un increment en el nombre de pacients que rebien un tractament amb qualsevol dels grups de fàrmacs estudiats al període de tres mesos posteriors als sis mesos de la instauració del tractament per a la MA, excepte per als que prenen de psicoestimulants que van disminuir un 4,3%.

El percentatge de pacients que abans de rebre tractament amb fàrmacs per a la MA prenia neurofàrmacs es va incrementar un 5,2%, antidepressius un 2,7%, i ansiolítics-hipnòtics un 1,3%.

L'ús de fàrmacs per al tractament de la MA no es va associar en general a una disminució del consum de fàrmacs psicoactius, al menys al període que va des dels 6 als 9 mesos després d'instaurar-lo.

A continuació es detalla la utilització d'aquests grups farmacològics també per principi actiu emprat al tractament de la MA.

Taula 17. Tractament amb neurolèptics els 3 mesos previs i als 6 mesos post-inici de tractament de la MA

	tractament previ		tractament als 6 mesos		increment*
	NO	SI	NO	SI	
Donepezil (n=6.069)	5444 89,7%	625 10,3%	5072 83,6%	997 16,4%	372 6,1%
Galantamina (n=3.881)	3393 87,4%	488 12,6%	3213 82,8%	668 17,2%	180 4,6%
Rivastigmina (n=4.211)	3411 81,0%	800 19,0%	3211 76,3%	1000 23,7%	200 4,7%
Memantina (n=2.798)	2135 76,3%	663 23,7%	2015 72,0%	783 28,0%	120 4,3%
(D o G o R) + M (n=568)	488 85,9%	80 14,1%	440 77,5%	128 22,5%	48 8,5%
Total (n=17.527)	14871 84,8%	2656 15,2%	13951 79,6%	3576 20,4%	920 5,2%

*p<0,0001

Com es pot observar a la taula 17, es va donar un increment en l'ús de neurolèptics a tots els pacients independentment del fàrmac emprat per a la MA. Aquest increment anar des del 4,3% per memantina fins al 8,5% als pacients que associaven memantina i anticolinesteràsic.

Taula 18. Tractament amb antidepressius els 3 mesos previs i als 6 mesos post-inici de tractament de la MA

	tractament previ		tractament als 6 mesos		increment*
	NO	SI	NO	SI	
Donepezil (n=6.069)	3814 62,8%	2255 37,2%	3594 59,2%	2475 40,8%	220 3,6%
Galantamina (n=3.881)	2396 61,7%	1485 38,3%	2283 58,8%	1598 41,2%	113 2,9%
Rivastigmina (n=4.211)	2488 59,1%	1723 40,9%	2411 57,3%	1800 42,7%	77 1,8%
Memantina (n=2.798)	1746 62,4%	1052 37,6%	1720 61,5%	1078 38,5%	26 0,9%
(D o G o R) + M (n=568)	377 66,4%	191 33,6%	341 60,0%	227 40,0%	36 6,3%
Total (n=17.527)	10821 61,7%	6706 38,3%	10349 59,0%	7178 41,0%	472 2,7%

*p<0,0001

De la mateixa manera, com es pot observar a la taula 18, es va donar un increment en l'ús dels antidepressius a tots els pacients independentment del fàrmac emprat per a la MA. En general aquest increment va ser d'aproximadament la meitat que l'observat pels neuroleptics. El rang d'increment va des del 0,9% per memantina fins al 6,3% als pacients que associaven memantina i anticolinesteràsic.

Taula 19. Tractament amb ansiolítics-hipnòtics els 3 mesos previs i als 6 mesos post-inici de tractament de la MA

	tractament previ		tractament als 6 mesos		increment*
	NO	SI	NO	SI	
Donepezil (n=6.069)	3992 65,8%	2077 34,2%	3877 63,9%	2192 36,1%	115 1,9%
Galantamina (n=3.881)	2544 65,6%	1337 34,4%	2498 64,4%	1383 35,6%	46 1,2%
Rivastigmina (n=4.211)	2661 63,2%	1550 36,8%	2618 62,2%	1593 37,8%	43 1,0%
Memantina (n=2.798)	1739 62,2%	1059 37,8%	1716 61,3%	1082 38,7%	23 0,8%
(D o G o R) + M (n=568)	382 67,3%	186 32,7%	387 68,1%	181 31,9%	-5 -0,9%
Total (n=17.527)	11318 64,6%	6209 35,4%	11096 63,3%	6431 36,7%	222 1,3%

*p<0,0001

També es va donar, com es pot observar a la taula 19, un increment en general en l'ús dels ansiolítics-hipnòtics, excepte en el grup de pacients que prenen memantina i anticolinesteràsic (hi va haver un decrement del 0,9%). L'increment més gran (1,9%) es va donar als pacients en tractament amb donepezil.

Taula 20. Tractament amb psicoestimulants els 3 mesos previs i als 6 mesos post-inici de tractament de la MA

	tractament previ		tractament als 6 mesos		increment*
	NO	SI	NO	SI	
Donepezil (n=6.069)	5440 89,6%	629 10,4%	5715 94,2%	354 5,8%	-275 -4,5%
Galantamina (n=3.881)	3487 89,8%	394 10,2%	3661 94,3%	220 5,7%	-174 -4,5%
Rivastigmina (n=4.211)	3755 89,2%	456 10,8%	3953 93,9%	258 6,1%	-198 -4,7%
Memantina (n=2.798)	2575 92,0%	223 8,0%	2654 94,9%	144 5,1%	-79 -2,8%
(D o G o R) + M (n=568)	527 92,8%	41 7,2%	546 96,1%	22 3,9%	-19 -3,3%
Total (n=17.527)	15784 90,1%	1743 9,9%	16529 94,3%	998 5,7%	-745 -4,3%

*p<0,0008

L'únic grup en que es va donar una disminució d'utilització va ser el dels psicoestimulants. L'ús de psicoestimulants va disminuir globalment un 4,3%. Els pacients que prenen memantina són els que menys van disminuir aquest consum (2,8%) i els tractats amb rivastigmina els que més (disminució del 4,7%).

OS2. COMPARAR LES CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS QUE INICIEN TRACTAMENT PER A LA MALALTIA D'ALZHEIMER A CATALUNYA AMB LES DELS PACIENTS INCLOSOS ALS ASSAIGS CLÍNICS QUE AVALUAVEN LA SEVA EFICÀCIA

A les següents taules (21 i 22) es poden observar algunes característiques comparades entre les poblacions que han participat als assaigs clínics realitzats amb medicaments per a tractar la MA i els pacients del nostre estudi que reflectiria les condicions de la pràctica clínica habitual a la població estudiada a Catalunya.

Els pacients d'aquest estudi respecte als que han participat a assaigs clínics eren més grans (79,1 anys en front de 75,1 en promig) i amb rangs més amplis d'edat (45,5-100,5 en front de 54,1-85,7). També el percentatge de dones va ser superior (65,8% en front de 62,3%) així com el valor promig al MMSE (18,2 punts en front de 16,2). En canvi, el percentatge de pacients institucionalitzats va ser tres vegades inferior (5,1% en front de 14,6%).

Taula 21. Característiques comparades entre pacients d'assaigs clínics* i aquest estudi

	ASSAIGS CLÍNICS	ESTUDI SIDIAP				
	TOTAL	IAC			M	Total
		D	G	R		
estudis (n)	61					
pacients aleatoritzats (n)	21.251	6069	3881	4211	2798	17.527
Edat: promig (rang de promigs)	75,1 (54,1-85,7)	78,6 (45,1-98,8)	78,8 (46,8-101)	78,7 (45,3-102,3)	81,1 (45-100,5)	79,1 (45,5-100,5)
Nº de dones (%)	12.882 62,30%	4.129 68,00%	2.416 62,30%	2.612 62,00%	1.954 69,80%	11.531 65,80%
Puntuació total MMSE mitjana (rang)	16,2 (6,1-26,2)					18,21 (9 - 30)
Nº Pacients institucionalitzats (%)	1.241 14,60%	225 3,70%	164 4,20%	196 4,70%	288 10,30%	902 5,10%

(*) Referències bibliogràfiques: 16,29,30,31,32,34,45,46,71-121

Taula 22. Característiques dels pacients d'assaigs clínics* i dels d'aquest estudi

	ASSAIGS CLÍNICS						ESTUDI SIDIAP				
	Segons condicions autoritzades ⁱ			Qualsevol gravetat ⁱⁱ			AChE				
	IAC	M	Total	IAC	M	Total	D	G	R	M	Total
estudis (n)	33	11	44	44	17	61					
pacients aleatoritzats (n)	14.202	3.047	17.249	16.542	4.709	21.251	6.069	3.881	4.211	2.798	17.527
Dosi: promig (rang de promig)	NP	15,5		NP	16,3						
donepezil	7,5 (5-10)	(10-28)		7,9 (5-10)	(10-28)						
galantamina	19,1 (8-24)		NP	21,0 (8-24)		NP					
rivastigmina VO	9,0 (5-10,1)			9,0 (3-9,6)							
rivastigmina pegats	8,1 (4,6-9,7)			10,8 (4,6-17,4)							
Edat: promig (rang de promig)	73,8 (54,1-77,5)	76,3 (65,2-84,6)	74,2 (54,1-84,6)	74,8 (54,1-85,7)	76,2 (65,2-84,6)	75,1 (54,1-85,7)	78,6 (45,1-98,8)	78,8 (46,8-101)	78,7 (45,3-102,3)	81,1 (45-100,5)	79,1 (45,5-100,5)
Dones (n i %)	8.561 61,30%	1.823 65,60%	10.384 62,10%	10.262 63,20%	2.620 59,00%	12.882 62,30%	4.129 68,00%	2.416 62,30%	2.612 62,00%	1.954 69,80%	11.531 65,80%
anys d'evolució de la MA	1,9	3,8	2	2,1	3,8	2,2					
estudis que proporcionen la informació (n)	13	1	14	15	1	16					
Puntuació total MMSE mitjana (rang)	18,1 (16,5-26,2)	11,4 (7,3-16,9)	16,7 (7,3-26,2)	17 (6,1-26,2)	14 (7,3-20,8)	16,2 (6,1-26,2)					18,21 (9 - 30)
Pacients institucionalitzats n (%)	4 0,10%	22 0,80%	26 0,40%	1.219 22,80%	22 0,70%	1.241 (14,6%)	225 3,70%	164 4,20%	196 4,70%	288 10,30%	902 5,10%
N (%) estudis inclouen pacients "lleus"ⁱⁱⁱ	28 84,40%	0 0%	28 63,60%	29 65,90%	6 35,30%	35 57,40%					
N (%) estudis inclouen pacients "moderats"ⁱⁱⁱ	32 97,00%	11 100%	43 97,70%	35 85,40%	17 100%	52 85,20%					
N (%) estudis inclouen pacients "greus"ⁱⁱⁱ	0 0%	9 81,80%	9 20,50%	7 17%	9 53,30%	16 26,20%					
N (%) estudis que exclouen pacients per presentar les següents patologies en cas de ser greu, inestable, no controlada, activa, clínicament significativa:											
Dem vascular comòrbida	25 96,0%	9 100%	34 97,1%	36 97,3%	16 100%	52 96,3%					
Altres demències comòrbides	24 100%	6 100%	30 100%	36 100%	12 100%	48 100%					
Altres patologies comòrbides^{iv}	26 100%	7 100%	33 100%	44 100%	17 100%	61 100%					

(*): Referències bibliogràfiques: 16,29,30,31,32,34,45,46,71-121

ⁱ Indicació, dosi i gravetat autoritzades

ⁱⁱ Indicació i dosi autoritzades i qualsevol gravetat

ⁱⁱⁱ No s'ha calculat la proporció de pacients ja que no es descriu en la majoria d'estudis

^{iv} IR, IC, IH, MPOC, CI, HTA, diabetis

DISCUSSIÓ

Els resultats observats a aquest estudi després d'analitzar els tractaments per a la malaltia d'Alzheimer a Catalunya entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009 reflecteixen una certa estabilització en el nombre de pacients que inicien tractament a partir del 2008 i que donepezil va ser el principi actiu més prescrit fins el segon semestre de 2008 i que a partir d'aquest moment ho va ser rivastigmina. Aquest canvi en la predilecció del tractament d'inici d'aquesta patologia va coincidir en el temps amb l'aparició al mercat d'una nova forma farmacèutica que no existia per cap dels altres principis actius: els pegats transdèrmics. Aquests dos fets molt probablement estiguin relacionats donat que l'anàlisi de les formes farmacèutiques emprades de rivastigmina al llarg del temps de l'estudi mostren que el segon semestre de 2008, moment en que van aparèixer els pegats, aquests suposaven un 9,9% del total dels inicis de tractament fets amb rivastigmina i el segon semestre de 2009 ja eren el 90,1%. Encara que aquesta relació sigui probable, el disseny descriptiu d'aquest estudi no ens permet establir una causalitat.

Coetàniament es va comercialitzar la presentació per a dosificació única diària de memantina (20 mg) però aparentment aquesta aparició al mercat no va modificar els percentatges d'utilització d'aquest principi actiu. En aquest cas, probablement per tractar-se de l'únic medicament no anticolinesteràsic i per tenir una població diana acotada per la seva indicació en demències moderades a greus en front de la indicació per les formes lleus a moderades dels anticolinesteràsics. Aquesta afirmació es basa sols en la interpretació de les dades descriptives de l'evolució dels tractaments d'inici.

Un 89,9% dels pacients que van iniciar tractament amb memantina es va mantenir amb aquest tractament fins la finalització de l'estudi. Aquests pacients van ser els que menys van canviar cap a un altre medicament. Com s'ha comentat, la indicació de memantina com a darrer fàrmac a emprar habitualment, sol o en combinació, en les formes moderades a greus fa que no hi hagi alternativa possible després de rebre aquest medicament, excepte una

hipotètica retirada. L'estudi simultani de les durades dels tractaments que es van canviar, de l'estadi de la malaltia i d'aquestes dades de persistència ens haguessin ajudat a interpretar aquestes dades.

L'anàlisi del risc d'intensificació del tractament (el canvi o l'addició de memantina) va reflectir que era menys probable que els pacients que havien iniciat rivastigmina canviessin a aquest principi actiu o prenguessin els dos. Aquesta afirmació es basa en una anàlisi de supervivència amb covariables com l'edat, el sexe, l'índex de Charlson, l'IMC, el tipus de demència i l'estadi segons l'escala GDS-FAST. Aquest, conjuntament amb els resultats dels altres dos models plantejats, probablement constitueix un dels punts més forts del present estudi. Rivastigmina va ser, per darrera de memantina el segon medicament més mantingut al llarg de l'estudi (un 75% dels que el van iniciar encara el prenen en finalitzar), fet que podria descartar que els tractaments fossin de curta durada i que podria reflectir la comoditat d'ús dels pegats. No obstant això, la recomanació d'afegir memantina als pacients amb MA de moderada a greu que algunes guies i revisions sistemàtiques^{6,7} fan en cas de no resposta a dosis estables de donepezil, podrien fer que es seleccionés aquest anticolinesteràsic (donepezil) en cas de fer teràpia combinada.

L'anàlisi del risc d'institucionalització va mostrar que era més probable institucionalitzar-se si el tractament iniciat havia estat memantina sola o associada a un anticolinesteràsic. Aquesta associació es va donar tant en l'anàlisi ajustat com en l'anàlisi sense ajustar per les covariables anteriorment descrites. Encara que hi ha variables d'ajust no poden obviar, de nou, que els pacients amb memantina probablement es trobin en la fase final evolutiva de la malaltia. Els pacients d'aquest estudi que van iniciar tractament amb memantina o amb memantina i un IAC eren de major edat (81,1 anys front un promig de 79,1) i ja es trobaven més freqüentment institucionalitzats (10,3% i 5,1% en front d'un promig de 5,1%) i inclosos a programes d'ATDOM (13,2% i 10,6% en front d'un 8,5%) en la situació basal.

Els resultats de l'anàlisi del risc de mort en funció del tractament iniciat també són d'augment d'aquest per a la memantina. Les consideracions fetes per l'augment de la institucionalització serveixen per contextualitzar també aquest resultat en el mateix sentit donat que per les comorbiditats descrites (hipertensió arterial, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, arítmias per fibril·lació auricular, diabetis o accidents cerebrovasculars) no es van detectar diferències en les poblacions basals en funció del tractament.

Un altre dels resultats d'aquest estudi és que després de 6 mesos de tractament amb un medicament específic per a la malaltia d'Alzheimer no tan sols no es van reduir els percentatges de pacients tractats amb neurolèptics, antidepressius ni ansiolítics-hipnòtics si no que es va objectivar un augment en el percentatge de pacients emprant aquests grups terapèutics. L'únic grup que va disminuir el percentatge de pacients que els utilitzava va ser el dels psicoestimulants. Aquests resultats són estadísticament significatius i estarien en línia amb les evidències publicades que mostren que els IAC serien superiors en termes estadístics a placebo en el tractament dels símptomes psicoconductuals però no quedaria tan clar el seu benefici clínic. L'estat clínic del pacient en el moment de la instauració o potenciació del tractament de la malaltia d'Alzheimer pot ser un factor de confusió a tenir en compte per interpretar aquests resultats. Una altra possible explicació podria ser la manca de rellevància clínica en la resposta als FMA i/o als psicotrops estudiats en condicions reals. Una darrera consideració a fer és que aquesta anàlisi no és de dades aparellades, és dels percentatges d'utilització abans i després d'instaurar el tractament.

S'ha observat quan es van comparar les característiques dels pacients d'aquest estudi amb les dels pacients que van participar als assaigs clínics que estudiaven l'eficàcia dels medicaments per a la malaltia d'Alzheimer que els que van iniciar un tractament a Catalunya al període estudiat eren més grans (79,1 en front de 75,1 anys), amb un rang d'edat més ample (54,1-85,7 en front de 45,5-100), hi havia una major proporció de dones (65,8% front 62,3%) i també

el valor promig de l'escala MMSE va ser superior (18,2 en front de 16,2). En canvi, el percentatge de pacients institucionalitzats va ser tres vegades inferior (però en afegir-li el dels pacients en programes d'ATDOM s'igualava). Les dades podrien indicar que els tractaments en condicions reals d'utilització es perllonguen en el temps però també es podria interpretar que són iniciats a edats superiors encara que el fet que les puntuacions del MMSE fosin més elevades no recolzaria aquest supòsit. Disposar dels valors de l'escala MMSE per fàrmac o per grup de fàrmacs així com de les durades d'aquests hagués estat d'utilitat per interpretar i discutir amb més profunditat aquest aspecte. Les diferències trobades en el percentatge de institucionalització es podrien explicar en part pel fet que les residències geriàtriques i/o les bases de dades dependents d'elles sovint són una font de reclutament de pacients per aquests estudis.

En aquest estudi, la utilització de SIDIAP s'ha considerat una font d'informació de potencial utilitat per a complementar el coneixement derivat dels assaigs clínics. La base de dades ha permès fer un seguiment màxim de 5,5 anys d'alguns pacients des del segon semestre de 2006 fins a la fi de 2011.

Cal remarcar que el disseny descriptiu de l'estudi no permet establir relacions de causalitat i per tant és obligat ser conscient de l'existència de possibles factors de confusió i ser prudents en les conclusions que podrien, en tot cas, ser generadores d'hipòtesis que caldria comprovar en un futur amb estudis dissenyats a tal efecte. La qualitat de la informació registrada a les bases de dades no sempre és homogènia, poden existir errors i/o ser incompleta tant pel que fa als registre d'eCAP com a la base de dades de tractaments autoritzats per a la Malaltia d'Alzheimer. No obstant això, l'objectiu principal d'aquest estudi ha estat l'anàlisi dels tractaments farmacològics i en aquest cas la fiabilitat és molt elevada per tractar-se de dades de facturació de les oficines de farmàcia. La possibilitat de classificació errònia o diagnòstic registrat erroni ha estat menys probable que si s'hagués tractat d'un estudi d'una altra patologia o grup de medicaments pel circuit de prescripció i autorització que

segueixen els fàrmacs per a MA (FMA). L'autorització per prescriure aquests fàrmacs i la seva renovació estaven sotmeses a un circuit en que intervenia el CATMA i es precisava (encara és així) de la corroboració per criteris diagnòstics i de la validació per escales. També s'assumeix que els pacients han pres els medicaments que han retirat de les oficines de farmàcia, encara que això no sempre és cert.

Una altra limitació, per l'extensió de l'estudi i el seu caràcter retrospectiu ha estat les pèrdues en el seguiment d'alguns pacients.

S'han identificat des del moment d'inici d'aquest estudi (any 2011) fins el moment actual 20 estudis que han analitzat algun aspecte rellevant coincident total o parcialment amb alguns dels estudiats a aquest projecte. Aquests estudis analitzen períodes de temps que es solapen o queden inclosos entre el segon semestre de 2006 i 2009 però tenen diferents objectius, localitzacions, fonts de dades, disseny, nombre de pacients inclosos i característiques d'aquests.

Com es pot observar a la taula 23 alguns d'aquests treballs tenen mostres similars o superiors al projecte aquí descrit^{122,123,124,125,126}. La major part d'ells comparteixen amb aquest estudi que la seva font de dades ha estat una base de dades i l'anàlisi retrospectiu. Això ha permès analitzar mostres com la de l'estudi de Bonis et al¹²³ de 3,7 milions de pacients de més de 65 anys dels que entre un 3-4% tenien el diagnòstic de demència. Els autors van explotar una base d'històries clíniques d'atenció primària de 9 comunitats autònomes (Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en atención primaria - BIFAP) que podria tenir certa similitud amb la base SIDIAP. Altres mostres més semblants a la d'aquest estudi són les dels treballs de Lanballe et al¹²² (n=33.816), Brewer et al¹²⁴, (n=20.729), Lachaine et al¹²⁵,(n=21.716) i Bohlken

et al¹²⁶ (n=12.910). Les ubicacions, no obstant això, han estat diferents: Noruega¹²², 9 comunitats autònomes espanyoles¹²³, Irlanda¹²⁴, Quebec¹²⁵, i Alemanya¹²⁶. Sense avaluar pacients, l'article de Villanueva et al¹²⁷ és un informe fet amb la base de dades de facturació de la comunitat autònoma basca (CAB) per descriure l'evolució dels tractaments per a la MA entre la població de més de 60 anys a aquesta comunitat entre els anys 2006 i 2011. El de Hoyos-Alonso et al¹⁰ és un estudi fet amb la base de dades de facturació de la comunitat autònoma de Madrid (CAM) estudiant el consum entre els anys 2002 i 2012.

Els objectius d'aquests estudis han estat diferents. Per posar alguns exemples Langballe et al¹²² van estudiar l'utilització d'altres medicaments psicotrops de manera concomitant als FMA, Lachaine et al¹²⁵, van analitzar la influència dels FMA en la prescripció de neuroleptics, Bonis et al¹²³ tenien com a objectiu estimar la prevalença dels FMA entre 2001 i 2011, Brewer et al¹²⁴, les adequacions de les dosis i la persistència en el tractament i Bohlken et al¹²⁶ la continuïtat dels tractaments amb aquests medicaments.

Taula 23. Estudis de FMA que analitzen total o parcialment el període 2006-2009*

Autor	Any	Tipus d'estudi	Font de les dades	n	Ubicació	Període estudiat
Langballe et al	2011	R	Base de dades prescripció	33816	Noruega	2004-2009
Lau et al	2011	R	Base de dades NACC	1994	29 centres de MA USA	2005-2009
Parsons et al	2011	R	Base de dades Omnicare	3506	Estats Units	2006
Wetzels et al	2011	P	Pacients de residències	117	Holanda	2006-2008
Calvó-Perxas et al	2012	DT	Base de dades ReDeGi	952	7 hospitals RS Girona	2007-2009
Mielke et al	2012	P	Pacients de cohort d'estudi previ	327	Estats Units	2002-2011
Àvila-Castells et al	2013	R	Base de dades ReDeGi	1894	7 hospitals RS Girona	2007-2009
Bonis et al	2013	R	Base de dades BIFAP	3,7 M	9 CCAA Espanya	2002-2011
Brewer et al	2013	R	Base dades	20729	Irlanda	2006-2010
Gutafsson et al	2013	P	Pacients a base dades d'estudi previ	278	Suècia	2005-2006
Lachaine et al	2013	R	Base dades RAMQ	21716	Quebec	2005-2011
Olazaran et al	2013	P	Pacients derivats a 2 consultes neurologia	240	Madrid	2002-2006
Sonde et al	2013	R	Revisió històries clíniques	241	Suècia	2008-2011
Toscani et al	2013	P	Revisió històries clíniques	410	residències front ATDOM Itàlia	2007-2009
Villanueva et al	2013	R	Base dades facturació CAB		Comunitat Autònoma Basca	2006-2011
Fereshtehnejad et al	2014	DT	Base dades SveDem 2007-2011	5907	Suècia	2007-2011
Taipale et al	2014	R	Base dades MEDALZ-2005 i d'altres	6858	Finlàndia	2006-2009
Bohlken et al	2015	R	Base dades	12910	Alemanya	2013
Hoyos-Alonso et al	2015	DBP	Base dades facturació CAM		Comunitat Autònoma Madrid	2002-2012
Turró et al	2015	R	Base de dades ReDeGi	869	7 hospitals RS Girona	2007-2008

P=Prospectiu; R= Retrospectiu; DT=Descriptiu Transversal; DBP=Descriptiu base poblacional

(*) Fonts Bibliogràfiques: 10,122-140

Els estudis realitzats amb bases de dades com SIDIAP permeten dissenyar estudis transversals per a l'anàlisi, per exemple, de comorbiditats o de patrons de prescripció però també permeten crear cohorts amb períodes de seguiment llarg o estudis cas-control per avaluar factors de risc associats amb l'aparició de la MA o de les demències en general. Les bases de dades poden proporcionar grans poblacions d'estudi amb un cost molt inferior al que suposaria el seguiment d'una cohort de tamany similar¹⁴¹. SIDIAP i les bases de dades similars tenen el seu potencial més gran en la simulació d'assaigs clínics reflexant l'heterogeneïtat i la complexitat de la pràctica clínica diària (sense els biaixos d'observador i l'efecte Hawthorne).

Els assaigs clínics constitueixen la millor prova per establir l'eficàcia d'un tractament i tenen alta validesa interna si el disseny és adequat, però la tècnica de cegament i l'assignació a l'atzar no garanteixen que els riscos absoluts d'esdeveniments siguin representatius de la pràctica real (no garanteixen la validesa externa). A la vida real poden no donar-se les estrictes condicions, sovint artificials, dels assaigs clínics i els pacients no tenen generalment les característiques dels participants en aquests (amb estrictes criteris d'inclusió): Tot això podria augmentar els riscos, els costos i disminuir els beneficis esperats. Els estudis observacionals, com el nostre, poden aproximar-se més a l'estimació de riscos absoluts dels pacients a la pràctica clínica real donat que incorporen més pacients, més diversos, amb comorbiditats freqüents i períodes de seguiment més llargs que els dels assaigs, el que possibilita donar informació sobre efectivitat, seguretat i utilitat.

OP1. - DESCRIBRE ELS TRACTAMENTS ESPECÍFICS DE LA MALALTIA D'ALZHEIMER INICIATS A CATALUNYA EL PERÍODE QUE VA DES DEL SEGON SEMESTRE DE 2006 AL SEGON SEMESTRE DE 2009 I ANALITZAR ELS CANVIS AL SEU PERFIL D'UTILITZACIÓ

Alguns estudis han descrit, encara que no fos el seu objectiu principal, el perfil de prescripció dels diferents FMA. Es poden consultar el tipus d'estudi, objectius, llocs de realització i tamany de la mostra a la taula següent (taula 26).

Taula 26. Estudis d'utilització de FMA publicats entre 2011-2015* que descriuen patrons de prescripció d'aquests.

Autor	Any	Tipus d'estudi	n	Ubicació	objectiu / avaluació
Langballe et al	2011	R	33816	Noruega	Ús concomitant psicotrops i FMA
Parsons et al	2011	R	3506	Estats Units	Descriure FMA en funció de la seva severitat
Mielke et al	2012	P	327	Estats Units	Persistència en un tractament per a la MA
Bonis et al	2013	R	3,7 M	9 CCAA Espanya	Estimació prevalença FMA
Brewer et al	2013	R	20729	Irlanda	Adequació dosi i persistència
Lachaine et al	2013	R	21716	Quebec	% increment antipsicòtics abans/després FMA
Olazaran et al	2013	P	240	Madrid	Manteniment tractament fins a 5 revisions anuals post inici
Sonde et al	2013	R	241	Suècia	Característiques basals i tractament d'inici /Seguiment tractament
Villanueva et al	2013	R		Comunitat Autònoma Basca	Evolució consum dels FMA a > 60 anys
Fereshtehnejad	2014	DT	5907	Suècia	FMA, comedicació, característiques pacients i fàrmacs inapropiats
Taipale et al	2014	R	6858	Finlàndia	Durada tractament amb IAC i memantina
Bohlken et al	2015	R	12910	Alemanya	Persistència del tractament
Hoyos-Alonso et al	2015	DBP		Comunitat Autònoma Madrid	Consum fàrmacs per MA
Turró et al	2015	R	869	7 hospitals RS Girona	Consum global fàrmacs i cost

P=Prospectiu; R= Retrospectiu; DT=Descriptiu Transversal; DBP=Descriptiu base poblacional

FMA= Fàrmac per a la Malaltia d'Alzheimer

(*)Referències bibliogràfiques:10,122-127,129,132,135,136,138-140

A l'estudi de Langballe et al¹²² fet a Noruega sobre la base de dades de prescripció noruega al període de gener de 2004 a juliol de 2009 es va analitzar l'ús concomitant de medicació psicotròpica als 33.816 pacients que van prendre un medicament per la MA a aquest període. El donepezil es va dispensar al

78,9% dels pacients (n=26.680), rivastigmina al 16,6% (n=5.613), galantamina al 7,4% (n=2.502) i memantina al 12,7% (n=4.295).

L'estudi de Parsons et al¹²⁹ fet sobre pacients institucionalitzats als Estats Units va descriure els tractaments per a la demència en funció de la seva severitat. Es tracta d'un estudi retrospectiu sobre 3.506 pacients admesos per ingrès el 2006 i amb un seguiment mínim de 3 mesos. Es van analitzar els canvis en el perfil d'utilització d'aquests medicaments als 3 mesos. En general el 40,1% dels pacients estudiats (n=1.407) va rebre IAC i/o memantina a l'ingrés. La utilització de IAC i/o memantina va ser superior entre els pacients amb demència moderada-greu que entre els que tenien demència avançada. La monoteràpia amb IAC o memantina va ser més freqüent que les combinacions independentment de la severitat de la demència a l'ingrés. Un total de 1.304 residents (29,5%) va rebre monoteràpia i 373 (10,6%) teràpia combinada. El tractament en monoteràpia o en combinació va ser més freqüent entre els residents amb demència de lleu a moderadament severa que entre els que presentaven demència avançada (30,4% en front de 23,8% i 10,8% en front de 9,5% respectivament).

Donepezil va ser la monoteràpia més emprada (un 68,5% dels residents) i memantina la segona (20% dels que rebien monoteràpia). A aquells que rebien combinació, la més freqüentment utilitzada va ser donepezil amb memantina (un 74,5% de les combinacions). Als 3 mesos es va reduir a aproximadament la meitat els residents en tractament amb demència lleu a moderada i la reducció va ser del 57% als residents amb demència avançada.

A l'estudi de Mielke et al¹³² es va fer un seguiment de 327 casos incidents de MA a un comtat dels Estats Units al llarg de 9 anys. Es va estudiar l'exposició als fàrmacs amb un índex de persistència (IP) que es calculava dividint el total d'anys amb la medicació concreta entre el nombre d'anys d'observació. Un 21,1% dels pacients van prendre un IAC o memantina al llarg del període d'estudi. Entre les dones de l'estudi es va observar una durada més llarga d'ús de medicació (major IP) associada a una progressió més lenta del MMSE i del

Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-Sum) però, en contrast amb això, en els homes un IP més gran es va associar amb una progressió més ràpida per la qual cosa no es va poder establir una associació entre l'IP i la millora cognitiva. Prèviament Rountree¹⁴² havia reportat que un IP més alt s'associava amb millors resultats en variables cognitives i funcionals.

A l'estudi de Mielke et al¹³² en el primer moment sols 36 persones (11%) prenién regularment un IAC o memantina, 32 (9,8%) d'elles un IAC en monoteràpia. Al llarg del seguiment 26 persones més (8%) van iniciar un IAC i 7 (2,1%) memantina. Al final de l'estudi 69 persones (21,1%) havien pres en algun moment de l'estudi medicació.

L'estudi de Brewer¹²⁴, va analitzar la base de dades de facturació d'Irlanda i va analitzar les prescripcions dels pacients de més de 70 anys que van rebre FMA (n=20.729) entre 2006 i 2010 per verificar l'adequació de les dosis i la persistència amb cada principi actiu. L'estudi mostra percentatges de no-persistència (més de 2 mesos sense retirar medicació) del 30,1% als 6 mesos i del 43,8% a l'any. Entre els resultats a destacar: menor risc de no-persistència als que rebien tractament combinat (HR 0.59, IC95 0.54–0.65, p<0.001) i major persistència si la memantina era co-prescrita amb donepezil.

El 2013 Lachaine et al¹²⁵, van estudiar l'impacte de l'inici dels IAC i la memantina sobre l'ús d'antipsicòtics als pacients amb MA de manera retrospectiva utilitzant la base de dades del Servei de Salut provincial de Quebec. Van objectivar un increment al període d'un any previ a la data de prescripció del 118,3% pels IAC i del 68,6% per memantina i del 68,3% per IAC i 7% per memantina al període post-inici del tractament. Les diferències van ser estadísticament significatives sols per a la comparació pre i post-memantina¹²⁵.

Olazaran et al¹³⁵ van estudiar 240 pacients amb MA derivats des de l'atenció primària a dues consultes de neurologia de Madrid que van ser reclutats prospectivament entre 2002 i 2006 i van analitzar com es relacionaven els percentatges de retirada, canvi o manteniment dels IAC amb les alteracions del

comportament i el deteriorament cognitiu d'aquests pacients. Van concloure que s'havia de mantenir el tractament amb el primer IAC prescrit si es percebia algun efecte per part del pacient o del cuidador donat que el 67% que va mantenir l'IAC d'inici va patir menys alteracions del comportament i el deteriorament cognitiu. La mostra d'aquest estudi és petita i no es donen dades desglossades per principi actiu. Sols descriu els inicis de tractament i no es pot arribar a concloure si la relació trobada és causa o conseqüència.

Sonde et al¹³⁶ van realitzar un estudi retrospectiu sobre 241 pacients entre abril i octubre de 2011 a Estocolm (Suècia). Es van analitzar tots els pacients (n=616) que havien estat derivats a dos centres de demències per fer una avaluació cognitiva el 2008 i es van seleccionar aquells diagnosticats de MA o mixta (MA i demència vascular) en tractament amb FMA. En aquest estudi, la galantamina va ser la medicació més prescrita (45,2% dels pacients) tot i que es van observar diferències en la prescripció dels principis actius en funció del centre, sobre tot en referència a memantina (47,4% de les prescripcions a un centre front el 7,8% a l'altre) i donepezil (0,9% de les prescripcions a un centre front el 20,5% a l'altre).

Villanueva et al¹²⁷ van realitzar un informe sobre el diagnòstic i consum de medicaments per a la malaltia d'Alzheimer al País Basc el 2013 explotant la base de dades de facturació d'aquesta comunitat. Van fer un estudi descriptiu retrospectiu sobre el consum de FMA en persones més grans de 60 anys. Els seus resultats es comenten més endavant.

El 2014 Fereshtehnejad et al¹³⁸ van publicar un estudi en que analitzaven una base de dades sueca de registre de demències (SveDem) amb 5.907 nous diagnòstics de MA. Es tracta d'un estudi transversal on comparaven medicacions concomitants, la presència de 3 o més psicotrops i la polifarmàcia

definida com a més de 5 fàrmacs en funció de si els pacients prenen IAC o memantina. Un 75,4% (n=4.342) dels pacients va rebre un IAC, el 7,6% (n=438) memantina, 1,3% (n=74) va rebre una combinació d'ambdòs i un 15,7% (n=907) dels pacients no era tractat amb cap medicament. En comparació amb el grup sense tractaments per a la MA, els pacients amb IAC eren més joves, tenien millors puntuacions al MMSE, prenen menys medicació concomitant, en el cas concret dels antipsicòtics pràcticament la meitat (OR=0,55; IC95% 0,39-0,79), i pels ansiolítics es donava una situació similar (OR=0,62; IC95% 0,46-0,84).

Taipale et al¹³⁹ van analitzar la prevalença d'ús dels IAC i de la memantina, les durades del tractament i els factors que s'associaven amb la seva retirada al període 2006-2009. Van utilitzar dades d'una cohort creada prèviament que consistia en tots els pacients vivint a la comunitat amb diagnòstic de MA residents a Finlàndia i vius el 31 de desembre de 2005 (n=28.093) i els seus corresponents controls (n=28.093).

A un estudi alemany¹²⁶ es van analitzar els tractaments de 12.910 pacients ambulatoris amb demència majors de 45 anys al període 2003-2013. Els pacients que van discontinuar menys el tractament després d'un any de seguiment van ser els tractats amb donepezil (HR: 0,88; IC: 0,82–0,95) i memantina (HR: 0,85; IC: 0,79–0,91) en comparació amb rivastigmina.

Molt recentment s'ha publicat un estudi descriptiu¹⁰ per analitzar la tendència temporal de consum i costos dels medicaments per a la demència dispensats a la Comunitat Autònoma de Madrid (CAM) del 2002 al 2012. Es va emprar el Sistema d'Anàlisi i prospecció de la prestació farmacèutica de la CAM. A aquest article es va analitzar l'evolució del nombre de dosis diàries definides (DDD) amb increments anuals i totals. Es va estimar el cost per DDD i es van calcular les DDD per 100 habitants i dia. Al període estudiat es va multiplicar per 6 el

consum de medicaments per a la demència i per 5,7 la despesa. El 76,7% dels medicaments consumits van ser IAC i el 23,3% memantina. Al 2012 un 2,42% de les persones més grans de 65 anys va consumir IAC (2,82% dones i 1,83% homes) i el 0,90% memantina (1,10% dones i 0,61% homes). El consum va augmentar fins a la franja d'edat de 86-90 anys (5,84% en IAC i 2,33% en memantina), per disminuir posteriorment. Al llarg de tot l'estudi, donepezil va suposar la meitat de les prescripcions aproximadament, seguida de memantina a partir del 2005 i, la rivastigmina va incrementar el seu ús a partir del 2009 fins arribar a suposar el 30% del IAC el 2012. A d'altres estudis nacionals^{61,62,63,123} i internacionals⁵⁸ també és donepezil el fàrmac més emprat. L'estancament observat en el consum de galantamina a aquest estudi coincideix amb l'augment d'utilització de rivastigmina. Això també ha estat observat a un altre estudi de consum¹²⁷ i es podria explicar per l'irrupció al primer semestre de 2009 dels pegats transdèrmics de rivastigmina.

El grup d'estudi del Registre de Demències de Girona ha publicat al 2015 un estudi prospectiu¹⁴⁰ de 3 anys de durada on s'avaluen els consums i costos farmacèutics de 869 pacients amb demència. L'estudi no aporta cap dada no coneguda fins el moment (conclou que els costos són superiors als pacients amb demència, que augmenten amb la severitat i amb la institucionalització i que els psicotrops són els fàrmacs més prescrits en aquest grup i els que suposen més costos).

La disminució de la prevalença d'ús de FMA en edats avançades, on la prevalença de la malaltia és més elevada, s'ha vist en diversos estudis¹²³. Segurament hi ha un menor percentatge de tractaments en fases avançades de la malaltia, en presència de comorbiditats o per retirada del medicament. En estudis de cohorts s'ha comprovat que hi ha un ús inicial major d'IAC que va disminuint quan avança la malaltia mentre augmenta el consum de memantina.

Aquest patró de consum seria concordant amb el que indiquen les guies de pràctica clínica⁵⁹.

A la taula 27 es resumeixen els percentatges d'utilització dels FMA d'aquests estudis. S'han d'ubicar en el temps per la diferent disponibilitat de formes farmacèutiques (concretament de pegats de rivastigmina o de la dosificació de 20 mg de memantina en un comprimit que apareixen a la facturació el darrer semestre de 2008 i primer semestre de 2009). Les unitats de mesura emprades als treballs descrits no han estat sempre les mateixes. Alguns estudis, com el de Parsons et al¹²⁹ i el d'Olazaran et al¹³⁵ no van avaluar més enllà del 2006.

Una de les consideracions que també pot fer variar els perfils d'utilització d'aquests medicaments són les condicions de reemborsament com per exemple les descrites per Lachaine et al¹²⁵, al Quebec. Al Quebec les condicions de reemborsament es limiten a la utilització com a monoteràpia als pacients amb MA lleu-moderada pels IAC i amb MA moderada-severa per la memantina. Per tant, en la interpretació d'estudis fets en aquesta localització la utilització de les combinacions d'IAC amb memantina quedarien afectada per aquesta condició.

Taula 27. Percentatges d'utilització de FMA a estudis publicats entre 2011-2015

Autor	Any	n	Ubicació	Període estudiat	D	G	R	M	IAC+M	IAC
Langballe et al	2011	33.816	Noruega	2004-2009	78,9%	7,4%	16,6%	12,7%		
Parsons et al	2011	3.506	Estats Units	2006	50,4%	4,5%	3,9%	14,7%	26,5%	
Mielke et al	2012	327	Estats Units	2002-2011				2,8%	8,3%	88,9%
Àvila-Castells et al	2013	1.894	7 hospitals RS Girona	2007-2009	36,4%	11,8%	29,6%	22,2%		
Brewer et al	2013	20.729	Irlanda	2006-2010	67,8%	6,0%	9,2%	17,0%	22,6%	
Lachaine et al	2013	21.716	Quebec	2005-2011				8,9%		91,1%
Olazaran et al	2013	240	Madrid	2002-2006	52,0%	27,6%	17,0%	11,6%	15,8%	
Sonde et al	2013	241	Suècia	2008-2011	10,4%	45,2%	17,0%	11,6%		
Fereshtehnejad	2014	5.907	Suècia	2007-2011				10,4%		89,6%
Taipale et al	2014	6.858	Finlàndia	2006-2009				12,5%	34,1%	50,1%
Bohlken et al	2015	12.910	Alemanya	2013	28,8%	17,0%	18,3%	35,8%		
ESTUDI ACTUAL		17.696	Catalunya	2006-2009	34,5%	22,2%	24,0%	16,0%	3,2%	

P=Prospectiu; R= Retrospectiu; DT=Descriptiu Transversal; DBP=Descriptiu base poblacional
FMA= Fàrmac per a la Malaltia d'Alzheimer

(*)Referències bibliogràfiques:122,124,125,126,129,132,133,135,136,138,139

És difícil poder treure conclusions de la comparació dels percentatges publicats als diferents estudis comentats anteriorment, tret del fet que els IAC són habitualment els fàrmacs més emprats amb diferència. Tal i com s'exposa a continuació amb exemples concrets, les ubicacions geogràfiques (amb potencials factors condicionants de la prescripció d'aquests medicaments) o l'àmbit d'estudi (pacients institucionalitzats o no) influeixen en els perfils de prescripció sense que s'hagi identificat una característica concreta per cap d'aquests condicionants.

Al nostre entorn l'utilització de memantina sola o associada com a tractament d'inici va ser d'un 19,2% i el medicament amb el que es van iniciar més tractaments al llarg del període estudiat va ser donepezil amb un 34,5% (encara que analitzant sols a partir de 2009 va ser rivastigmina). A diferència dels resultats mostrats a aquest treball, a l'estudi de Brewer et al¹²⁴, fet a Irlanda, analitzant la prescripció de persones més grans de 70 anys, la rivastigmina va suposar sols un 9% dels tractaments, a més aquests autors donen la xifra de tractaments combinats (22,6% en front d'un 77,4% que va fer monoteràpia) i sols desglossen el 77% que va fer monoteràpia. És a dir, es tracta d'un 9% del 77,4%. A l'estudi d'Àvila-Castells¹³³ es mostren un percentatges comparables als del nostre estudi amb lògica per haver estat realitzat a Girona i per estudiar un període similar. Però, per il·lustrar de nou les particularitats dels estudis (essent aquest del nostre entorn més proper), aquest es va dissenyar amb el propòsit de descriure el consum de tots els medicaments, no dels FMA en particular i no va diferenciar si els pacients amb memantina l'estaven emprant sola o associada a un IAC, amb la qual cosa desconeixem el percentatge de pacients que empraven associacions.

Tres d'aquests estudis tenen mostres molt petites^{132,135,136} en comparació amb la resta i l'estudi de Lachaine et al¹²⁵, fet al Quebec no mostra resultats de les combinacions d'IAC amb memantina per trobar-se excloses de finançament a diferència de les monoteràpies.

Els moments emprats per realitzar l'anàlisi dels fàrmacs prescrits també poden ser una font de diferències. De nou com a exemple, l'estudi transversal d'Àvila-

Castells et al¹³³ ho fa en un moment determinat de l'evolució a Girona mentre que el de Parsons et al¹²⁹ ho fa a l'ingrés en una residència geriàtrica d'Estats Units, Toscani et al¹³⁷ en un moment determinat a residències o pacients en ATDOM a Itàlia i en aquest treball i en els de Taipale et al¹³⁹ i el de Brewer et al¹²⁴, es van analitzar els fàrmacs amb que es va iniciar el tractament.

Els estudis de Bonis et al, Villanueva et al i Hoyos-Alonso et al,^{10,123,127} no s'han inclòs a la taula i seran analitzats a continuació. Dos d'aquests estudis estan fets amb bases de facturació (la de la Comunitat Autònoma Basca a l'estudi de Villanueva et al¹²⁷ i la de la Comunitat de Madrid a l'estudi de Hoyos-Alonso et al¹⁰ i l'altre amb una base d'històries clíniques d'atenció primària de 9 Comunitats Autònomes (Aragó, Astúries, Cantàbria, Castella-Lleó, La Rioja, Madrid, Múrcia i Navarra) similar a SIDIAP (Base de dades BIFAP). Els períodes estudiats a aquests estudis han estat més grans a dos d'ells^{10,123} i similar a aquest estudi a l'altre¹²⁷. Els resultats es van expressar als dos fets sobre bases de facturació en DHD (nombre de DDD per 1000 habitants i dia¹²⁷ i per 100 habitants¹⁰ i els resultats de Bonis et al¹²³ es van expressar en percentatge de pacients amb demència tractats amb IAC, memantina o amb la combinació del total de pacients. L'estudi fet a la Comunitat de Madrid sols dona les dades desglossades per principi actiu per l'any 2012 i per aquest motiu sols s'inclou a la taula la informació per grup d'IAC o memantina. S'han inclòs a la taula següent (taula 28) les dades de l'estudi de Criado-Àlvarez et al⁶² per contenir dades de facturació de Castilla-La Mancha de 2008 desglossades per principi actiu (els resultats s'expressen com a percentatge de DHD per 100 habitants). Les dades fan referència, a més, a diferents edats: l'estudi de la Comunitat Autònoma Basca analitza consum als pacients més grans de 60 anys, el de la base BIFAP i el de Castilla-La Mancha majors de 65 anys, SIDIAP majors de 45 anys i el de la Comunitat de Madrid a partir dels 50 anys. Cal tenir en compte també que aquest estudi avaluava els inicis de tractament a diferència de la resta que avaluaven prevalença. Això fa que els resultats no siguin estrictament comparables tot i que indubtablement aporten informació valuosa sobre els perfils de prescripció al nostre entorn més proper.

Es mostren a la taula següent (taula 28) els percentatges descrits desglossats per principi actiu per al mateix període analitzat a aquest estudi.

Taula 28. Percentatges d'utilització dels FMA al període 2006-2009 d'estudis realitzats al nostre entorn

		D	G	R	IAC	M	IAC + M
2006	ESTUDI ACTUAL	38,3%	19,6%	19,0%	76,8%	20,2%	2,9%
	Bonis et al				72,0%	17,0%	11,0%
	Hoyos-Alonso et al				77,4%	22,6%	
	Villanueva et al	36,4%	16,6%	25,0%	78,0%	22,0%	
2007	ESTUDI ACTUAL	34,8%	26,3%	18,6%	79,7%	16,9%	3,4%
	Bonis et al				70,0%	18,0%	12,0%
	Hoyos-Alonso et al				76,1%	23,9%	
	Villanueva et al	34,7%	17,5%	24,6%	76,8%	23,2%	
2008	ESTUDI ACTUAL	39,0%	22,9%	19,6%	81,6%	15,5%	2,9%
	Bonis et al				70,0%	18,0%	12,0%
	Hoyos-Alonso et al				76,0%	24,0%	
	Villanueva et al	34,3%	18,3%	23,4%	76,0%	24,0%	
	Criado-Àlvarez et al	48,0%	20,5%	23,9%	92,3%	7,7%	
2009	ESTUDI ACTUAL	28,0%	18,4%	35,9%	82,3%	14,0%	3,6%
	Bonis et al				69,0%	18,0%	13,0%
	Hoyos-Alonso et al				75,4%	24,6%	
	Villanueva et al	31,2%	16,5%	27,5%	75,3%	24,7%	

D= donepezil; G= galantamina; R= rivastigmina; M= memantina; IAC=Inhibidor acetilcolinesterasa

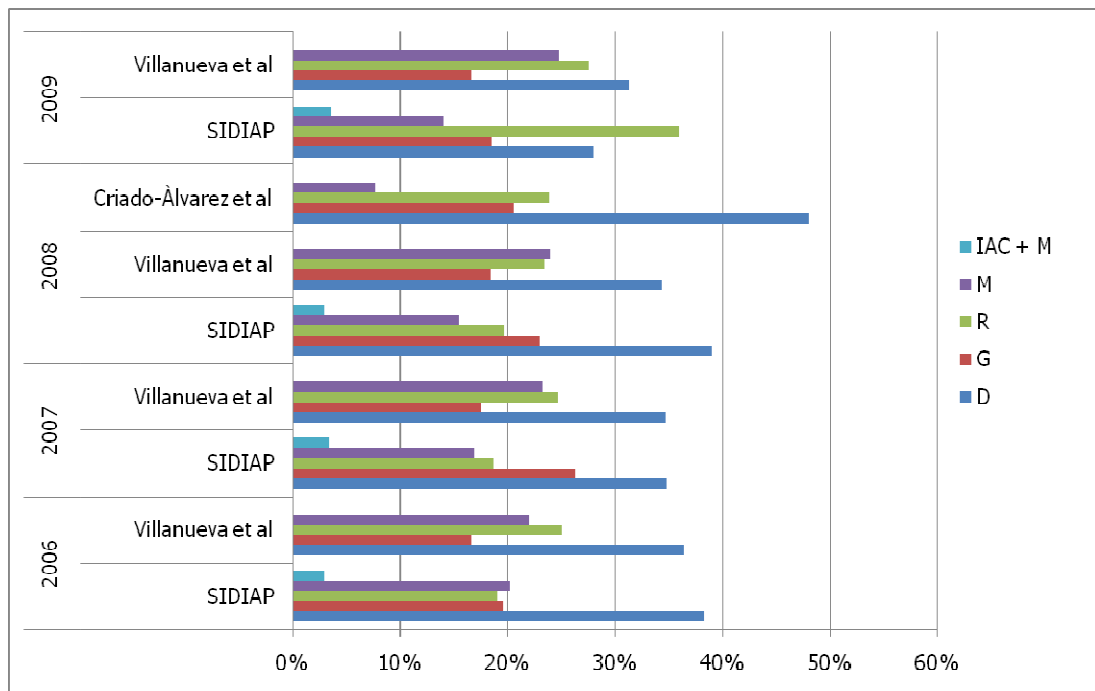
Alguns autors¹²⁷ apunten que una possible causa dels desplaçaments observats entre fàrmacs podria ser la major antiguitat de donepezil, amb extinció de patent cosa que podria haver fet disminuir el seu interès comercial. Per explicar l'evolució a la CAB (on es veu un augment de galantamina, a diferència de l'observat a Catalunya) s'argumenta que el seu preu és inferior al de donepezil però aquesta explicació no és vàlida en el cas de la rivastigmina.

L'estudi de la CAB també remarca que hi ha diferències en el patró de consum entre diferents comunitats i fa esment a les dades de l'estudi de Castilla-La Mancha, territori on s'utilitza menys la memantina, autoritzada per les MA moderades i greus, que a la CAB. De fet, aquest consum de memantina a la CAB l'any 2009 (24,7%) està 10 punts per sobre de l'observat a aquest estudi

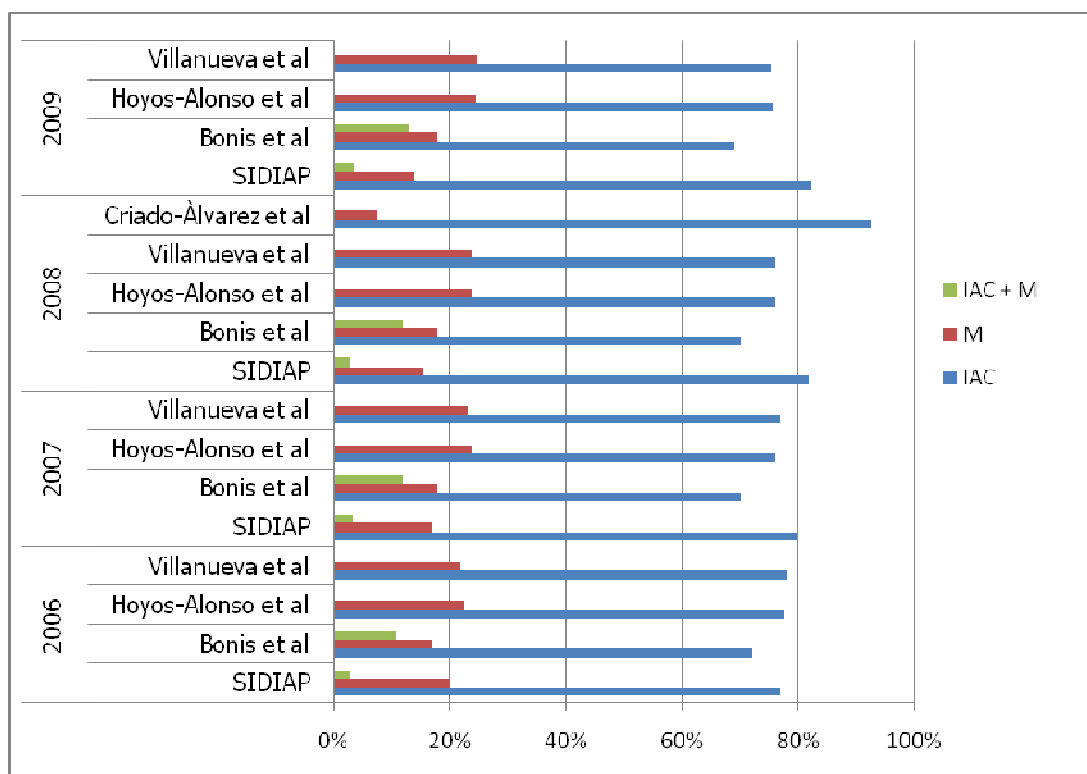
(14%). També s'ha de tenir en compte que Villanueva et al¹²⁷ no van distingir entre tractaments sols o associats a IAC, però Criado-Àlvarez et al⁶² tampoc ho van fer (7,7% d'ús de memantina) i el percentatge de les combinacions és sols un 3,6% a l'estudi realitzat a Catalunya.

Als gràfics 6 i 7 es poden observar les evolucions dels patrons d'ús dels FMA per principi actiu comparats a aquests 4 estudis.

Gràfic 6. Evolució dels patrons d'ús dels FMA per principi actiu a Catalunya i a les comunitats autònomes basca i de Castilla-La Mancha entre 2006 i 2009

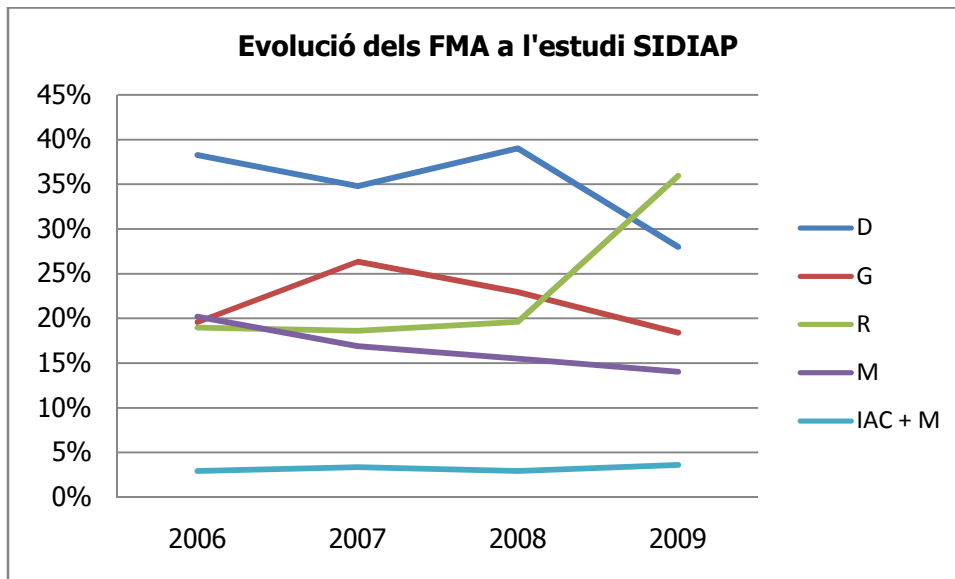


Gràfic 7. Evolució dels patrons d'ús dels FMA agrupant els IAC a Catalunya i a les comunitats autònomes basca i de Castilla-La Mancha entre 2006 i 2009

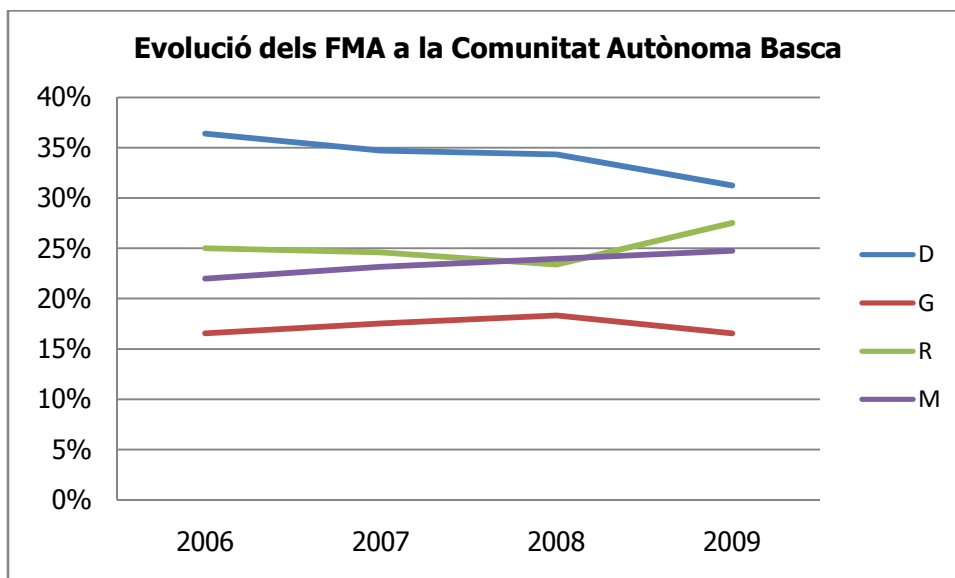


Els estudis de Hoyos-Alonso et al, Villanueva et al i el de Criado-Àlvarez et al no van analitzar els percentatges de combinacions d'IAC i memantina i probablement una part dels tractaments amb IAC va estar combinada amb memantina. Els percentatges d'aquesta combinació a Catalunya han estat entre el 2,9-3,6%, pràcticament 3-4 vegades menor que els observats a l'estudi de Bonis et al¹²³ en que es van moure entre l'11% i el 13% (taula 28).

Gràfic 8. Evolució dels FMA a l'estudi fet amb la base de dades SIDIAP



Gràfic 9. Evolució dels FMA a l'estudi fet amb la base de facturació de la comunitat autònoma basca



Com es pot observar als gràfics anteriors (gràfics 8 i 9) les tendències en l'evolució de prescripció dels diferents principis actius és similar a la descrita a l'estudi de la CAB detallada per principi actiu en el nostre entorn. S'observa amb claredat l'increment de la utilització de rivastigmina a partir del 2008, molt més important a Catalunya on arriba a ser el principi actiu més prescrit del grup el 2009 en detriment de donepezil. En canvi, a l'estudi de la CAB es veu també una tendència a incrementar la utilització de memantina que no s'observa a Catalunya.

En aquest estudi es va observar que el 73,6% dels pacients que van iniciar un FMA es van mantenir amb ell fins a la finalització de l'estudi. Els pacients que van tenir una major persistència van ser (de major a menor): memantina (89,9%), rivastigmina (75%), donepezil (69,2%) i galantamina (67,3%).

Probablement la major retenció mostrada per la memantina estigui relacionada amb la severitat de la MA (memantina està indicada a les formes moderades-greus), amb la major edat dels pacients que la prenen i, donada la relació trobada a aquests i d'altres estudis, a la major probabilitat de morir si el FMA és memantina. La mitjana de les durades dels tractaments amb aquests principis actius indiquen que els tractaments amb memantina podrien ser menys perllongats amb aquest principi actiu (27 mesos) que els de rivastigmina, galantamina i donepezil (28, 30 i 31 mesos respectivament).

A l'estudi de Taipale et al¹³⁹ es mostren resultats en la mateixa línia que els d'aquest estudi en aquest i d'altres apartats segurament explicats per l'associació severitat MA-memantina-edat-mort. Els percentatges de pacients que abandonaven el tractament a l'estudi finlandès va ser del doble pels IAC que per memantina al llarg del primer període de tractament (40% en front del 22%), i van ser superiors els percentatges dels pacients institucionalitzats, dels que van morir i dels que persistien amb el tractament al final de l'estudi al grup de memantina (24% en front de 19%, 13% en front d'11% i 41% en front de 30% respectivament). Es va observar també que els tractaments amb IAC s'iniciaven en un promig de 98 dies des del diagnòstic mentre els de memantina ho feien als 364 dies, indicant que probablement es fes en estadis més

avançats i a prop de la mort donat que la durada promig de temps en tractament per IAC va ser de 1103 dies front 628 per memantina.

Rivastigmina va ser el segon medicament més persistent segons el present estudi (amb un 75% de persistència fins el final de l'estudi). Una possibilitat que podria haver influenciat la major persistència amb aquest tractament podria ser la nova forma farmacèutica apareguda a principis de 2009. L'aparició dels pegats transdèrmics de rivastigmina també podria haver estat la causa de canvis de tractament des dels altres dos IAC (que es mostarien com a menys persistents) que no disposen d'aquesta forma d'administració cap a rivastigmina.

Aquesta dada, no obstant no és recolzada a la literatura. Tornant a l'estudi finlandès¹³⁹, en comparació amb donepezil es mostra un increment del risc d'abandonament del tractament del 34% per donepezil (HR 1,34; IC 1,22-1,48) i del 23% per galantamina (HR 1,24; IC 1,15-1,37). De la discussió d'aquest article es desprén que es considerava com a retirada els canvis entre formulacions diferents del mateix principi actiu i no es va mesurar el pes que hauria tingut aquest aspecte a la no persistència. Altres estudis també havien mostrat aquest risc augmentat de discontinuació per rivastigmina front donepezil^{58,124}. A l'estudi de Brewer¹²⁴, es va objectivar un major increment en la proporció de prescripcions de donepezil i memantina en comparació amb rivastigmina i galantamina al període 2007-2010 i rivastigmina va ser el tercer principi actiu més prescrit als 16.034 que van rebre un sol FMA (77,4% donepezil, 19,1% memantina, 9,5% rivastigmina i 5,8% galantamina) i va mostrar un 15% d'increment de risc en front de donepezil de ser retirada (HR 1,15; IC 1,03–1,27). A la discussió de l'article s'atribueix aquesta diferència a la disponibilitat de formulacions de dosi única diària per donepezil i galantamina i al fet que les formulacions amb pegats van ser excloses de l'anàlisi.

Aquest raonament recolza el fet que la disponibilitat de formulacions és un factor que influeix en la selecció dels principis actius sobre tot si assumim que no existeixen diferències d'eficàcia ni tolerabilitat entre ells. També posa en

relleu la dificultat per comparar i interpretar els resultats dels estudis que mostren dades de perfil d'utilització d'aquests medicaments, sobre tot entre diferents països. Un exemple recent és l'aprovació d'una combinació a dosis fixes de donepezil amb memantina per l'FDA el 2014, fet que podria alterar potencialment el perfil de prescripció d'aquests medicaments als Estats Units.

L'explicació del perquè el 2009 el perfil d'utilització dels IAC es va desplaçar cap a rivastigmina és l'aparició de la formulació en pegats que va irrompre el segon semestre de 2008 amb un 9,9% dels pacients utilitzant-la per arribar a ser la forma emprada pel 90,1% dels pacients que prenen rivastigmina a finals de 2009. Aquesta substitució entre IAC va fer que rivastigmina es convertís en el principi actiu més iniciat el segon semestre de 2009 (un 39,4%) quan el segon semestre de 2008 s'iniciaven pràcticament la meitat de tractaments que a l'any següent amb aquest principi actiu (19,8%). Aquesta predilecció com a tractament d'inici, com ja s'ha comentat, ha quedat reflectida també a un altre estudi fet al nostre entorn¹²⁷.

La formulació de 20 mg de memantina no va tenir impacte probablement per dos motius: és l'únic tractament que no és un IAC (per tant no es podia beneficiar de desplaçaments intra-grup) i la prevalença de la població diana del medicament continuava essent la mateixa que abans d'aparèixer la formulació unidial (MA moderada a greu). De fet, a partir del segon semestre de 2008 es veu una davallada progressiva en el percentatge d'inicis de tractament amb memantina a Catalunya (de 14,9% a 13,6% al segon semestre de 2009) que no queda compensada per un increment d'inicis de tractament combinat.

OP2.1. ANALITZAR EL RISC D'INTENSIFICACIÓ DEL TRACTAMENT (DEFINIT COM EL CANVI A MEMANTINA O L'ADDICIÓ D'AQUESTA) SEGONS EL TRACTAMENT D'INICI

Al model de supervivència per analitzar el temps fins a rebre memantina es va veure per rivastigmina una disminució del 15-18% del risc respecte donepezil. Galantamina no es va distingir de donepezil. Aquesta dada és difícil d'interpretar i podria ser objecte d'estudi en futures investigacions tenint en compte que la utilització de memantina es podria considerar un indicador de gravetat de la malaltia i el seu ús com a tractament d'inici ha mostrat en aquest estudi un increment dels riscos d'institucionalització i mort. No obstant, una possible explicació podria ser el fet de que diferents guies i revisions sistemàtiques^{6,7} recomanin (grau B) l'addició de memantina als pacients amb MA de moderada a greu tractats amb dosis estables de donepezil basant-se principalment en els resultats d'un assaig clínic⁴⁵. Aquesta recomanació podria fer que en cas d'associar un IAC i memantina, l'escollit fos donepezil evitant així l'associació d'altres IAC. De fet en aquest estudi (taula 2) els inicis combinats amb donepezil i memantina al llarg de l'estudi van ser el 49% dels inicis de les combinacions d'IAC i memantina.

OP2.2. ANALITZAR EL RISC D'INSTITUCIONALITZACIÓ I EL RISC DE MORT EN FUNCIO DEL TRACTAMENT UTILITZAT D'INICI

A l'anàlisi de supervivència del temps fins la institucionalització en funció del medicament realitzat a aquest estudi es va observar un augment del risc del 15-16% si el fàrmac inicialment emprat era memantina sola o associada. Aquesta anàlisi es va fer sobre els pacients que no estaven inicialment institucionalitzats.

Si observem la taula de característiques basals (taula 29), també observem que la institucionalització ja era superior en aquell moment (10,3%) pels usuaris de memantina i de tractament combinat (5,1%). El promig d'institucionalització era de 5,1%. En la mateixa línia, encara que no es va realitzar una anàlisi de supervivència per aquest aspecte, veiem que els pacients en programa d'atenció domiciliària (ATDOM) també eren més freqüents en aquests grups de tractament (13,2% per memantina sola i 10,6% per tractament combinat) essent el valor promig d'un 8,5%.

El següent grup més institucionalitzat d'inici i en programes d'ATDOM va ser el dels pacients que prenen rivastigmina (4,7% i 9,5% respectivament). Aquesta dada contrasta amb el percentatge observat quan es van estudiar els pacients que no estaven inicialment institucionalitzats (taula 30) on el percentatge més baix dels que eren ingressats a una residència geriàtrica (15,5%) corresponia als usuaris de rivastigmina en front d'un promig del 17,2%. Aquesta dada de rivastigmina no es va confirmar a l'anàlisi de supervivència però l'increment de risc d'institucionalització per memantina sola o combinada sí.

Taula 29. Característiques dels pacients a l'inici de l'estudi. Institucionalització i atenció domiciliària (ATDOM)

	D		G		R		M		DGR+M		total		
N	6.069		3.881		4.211		2.798		568		17.527		
Edat en anys, mitjana (SD)	78,6	7,2	78,8	6,7	78,7	6,8	81,1	7	79,9	7	79,1	7	
Institucionalitzat	Sí	225	3,7%	164	4,2%	196	4,7%	288	10,3%	29	5,1%	902	5,1%
	No	5.844	96,3%	3.717	95,8%	4.015	95,3%	2.510	89,7%	539	94,9%	16.625	94,9%
Atenció Domiciliària	Sí	359	5,9%	295	7,6%	400	9,5%	369	13,2%	60	10,6%	1.483	8,5%
	No	5.710	94,1%	3.586	92,4%	3.811	90,5%	2.429	86,8%	508	89,4%	16.044	91,5%

Taula 30. Percentatge de pacients institucionalitzats a l'inici del tractament amb FMA (basal) i dels pacients no institucionalitzats inicialment (final)

	basal*	final**
Donepezil	3,7%	16,6%
Galantamina	4,2%	15,9%
Rivastigmina	4,7%	15,5%
Memantina	10,3%	22,0%
(D o G o R) + M	5,1%	22,3%
Total	5,1%	17,2%

* segons tractament d'inici

** % en finalitzar l'estudi sobre els no institucionalitzats d'inici

Alguns autors¹⁴⁰ afirmen que el consum de medicaments i els seus costos s'incrementen amb l'evolució de la demència mostrant una associació entre la severitat basal de la malaltia i la probabilitat d'institucionalització. Aquesta afirmació, contrasta amb la que fan Parsons et al¹²⁹ al seu estudi fet sobre 3.506 pacients amb demència de residències geriàtriques americanes. Els autors van observar que la severitat de la demència era l'únic factor que s'associava amb una disminució de la utilització d'IAC i memantina als 3 mesos de l'ingrés (OR=1,44; IC95 1,03-2,01; p=0,04). La seva explicació és que davant la controvèrsia sobre si emprar aquests medicaments en pacients amb demència avançada i amb l'existència de recomanacions sobre la seva retirada els directors mèdics d'aquests centres geriàtrics aconsellarien als familiars al moment de l'ingrés retirar aquests tractaments. Els pacients estudiats per

Lachaine et al¹²⁵, eren més joves al grup que prenia memantina (80,5 ± 7,8) que al que prenia un IAC (82,7 ± 7,1) al seu estudi retrospectiu fet sobre la base de dades d'Alzheimer al Quebec per comparar el consum d'antipsicòtics entre els dos grups. Però a l'estudi que es presenta, encara que es puguin donar d'altres escenaris en ubicacions o situacions concretes, no és així. El grup en tractament amb memantina o amb memantina i un IAC és més gran, està més institucionalitzat i en programes d'ATDOM.

OP2.3. ANALITZAR EL RISC DE MORT EN FUNCIO DEL TRACTAMENT D'INICI

L'anàlisi dels pacients que morien (un 28,1% de tota la mostra al llarg de l'estudi) segons el seu tractament d'inici va mostrar que aquells en tractament amb memantina ho van fer en una proporció més gran del que ho van fer els pacients que rebien altres FMA tant si s'analitzava la totalitat de la mostra (n=17.527) com si es feia l'anàlisi d'aquells pacients dels que no es disposava d'alguna dada (n=10.869). La mortalitat al grup que va prendre memantina va ser del 42,3% i al grup que va iniciar el tractament per a la MA amb combinació de fàrmacs va ser del 31,3%. L'anàlisi de supervivència del temps fins la mort va confirmar aquest increment de risc respecte donepezil, agafat com a referència (un 31-34% més pels pacients tractats amb memantina i un 20-27% si aquesta estava associada a un IAC segons s'analitzés tota la mostra o els pacients amb totes les dades).

S'ha fet referència anteriorment al fet que la memantina pugui ser un indicador de severitat de la MA i també de major edat del pacient, tots dos factors de risc de major mortalitat. Taipale et al¹³⁹ va descriure per memantina una major persistència del tractament (que durava pràcticament la meitat que un IAC), que era iniciat amb major evolució de la patologia i s'associava més a institucionalització i a mort.

Era un objectiu inicial d'aquest estudi poder relacionar els tractaments amb les variacions a les escales GDS-FAST i MMSE però la heterogeneïtat en el nombre d'observacions d'aquests valors, les diferències en l'interval de recollida i la dificultat per establir el moment de l'observació van fer desestimar aquesta anàlisi. A més, 6.895 pacients sols tenien un valor per aquestes escales, fet que no permetia avaluar variacions temporals.

OS1. DESCRIBIR EL TRACTAMENT CONCOMITANT AMB ANTIPSICÒTICS, ANSIOLÍTICS-HIPNÒTICS, ANTIDEPRESSIUS I PSICOESTIMULANTS I ANALITZAR POSSIBLES CANVIS EN LA SEVA UTILITZACIÓ EN INSTAURAR UN TRACTAMENT PER A LA MA.

Alguns dels estudis publicats^{122,125,130,131,133,134,137,138} tenien com a objectiu principal analitzar l'utilització de medicaments en general als pacients amb demència (MA o no), la medicació inapropiada o desaconsellada en aquest grup, la utilització dels psicofàrmacs en general o la de neurolèptics en concret.

A continuació es resumeixen aquests estudis. Cal tenir en compte, com ja s'ha comentat anteriorment, la dificultat per comparar les dades obtingudes pel diferent disseny del estudis (3 prospectius amb mostres petites, 2 descriptius transversals i 3 retrospectius), per les diferents ubicacions, poblacions estudiades i pels diferents objectius plantejats i expressió dels resultats.

Taula 31. Estudis sobre FMA i altres grups concomitants publicats entre 2011-2015*

Autor	Any	Tipus d'estudi	n	Ubicació	objectiu / avaluació
Langballe et al	2011	R	33816	Noruega	Ús concomitant psicotrops i FMA
Wetzels et al	2011	P	117	Holanda	Descripció utilització psicotrops
Calvó-Perxas et al	2012	DT	952	7 hospitals RS Girona	Relació consum psicotrops i temps fins el diagnòstic de MA
Àvila-Castells et al	2013	R	1894	7 hospitals RS Girona	Descripció perfil d'ús global de medicaments
Gutafsson et al	2013	P	278	Suècia	Descriptiu psicotrops, escala MMDSA
Lachaine et al	2013	R	21716	Quebec	% increment antipsicòtics abans/després FMA
Toscani et al	2013	P	410	residències front ATDOM Itàlia	Descriptiu tractaments en global, característiques dels pacients, fàrmacs inapropiats
Fereshtehnejad et al	2014	DT	5907	Suècia	FMA, comedicació, característiques pacients i fàrmacs inapropiats

P=Prospectiu; R= Retrospectiu; DT=Descriptiu Transversal; DBP=Descriptiu base poblacional

(*)Referències bibliogràfiques: 122,125,130,131,133,134,137,138

A l'estudi de Langballe et al¹²² es va analitzar l'ús concomitant de medicació psicotròpica als 33.816 pacients que van prendre un medicament per a la MA a aquest període. Un 35,8% de les dones i un 27,2% dels homes van prendre antidepressius, un 28,8% en front de 23,6% hipnòtics, 25,4% en front de 20,8% benzodiazepines i el mateix percentatge (16%) de neurolèptics.

Wetzels et al¹³⁰ van descriure la utilització de medicaments psicotròpics entre 2006 i 2009 als pacients amb demència de 9 residències geriàtriques reclutats des de 14 unitats de demència a Holanda. Es van incloure 117 residents (35% amb MA i 11% amb demència vascular). La major part dels inclosos patien demència de moderada a severa. Pràcticament 2 terços dels residents van rebre un psicotrop al llarg del període en estudi. Els antipsicòtics van ser el més prescrits amb un 28% seguits dels antidepressius i els ansiolítics (amb un 18,8% cadascun) i 6,8% els hipnòtics. Sols un 3,4% dels pacients van rebre medicaments per la demència.

L'article de Calvó-Perxas¹³¹ descriu una anàlisi del Registre de Demències de Girona amb la finalitat d'avaluar el perfil d'utilització de medicaments psicotrops depenent del temps transcorregut desde l'inici dels símptomes i el diagnòstic de la MA. Es tracta d'un estudi transversal analitzant 952 casos del citat Registre. Els resultats mostren que un 95,8% dels pacients amb MA consumeixen medicaments psicotrops. Els antipsicòtics van presentar un petit increment en la

frequència de prescripció als pacients amb més temps entre l'aparició dels símptomes i el diagnòstic (OR=1,1; IC95%=1,009-1,207). Altres variables associades amb aquest increment de consum van ser la institucionalització (OR=2,1; IC95%=1,110-4,083) i severitat moderada o severa (OR=2,1; IC95%=1,499-2,974). A la discussió es valora com a possible factor de confusió el fet que els antidepressius s'utilitzin en ocasions per tractar alguns trastorns com per exemple l'apatia per explicar l'absència de diferències en funció del moment de diagnòstic de la malaltia.

En un altre estudi del grup del Registre de Demències de Girona¹³³ es va descriure el patró d'ús de medicaments dels pacients amb demència a Girona amb les dades de 2007 a 2009 d'aquest registre. Es van analitzar els fàrmacs prescrits als 1.894 pacients introduïts a aquest registre al període esmentat. Els medicaments més emprats van ser els psicotrops (96,4%). Un 91,7% dels pacients consumia 5 o més medicaments l'any en que va ser inclòs al registre.

Gustafsson et al¹³⁴ van analitzar l'ús de psicotrops als pacients amb demència en un estudi amb un seguiment de 6 mesos per pacient fet a 40 unitats especialitzades del nord de Suècia. Les dades es van recollir entre 2005-2006 i es van incloure 278 pacients amb demència. A l'inici de l'estudi 229 pacients (82%) tenien prescrit un psicotrop: 150 (54%) un antidepressiu, 43 (16%) ansiolítics, 107 (38%) hipnòtics i sedants i 111 (40%) antipsicòtics. Als 6 mesos un 67%, 44%, 57% i 57% dels pacients que prenen respectivament antidepressius, ansiolítics, hipnòtics o sedants i antipsicòtics continuaven prenent el mateix fàrmac a la mateixa dosi.

El 2013 Lachaine et al van estudiar l'impacte de l'inici dels IAC i la memantina sobre l'ús d'antipsicòtics als pacients amb MA de manera retrospectiva utilitzant la base de dades del Servei de Salut provincial de Quebec. Van objectivar un increment al període d'un any previ a la data de prescripció del 118,3% pels

IAC i del 68,6% per memantina i del 68,3% per IAC i 7% per memantina al període post-inici del tractament. Les diferències van ser estadísticament significatives sols per a la comparació pre i post-memantina¹²⁵. Els percentatges d'usuaris d'antipsicòtics van ser diferents per al grup que va rebre IAC i per al que va rebre memantina (unes 3 vegades superior al segon: 13% en front de 41%). Això il·lustra els biaixos de selecció que es poden donar estudiant els medicaments psicotrops que probablement s'utilitzen més als pacients més greus i la memantina podria actuar com un indicador de gravetat de la patologia.

L'article de Toscani et al¹³⁷ analitza els tractaments de pacients amb MA avançada en dos diferents àmbits d'Itàlia: Lombardia (on l'assistència a aquests pacients es fa bàsicament a les residències geriàtriques) i la regió d'Emilia-Romagna (on l'atenció es fa mitjançant un servei d'atenció domiciliària). Es va realitzar una anàlisi observacional prospectiva revisant les històries clíniques des de juny de 2007 a maig de 2009. Van ser inclosos 410 pacients amb un test GDS-FAST $\geq 7c$ (245 de residències geriàtriques i 165 d'atenció domiciliària). Sols un 0,7% dels pacients prenia medicació específica per a la MA (0,4% els atesos al seu domicili front a 1,2% dels atesos a residències geriàtriques).

El 2014 Fereshtehnejad et al¹³⁸ van publicar un estudi en que analitzaven una base de dades sueca de registre de demències (SveDem) amb 5.907 nous diagnòstics de MA. És un estudi transversal on comparaven medicacions concomitants, la presència de 3 o més psicotrops i la polifarmàcia definida com a més de 5 fàrmacs en funció de si els pacients prenen IAC o memantina. Un 75,4% (n=4.342) dels pacients va rebre un IAC, el 7,6% (n=438) memantina, 1,3% (n=74) va rebre una combinació d'ambdòs i un 15,7% (n=907) dels pacients no era tractat amb cap medicament. En comparació amb el grup sense tractaments per a la MA, els pacients amb IAC eren més joves, tenien millors puntuacions al MMSE, prenen menys medicació concomitant i en el cas concret

dels antipsicòtics, pràcticament la meitat (OR=0,55; IC95% 0,39-0,79) i pels ansiolítics es donava una situació similar (OR=0,62; IC95% 0,46-0,84).

Taula 32. Percentatge de pacients amb medicacions psicotròpiques a estudis amb FMA publicats entre 2011-2015*

Autor	Any	tipus pacient	NL	AD	ANS-HIP	AEP	PSIC
Langballe et al	2011	pacients que prenen un FMA 2004-2009	16,0%	27,2-35,8%	44,4-54,2%		
Wetzels et al	2011	de residències geriàtriques amb demència	28,2%	18,8%	25,6%		
Calvó-Perxas et al	2012	pacients amb MA	25,5%	52,0%	57,5%	9,2%	12,6%
Àvila-Castells et al	2013	pacients amb demència introduïts a la base 2007-2009	29,6%	55,7%	62,0%		
Gutafsson et al	2013	pacients amb demència	39,9%	54,0%	47,1%		
Lachaine et al	2013	pacients amb MA i que inicien MEM o IAC	13-41%				
Toscani et al	2013	demència GDS-FAST 7c o més 245 RG i 165 ATDOM	25,6%	25,6%	24,2%	16,1%	
Fereshtehnejad et al	2014	nous dx de MA registrats a les Unitats de Demència	4,2%	22,9%	20,1%		
ESTUDI ACTUAL		pacients en tractament amb FMA iniciat 2006-2009	15,2%	38,3%	35,4%	6,4%	9,9%

NL=neuroleptics; AD=antidepressius; ANS-HIP=ansiolítics-hipnòtics; AEP=antiepilèptics; PSIC=psicoestimulants

dx= diagnòstics

(*)Referències bibliogràfiques: 122,125,130,131,133,134,137,138

Com es pot observar a la taula 32, el rang de pacients en tractament amb FMA i neuroleptics oscil·la entre el 4,2% i el 41%. El percentatge a aquest estudi és dels més baixos probablement relacionat amb el tipus de població estudiada (tota en general sense fer distinció entre pacients institucionalitzats o en ATDOM i pacients comunitaris). Els percentatges reflexats als estudis de Calvó-Perxas et al i Àvila-Castells et al^{131,133} són similars als obtinguts a aquest estudi però lleugerament superiors a tots els grups, probablement per la font de dades emprada (Registre de Demències de Girona – ReDeGi) que recull els pacients diagnosticats als 7 centres de referència de Girona. Els pacients amb el percentatge més baix són els de l'estudi de Fereshtehnejad et al¹³⁸ en que la major part dels pacients tenien MA moderada. D'altra banda el percentatge més elevat correspon al de l'estudi de Lachaine et al¹²⁵. En aquest estudi els percentatges d'usuaris d'antipsicòtics van ser diferents per al grup que va rebre IAC i per al que va rebre memantina (unes 3 vegades superior pel segon: 13% en front de 41%). Això il·lustra els biaixos de selecció que es poden donar estudiant els medicaments psicotrops que probablement s'utilitzen més als pacients més greus i la memantina podria actuar com un indicador de gravetat

de la patologia per tenir precisament aquesta indicació aprovada. Alguns estudis han mostrat una associació entre el grau de demència i la utilització d'AIC o memantina. L'ús dels AIC es troba descrit a la literatura més freqüentment a pacients més joves amb menys deteriorament cognitiu i la memantina a pacients més grans amb puntuacions a l'*MMSE* significativament menors. Aquests resultats estarien en línia amb les recomanacions d'ús dels IAC a l'estadi lleu-moderat i de memantina al moderat-greu¹³⁸. Altres autors¹⁴³ han descrit major medicalització als pacients institucionalitzats amb MA que als pacients que viuen a casa.

En línia amb els resultats observats a aquest treball, a l'estudi de Gustaffson et al¹³⁴ en promig més de la meitat dels pacients amb tractaments psicotrops inicials continuaven amb les mateixes dosis i tractaments 6 mesos després, el resultat final de la resta de tractaments (introducció de nous, canvis de dosi o tractament...) no variava pràcticament el percentatge de pacients rebent aquests tractaments al final. Altres estudis^{54,144} advertien que els símptomes neuropsiquiàtrics no variaven amb la utilització de psicotrops, i l'estudi de Wetzels et al recolzaria la reavaluació d'aquestes intervencions donat que també existeixen dades que suggereixen efectivitat a curt termini¹³⁰.

En aquest estudi es va observar que els pacients tenien tractament previ a la instauració de FMA amb neurolèptics (15,2%), antidepressius (38,3%), ansiolítics-hipnòtics (35,4%), antiepilèptics (6,4%) i psicoestimulants (9,9%).

Els pacients tractats amb memantina eren els que tenien percentatges superiors basals de tractament amb neurolèptics (23,7%) i ansiolítics-hipnòtics (37,8%) i els tractats amb rivastigmina prenién més antidepressius (40,9%), antiepilèptics (7,7%) i psicoestimulants (10,8%).

L'evolució global observada entre els 3 mesos abans d'instaurar el tractament per a la MA i el període que va des dels 6 als 9 mesos després d'instaurar-lo va ser d'augment global dels pacients tractats amb aquestes medicacions (5,2% els neurolèptics, 2,7% els antidepressius i 1,3% els ansiolítics-hipnòtics). L'únic grup que va veure disminuir el seu consum va ser el dels psicoestimulants (-

4,3%). Es pot dir que l'ús de fàrmacs per al tractament de la MA no s'associa en general a una disminució del consum de fàrmacs psicoactius, al menys al període avaluat. Probablement això pugui reflectir una evolució de la malaltia o una revisió i introducció de nous tractaments en el moment d'instaurar la nova medicació per a la MA. Aquesta dada s'ha d'interpretar amb cautela donat que l'estat clínic del pacient en el moment de la instauració dels tractaments per a la MA podria ser un factor de confusió. Caldria realitzar estudis avaluant aquest consum a més llarg termini i en funció de la gravetat de la MA.

OS2. COMPARAR LES CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS QUE INICIEN TRACTAMENT PER A LA MA A CATALUNYA AMB LES DELS PACIENTS INCLOSOS ALS ASSAIGS CLÍNICS QUE AVALUAVEN LA SEVA EFICÀCIA

L'anàlisi comparant les característiques dels pacients participants a aquest estudi amb la dels assaigs clínics que van avaluar la seva eficàcia mostra que els pacients que fan ús al nostre entorn dels medicaments avaluats són 4 anys més grans en promig (79,1 en front de 75,1) i si s'analitzen els que van prendre memantina la diferència seria d'aproximadament 5 anys. El percentatge d'estudis fets en la indicació autoritzada per memantina que inclou pacients greus va ser del 81,8% i moderats del 100% i l'edat promig a aquests assaigs va ser de 76,3 anys. L'edat promig dels pacients emprant memantina a aquest treball va ser de 81,1 anys. Això ens pot estar indicant una prolongació en el temps d'aquests tractaments o bé senzillament que els tractaments s'inicien a edats superiors. El mateix passa amb les edats promig dels assaigs clínics fets amb IAC en la indicació aprovada (73,8 anys) i en pacients amb qualsevol gravetat (74,8 anys). Les edats dels pacients inclosos a aquest treball són en promig 4 ó 5 anys majors (78,6 anys donepezil, 78,8 anys galantamina, 78,7 anys rivastigmina). El 84,4% dels assaigs avaluant la seva eficàcia en les indicacions aprovades van incloure pacients amb MA lleu i el 97% amb MA moderada. Es pot fer el mateix raonament que per la memantina: probablement aquests tractaments s'estiguin prolongant o són iniciats a edats superiors. En definitiva se'n fa un ús a edats promig per sobre de les estudiades als assaigs clínics que autoritzen les seves indicacions.

També la proporció de dones que prenen FMA a Catalunya al període estudiat (65,8%) és superior al de dones que van participar als assaigs clínics (62,3%). Crida l'atenció el 59% de dones als assaigs fets amb memantina sense tenir en compte la gravetat de la demència. La rellevància d'aquestes diferències en el gènere dels participants sembla menys important que l'anteriorment descrita per a les edats però de nou mostra una diferència entre la població estudiada i

la que utilitza el medicament. No s'han trobat dades que mostrin diferències d'eficàcia segons sexe, aspecte que podria ser objecte d'estudi en treballs posteriors.

S'ha observat una diferència de 2 punts en el valor promig del MMSE (18,2 a aquest treball en front de 16,2 al promig de puntuacions dels assaigs clínics). Aquestes puntuacions promig correspondrien a demència lleu-moderada i les dels assaigs a demència moderada. Aquesta dada indica que a Catalunya al període estudiat els estats cognitius dels pacients que prenen aquests medicaments era un 6,7% millor en promig. El valor promig a aquest estudi (18,2) és igual al valor promig dels pacients participants als assaigs clínics fets amb IAC en condicions autoritzades. Si es té en compte que el percentatge de pacients que inicien tractament amb memantina va ser de 19,2% caldria esperar que el valor promig del MMSE hagués estat menor. Hagués estat d'utilitat per interpretar i discutir amb més profunditat aquest aspecte disposar dels valors per principi actiu o grup de principis actius i la gravetat de la malaltia dels pacients tractats amb aquells principis concrets.

El percentatge de pacients institucionalitzats a aquest estudi va ser del 5,1% amb un 10,3% dels pacients que van iniciar memantina en aquesta situació. Aquesta dada contrasta amb el 14,6% d'institucionalització dels pacients participants als assaigs clínics. Aquest percentatge superior en 3 vegades al que va mostrar aquest estudi ho és pel pes que té l'alt percentatge d'institucionalitzats (22,8%) dels pacients participants a assaigs de qualsevol gravetat fets amb IAC. Es poden fer dues consideracions. En primer lloc, és possible que la causa sigui el fet que la realització d'assaigs en l'àmbit de la institucionalització faciliti el reclutament dels pacients. En segon lloc, cal tenir en compte els diferents models d'atenció a aquests pacients segons ubicació geogràfica. En aquest punt cal recordar que un 8,5% dels pacients analitzats a aquest estudi eren inclosos a un programa ATDOM. La suma dels pacients institucionalitzats i els inclosos a programes ATDOM és de 13,6%, més semblant a la xifra trobada als assaigs clínics. Un punt a estudiar en futurs

projectes podria ser com afecta aquesta diferent ubicació (residència geriàtrica en front de l'atenció domicil·lària) els objectius plantejats a aquest treball.

Es mostren a continuació les dades basals dels estudis (publicats entre 2011 i l'actualitat analitzant algun aspecte en comú amb el present treball) que les havien definit.

Taula 33. Característiques basals dels pacients inclosos als estudis publicats entre 2011 i l'actualitat analitzant algun aspecte en comú amb el present treball*

Autor	Any	Edat (SD)	Dones	Residència	Demència	MMSE
Lau et al	2011	77,4 (6,6)	49,2%	13% casa, 70% parella, 15% amic, 2,2% altres	MA	NE
Parsons et al	2011	81,6 (9,1)	69,1%	institucionalitzats	30,8%MA 69,2% altres i NE	NE
Wetzels et al	2011	81,7 (7,4)	71,7%	institucionalitzats	35%MA, 11,1%DV 1,7%DM, 52,1%altres i NE	7,6 (7,1)
Calvó-Perxas et al	2012	79,5 (6,6)	63,0%	65% casa, 25% família, 6,3%RG	MA	17,4 (5,2)
Mielke et al	2012	81,2 (5,4)	60,9%	NE	MA	22,6 (4,3)
Gutaffson et al	2013	82 (8)	75,2%	NE	NE	NE
Lachaine et al	2013	82,5 (7,2)	65,3%	NE	MA	NE
Sonde et al	2013	81,1 (6)	65,0%	NE	51,5%MA, 48,5%DV i DM	NE
Toscani et al	2013	86	80,3%	59,8%RG, 40,2%ATDOM	33%MA, 30%DV, 26%DM	NE
Fereshtehnejad et a	2014	76,8 (8,4)	65,4%	95,6% casa, 43,4% acompanyat, 2,6% centre de dia, 22% ATDOM	MA	21,6 (5,1)
Taipale et al	2014	79,3 (6,7)	65,0%	pacients ambulatoris	MA	NE
Turró et al	2015	78,4 (7,6)	62,3%	67% casa, 25% família, 8%RG	MA	NE
ESTUDI ACTUAL		79,1 (7)	65,8%	86,4% casa, 8,5%ATDOM, 5,1% RG	56,3%MA, 5,9%DV, 9,5%altres, 28,3%NE	18,2 (9-30)

MA=malaltia d'Alzheimer, DV=demència vascular, DM=demència mixta
NE=no especificat, RG=residència geriàtrica, ATDOM= atenció domiciliària
(*)Referències bibliogràfiques:125,128-132,134,136-140

Com es pot observar la variabilitat de totes les característiques descrites és molt gran. Els pacients inclosos als estudis d'utilització d'aquests medicaments en condicions reals tenen un ampli rang d'edat (76,8 fins 82,5 anys). La proporció de dones també s'ha mostrat molt variable (entre 49,2% i 80,3%).

També hi ha molta variabilitat entre els llocs de residència d'aquests pacients. Un 94,9% dels analitzats a aquest estudi residien a casa (un 8,5% en programa

ATDOM). Però hi ha estudis que utilitzen bases de dades de pacients institucionalitzats. Probablement aquesta variable pugui influenciar les anàlisis de resultats. A aquest treball les variables ATDOM i la institucionalització van ser emprades per ajustar l'anàlisi del temps fins a la mort.

Es pot observar a la taula, i això ha estat recentment recollit a un article en premsa de Hoyos-Castro et al¹⁴⁵ que el registre de les demències a l'atenció primària és millorable. Hoyos-Castro et al després de comprovar el diagnòstic associat als FMA a les històries clíniques electròniques d'atenció primària de la base BIFAP entre 2002-2011 conclouen que pràcticament la meitat dels pacients amb aquests medicaments no tenen registrat un diagnòstic de demència. Al nostre estudi un 28,3% dels pacients tenien un diagnòstic no especificat que arriba a xifres del 52,1-69,2% a d'altres^{129,130}.

A aquests estudis les fonts més freqüents de pacients són les bases de dades, i així es pot observar, per exemple, com l'estudi de Taipale et al¹³⁹ i sobre tot el de Calvó-Perxas¹³¹ realitzat a Girona tenen característiques similars al nostre o com s'assemblen els de Gustaffson et al, Sonde et al i Lachaine et al^{125,136,134}.

La font d'obtenció de les dades i els objectius de l'estudi, entre d'altres, han condicionat les característiques dels pacients. I aquestes característiques dels pacients s'han de tenir en compte a l'hora d'establir comparacions entre els resultats d'aquests estudis i la seva validesa externa.

CONCLUSIONS

Les conclusions que es deriven d'aquest treball són:

1. A l'anàlisi dels tractaments específics per a la malaltia d'Alzheimer iniciats a Catalunya entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009 es reflecteix que el donepezil va ser el principi actiu més prescrit fins el segon semestre de 2008.
2. A partir del primer semestre de 2009, com a conseqüència de l'aparició al mercat d'una nova forma farmacèutica de rivastigmina (pegats transdèrmics), aquest medicament en aquesta nova forma d'administració es va convertir en el principi actiu més iniciat. En canvi, la comercialització de la presentació per a dosificació única diària de memantina no va modificar els percentatges d'utilització d'aquest principi actiu.
3. Un 89,9% dels pacients que van iniciar tractament amb memantina es va mantenir amb aquest tractament fins la finalització de l'estudi. Aquests pacients són els que menys van canviar cap a un altre medicament.
4. El risc de canviar a memantina o addicionar-la a l'anticolinesteràsic inicial es va mostrar menor als pacients que havien iniciat rivastigmina front els altres anticolinesteràsics.
5. El risc d'institucionalització va ser superior si el tractament iniciat havia estat memantina sola o associada a un anticolinesteràsic front els altres medicaments per a la malaltia d'Alzheimer.
6. El risc de mort en funció del tractament iniciat es va mostrar superior si aquest havia estat memantina sola o associada a un anticolinesteràsic front els altres medicaments per a la malaltia d'Alzheimer.

7. Després de 6 mesos de tractament amb un medicament específic per a la malaltia d'Alzheimer no es van reduir els percentatges de pacients tractats amb neurolèptics, antidepressius ni ansiolítics-hipnòtics. Al contrari, es van objectivar augments d'utilització de tots aquests grups terapèutics. L'únic grup que va disminuir el percentatge de pacients que els utilitzava va ser el dels psicoestimulants.

8. En comparació amb les característiques dels pacients que van participar als assaigs clínics que mostraven l'eficàcia dels medicaments per a la malaltia d'Alzheimer els pacients que van iniciar aquests tractaments a Catalunya entre el segon semestre de 2006 i el segon semestre de 2009 eren més grans, el percentatge de dones era superior i també el valor promig de l'escala MMSE. En canvi, el percentatge de pacients institucionalitzats va ser tres vegades inferior.

Un dels aspectes per contrastar és la menor probabilitat d'evolució observada dels tractaments amb rivastigmina cap a la substitució per memantina o l'addició d'aquesta tenint en compte que memantina es pot considerar un marcador d'evolució de la malaltia (fet recolzat amb els resultats obtinguts a aquest estudi de major risc d'institucionalització i de mort si el tractament s'havia iniciat amb aquest principi actiu).

Com a resultat d'aquest treball es pot dir que els pacients tractats amb medicaments per a l'Alzheimer no tenen les característiques dels pacients que van participar en els assaigs que van aprovar les seves indicacions. Falta per constatar si els tractaments en condicions reals d'ús s'estableixen en estadis més lleus de la patologia, quins medicaments concrets a cada estadi evolutiu i si no es retiren fins la mort. Aquesta hipòtesi sembla plausible en vista dels resultats observats però necessita ser investigada amb més profunditat.

En base als resultats observats, el tractament amb els medicaments específics per a la malaltia d'Alzheimer no redueix la utilització d'altres fàrmacs psicotrops però caldria aclarir si això és conseqüència d'una manca d'eficàcia dels primers i/o dels segons sobre la simptomalogia que tracten.

El tractament per a la malaltia d'Alzheimer s'indica actualment a tots els pacients en el moment del diagnòstic d'aquesta tot i conèixer la seva eficàcia modesta, temporal i que no tots els pacients respondran al tractament. A més hi ha una manca de consens sobre el moment de retirada del tractament. El disseny descriptiu d'aquest estudi no permet establir relacions de causalitat i obliga a ser prudent amb les conclusions que poden ser generadores d'hipòtesis que caldria comprovar en un futur amb estudis dissenyats a tal efecte.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2004 Jul 1;351(1):56-67
2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2006 Jul 29;368(9533):387-403.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline 86. Management of patients with dementia. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/86/index.html> (accedit 27/11/2015).
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 217 (review of NICE technology appraisal guidance 111). April 2014. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217> (accedit 27/11/2015)
5. Samanta MK, Wilson B, Santhi K, Sampath Kumar KP, Suresh B. Alzheimer disease and its management: A review. *Am J Ther.* 2006 Nov-Dec;13(6):516-26.
6. Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. *Am Fam Physician.* 2011 Jun 15;83(12):1403-12. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2014;90(4):209.
7. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias [versión resumida]. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS N.º 2009/07.
8. Virués-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, Rodríguez-Laso A, Reñé R, de Las Heras SP, Mateos R, Martínez-Martín P, Mahillo-Fernández I, López-Pousa S, Lobo A, Reglà JL, Gascón J, García FJ, Fernández-Martínez M, Boix R, Bermejo-Pareja F, Bergareche A, Sánchez-Sánchez F, de Arce A, del Barrio JL; Spanish Epidemiological Studies on Ageing Group. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥75-year-old composite population in Spain. *Acta Neurol Scand.* 2011;123(5):316-24.
9. de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, Rodríguez-Laso A, Reñé R, de las Heras SP, Mateos R, Martínez-Martín P, Manubens JM, Mahillo-Fernandez I, López-Pousa S, Lobo A, Reglà JL, Gascón J, García FJ, Fernández-Martínez M, Boix R, Bermejo-Pareja F, Bergareche A, Benito-León J, de Arce A, del Barrio JL. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009;19:9:55.
10. de Hoyos-Alonso M, Tapias-Merino E, Meseguer C, Sánchez-Martínez M, Otero A. Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la comunidad autónoma de Madrid durante el periodo 2002-2012. *Neurologia.* 2015;30:416-24

11. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, Moxham T, Davis S, Thokala P, Wailoo A, Jeffreys M, Hyde C. The effectiveness and cost effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2012;16(21).
12. Mini Mental State Examination (MMSE). Disponible en: <http://www.neuropsicol.org/Protocol/mmse30.pdf> (accedit 21/07/15)
13. Carnero Pardo C, Cruz Orduña I, Espejo Martínez B, Cárdenas Viedma S, Torrero García P, Olazarán Rodríguez J. Efectividad del Mini-Mental en la detección del deterioro cognitivo en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2013;45(8):426-33.
14. Llop R. Tractament de la malaltia d'Alzheimer. *Butll Inf Ter.* 2010;22(3).
15. Kim DH. Treating vascular risk factors in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(1):185-6.
16. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, Edwards S, Hardyman W, Raftery J, Crome P, Lendon C, Shaw H, Bentham P; AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363:2105-15.
17. Singh D. Drug for Alzheimer's disease is of little benefit, study shows. *BMJ.* 2004;329:9.
18. Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ.* 2003;169(6):557-64.
19. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148(5):379-97.
20. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2008;3:211-25.
21. Comissió Farmacoterapèutica de l'ICS. TerapICS núm 4. Febrer de 2013. Seguiment i eventual retirada del tractament amb fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer. Disponible a http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=7 (consultat 22/11/2015)
22. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess.* 2006;10(1):1-160.

23. Rockwood K, Fay S, Gorman M, Carver D, Graham JE. The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BMC Neurol.* 2007;7:26.
24. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 3 . Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005593.html> (accedit 27/11/15).
25. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD009132.
26. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;289(2):210-6.
27. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, Shekelle P, Adelman A, Mehr D, Schellhase K, Campos-Outcalt D, Santaguida P, Owens DK; American College of Physicians/American Academy of Family Physicians Panel on Dementia. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008 Mar 4;148(5):370-8.
28. Rodda J, Carter J. Cholinesterase inhibitors and memantine for symptomatic treatment of dementia. *BMJ.* 2012 May 1;344:e2986.
29. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57(4):613-20.
30. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalen E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(12):1590-9.
31. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A; Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet.* 2006;367(9516):1057-65.
32. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, Sun Y, Perdomo CA, Richardson S. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology.* 2007;69(5):459-69.
33. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):893-903.

34. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, Raivio M, Triau E, Vandewoude M, Wimo A, Came E, Van Baelen B, Hammond GL, van Oene JC, Schwalen S. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2009;8(1):39-47.
35. UpToDate. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. Revisat 11/06/2015. Disponible a www.uptodate.com (accedit 27/11/15)
36. Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials [Technology report no 58]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005. Disponible a https://www.cadth.ca/media/pdf/217_cholinesterase_tr_e.pdf (accedit 27/11/15).
37. Hernandez RK, Farwell W, Cantor MD, Lawler EV. Cholinesterase inhibitors and incidence of bradycardia in patients with dementia in the veterans affairs new England healthcare system. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1997-2003.
38. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, Rochon PA. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):867-73.
39. Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1019-31.
40. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease--rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(5):456-67.
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Galantamina (Reminyl®): Incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos. 26 de gener de 2005. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-02_galantamina-reminyll.htm (accedit 20/10/2015).
42. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Núm. 2.
43. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011;68:991-8.
44. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2015.

45. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(3):317-24.
46. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5(1):83-9.
47. Muayqil T, Camicioli R. Systematic Review and Meta-Analysis of Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine in Alzheimer's Disease and Other Dementias. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2012;2:546–72.
48. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012;2(3). pii: e000917. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000917.
49. UpToDate. Treatment of dementia. Revisat 11/06/2015. Disponible a www.uptodate.com (accedit 9/10/2015).
50. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321-7.
51. Kmietowicz Z. NICE proposes to withdraw Alzheimer's drugs from NHS. *BMJ*. 2005;330(7490):495.
52. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimer's disease. *Am J Med*. 2007;120(5):388-97.
53. Prescrire 2012. Maladie d'Alzheimer: traitement médicamenteux. Disponible en: <http://www.prescrire.org/> (accedit 20/01/2104).
54. Selbaek G, Kirkevold Ø, Engedal K. The course of psychiatric and behavioral symptoms and the use of psychotropic medication in patients with dementia in Norwegian nursing homes--a 12-month follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(7):528-36.
55. Fitxa tècnica de risperidona. Gener 2015. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/> (consultada 22/11/2015)
56. Dybicz SB, Keohane DJ, Erwin WG, McRae T, Shah SN. Patterns of cholinesterase-inhibitor use in the nursing home setting: a retrospective analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:154–60.
57. Herrmann N, Lanctot KL. Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2007;52:630–46.

58. Mucha L, Shaohung S, Cuffel B, McRae T, Mark TL, Del Valle M. Comparison of cholinesterase inhibitor utilization patterns and associated health care costs in Alzheimer's disease. *J Manag Care Pharm*. 2008;14:451–61.
59. Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y. Longitudinal medication usage in Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24(4):354-9.
60. Zuckerman IH, Ryder PT, Simoni-Wastila L, Shaffer T, Sato M, Zhao L, Stuart B. Racial and ethnic disparities in the treatment of dementia among Medicare beneficiaries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2008;63(5):S328-33.
61. Villar Fernández I, Rabaneque Hernández MJ, Armesto Gómez J, García Arilla E, Izuel Rami M. Use of specific drugs for Alzheimer's disease. *Neurología*. 2007;22(5):275-84.
62. Criado-Álvarez J, Romo C. Variabilidad y tendencias en el uso de fármacos contra la demencia. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en Castilla-La Mancha. *Neurología*. 2010;25(4):234—8.
63. Portela Romero M, Pombo Romero J, Bugarín González R, Tasende Souto M, Represa Veiga S. Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública*. 2005;79:665—72.
64. Sicras-Mainar A, Vergara J, Leon-Colombo T, Febrer L, Rejas-Gutierrez J. Análisis comparativo de los patrones de persistencia de medicaciones antidemencia en una cohorte retrospectiva de pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina en España. *Rev Neurol*. 2006;43(8):449-53.
65. Fort I, Formiga F, Robles MJ, Regalado P, Rodríguez D, Barranco E. Alta prevalencia de consumo de neurolépticos en las personas ancianas con demencia. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(3):101–6.
66. Seitz D, Gruneir A, Conn D, Rochon P. Cholinesterase Inhibitor Use in U.S. Nursing Homes: Results from the National Nursing Home Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:2269–74.
67. Massoud F, Dorais M, Charbonneau C, Lescauwat B, Boucher JM, LeLorier J. Drug utilization review of cholinesterase inhibitors in Quebec. *Can J Neurol Sci*. 2008;35(4):508-9.
68. Sun Y, Lai MS, Lu CJ, Chen RC. How long can patients with mild or moderate Alzheimer's dementia maintain both the cognition and the therapy of cholinesterase inhibitors: a national population-based study. *Eur J Neurol*. 2008;15(3):278-83.

69. Nijk RM, Zuidema SU, Koopmans RT. Prevalence and correlates of psychotropic drug use in Dutch nursing-home patients with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(3):485-93.
70. Gil-Néciga E, Gobartt AL; grupo de investigadores del estudio TRAIN. [Treatment pattern of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors (TRAIN study)]. *Rev Neurol*. 2008;46(8):461-4.
71. Ashford JM, Adamson M, Beale T, La D, Hernandez B, Noda A, Rosen R, O'Hara JK, Fairchild JK, Spielman D, Yesavage JA. MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. *J Alzheimer Dis*. 2011; 26:331-336.
72. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimer Dis*. 2007; 13:97-107.
73. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Eversatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005;330:874.
74. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:120-32.
75. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller H.J, Rogers S-L, Friedhoff L.T and International Donepezil Study Grup. The effect of donepezil in Alzheimer disease- results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disor*. 1999; 10:237-44.
76. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA-713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*. 1998;1:55-65.
77. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Zachariah S, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Segal Y, Peduzzi PN, Guarino PD.. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. *JAMA*. 2014;311(1):33-44.
78. Forette F, Anand R, Garabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated doses of rivastigmine (Exelon). *Eur J Neurol*. 1999;6:423-9.
79. Fox C, Crugel M, Maidment I, Auestad BH, Coulton S, Treloar , Ballard C, Boustani M, Katona C, Livingston G. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. *PLoS ONE*. 2012;7(5): e35185.

80. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del Ser T, Inzitari D, Orgogozo JM, Sauer H, Scheltens P, Scarpini E, Herrmann N, Farlow M, Potkin S, Charles HC, Fox NC, Lane R. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study. *Lancet Neurol.* 2007;6:501-12.
81. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, Craft S, Landreth G, Linnamägi U, Sawchak S. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30:131-146.
82. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, Gutiérrez-Robledo LM, Gloger S, Xie L, Jia XD, Pejović V, Miller ML, Perhach JL, Graham SM. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantina (28 mg): amultinational, randomized, double-Blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs.* 2013;27:469-78.
83. Hager K, Baseman AS, Nye JS, Han J, Sano M, Davis B, Richards HM. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:391-401.
84. Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with patients moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.*2013;25(6):919-27.
85. Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11:299-313.
86. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns AS, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindesay J, O'Brien JT, Wilcock G, Katona C, Jones RW, DeCesare J, Rodger M; CALM-AD Trial Group. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1382-92.
87. Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:399-407.
88. Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C, Ieni JR, Rogers S. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2003;160:2003-11.
89. Karaman Y, Erdoğan F, Köseoğlu E, Turan T, Ersoy AO. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19:51-6.

90. Kadir A, Darreh-Shori T, Almkvist O, Wall A, Grut M, Strandberg B, Ringheim A, B Eriksson, Blomquist G, Långström B, Nordberg A. PET imaging of the in vivo brain acetylcholinesterase activity and nicotine binding in galantamine-treated patients with AD. *Neurobiol Aging*. 2008;29:1204-17.
91. Likitjaroen Y, Meindl T, Friese U, Wagner M, Buerger K, Hampel H, Teipel SJ. Longitudinal changes of fractional anisotropy in Alzheimer's disease patients treated with galantamine: a 12-month randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262:341-50.
92. Lorenzi M, Beltramello A, Mercuri NB, Canu E, Zoccatelli G, Pizzini FB, Alessandrini F, Cotelli M, Rosini S, Costardi D, Caltagirone C, Frisoni GB. Effect of memantine on resting state default mode network activity in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2011;28(3):205-17.
93. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD; "312" Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
94. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006;13:981-5.
95. Moraes Wdos S, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PH, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep*. 2006;29:199-205.
96. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*. 2008;133:677-83.
97. Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A. A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the rivastigmine patch in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;1:163-79.
98. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, McDonald S. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: A 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(8):704-15.
99. A study to test the performance of the CogState computerized neuropsychological battery in patients with Alzheimer's disease. Disponible a <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777608?term=NCT00777608&rank=1> (accedit 29/11/15).
100. An efficacy and safety study of galantamine for the treatment of patients with Alzheimer's disease. Disponible a <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00814801?term=NCT00814801&rank=1> (accedit 29/11/15).

101. Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D, Messina J, Wu JC, Hartman R, Fallon JH. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4:223-30.
102. Prasher VP, Huxley A, Haque MS; Down syndrome Ageing Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease--pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:270-8.
103. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology*. 2000; 54:2261-8.
104. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1333-41.
105. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med*. 1998;158:1021-31.
106. Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:589-95.
107. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24 week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50:136-45.
108. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. *BMJ*. 1999;318:633-8.
109. Saxton J, Hofbauer RK, Woodward M, Gilchrist NL, Potocnik F, Hsu HA. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: results of a 12-week, International, randomized clinical trial. *J Alzheimer Dis*. 2012;28:109-18.
110. Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S; Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2004; 61:1852-56.
111. Scarpini E, Bruno G, Zappalà G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, Jacobs A, Schäuble B. Cessation versus continuation of galantamine treatment after 12 months of therapy in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double blind, placebo controlled withdrawal trial. *J Alzheimer Dis*. 2011;26:211-20.
112. Schmidt R, Ropele S, Pendl B, Ofner P, Enzinger C, Schmidt H, Berghold A, Windisch M, Kolassa H, Fazekas F. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantina. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:1312-17.

113. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000; 54: 2269–76.
114. Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, Jewart RD, Hoffman JM. Donepezil HCl (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease: results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:169-77.
115. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Resnick EM. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):136-43.
116. Wang T, Huang Q, Reiman EM, Chen K, Li X, Li G. Effects of memantina on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurement, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(5):636-42.
117. Wilcock GK, Lilienfeld S. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter randomized controlled trial. *BMJ*. 2000; 321:1445–9.
118. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:852-7.
119. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P; Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001;57:489–95.
120. Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F, Phul R, Lemming O, Scheltens P. Memantine and brain atrophy in Alzheimer's disease: A 1-year randomized controlled trial. *J Alzheimer Dis*. 2012; 29:459-69.
121. Winblad B, Grossberg G, Frölich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, Lane R. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69:14-22.
122. Langballe EM, Engdahl B, Selbaek G, Nordeng H. Concomitant use of anti-dementia drugs with psychotropic drugs in Norway: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(12):1319-26.
123. Bonis J, de Hoyos MC, Llorente A, Gil M, Montero D, de Abajo FJ. Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP. *Alzheimer. Real Invest Demenc* 2013;54:20-7.

124. Brewer L, Bennett K, McGreevy C, Williams D. A population-based study of dosing and persistence with anti-dementia medications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(7):1467-75.
125. Lachaine J, Beauchemin C, Crochard A, Bineau S. The impact of memantine and cholinesterase inhibitor initiation for Alzheimer disease on the use of antipsychotic agents: analysis using the Régie de l'Assurance Maladie du Québec database. *Can J Psychiatry.* 2013;58(4):195-200.
126. Bohlken J, Weber S, Rapp MA, Kostev K. Continuous treatment with antedementia drugs in Germany 2003-2013: a retrospective database analysis. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(8):1335-42.
127. Villanueva G, López de Argumedo M. Diagnóstico y consumo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en el País Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco, 2012. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: No E KU12-03.
129. Parsons C, Briesacher BA, Givens JL, Chen Y, Tjia J. Cholinesterase inhibitor and memantine use in newly admitted nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(7):1253-9.
130. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2011;23(8):1249-59.
131. Calvó-Perxas L, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turró-Garriga O, Blankenburg M, Febrer L, Flaqué M, Vallmajó N, Aguirregomozcorta M, Genís D, Casas I, Perkal H, Coromina J, Garre-Olmo J. Registry of Dementias of Girona Study Group. Central nervous system drug consumption depending on the time between symptom onset and the diagnosis of Alzheimer's disease: an analysis by the Registry of Dementias of Girona. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(2-3):104-10.
132. Mielke MM, Leoutsakos J-M, Corcoran C, Green R, Norton M, Welsh-Bohmer K, Tschanz J, Lyketsos C. Effects of FDA approved medications for Alzheimer's disease on clinical progression. *Alzheimers Dement* 2012; 8(3):180-7.
133. Avila-Castells P, Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Alsina E, Carmona O, Perkal H, Roig AM, Cuy JM, Lozano M, Molins A, Vallmajó N, López-Pousa S. Registry Dementia of Girona Study Group. Drug use in patients with dementia: a register-based study in the health region of Girona (Catalonia/Spain). *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(5):1047-56.
134. Gustafsson M, Karlsson S, Gustafson Y, Lövheim H. Psychotropic drug use among people with dementia--a six-month follow-up study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:56.
135. Olazarán J, Navarro E, Rojo JM. Persistence of Cholinesterase Inhibitor Treatment in Dementia: Insights from a Naturalistic Study. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2013;3:48-59.

136. Sonde L, Johnell K. Is drug treatment for dementia followed up in primary care? A Swedish study of dementia clinics and referring primary care centres. *PLoS One*. 2013;8(2):e57161.
137. Toscani F, Di Giulio P, Villani D, Giunco F, Brunelli C, Gentile S, Finetti S, Charrier L, Monti M, van der Steen JT. End of Life Observatory-Pro prospective Study on Dementia Patients Care Research Group. Treatments and prescriptions in advanced dementia patients residing in long-term care institutions and at home. *J Palliat Med*. 2013;16(1):31-7.
138. Fereshtehnejad SM, Johnell K, Eriksson M. Anti-dementia drugs and co-medication among patients with Alzheimer's disease: investigating real-world drug use in clinical practice using the Swedish Dementia Quality Registry (SveDem). *Drugs Aging*. 2014;31(3):215-24.
139. Taipale H, Tanskanen A, Koponen M, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S. Antidementia drug use among community-dwelling individuals with Alzheimer's disease in Finland: a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(4):216-23.
140. Turró-Garriga O, Calvó-Perxas L, Albaladejo R, Alsina E, Cuy JM, Llinàs-Reglà J, Roig AM, Serena J, Vallmajó N, Viñas M, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J. Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Pharmaceutical consumption and cost in patients with dementia: A longitudinal study by the Registry of Dementias of Girona (ReDeGi) in Catalonia (Spain). *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;60(3):448-52.
141. García Gil MM; Ramon Blanes R; Ponjoan Thäns A; Fina Avilés F; Capellà Hereu D; Morros Pedrós R; Castells Cervelló X; Bolívar Ribas B "La enfermedad de Alzheimer y otras demencias en el Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP)." *Alzheimer Real Invest Demen*. 2013;55:12-20.
142. Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Siddiqui S, Doody RS. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. 2009;1(2):7.
143. Andersen F, Viitanen M, Halvorsen DS, Straume B, Engstad TA. Co-morbidity and drug treatment in Alzheimer's disease. A cross sectional study of participants in the dementia study in northern Norway. *BMC Geriatr*. 2011 Oct 4;11:58.
144. Ballard CG, Margallo-Lana M, Fossey J, Reichelt K, Myint P, Potkins D, O'Brien J. A 1-year follow-up study of behavioral and psychological symptoms in dementia among people in care environments. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):631-6.
145. Hoyos-Alonso M, Bonis J, Bryant V, Castell M, Otero A. Calidad del registro del diagnóstico de demencia en atención primaria. La situación en España en el periodo 2002-2011. *Aten Prim*. 2015; 1167 disponible a http://www.researchgate.net/publication/277339084_Calidad_del_registro_del_diagnostico_de_demencia_en_atencion_primaria._La_situacion_en_Espana_en_el_periodo_2002-2011 (article en premsa consultat el 29/11/2015).