

Beneficios clínicos de la memantina en las alteraciones de la capacidad para realizar actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática de la bibliografía médica

Jesús María López Arrieta

Unidad de Deterioro Cognoscitivo y Demencia. Servicio de Geriatría. Hospital de Cantoblanco. Madrid. España.

RESUMEN

Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados con memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) en fase moderada y avanzada, en la que se analiza la efectividad de este fármaco en el área funcional. De siete ensayos clínicos, cuatro de ellos incluían a pacientes con demencia vascular y EA y el resto sólo esta última patología. La revisión incluye 1.439 pacientes de edad media 72 años. La dosis de memantina habitual fue 20 mg/día. La duración de los ensayos varió entre 6 y 28 semanas. Al usar la escala ADCS-ADL se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de memantina (diferencia de medias, 1,70; intervalo de confianza del 95%, 0,63-2,76; $p = 0,002$) y de 3,4 puntos a favor de memantina ($p = 0,003$) con la versión ADCS-ADLsev. El tratamiento con memantina parece mejorar las actividades de la vida diaria en la EA, precisa un tiempo menor de cuidado y utilización de recursos asistenciales y retrasa la institucionalización.

Palabras clave

Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Actividades de la vida diaria. Memantina. Metaanálisis. Revisión sistemática.

Efficacy of memantine in improving activities of daily living in patients with Alzheimer's disease

ABSTRACT

We performed a systematic review of randomized, controlled clinical trials of memantine in the treatment of moderate and advanced Alzheimer's disease to analyze the effectiveness of this drug in pro-

El autor recibe en la actualidad becas para la investigación en la enfermedad de Alzheimer y ayudas para el funcionamiento de la Unidad de Deterioro Cognoscitivo y Demencia.

Correspondencia: Dr. J.M. López Arrieta.
Unidad de Deterioro Cognoscitivo y Demencia.
Servicio de Geriatría. Hospital de Cantoblanco.
Carretera de Colmenar, Km 14.500. 28049 Madrid. España.
Correo electrónico: jlopezar.hgugm@salud.madrid.org

Recibido el 20-05-05; aceptado el 23-11-05.

ducing functional improvement. Of seven clinical trials, four included patients with vascular dementia and Alzheimer's disease and the remainder included patients with Alzheimer's disease only. The review included 1439 patients with a mean age of 72 years. The usual dose of memantine was 20 mg/day. The clinical trials lasted between 6 and 28 weeks. Statistically significant differences were found in favor of memantine when the ADCS-ADL scale was used (mean difference 1.70, 95% confidence interval 0.63 to 2.76, $p = 0.002$) and a difference of 3.4 points in favor of memantine ($p = 0.003$) was found when the ADCS-ADLsev was used. Memantine therapy seems to improve activities of daily living in Alzheimer's disease, reducing the amount of time that these patients required care and resource utilization and delaying institutionalization.

Key words

Dementia. Alzheimer's disease. Activities of daily living. Memantine. Meta-analysis. Systematic review.

INTRODUCCIÓN

La demencia se define como una enfermedad caracterizada por cambios cognoscitivos y conductuales progresivos que provoca una incapacidad para vivir de forma independiente, lo que lleva a la necesidad continua de cuidados por parte de los familiares no profesionales¹, generalmente mediante una serie de estadios evolutivos, como se refleja en la figura 1.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia², cuyo diagnóstico se basa no sólo en el deterioro de la función cognoscitiva o en la presencia de síntomas psicológicos y conductuales, sino también en la capacidad del individuo de mantener su autonomía en las actividades cotidianas. Esta información se obtiene con escalas apropiadas y se complementa con la exploración física y los resultados de las pruebas complementarias³.

El tratamiento de la EA se dirige a retrasar la presencia de los síntomas de la enfermedad, reducir el deterioro funcional, mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar la carga que soportan los familiares y los cuidadores. La memantina, antagonista del receptor N-metil-D-aspartato, ha mostrado un beneficio clínico en todos los sínto-

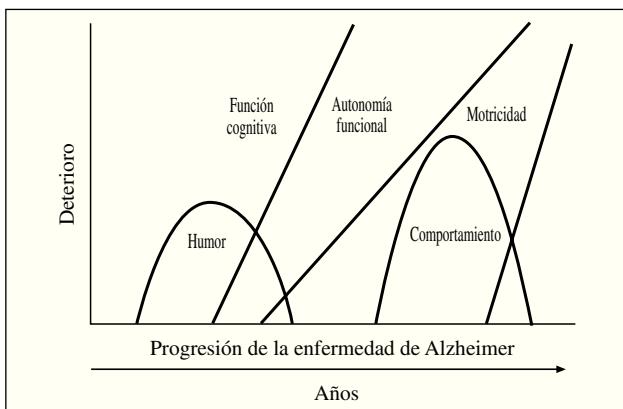


Figura 1. A medida que la enfermedad de Alzheimer progresaba, la memoria y otras deficiencias cognoscitivas se hacen cada vez más notorias hasta tal punto que interfieren en las actividades funcionales básicas (fuente propia).

mas de la EA, incluida la impresión general por parte de los cuidadores y del clínico⁴. El objetivo de esta revisión es conocer más en detalle todos los ensayos clínicos de memantina para el tratamiento de la EA, en los que se haya investigado su beneficio en la autonomía y actividades cotidianas de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión sistemática de las citas bibliográficas sobre ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) de memantina en el tratamiento de la EA en los que se incluya, como variables de eficacia, determinadas medidas de funcionalidad, especialmente escalas de actividades cotidianas básicas e instrumentales.

Se realizó una búsqueda electrónica en Medline (PubMed), bases de la Biblioteca Cochrane (Cochrane Database of Systematic Review y CENTRAL), con las palabras clave (Mesh): *Alzheimer, dementia y memantine*, y se contactó con la compañía farmacéutica que manufactura memantina para solicitar datos no publicados sobre ensayos clínicos o de difícil localización en la búsqueda electrónica habitual de tratamiento de EA con memantina.

Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta ECA de memantina que cumplieran los criterios de calidad de Jadad⁵ y que incluyeran variables resultado de función. Se excluyó los estudios observacionales y ensayos clínicos abiertos, así como los ECA de memantina en una patología diferente a la EA.

Para determinar la funcionalidad en los diversos ensayos clínicos se emplearon las siguientes escalas de evaluación:

– Escala de Actividades de la Vida Diaria del Estudio Cooperativo de la EA modificada para demencia grave (Alzheimer Disease Cooperative Study–Activities Daily Li-

TABLA 1. Escala ADCS-ADL¹⁹⁶

Alimentación	Encontrar pertenencias
Marcha	Prepararse una bebida
Uso del WC	Echar la basura
Baño	Salir fuera del domicilio
Asearse	Permanecer solo
Vestido	Abrir un grifo
Telefonear	Cerrar un grifo
Ver la televisión	Encender la luz
Conversación	Apagar la luz
Recoger la mesa	

ving severe [ADCS-ADLsey]), que incluye preguntas sobre 42 aspectos de actividades cotidianas⁶. Esta medida se diseñó para valorar a pacientes en todos los estadios de la EA y cada apartado incluye una valoración del rendimiento que varía desde el nivel más alto hasta la completa pérdida de función. Se realiza entrevistando a los cuidadores o allegados y se centra en el rendimiento de las principales actividades de la vida diaria en las últimas 4 semanas. En uno de los ECA de memantina⁷ se seleccionó un grupo de 19 apartados, con una puntuación máxima de 54, que corresponden con la capacidad de la población de estudio y muestran una alta fiabilidad test-retest y se correlacionan bien con las puntuaciones del Minimental State Examination (tabla 1).

– El test de las actividades cotidianas (Activities Daily Living Test [ADL test]), instrumento no validado, evalúa la capacidad de los pacientes para hacer frente a cinco tareas instrumentales con la supervisión de un psicólogo⁸.

– La escala conductual de pacientes geriátricos (Behaviour Geriatric Patients [BGP]) consta de 45 apartados enjuiciados por personal de enfermería y creada para la evaluación de trastornos funcionales y de comportamiento de individuos mayores. Es una medida que contiene diversas escalas: cuidado, dependencia, agresividad, incapacidad física y mental, tendencia a la depresión e inactividad⁹. En un ECA, la función se evaluó mediante la subescala de dependencia de cuidado BGP que es la mayor de las cuatro subescalas de la BGP e incluye 23 apartados, y es la que mayor fiabilidad y validez tiene de toda la medida BGP. Cada uno de estos apartados puntuá entre 0 y 2, siendo 26 la peor puntuación total¹⁰.

– El D-test modificado (Dementia Scale)¹¹, que se utilizó en un ECA para medir el estado funcional y el comportamiento, evalúa 16 aspectos funcionales, considerados los más importantes para el mantenimiento de cierto grado de independencia. La escala la pasaron las enfermeras que evaluaban a los pacientes mediante una escala de 6 puntos que va desde el funcionamiento normal hasta la completa dependencia en el cuidado¹².

– La escala Gottfries-Bräne-Steene (GBS) tiene 26 apartados con tres subescalas: rendimiento motor, capa-

TABLA 2. Ensayos clínicos de memantina y EA en los que se incluyen variables resultados sobre autonomía funcional

Estudio	<i>Ditzler¹⁶, 1991</i>
Método	Ensayo aleatorizado, doble enmascaramiento, paralelo con grupo control
Participantes	Duración: 6 semanas País: Alemania Diagnóstico: demencia como síndrome sin especificar criterios diagnósticos leve a moderada Número total de pacientes: 66 Edad: 72,2 (60-84) años
Intervenciones	Memantina oral: 30 mg; se comienza con 10 mg/día y se incrementa a 30 mg en 2 semanas
Variables resultado	Impresión general del médico, SCAG, Kurtztest, ADL test
Estudio	<i>Gortelmeyer y Erbler¹⁷, 1992</i>
Método	Ensayo aleatorizado, doble enmascaramiento, paralelo con grupo control
Participantes	Duración: 6 semanas No se incluyeron en los análisis: 83 País: Alemania Diagnóstico: demencia según DSM-III Número total: 88 Edad: 71,5 (59-96) años
Intervenciones	Memantina oral: 20 mg; se comienza con 10 mg/día y se incrementa a los 3 días a 20 mg/día en 2 semanas
Variables resultado	SCAG, CGI, GBS, ADL test, Tapping test, test del trazo
Estudio	<i>Pantev et al¹⁸, 1993</i>
Método	Ensayo aleatorizado, doble enmascaramiento, paralelo con grupo control
Participantes	Duración: 6 semanas No se incluyeron en los análisis: 59 País: Alemania Diagnóstico: demencia según DSM-III-R. Número total: 60 Edad: 72,4 años
Intervenciones	Memantina oral: 30 mg; se comienza con 10 mg/día y se incrementa a 10 mg en el 2. ^o y 7. ^o días
Variables resultado	Valoración clínica global, SCAG, BGP, NOSIE-Index, tolerabilidad
Estudio	<i>Winblad y Poritis¹⁹, 1999</i>
Método	Ensayo controlado y aleatorizado, paralelo y con doble enmascaramiento
Participantes	Duración: 12 semanas País: Letonia Diagnóstico: demencia según el DSM-III-R y la escala de Hachinski modificada por Rosen para distinguir la EA de la demencia vascular Número total: 166 Edad: mujeres: 73,9 (5,6) años; varones: 68,4 (5,6) años
Intervenciones	Memantina oral: 10 mg diarios; se comienza con 5 mg/día y se incrementa a 10 mg a la semana
Variables resultado	Primarias: CGI-C, BGP Secundarias: D-scale, efectos adversos
Estudio	<i>Reisberg et al⁴, 2003</i>
Método	Ensayo controlado y aleatorizado, paralelo y con doble enmascaramiento
Participantes	Duración: 28 semanas País: Estados Unidos Diagnóstico: EA según DSM-IV y NINCDS-ADRDA Inclusión: MMSE: 3-14; GDS: 6; FAST: 6 Número total: 252 Edad: 76,1 (8,1) años
Intervenciones	Memantina oral: 20 mg diarios
Variables resultado	Primarias: NYU CIBIC-plus; ADCS-ADL modificado Secundarias: SIB; FAST, NPI

ADCS-ADL: Alzheimer Disease Cooperative Study – Activities Daily Living; GDS: Global Deterioration Scale; FAST: Fast Assessment Community Elderly; NYU: New York University; CIBIC-plus: Clinical Interview-Based Impresión of Change; SIB: Severe Impairment Battery; NPI: Neuropsychiatric Inventory.

TABLA 2. Ensayos clínicos de memantina y EA en los que se incluyen variables resultados sobre autonomía funcional (*continuación*)

Estudio	<i>Peskind et al</i> ²⁰ , 2004
Método	Ensayo controlado y aleatorizado, paralelo y con doble enmascaramiento
Participantes	Duración: 24 semanas País: Estados Unidos Diagnóstico: EA (NINCDS-ADRDA) Inclusión: MMSE: 10-22 Número total: 403 Edad: 78 años
Intervenciones	Memantina oral: 20 mg/día; se comienza con 10 mg/día y se incrementa a 20 mg en 4 semanas
Variables resultado	Primarias: ADAS-Cog, CIBIC-plus Secundarias: ADCS-ADL, NPI, seguridad
Estudio	<i>Tariot et al</i> ⁷ , 2004
Método	Ensayo controlado y aleatorizado, paralelo y con doble enmascaramiento
Participantes	Duración: 24 semanas País: Estados Unidos Diagnóstico: EA según NINCDS-ADRDA Inclusión: MMSE: 5-14 Número total: 404
Intervenciones	Memantina oral 20 mg y donepecilo 5 o 10 mg/día Control: placebo y donepecilo 5 o 10 mg/día
Variables resultado	Primarias: SIB, ADCS-ADL19 Secundarias: CIBIC-Plus, NPI, BGP

SCAG: Sandoz Clinical Assessment Geriatric; DSM-III: Diagnostic Manual and Statistic, 3rd ed; CGI-C: Clinical Global Impression of Change; GBS: Gottfries-Bräne-Stene; ADL-test: Activities Daily Living Test; BGP: Behavioural Geriatric Patients Rating Scale; EA: enfermedad de Alzheimer; NINCDS-ADRDA; MMSE: Minimental State Examination.

ciudad intelectual y estado emocional junto con la detección de seis síntomas habituales de la demencia. La reparte un médico cuando entrevista al paciente y recoge la información de un cuidador¹³.

RESULTADOS

Se localizaron nueve ECA de memantina en demencia, de los cuales dos no se incluyen en esta revisión por tratarse exclusivamente de pacientes con demencia vascular^{14,15}. De los siete restantes, cuatro son ECA sobre el tratamiento en demencia con memantina¹⁶⁻¹⁹, en el que se incluye tanto demencia degenerativa como vascular, y tres ECA sobre el tratamiento de EA con memantina sola^{4,20} y combinada con donepecilo⁷. También se incluye un metaanálisis sobre memantina en demencia⁸ que ha localizado dos ECA completos pero sin publicar^{21,22} y un estudio que agrupa los resultados de la puntuación de una escala funcional en dos ECA en el que se analiza el beneficio del tratamiento de memantina y EA en la autonomía en las actividades cotidianas²³.

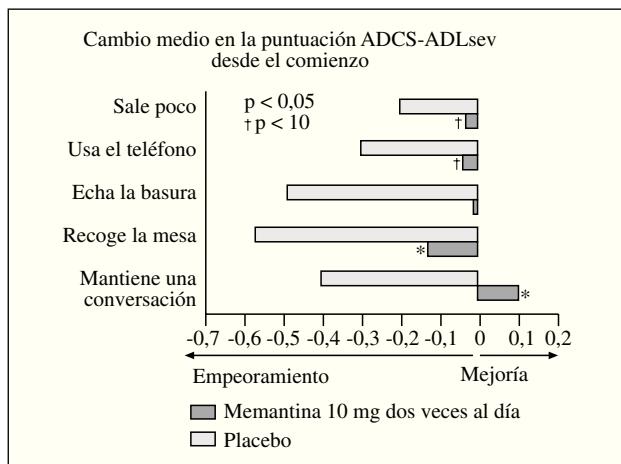
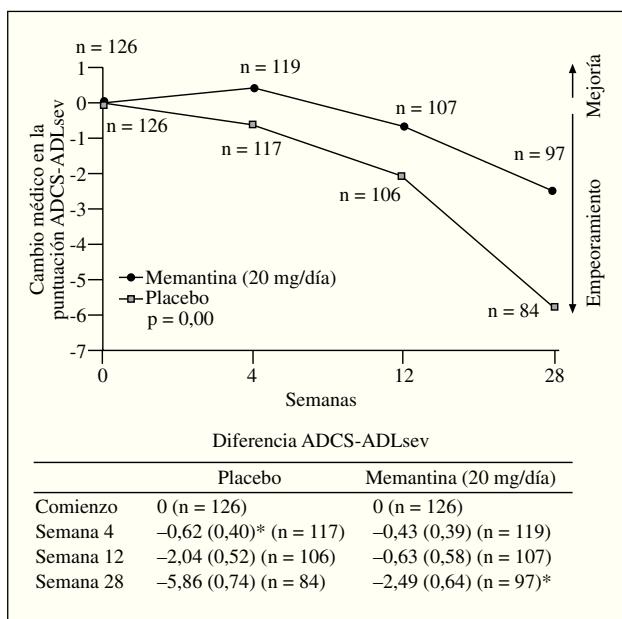
Las características de los siete ECA se resumen en la tabla 2. En total se incluye a 1.439 pacientes, con una mediana de edad de 72 años y edades extremas de 59 y 96 años. La dosis de memantina oral varió entre 10 y 30 mg, repartida en dos tomas al día. La dosis más habitual

fue 20 mg/día. La duración de los ECA fue de 6 semanas en tres ECA, 12 semanas en un ECA, 24 semanas en dos ECA y 28 semanas en un ECA. Las variables resultado utilizadas para evaluar el beneficio en la autonomía funcional fueron: ADL test⁸ en dos ECA, GBS¹³ en dos ECA, BGP⁹ en un ECA, D-scale¹¹ en un ECA y la ADCS-ADL⁶ en tres ECA, en versiones modificadas y abreviadas del original.

A continuación se muestra de modo esquemático un resumen de los principales resultados obtenidos en los diversos estudios, y se revisa su eficacia en función de las distintas pautas posológicas de memantina utilizadas:

– *Eficacia de 20 mg diarios de memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y grave durante 24-28 semanas:* se localizaron dos ECA, uno que comparaba memantina y placebo durante 28 semanas⁴ y otro, memantina y placebo en pacientes tratados con donepecilo durante 24 semanas⁷. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de memantina a las 28 semanas con la escala ADCS-ADL (diferencia ponderada de medias, 1,70; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,63-2,76; *p* = 0,002).

– *Eficacia de 20 mg diarios de memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y grave durante 28 semanas:* el tratamiento con memantina redujo signifi-



cativamente el deterioro funcional; en la semana 28 la diferencia de la media de la puntuación ADCS-ADLsev entre los grupos fue de 3,4 puntos a favor de memantina ($p = 0,003$)⁴. Los pacientes tratados con memantina mostraron de forma significativa menor deterioro en su autonomía funcional comparados con los pacientes del grupo placebo. El cambio medio desde el comienzo de memantina en la ADCS-ADLsev fue de 2,5 puntos en el grupo de memantina comparado con 5,9 puntos en el grupo placebo⁴, lo que da una diferencia media estadísticamente significativa de 3,4 puntos a favor de la memantina ($p = 0,003$) (fig. 2).

– *Eficacia de 20 o 30 mg diarios de memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y grave durante 24 semanas:* se encontró un ECA¹⁷, aunque hay al menos otros dos finalizados pero sin publicar. No se encontró diferencia significativa en el ADCL-ADLsev (diferencia ponderada de medias, 0,10; IC del 95%, -0,01-0,25; $p = 0,2$).

– *Eficacia de 10 mg diarios de memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta a las 12 semanas:* se localizó un ECA¹⁶ que estudió la eficacia de memantina a esa dosis y duración, en residentes de unidades de larga estancia con EA, demencia vascular y demencia mixta. Usando el test de Wilcoxon, los autores encontraron diferencia significativa en la subescala de dependencia de cuidados de la BGP a favor de memantina. No se obtuvieron los mismos resultados al utilizar *odds ratio*.

– *Eficacia de 20 o 30 mg diarios de memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular o demencia mixta a las 4-6 semanas:* un ECA ofreció datos de una escala no validada que mide 5 tareas instrumentales simples realizadas con la supervisión de un investigador (ADL test)¹⁶. Cuando se analizaron junto con los resultados de otro ECA¹⁵ que utilizaba la subescala del BGP, los análisis sobre los que completaron el ECA mostraron resultados estadísticamente significativos a favor de memantina a dosis de 30 mg diarios durante 6 semanas (diferencia estándar de medias, -1,34; IC del 95%, -1,73 a -0,94; $p < 0,00001$). Los apartados que más contribuyeron a la mejoría funcional en el grupo memantina fueron: la capacidad de los pacientes para mantener una conversación, recoger la mesa y preparar la basura, todos significativamente mejor que el placebo (fig. 3). Hubo tendencia a favor de memantina en la capacidad para usar el teléfono y en salir fuera de casa.

DISCUSIÓN

Esta revisión no ha podido incluir los datos de dos ECA finalizados y no publicados^{19,20}. Este hecho conocido como sesgo de publicación añade un grado de incertidumbre en las conclusiones de esta revisión sistemática. Los ECA de pequeño tamaño mostraban cierto grado de heterogeneidad, en cuanto a los individuos incluidos con diferentes tipos y grados de demencia, pero este inconveniente se ha tendido a compensar con los ECA homogéneos de mayor tamaño^{4,7,17}.

Los resultados de los análisis agrupados muestran que la memantina tiene efectos positivos en las actividades de la vida diaria de los pacientes con EA moderada y grave. Estos resultados están apoyados por el efecto positivo de

memantina en la impresión clínica general, lo que indica que este efecto es clínicamente significativo. La falta de heterogeneidad en los resultados de los tres ECA principales demuestra que el tratamiento con donepecilo no está influido por la memantina.

En comparación con placebo, los pacientes que fueron tratados con memantina mostraron una declinación menor en las funciones básicas, como por ejemplo mantenerse de pie, moverse, vestirse, comer o ir al cuarto de baño. En el tratamiento de la EA, la mejoría funcional instrumental en el grupo memantina se observó en los principales ECA de memantina^{4,7,17}, que muestran no sólo mejoría en la puntuación total de la escala ADCS-ADL, sino también mejoría en cada uno de los apartados de la escala (fig. 3), lo que traducido en términos prácticos indica beneficio en la preservación de tareas como: mantener una conversación, recoger la mesa después de comer o echar la basura, todas significativamente mejor que el placebo. Además hubo una tendencia a favor de memantina en la capacidad para usar el teléfono y en salir fuera de casa⁸. Esta mejoría también se ha demostrado en individuos con EA institucionalizados en residencias¹².

Los resultados de estos dos ECA muestran que la mejoría esperada de memantina se observa tanto en dementes institucionalizados como en los que viven en su domicilio. En este caso el efecto lo perciben directamente los familiares cuidadores, como se ha demostrado midiendo el tiempo dedicado al cuidado de los pacientes de EA.

La mejoría funcional del paciente debe tener efectos directos en los costes de la enfermedad y en el cuidador. Con el fin de cuantificar los recursos y la carga en el cuidador en la EA moderada-grave a grave, en un ensayo clínico se utilizó el instrumento Utilización de Recursos en la Demencia (URD)⁴. El URD se basa en una entrevista estructurada con los cuidadores en la que se les pregunta por el tiempo que utilizan para cuidar al paciente, sobre su salud, su situación laboral, disposición de residencia y sobre la utilización de recursos asistenciales para ellos y para los pacientes a quienes cuidan²⁴.

En términos generales, los análisis sobre la URD muestran que los cuidadores de los pacientes del grupo memantina ocupan 52 h menos al mes en las tareas de cuidado que los cuidadores de los pacientes del grupo placebo ($p = 0,02$)²⁵. Estas tareas incluyen ir al cuarto de baño, comer, vestirse, asearse, deambular, ir de compras, cocinar, hacer la colada, labores domésticas en general, responsabilidad sobre la medicación, salir fuera del domicilio, manejo de las finanzas y supervisión general. Más aún, hubo diferencia en el número de pacientes que permanecieron en su domicilio en vez de institucionalizarse, a favor de la memantina. Sólo se ingresó a un paciente del grupo memantina en residencia frente a 5 del grupo placebo ($p = 0,052$). Esta mejoría con memantina se encontró tanto en pacientes institucionalizados como en los que vivían en su domicilio.

El tratamiento de los casos de demencia grave conlleva implicaciones éticas y puede ser controvertido²⁶. No disponemos todavía de datos que apunten a que los fármacos influyan en la esperanza de vida, aunque es posible que una pequeña mejoría en los estadios avanzados tenga mayor repercusión en la calidad de vida que en fases más tempranas de la demencia. Por eso es importante incluir en los ECA también medidas de calidad de vida del paciente, sobrecarga del cuidador y costes de la enfermedad, todas directamente relacionadas con el grado de autonomía del paciente o, lo que es lo mismo, por el grado de dependencia funcional.

En conclusión, el tratamiento con memantina a los pacientes con EA moderada y grave ofrece un claro beneficio clínico en las diferentes actividades básicas de la vida diaria. Estos beneficios se observan tanto en pacientes con EA ingresados en residencias como en los pacientes que viven en su domicilio. Esta mejoría puede tener repercusiones positivas en cuanto a la reducción del tiempo de cuidado, utilización de recursos asistenciales y retraso en la institucionalización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Winblad B, Wimo A, Möbius HJ, Fox JM, Fratiglioni L. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:911-4.
2. Ritchie K. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. En: Qizilbash N, Schneider L, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, editors. *Evidence-based Dementia Practice*. Eds: Blackwell Publishing; 2003.
3. Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *J Am Med Assoc*. 1997;278:1363-71.
4. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, for the Memantine Study group. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1333-41.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C. Assessing the quality of reports of randomized controlled trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
6. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzh Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 2:S33-9.
7. Tariot P, Farlow M, Grossberg T, Graham S, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2004;291:317-24.
8. Areosa Sastre A, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews; 2004. Issue 4.
9. Van der Kam P, Hoeksma BH. The usefulness of BOP and SIVIS (ADL and behavior rating scales) for the estimation of workload in a psychogeriatric nursing home. Results of a time-standard study. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 1989;20:159-66.
10. H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark. Data on file.
11. Arnold K, Lehfield H, Mösl T, Erzigeit H. Scale properties of the D-scale in severe dementia. 6th International Congress on Alzheimer's Disease, Amsterdam, The Netherlands, July 18-23, 1998.
12. Ferm L. Behavioural activities in demented geriatric patients. *Geront Clin*. 1974;16:185-94.
13. Gottfries CG, Bräne G, Gullberg B, Steen G. A new rating scale for dementia syndrome. *Arch Gerontol Geriatr*. 1982;1:311-30.

14. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomised, placebo-controlled trial (MMM300 Trial Group). *Stroke*. 2002;33:1834-9.
15. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A, on behalf of the MM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:297-305.
16. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. *Arzneimittelforschung*. 1991;41:773-80.
17. Gortelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 1992;42:904-13.
18. Pantel M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Z Gerontopsychol Psychiatr*. 1993;6:103-17.
19. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-BEST study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Ger Psychiatry*. 1999;14:135-46.
20. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, McDonald S, Xie Y, Gergel I. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. American Association for Geriatric Psychiatry 17th Annual Meeting, Baltimore MD, February 21-24, 2004.
21. Anonymous. FDA approves memantine drug for treating AD. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen*. 2003;18:329-30.
22. Anonymous. Multicenter, randomized, double blind placebo controlled study of monotherapy with memantine for mild to moderate AD. Press release, Internet search 2004.
23. Doody R, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18:227-32.
24. Wimo A, Wetterholm AL, Mastey V, Winblad B. Evaluation of the health-care resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials – a quantitative battery. En: Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B, editors. *Health economics of dementia*. Chichester, UK: John Wiley; 1998. p. 465-99.
25. Wimo A, Winblad B, Stoffler A. Effect of long-term treatment with memantine, an NMDA antagonist, on costs associated with advanced Alzheimer's disease: results of a 28-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Poster presented at International Conference on Alzheimer's disease, July 2002, Stockholm, Sweden.
26. Post SG. Slowing the progression of Alzheimer disease: ethical issues. *Alzh Dis Assoc Disord*. 1997;11 Suppl 5:S34-9.