

LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Lidia Blanco Silvente

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:

<http://hdl.handle.net/10803/667938>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons Reconeixement-
NoComercial-SenseObraDerivada

Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-
SinObraDerivada

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives licence



TESIS DOCTORAL

LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Lidia Blanco Silvente

2019



TESIS DOCTORAL

LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO DEL
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Lídia Blanco Silvente

2019

Programa de Doctorado en Biología molecular, Biomedicina y Salud

Director: Dr. Xavier Castells Cervelló
Codirectora: Dra. Dolors Capellà Hereu
Tutor: Dr. Xavier Castells Cervelló

Memoria presentada para optar al Título de Doctora por la Universitat de Girona

El Dr. Xavier Castells Cervelló y la Dra. Dolors Capellà Hereu, de la Universitat de Girona

DECLARAMOS:


Que el trabajo titulado *La relación beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico para la Enfermedad de Alzheimer*, que presenta Lúdia Blanco Silvente para la obtención del Título de Doctora, se ha realizado bajo nuestra dirección.

Y para que así conste y tenga los efectos oportunos, firmamos el presente documento.

Firma



Dr. Xavier Castells Cervelló



Dra. Dolors Capellà Hereu

Girona, 9 de mayo de 2019

*“Cuando recordar no pueda,
¿Dónde mi recuerdo irá?
Una cosa es el recuerdo
y otra cosa recordar”*

Antonio Machado

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha sido subvencionada por la Universitat de Girona gracias a una ayuda predoctoral y a una ayuda para la productividad científica (con referencias IFUdG2015/17 y MPCUdG2016/ref50). Asimismo, su realización también ha sido posible gracias al apoyo de personas que forman parte de mi entorno profesional, académico y personal.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis, los doctores Xavier Castells y Dolors Capellà, por ser fuente de conocimiento, por su tiempo de dedicación y por la confianza depositada en mí durante este tiempo, entre otras cosas más. Me gustaría dar las gracias también a los coautores de las publicaciones derivadas de esta tesis, el Dr. Josep Garre-Olmo, el Dr. Joan Vilalta-Franch, el Dr. Marc Saez y la Dra. Maria Antònia Barceló, en especial a los miembros del Registro de Demencias de Girona. También al Dr. Joaquín Antonio Delgado, por sus aportaciones. Me gustaría agradecer a la Dra. Carme Carrion que compartiera conmigo su experiencia, la cual me sirvió de gran ayuda para aventurarme a empezar mi carrera profesional en un ámbito diferente del cual procedemos.

En segundo lugar, a mis compañeros y compañeras, amigos y amigas, tanto de la UdG.doc como del pasillo del departamento. A Gemma, Carol, Mar, Jordi, David, Irene, Ferran, Alberto, Xavier Antoni, Txell y Beltrán, por los momentos compartidos durante esta experiencia, el aprendizaje y los esfuerzos realizados para conseguir una mayor presencia de nuestro colectivo en la Universitat de Girona.

En tercer lugar, y no por eso menos importante, a mi familia. Está claro que si he llegado hasta aquí ha sido gracias al apoyo de mis padres, Josep y Sole. Gracias por vuestro esfuerzo, por vuestra confianza, por enseñarme a ser constante, y por estar siempre ahí. También gracias a Beltrán, por tu apoyo en el día a día y por compartir la experiencia. Espero que el doctorado nos dé grandes frutos.

Por último, no puedo olvidarme de mis dos abuelos, Francisco y Lorenzo, ni de mis tres abuelas, Manuela, Claudia e Yvette, por el especial cariño que les tengo a los de la tercera edad, sin los cuales esta tesis carecería de sentido.

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

Esta tesis se presenta en formato de compendio de artículos de investigación en base a las siguientes publicaciones:

Artículo 1:

Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barceló MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Capellà D. Discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16106 patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 Jul 1; 20(7): 519:528. doi: 10.1093/ijnp/pyx012. Factor de impacto: 3,981, Q1.

Artículo 2:

Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr.* 2018 Jul 24; 18(1): 168. doi: 10.1186/s12877-018-0857-5. Factor de impacto: 2,866, Q1.

Artículo 3:

Blanco-Silvente L, Castells X, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Saez M, Barceló MA, Capellà D. Study of the strength of the evidence and the redundancy of the research on pharmacological treatment for Alzheimer's disease: a cumulative meta-analysis and Trial Sequential Analysis. Enviado a: *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Factor de impacto: 7,144, Q1.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Acontecimiento Adverso

A β : Proteína β -amiloide

ACE: Acetilcolinesterasa

ADAS-cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale*

ADCS-ADL: *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory*

ADRDA: *Alzheimer's disease and Related Disorders Association*

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

APOE: Apolipoproteína E

APP: *Amyloid Precursor Protein* (proteína precursora amiloide)

AVD: Actividades de la Vida Diaria

BEHAVE-AD: *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*

CDR: *Clinical Dementia Rating*

CIBIC-plus: *Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input*

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

DE: Desviación Estándar

DME: Diferencia de Medias Estandarizada

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

EA: Enfermedad de Alzheimer

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

FAD: *Familial Alzheimer's Disease* (Alzheimer familiar)

FDA: *Food and Drug Administration*

HDL: *High Density Lipoprotein* (lipoproteína de alta densidad)

IC: Intervalo de Confianza

ICE: Inhibidor de la Colinesterasa

MMSE: *Mini-Mental State Examination*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NINCDS: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders*

NMDA: N-Metil-D-Aspartato

NINCDS-ADRDA: *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's disease and Related Disorders Association*

NFT: *Neurofibrillary Tangles* (ovillos neurofibrilares)

NPI: *Neuropsychiatric Inventory*

OR: *Odds Ratio*

PICO: *Patient, Intervention, Comparator and Outcome* (paciente, intervención, comparador, y variable)

ReDeGi: Registro de Demencias de Girona

RIS: *Required Information Size* (tamaño necesario de la muestra)

RSMA: Revisión Sistemática Meta-Analítica

SIB: *Severe Impairment Battery*

SNC: Sistema Nervioso Central

TSA: *Trial Sequential Analysis* (análisis secuencial de ensayos)

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Revisiones sistemáticas meta-analíticas de ensayos clínicos publicadas hasta el 1 de Enero de 201533

Tabla 2 Características de los pacientes con enfermedad de Alzheimer del Registro de Demencias de Girona y uso de inhibidores de la colinesterasa, memantina y psicofármacos durante el periodo 2007-2013 264

Tabla 3 Comparación del género, de la edad y de la función cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer del Registro de demencias de Girona y de los ensayos clínicos..... 265

Figura 1 Comparación de las distribuciones de edad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer del Registro de Demencias de Girona y de los ensayos clínicos 265

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS	III
LISTA DE ABREVIATURAS	V
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	VII
ÍNDICE	IX
RESUMEN.....	1
RESUM	4
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN.....	11
Diagnóstico y definición de la Enfermedad de Alzheimer	11
Epidemiología	13
Presentación clínica.....	14
Repercusiones clínicas y sociales de la enfermedad de Alzheimer	16
Etiología.....	18
<i>Hipótesis colinérgica.....</i>	18
<i>Hipótesis amiloide</i>	18
<i>Hipótesis tau</i>	19
<i>Apolipoproteína E.....</i>	19
<i>Estrés oxidativo</i>	20
<i>Hipótesis inflamatoria</i>	20
<i>Excitotoxicidad</i>	20
Factores de riesgo.....	20
Tratamientos farmacológicos para la Enfermedad de Alzheimer	21
<i>Inhibidores de la colinesterasa</i>	21
<i>Memantina</i>	23
<i>Combinación donepezilo y memantina</i>	24
<i>Fármacos en investigación</i>	24
Evaluación de la relación beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer.....	25
La metodología de estudio: la revisión sistemática meta-analítica	29
<i>Meta-análisis acumulativo y análisis secuencial de ensayos</i>	31

Evidencias disponibles sobre los inhibidores de la colinesterasa y la memantina en la enfermedad de Alzheimer.....	32
HIPÓTESIS.....	41
OBJETIVOS.....	43
METODOLOGÍA Y RESULTADOS.....	45
Estudio 1: Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barceló MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Capellà D. Discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16106 patients. Int J Neuropsychopharmacol. 2017 Jul; 20(7): 519:528	47
Estudio 2: Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: metaanalysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. BMC Geriatr. 2018 Jul 24; 18(1): 168.....	111
Estudio 3: Blanco-Silvente L, Castells X, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Saez M, Barceló MA, Capellà D. Study of the strength of the evidence and the redundancy of the research on pharmacological treatment for Alzheimer's disease: a cumulative meta-analysis and Trial Sequential Analysis. Enviado a: J Neurol Neurosurg Psychiatry.....	161
Estudio 4: La representatividad de los pacientes de la práctica clínica en los ensayos clínicos que han investigado la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer	259
DISCUSIÓN.....	267
Eficacia, seguridad y abandono del tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer	267
Eficacia, seguridad y abandono del tratamiento farmacológico con memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer	273
Futilidad y contribución de los ensayos clínicos sobre el tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer.....	277
Limitaciones y fortalezas.....	280
Implicaciones prácticas.....	282
CONCLUSIONES.....	285
BIBLIOGRAFÍA.....	289
ANEXOS.....	315
Anexo 1: La influencia del sponsor sobre el abandono, la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la colinesterasa en la enfermedad de Alzheimer: meta-análisis y meta-regresión de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo.....	315

RESUMEN

Introducción: La relación beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos aprobados para la enfermedad de Alzheimer (EA) continúa siendo dudosa por diferentes razones. En primer lugar, por la variabilidad existente en los resultados de los ensayos clínicos que han investigado su eficacia y su seguridad. En segundo lugar, porque la eficacia investigada con instrumentos de evaluación de síntomas presenta una serie de limitaciones, principalmente el sesgo de desgaste. En tercer lugar, por el elevado número de efectos indeseados que producen los fármacos para la EA, en ocasiones graves. Por último, por los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos que ponen en duda su validez externa. Los resultados de ensayos clínicos pragmáticos permitirían esclarecer las dudas acerca de su beneficio terapéutico en la práctica clínica. En resumen, las evidencias de efectividad de los fármacos para la EA son escasas. El uso del “abandono del tratamiento” como una variable objetiva, pragmática e integradora de la eficacia y de la seguridad que no se afecta por el sesgo de desgaste ayudaría a establecer la relación beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos para la EA.

Objetivos: Estudiar la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento con los inhibidores de la colinesterasa (ICE) y con memantina en pacientes con EA e identificar factores modificadores de su relación beneficio-riesgo. Asimismo, investigar la fortaleza de las evidencias disponibles acerca de la relación beneficio-riesgo de los ICE y de la memantina en pacientes con EA y la futilidad en el estudio de estos medicamentos. Además, estudiar la representatividad de los pacientes de la práctica clínica en los ensayos clínicos que han investigado los ICE y la memantina para la EA.

Metodología: Se han realizado dos revisiones sistemáticas meta-analíticas (RSMA) con meta-regresión de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo que han investigado la eficacia y la seguridad de los ICE o de la memantina en pacientes con EA y un análisis secuencial de ensayos (TSA, por sus siglas en inglés). Las variables principales fueron 1) la mejora de los síntomas cognitivos como variable de eficacia, 2) el abandono del tratamiento por acontecimientos adversos (AA) como variable de seguridad y 3) el abandono del tratamiento por cualquier causa como medida de la aceptabilidad del tratamiento. En el meta-análisis, se calculó la diferencia de medias estandarizada (DME) para las variables continuas y la Odds Ratio (OR) para las dicotómicas con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. En la meta-regresión, se calculó la diferencia de DME (Dif DME) para las variables continuas y la diferencia de OR (Dif OR) o el logaritmo de OR (Log OR) para las dicotómicas. Para el TSA, se utilizó una diferencia de medias (DM) considerada clínicamente relevante para las variables de eficacia y

una reducción relativa del riesgo del 15% para las variables dicotómicas. El estudio cualitativo de la redundancia se realizó mediante el análisis de las aportaciones de los ECA sobre las características de los pacientes, de las intervenciones, de los comparadores y de las variables principales del ECA junto con dos criterios de ECA fútil (uno laxo y uno estricto). Se realizó un análisis descriptivo y comparativo de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes de los ECA y de los pacientes incluidos en el Registro de Demencias de Girona (ReDeGi) mediante medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas y con números absolutos y porcentajes para las variables dicotómicas.

Resultados: Se incluyeron un total de 63 ECA que aleatorizaron 21.580 pacientes. Los ICE mostraron una eficacia modesta sobre los síntomas cognitivos (DME= 0,28 [0,22-0,34]) y una mayor tasa de abandono del tratamiento por AA (OR= 1,75 [1,45-2,05]) y por cualquier causa (OR= 1,66 [1,30-2,03]) respecto placebo. La rivastigmina se asoció a un peor resultado en el abandono del tratamiento por cualquier causa en comparación con el donepezilo y la galantamina (Dif OR 1,66 [0,87-2,45]). El TSA mostró que es concluyente que los ICE no logran una mejora clínicamente relevante de los síntomas de la EA, que su aceptabilidad es insatisfactoria y que sus resultados de seguridad son, generalmente, no concluyentes. La memantina mostró una eficacia pequeña sobre los síntomas cognitivos (DME= 0,15 [0,08-0,22]) mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el abandono por AA (OR= 1,18 [0,91-1,53]) o por cualquier causa (OR= 0,97 [0,82-1,14]). La capacidad funcional basal del paciente se asoció positivamente con los abandonos por AA (Log OR= 0,041 [0,001-0,081]) y con los abandonos por cualquier causa (Log OR= 0,028 [0,001-0,055]). El TSA mostró que es concluyente que la memantina, ni en monoterapia ni en combinación con un ICE, logra una mejora clínicamente relevante de los síntomas de la EA mientras que las evidencias sobre su seguridad y aceptabilidad no fueron concluyentes. La proporción de ECA redundantes varía en función del criterio utilizado, siendo de 5,6% con el laxo y de 42,6% con el estricto. En cuanto a la comparación de las características de los pacientes con EA de los ECA y del ReDeGi, se observó una mayor proporción de mujeres (53,8% vs. 67,5%), una edad media significativamente mayor (75,0 vs 80,4 años) y una menor función cognitiva en los pacientes de la práctica clínica evaluada con la escala *Mini-Mental State Examination* (16,1 vs 17,8 puntos).

Conclusiones: Los resultados de esta tesis muestran que, aunque los ICE y la memantina presentan una modesta eficacia sobre los síntomas de la EA, estas intervenciones no mejoran el abandono del tratamiento respecto placebo, indicando que su relación beneficio-riesgo es insatisfactoria. Esta relación podría estar influenciada por factores relacionados con el paciente y con la intervención. La calidad de la evidencia de estos resultados es de baja o de muy baja calidad debido a los sesgos de los ECA y a la heterogeneidad observada. Por otro lado, el TSA

revela que ninguno de los tratamientos farmacológicos actualmente indicados para la EA mejora los síntomas de manera clínicamente relevante. Pese a identificarse vacíos de información acerca de la seguridad de los ICE y de la memantina y de la aceptabilidad de la memantina, se sugiere que la realización de nuevos ECA es innecesaria dado que los resultados de eficacia no son suficientemente favorables para justificar ECA adicionales. Se han identificado ECA redundantes en el estudio de los ICE y de la memantina para la EA pero la proporción de los mismos depende del criterio del ECA fútil que se utilice. Puesto que los ECA no proporcionan adecuadamente la información sobre las características clínicas, no es posible elaborar una conclusión firme acerca de la representatividad de los pacientes con EA de la práctica clínica en los ECA.

RESUM

Introducció: La relació benefici-risc dels tractaments farmacològics aprovats per la malaltia d'Alzheimer (MA) continua sent dubtosa per diferents motius. En primer lloc, per la variabilitat en els resultats dels assajos clínics que han investigat la seva eficàcia i seguretat. En segon lloc, perquè l'eficàcia investigada mitjançant instruments d'avaluació de símptomes presenta una sèrie de limitacions, principalment el biaix de desgast. En tercer lloc, per l'elevat número d'efectes indesitjats que produeixen els fàrmacs per la MA, en ocasions greus. Per últim, pels estrictes criteris d'inclusió dels assajos clínics que posen en dubte la seva validesa externa. Els resultats d'assajos clínics pragmàtics permetrien aclarir els dubtes sobre el seu benefici terapèutic a la pràctica clínica. En resum, les evidències d'efectivitat dels fàrmacs per la MA son escasses. L'ús de "l'abandonament del tractament" com una variable objectiva, pragmàtica i integradora de l'eficàcia i de la seguretat que no s'afecta pel biaix de desgast ajudaria a establir la relació benefici-risc dels tractaments farmacològics per la MA.

Objectius: Estudiar l'eficàcia, la seguretat i l'abandonament del tractament amb els inhibidors de la colinesterasa (ICE) i amb memantina en pacients amb MA i identificar factors modificadors de la seva relació benefici-risc. Al mateix temps, investigar la fortalesa de les evidències disponibles en quant a la relació benefici-risc dels ICE i de la memantina en pacients amb MA i la futilitat en l'estudi d'aquests medicaments. A més, estudiar la representativitat dels pacients de la pràctica clínica als assajos clínics que han investigat els ICE i la memantina per la MA.

Metodologia: S'ha realitzat dues revisions sistemàtiques meta-analítiques (RSMA) amb meta-regressió d'assajos clínics aleatoritzats (ACA) controlats amb placebo que han investigat l'eficàcia i la seguretat dels ICE o de la memantina en pacients amb MA i una anàlisi seqüencial d'assajos (TSA, per les seves sigles en anglès). Les variables principals varen ser 1) la millora dels símptomes cognitius com a variable d'eficàcia, 2) l'abandonament del tractament per esdeveniments adversos (EA) com a variable de seguretat i 3) l'abandonament del tractament per qualsevol causa com a mesura de l'acceptabilitat del tractament. En la meta-anàlisi, es va calcular la diferència de mitjanes estandarditzada (DME) per les variables contínues i la Odds Ratio (OR) per les variables dicotòmiques amb els seus respectius intervals de confiança (IC) al 95%. Per la meta-regressió, es va calcular la diferència de DME (Dif DME) per les variables contínues i la diferència d'OR (Dif OR) o el logaritme d'OR (Log OR) per les dicotòmiques. Per la TSA, es va utilitzar una diferència de mitjanes (DM) considerada clínicament rellevant per les variables d'eficàcia i una reducció relativa del risc del 15% per les variables dicotòmiques. L'estudi qualitatiu de la redundància es va realitzar mitjançant l'anàlisi de les aportacions dels

ACA sobre las característiques dels pacients, de les intervencions, dels comparadors i de les variables principals de l'ACA juntament amb dos criteris d'ACA fútil (un laxa i un estricte). Es va realitzar una anàlisi descriptiva i comparativa de les característiques sociodemogràfiques i clíniques dels participants dels ACA i dels pacients inclosos al Registre de Demències de Girona (ReDeGi) mitjançant mesures de tendència central i de dispersió per les variables contínues i amb números absoluts i percentatges per les variables dicotòmiques.

Resultats: Es va incloure un total de 63 ACA que varen aleatoritzar 21.580 pacients. Els ICE van mostrar una eficàcia modesta sobre els símptomes cognitius (DME= 0,28 [0,22-0,34]) i una major taxa d'abandonament del tractament per EA (OR= 1,75 [1,45-2,05]) i per qualsevol causa (OR= 1,66 [1,30-2,03]) respecte placebo. La rivastigmina es va associar a un pitjor resultat en l'abandonament del tractament per qualsevol causa en comparació amb el donepezil i la galantamina (Dif OR 1,66 [0,87-2,45]). La TSA va mostrar que és conclouent que els ICE no aconseguen una millora clínicament rellevant dels símptomes de la MA, que la seva acceptabilitat és insatisfactòria i que els seus resultats de seguretat són, generalment, no conclouents. La memantina va mostrar una eficàcia petita sobre els símptomes cognitius (DME= 0,15 [0,08-0,22]) mentre que no es varen observar diferències estadísticament significatives en l'abandonament per EA (OR= 1,18 [0,91-1,53]) o per qualsevol causa (OR= 0,97 [0,82-1,14]). La capacitat funcional basal del pacient es va associar positivament amb els abandonaments per EA (Log OR= 0,041 [0,001-0,081]) i amb els abandonaments per qualsevol causa (Log OR= 0,028 [0,001-0,055]). La TSA va mostrar que és conclouent que la memantina, ni en monoteràpia ni en combinació amb un ICE, aconseguix una millora clínicament rellevant dels símptomes de la MA mentre que les evidències sobre la seva seguretat i acceptabilitat no varen ser conclouents. La proporció d'ACA redundants varia en funció del criteri utilitzat, sent del 5,6% amb el laxa i del 42,6% amb l'estricta. En quant a la comparació de les característiques dels pacients amb EA dels ACA i del ReDeGi, es va observar una major proporció de dones (53,8% vs. 67,5%), una edat mitjana significativament superior (75,0 vs 80,4 anys) i una menor funció cognitiva en els pacients de la pràctica clínica avaluada amb l'escala del *Mini-Mental State Examination* (16,1 vs 17,8 punts).

Conclusions: Els resultats d'aquesta tesi mostren que, tot i que els ICE i la memantina presenten una eficàcia modesta sobre els símptomes de la MA, aquestes intervencions no milloren l'abandonament del tractament respecte placebo, indicant que la seva relació benefici-risc és insatisfactòria. Aquesta relació benefici-risc podria estar influenciada per factors relacionats amb el pacient i amb la intervenció. La qualitat de l'evidència d'aquests resultats és de baixa o de molt baixa qualitat degut als biaixos dels ECA i a l'heterogeneïtat observada. Per altra banda, la TSA mostra que cap dels tractaments farmacològics actualment indicats per la MA millora els

síntomes de manera clínicament rellevant. Encara que s'han identificat buits d'informació en quant a la seguretat dels ICE i de la memantina i a l'acceptabilitat de la memantina, es suggereix que la realització de nous ACA és innecessària ja que els resultats d'eficàcia no són suficientment favorables per justificar ACA addicionals. S'ha identificat ACA redundants en l'estudi dels ICE i de la memantina per la MA però la seva proporció depèn del criteri d'ACA fútil que s'utilitzi. Degut a que els ACA no proporcionen adequadament la informació sobre les característiques clíniques, no es possible elaborar una conclusió ferma en relació amb la representativitat dels pacients amb MA de la pràctica clínica als ACA.

ABSTRACT

Introduction: The benefit-risk ratio of the approved pharmacological treatments for Alzheimer's disease (AD) continues to be doubtful for different reasons. Firstly, due to the variability in the results of clinical trials which have investigated their efficacy and safety. Secondly, because the efficacy investigated with instruments for evaluating symptoms has a several limitations, mainly the attrition bias. Thirdly, drugs for AD produce a high number of undesirable effects, sometimes serious. Finally, due to the strict inclusion criteria of clinical trials, their external validity is questioned. The results of pragmatic clinical trials would clarify the doubts about their therapeutic benefit in clinical practice. To summarize, the evidence of the effectiveness of AD drugs is scarce. The use of "treatment discontinuation" as an objective, pragmatic and integrative outcome of the efficacy and the safety, which is not affected by attrition bias, would help to establish the benefit-risk relationship of pharmacological treatments for AD.

Objectives: To study the efficacy, safety and treatment discontinuation with cholinesterase inhibitors (ChEI) and memantine in patients with AD and to identify factors that modify their benefit-risk ratio. In addition, to investigate the strength of the available evidence concerning the benefit-risk ratio of ICE and memantine in patients with AD and the futility in the study of these medications. Finally, to study the representativeness of patients from clinical practice in clinical trials those have investigated ChEI and memantine for AD.

Methods: Two systematic reviews with meta-analysis (SRMA) with meta-regression of placebo-controlled randomized clinical trials (RCTs) which have investigated the efficacy and safety of ChEI or memantine in patients with AD and a Trial Sequential Analysis (TSA) have been performed. The primary outcomes were 1) the improvement of cognitive symptoms as an efficacy outcome, 2) the treatment discontinuation due to adverse events (AE) as a safety outcome and 3) the treatment discontinuation due to any reason as a measure of the treatment acceptability. In the meta-analysis, we calculated the standardized mean difference (SMD) for the continuous outcomes and the Odds Ratio (OR) for the dichotomous ones with their respective 95% confidence intervals (CI). In the meta-regression, the difference of SMD (SMD) was calculated for the continuous variables and the difference of OR (Dif OR) or the logarithm of OR (Log OR) for the dichotomous ones. For the TSA, we used a mean difference (MD) considered clinically relevant for the efficacy outcomes and a relative risk reduction of 15% for the dichotomous ones. The qualitative study of redundancy was carried out by determining the contributions of the RCTs on the characteristics of patients, interventions, comparators and the main outcome of the RCT jointly with two criteria of futile RCT (one lenient and one strict). A

descriptive and comparative analysis of the sociodemographic and clinical characteristics of the participants of the RCTs and the patients included in the Dementia Registry of Girona (ReDeGi) was carried out by measures of central tendency and dispersion for the continuous outcomes and with absolute numbers and percentages for dichotomous ones.

Results: A total of 63 RCTs randomized 21,580 patients included. The ChEI showed a modest efficacy on the cognitive symptoms (SMD = 0.28 [0.22-0.34]) and a higher rate of treatment discontinuation due to AE (OR = 1.75 [1.45-2.05]) and for any reason (OR = 1.66 [1.30-2.03]) in comparison with placebo. Rivastigmine was associated with a worse outcome on treatment discontinuation for any reason compared to donepezil and galantamine (Dif OR 1.66 [0.87-2.45]). The TSA showed that it is conclusive that ChEI does not achieve a clinically relevant improvement on AD symptoms, that its acceptability is unsatisfactory and that its safety results are generally inconclusive. Memantine showed a small efficacy on cognitive symptoms (SMD = 0.15 [0.08-0.22]) while there were no statistically significant differences in dropouts due to AE (OR = 1.18 [0.91- 1.53]) or for any reason (OR = 0.97 [0.82-1.14]). The baseline functional capacity of the patients was positively associated with withdrawals by AE (Log OR = 0.041 [0.001-0.081]) and with dropouts due to any reason (Log OR = 0.028 [0.001-0.055]). The TSA showed that it is conclusive that memantine, neither in monotherapy nor in combination with an ICE, did not achieve a clinically relevant improvement of the symptoms of AD while the evidence of its safety and acceptability was inconclusive. The proportion of redundant RCTs depended on the criteria used, being 5.6% with the lenient and 42.6% with the strict. Regarding the comparison of the characteristics of the patients with AD of the RCTs and ReDeGi, a greater proportion of women was observed (53.8% vs. 67.5%), a significantly higher mean age (75.0 vs 80.4 years) and a lower cognitive function in patients from clinical practice evaluated with the Mini-Mental State Examination scale (16.1 vs. 17.8 points).

Conclusions: The results of this thesis show that, although ChEI and memantine present a modest efficacy on the AD symptoms, these interventions do not improve the treatment discontinuation in comparison with placebo, indicating that their benefit-risk ratio is unsatisfactory. This relationship could be influenced by factors related to the patient and to the intervention. The quality of the evidence of these results is low or very low due to the biases of the RCTs and the observed heterogeneity. On the other hand, the TSA reveals that none of the pharmacological treatments currently indicated for AD produces a clinically relevant symptoms improvement. Despite the information gaps identified in the safety of ChEI and memantine and in memantine's acceptability, it is suggested that the realisation of new RCTs is unnecessary given that the efficacy results are not favourable enough to justify additional RCTs. Redundant RCTs have been identified in the study of ChEI and memantine for AD, but the proportion

depends on the criteria of futile RCT used. Since RCTs do not adequately provide information on clinical characteristics, it is not possible to draw a firm conclusion about the representativeness of patients with AD from clinical practice in RCTs.

INTRODUCCIÓN

Definición y diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que causa demencia. La demencia es un síndrome caracterizado por el deterioro de la memoria, del intelecto, del comportamiento y de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (AVD). Aunque la EA afecta principalmente a personas mayores, no forma parte del proceso natural del envejecimiento (1). La definición de la EA ha evolucionado con el paso del tiempo y no siempre ha sido tan clara. Filósofos y médicos del periodo greco-romano reconocieron la sintomatología de la demencia en personas ancianas, pero no fue hasta mediados del siglo XIX cuando Philippe Pinel (1745-1826) y Jean Etienne Esquirol (1772-1840) diferenciaron la demencia senil de los demás trastornos mentales, asociándola a una consecuencia de la edad (2). En 1907, Alois Alzheimer (1864-1915) describió los síntomas de una paciente de edad media que presentaba un deterioro cognitivo progresivo, síntomas focales, alucinaciones, delirios e incompetencias psicosociales. En la necropsia observó unas placas distintivas en el cerebro, unos ovillos neurofibrilares (NFT, por sus siglas en inglés) y cambios arterioscleróticos (3). Durante los años siguientes, se describieron casos similares en la literatura médica. En 1910, Emil Kraepelin (1856-1926) dio nombre a la 'enfermedad de Alzheimer' en la octava edición de su libro *Textbook of Psychiatry* (4), donde la describió como un subtipo especial de demencia senil poniendo en duda la asociación de esta enfermedad al proceso natural del envejecimiento. A partir de ese momento, los esfuerzos se centraron en estudiar las características patológicas destacadas por Alzheimer y Kraepelin así como en validar la EA como una demencia presenil diferenciada de la demencia senil. Durante la mayor parte del siglo XX, las denominaciones 'demencia presenil', la cual se asociaba a la EA, y 'demencia senil' se utilizaban en función de la edad de aparición del cuadro clínico. Estos dos términos se introdujeron en la segunda edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, por sus siglas en inglés) (5) bajo el paraguas de 'psicosis asociada a síndromes orgánicos cerebrales'. Esta diferenciación se mantuvo hasta los años 70, cuando en la conferencia de Bethesda de 1977 sobre la EA se concluyó que las manifestaciones clínicas y patológicas de la demencia presenil y senil eran idénticas (6). A partir de la tercera edición del DSM se introdujo el término 'demencia' definido como 'una pérdida de las habilidades intelectuales suficientemente severa como para interferir con la función social y ocupacional' (7). En 1984, el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) y la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) elaboraron los primeros criterios para el diagnóstico de la EA, conocidos

como NINCDS-ADRDA (8). Con estos criterios, el diagnóstico se limita a pacientes de entre 40 y 90 años y se centran principalmente en el deterioro progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas. En la revisión del DSM-IV (9) se consideró incluir también las alteraciones de las funciones sociales y de las AVD. En el DSM-V (10) únicamente se sustituye el concepto de ‘trastornos mentales orgánicos’ de la edición anterior por ‘trastornos neurocognitivos’. En esta última versión del DSM, la EA se encuentra clasificada como un trastorno neurocognitivo leve o como un trastorno neurocognitivo mayor, dependiendo de la intensidad de los síntomas y de su repercusión sobre la funcionalidad del paciente. En cuanto a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), la décima edición (11) considera la EA cuando existe un deterioro de la memoria y de una o más capacidades cognitivas que causan una alteración significativa de la actividad laboral o social. Asimismo, este criterio diagnóstico especifica que el curso de la EA debe caracterizarse por un inicio gradual y progresivo, el cual no debe ser causado por otras enfermedades del sistema nervioso o por enfermedades sistémicas que puedan provocar un síndrome de demencia.

El actual diagnóstico de la EA es básicamente clínico y diferencial por exclusión de otras causas de demencia. Según las recomendaciones del *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), en caso de sospecha de demencia se requiere, en primer lugar, una evaluación médica completa que incluya la historia clínica del paciente, un examen del estado cognitivo y mental, un examen físico y una revisión de medicamentos para identificar cualquier fármaco que pueda afectar al funcionamiento cognitivo (12). La evaluación cognitiva examina la atención y la concentración, la orientación, la memoria a corto y a largo plazo, la apraxia, el lenguaje y la función ejecutiva. Para esto, se utilizan unos instrumentos de evaluación estandarizados como el conocido *Mini Mental State Examination* (MMSE) (13). Una vez se confirma la sospecha de demencia, se identifica el subtipo mediante la realización de pruebas de neuroimagen como la resonancia magnética o la tomografía computarizada, que ayudan a descartar otras patologías cerebrales. Concretamente, para diferenciar la EA se recomienda utilizar la tomografía computarizada de emisión monofotónica junto con los criterios de diagnóstico NINCDS-ADRDA, teniendo en cuenta como alternativas el CIE-10 y el DSM-IV. Los criterios NINCDS-ADRDA clasifican la EA como probable, posible o definida. Se considera probable cuando el diagnóstico se ha establecido mediante un examen clínico y neuropsicológico y se presenta un deterioro de la memoria y de una o más áreas de la cognición. Además, el inicio de los síntomas debe ser entre los 40 y los 90 años, sospechándose la EA la causa por ausencia de otras enfermedades capaces de producir síndrome de demencia. La EA posible se diagnostica cuando se presenta un síndrome de demencia establecido pero existen variaciones en el inicio o durante el trascurso clínico, con presencia de una enfermedad cerebral capaz de producir demencia pero la cual no

se considera causa de la misma. La EA definida sólo se puede confirmar por evidencias histopatológicas en la biopsia *post mortem*, en base a la pérdida neuronal progresiva en diferentes áreas del cerebro y por la presencia de placas seniles y NFT. Estos cambios son más aparentes en la neocorteza, en las estructuras límbicas (hipocampo, amígdala y sus cortezas asociadas) y en los núcleos del tronco del encéfalo (14).

Los criterios más utilizados para el diagnóstico de la EA se basan, principalmente, en la sintomatología cognitiva sin tener muy en cuenta ni los síntomas psicológicos y conductuales ni la alteración funcional. Por este motivo, en 2011 y por iniciativa del *National Institute of Aging* y la ADRDA, se actualizaron los criterios NINCDS-ADRDA. A diferencia de los originales, los nuevos criterios NIA-AA (15) incluyen tanto el diagnóstico de demencia general como el de EA sin limitar la edad. Asimismo, éstos también se centran en la exploración psicopatológica y en la valoración funcional para determinar el diagnóstico. La revisión de los criterios NINCDS-ADRDA por Dubois et al (16) incorpora la clasificación de los estadios iniciales presintomáticos y se centra en la afectación progresiva de la memoria episódica en base a los resultados de los test neurológicos. Esta revisión también añade la presencia de biomarcadores, alteraciones en las pruebas de neuroimagen funcional así como una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado para confirmar el diagnóstico de EA.

Desde el descubrimiento de la EA se han realizado grandes avances en relación a su definición y diagnóstico. Aun así, los criterios diagnósticos más utilizados continúan basándose fundamentalmente en la sintomatología cognitiva mientras que todavía no existe un claro consenso en cuanto a su clasificación. Se espera que en un futuro los avances sobre el descubrimiento de biomarcadores permitan mejorar el diagnóstico precoz de la EA.

Epidemiología

En 2015, 46,8 millones de personas sufrían demencia a nivel mundial. Se ha estimado que esta cifra se duplicará cada 20 años, llegando a los 74,7 millones en 2030 y a 131,5 millones en 2050 (17). La EA es la causa más común de demencia, contribuyendo entre el 60 y el 70% de los casos (1). En Europa, la prevalencia de la EA es de aproximadamente un 5% y aumenta en función de la edad, siendo de 0,97% entre los 65 y 74 años, de 7,66% entre los 75 a 84 años, y de 22,53% entre los mayores de 85 años. Concretamente, en España la prevalencia es entorno al 10% entre los mayores de 65 años (18). Se conoce que esta enfermedad es más prevalente entre las mujeres (7,13%) que entre los hombres (3,31%) (19).

En cuanto a la incidencia global, se estiman 9,9 millones de nuevos casos de demencia cada año. La distribución de nuevos casos por regiones es de 4,9 millones en Asia, 2,5 millones en Europa, 1,7 millones en América y 0,8 millones en África, siendo sólo un 10% inferior en los países con ingresos medios y bajos con respecto a los países con ingresos altos (17). En 2017, se estimó que la incidencia de la EA a nivel europeo era de 11,08 por cada 1.000 personas y año, siendo mayor entre las mujeres (13,25 casos por cada 1.000 personas y año) que entre los hombres (7,02 por cada 1.000 personas y año). El pico de incidencia se encuentra entre los mayores de 85 años, con 35,74 casos por cada 1.000 personas y año. Entre los 65 y los 74 años y los 75 y 84 años la incidencia es de, respectivamente, 3,43 y 12,78 casos por cada 1.000 personas y año (19). En Cataluña, se estimaron 112.000 casos con diagnóstico de EA en 2012 y, a nivel regional, ese mismo año el registro de demencias de Girona (ReDeGi) estimó 6,7 nuevos casos por cada 1.000 personas en la población de más de 64 años y de 13,4 nuevos casos por cada 100.000 personas en la población de 30 a 64 años en la Región Sanitaria de Girona (20).

Debido al envejecimiento poblacional, la prevalencia y la incidencia tanto de las demencias en su conjunto como de la EA siguen una tendencia al alza. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud y la *Alzheimer Disease Association* declararon, en 2012, las demencias una prioridad en salud pública con el fin de sensibilizar a los gobiernos, a los legisladores y a las partes interesadas a hacer frente al gran impacto que suponen estas enfermedades sobre la salud mundial (21).

Presentación clínica

La EA se puede clasificar de inicio temprano o tardío, según la edad de aparición de los primeros síntomas. La aparición sintomática temprana ocurre entre el 1% y el 5% de los casos y se manifiesta antes de los 65 años, mientras que alrededor del 90% de los casos son de inicio tardío y se diagnostican a partir de los 65 años (22). Independientemente de la edad de la aparición sintomática, los procesos fisiopatológicos se inician entre 15 y 20 años antes. El inicio de los primeros síntomas suele ser insidioso de manera que ni la familia ni el propio paciente pueden datarlo. En algunos casos, los síntomas se manifiestan por una confusión inusual relacionada con una enfermedad febril, una operación o una nueva medicación. En otros, por los problemas con el sentido de la dirección y de la orientación en ciertos entornos o por la presentación de mareos, dolor de cabeza u otros síntomas somáticos (23).

El síntoma central de la EA es la pérdida progresiva de la memoria episódica con una disfunción a nivel hipocampal. Habitualmente, el paciente empieza a presentar dificultades para adquirir y recordar nueva información. El olvido está presente en el día a día, con la pérdida del recuerdo

de nombres y conversaciones recientes, el extravío de objetos y la repetición de preguntas y relatos, mientras que los recuerdos antiguos se mantienen conservados durante más tiempo. La segunda afectación más importante es el lenguaje, manifestándose como dificultades para encontrar las palabras y para mantener una conversación fluida, con un vocabulario titubeante e inflexible. La comprensión oral se suele preservar en los inicios, no obstante, algunos pacientes no pueden seguir conversaciones complejas o no pueden llevar a cabo preguntas o requerimientos complicados. La capacidad para entender expresiones figuradas se ve afectada también en los estadios tempranos, mientras que la comprensión del lenguaje funcional se deteriora en los más avanzados. La disfunción del hemisferio cerebral derecho se refleja en dificultades para la orientación visual-espacial, de manera que el paciente suele sentirse inseguro en sitios desconocidos o se pierde en rutas espaciales conocidas. También se presentan dificultades para utilizar objetos y herramientas comunes, conservándose la motricidad y la coordinación. A medida que progresa la EA, el paciente es incapaz de emplear adecuadamente los utensilios, comer o vestirse por sí solo. Asimismo, los pacientes a menudo acaban desarrollando dispraxia ideacional aunque en algunos casos también ideomotora (23).

Las funciones ejecutivas, como la habilidad de iniciar, planear, secuenciar, organizar o resolver un problema se ven alteradas en los estadios tempranos por la afectación de los lóbulos prefrontales, los cuales también están implicados en la ejecución de un amplio rango de otras habilidades cognitivas como la atención selectiva y sostenida, las habilidades motoras, el habla y el lenguaje, la fluidez verbal y no verbal, la memoria de trabajo, la organización de la información, el orden temporal y la orientación espacial. La ejecución de las AVD como el manejo del dinero, la administración de la medicación o las habilidades para desenvolverse en el ámbito social se utilizan como predictores del estado funcional del paciente (23).

La gran mayoría de los pacientes también presenta alteraciones del comportamiento que se suelen iniciar en la fase preclínica y se incrementan a medida que progresa la enfermedad. Los principales síntomas neuropsiquiátricos incluyen agresividad, agitación, alucinaciones, delirios, trastorno del sueño, depresión, distracción, apatía, comportamiento motor aberrante y deambulante. La aparición de estos síntomas se ha asociado a un peor pronóstico, a una pérdida de calidad de vida tanto del enfermo como de su cuidador y a la institucionalización del paciente. Los síntomas depresivos, como la anhedonia o la tristeza, aparecen en el 80% de los casos y aproximadamente al 50% de los pacientes se le diagnostica un trastorno de depresión mayor durante el curso de la enfermedad. La apatía también es un síntoma común que aparece en el 70% de los pacientes con EA y se ha relacionado con un mayor declive funcional (23).

Los pacientes con EA pueden presentar anosognosia, un fenómeno conocido como la incapacidad de reconocer la presencia de déficits característicos de una enfermedad, ya sean cognitivos, motores, sensoriales o afectivos así como su magnitud, su progresión y las limitaciones que producen en la vida diaria (24). La anosognosia se expresa minimizando la importancia de los síntomas o como la negación de la obvia. Otros pacientes pueden verbalizar la presencia de la enfermedad pero la falta de conciencia sobre ella se deriva de sus acciones. La percepción de la EA se asocia a conductas de riesgo de los pacientes (25) y a un aumento de la carga del cuidador (26,27). La falta de conciencia de la enfermedad empeora a medida que avanza, por este motivo, la información obtenida a través del paciente se suele contrastar con su cuidador o con sus familiares (23). Aunque la prevalencia de la anosognosia aún no está bien definida, estudios recientes apuntan a que ocurre entre el 30% y el 50% de los casos (27,28).

Aunque la EA es mayoritariamente esporádica, aproximadamente entre el 1% y el 5% de los casos se deben a variantes genéticas autosómicas dominantes, denominadas Alzheimer familiar (FAD, por sus siglas en inglés) (29). Las formas FAD se caracterizan por la presencia de mutaciones en los genes correspondientes a la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés), la Presenilina 1 y la Presenilina 2, que se encuentran localizados en los cromosomas 21, 14 y 1, respectivamente (30). Normalmente, estas formas familiares se relacionan con los casos de inicio temprano y presentan una serie de rasgos clínicos característicos. A diferencia de los casos de inicio tardío, los de inicio temprano no presentan amnesia pero sí disfunciones visuoespaciales y apraxias. Además, presentan una atrofia cortical posterior atípica, una atrofia frontotemporal y temporoparietal y afasia logopéica progresiva, que se manifiesta como un enlentecimiento del habla debido a la dificultad para encontrar las palabras. La evolución de los pacientes con EA temprana es más rápida y su diagnóstico se retarda, pues la presencia de ansiedad se suele atribuir erróneamente a un trastorno afectivo (29,31).

Repercusiones clínicas y sociales de la enfermedad de Alzheimer

Los últimos datos revelan que la EA contribuye al 3% sobre las causas globales de mortalidad (32). A nivel europeo, el número de muertes por esta enfermedad ha aumentado significativamente durante las últimas décadas, en particular en los países del norte y este de Europa y entre la población femenina (33). En España, 7 de cada 10 defunciones causadas por la EA son mujeres (34) aunque la supervivencia desde el momento del diagnóstico es superior en las mujeres (6,12 años) que en los hombres (5,10 años) (35). Algunos estudios han definido

como predictores de la mortalidad una mayor edad, el género masculino, la gravedad, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos como la depresión y enfermedades concomitantes como la hipertensión o la diabetes mellitus (36). Antes del desenlace fatal, los pacientes presentan un aumento del riesgo de ingreso hospitalario de hasta 3,6 veces respecto a los estadios previos, con unas estancias más largas, de aproximadamente 78 días (37). Pese a que la evidencia sobre las causas de muerte en pacientes con EA es escasa, algunos estudios apuntan que las más comunes son la neumonía y las enfermedades cardiovasculares (38,39). Por otro lado, el uso de psicofármacos para el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos, como las benzodiazepinas o los antipsicóticos, también se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte en pacientes con EA (40,41).

La sintomatología de la EA conlleva a la dependencia completa del paciente, suponiendo un gran impacto sobre la calidad de vida de los cuidadores (42). De acuerdo con los últimos datos, en España, únicamente el 14,3% de las personas con EA están ingresadas en centros residenciales (37) mientras que alrededor del 70% viven con sus familias (43). En cuanto a las características del cuidador, el 80% son mujeres de una edad media de 46 años (44). Según un estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España, el 60% de los cuidadores toma medicamentos o recibe algún tipo de servicio rehabilitador como consecuencia de la carga del paciente (45).

Al igual que otras enfermedades crónicas, la EA supone un importante gasto socio-sanitario. Globalmente, los costes de la demencia han aumentado de 604 billones de dólares americanos en 2010 a 818 billones de dólares americanos en 2015, suponiendo un incremento del 35,4% (46). En España el coste anual por paciente es de entre 27.000 y 37.000 euros (37), lo que supondría un coste medio de 1.425 euros al mes, de los cuales el 87% se financia por la propia familia y sólo el 13% por fondos públicos (43). Se ha descrito que el coste de la EA aumenta en función de la gravedad del paciente (47). Dentro de los costes sanitarios, están incluidas las pruebas diagnósticas y las visitas médicas así como los ingresos hospitalarios, las institucionalizaciones y los tratamientos farmacológicos (48). El gasto farmacéutico contribuye a una parte importante del coste sanitario y éste ha aumentado considerablemente en los últimos años (48,49). Según el informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, el gasto total en medicamentos para la EA pasó de 11,5 millones de euros en 2006 a más de 18 millones de euros al año en 2011, suponiendo un incremento aproximado del 56% (50). A nivel regional, un estudio del ReDeGi mostró que el gasto en fármacos para la EA fue de 924€ por paciente al año en la Región Sanitaria de Girona (49).

Etiología

Las causas que provocan la EA no se han identificado completamente pero sí se conoce que es de naturaleza multifactorial y compleja. La EA se caracteriza por un déficit de neurotransmisión colinérgica, placas seniles formadas por depósitos extracelulares de proteína β -amiloide ($A\beta$), NFT intracelulares causados por la hiperfosforilación de la proteína tau, gliosis y pérdida de neuronas. Además, se ha demostrado que los depósitos extracelulares de $A\beta$ y los NFT juegan un papel relevante sobre el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, la neuroinflamación y las alteraciones de neurotransmisores como la acetilcolina y el glutamato (51). Por otro lado, diferentes factores genéticos y ambientales se han asociado también al desarrollo de la EA.

Hipótesis colinérgica

La acetilcolina es un neurotransmisor que actúa como un agonista de los receptores colinérgicos, los cuales se pueden clasificar como nicotínicos o muscarínicos (52). Los receptores nicotínicos se encuentran en las uniones neuro-musculares, en los ganglios autonómicos y en el sistema nervioso central (SNC) mientras que los receptores muscarínicos se localizan en el cerebro, principalmente en el hipocampo, el córtex, el tálamo, y en órganos efectores parasimpáticos (53,54). La hipótesis colinérgica se basa en que, durante los procesos fisiopatológicos de la EA, se produce una degeneración de las neuronas colinérgicas que da lugar a un déficit de colinacetiltransferasa, la enzima responsable de la producción de acetilcolina (55). La pérdida de neurotransmisión colinérgica en el córtex y en otras áreas cerebrales se asoció al deterioro de la función cognitiva observado en pacientes con EA (56).

Hipótesis de la cascada amiloide

Las placas seniles, también conocidas como placas amiloide, se originan por la formación, la agregación y el depósito extracelular de péptidos $A\beta$ (57). Los péptidos $A\beta$ se obtienen por escisión de la APP, una proteína de membrana con un dominio extracelular que se encuentra en las neuronas, en los astrocitos, en los oligodendrocitos y en células de la glía. En una situación fisiológica normal, la APP se catabolizaría mediante la enzima α -secretasa por la vía no amiloidogénica produciendo un fragmento $APP\alpha$, que quedaría en el espacio extracelular, y otro fragmento de 83 aminoácidos (C83) que se mantendría anclado en la membrana plasmática. El fragmento $APP\alpha$ está implicado en la excitabilidad neuronal, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria y también en la resistencia de las neuronas al estrés oxidativo y metabólico. En cambio, durante el proceso fisiopatológico de la EA, la APP se catabolizaría por la vía amiloidogénica mediante la enzima β -secretasa, dando lugar a un fragmento $APP\beta$ en el espacio extracelular y a un fragmento de 99 aminoácidos (C99). Este último fragmento se transporta hacia el interior de la célula activando la expresión de genes que inducen la

apoptosis. Los fragmentos C83 y C99, obtenidos respectivamente por las vías no amiloidogénica y amiloidogénica, se escinden mediante la γ -secretasa, un complejo proteico formado por 4 proteínas, entre ellas la presenilina 1 o la presenilina 2. Mientras que por la vía no amiloidogénica no se produce ningún péptido tóxico, por la vía amiloidogénica se obtienen péptidos A β conocidos como A β 40 y A β 42 (58). Este último es más propenso a la agregación que A β 40, siendo A β 42 el más predominante en las placas seniles (59,60). Las variaciones FAD presentan mutaciones en los genes que codifican para estas proteínas, dando lugar a una ratio A β 42: A β 40 más elevada (30).

Hipótesis tau

La proteína tau pertenece a la familia de proteínas asociadas a los microtúbulos y está implicada en la estabilización del citoesqueleto de las neuronas. Tau se codifica en el gen *MAPT*, el cual puede generar hasta seis isoformas diferentes de esta proteína. El ensamblaje de tau con las proteínas α - y β -tubulina crea una red de microtúbulos neuronales que permite el transporte axonal. Así pues, la función de tau es regular el transporte en las neuronas mediante su fosforilación y desfosforilación (30). En una situación normal, el balance fosforilación-desfosforilación de tau se mantiene mediante la acción de las quinasas y de las fosfatasas. Sin embargo, se cree que en la EA se produce un desequilibrio debido a un aumento de la activación de las quinasas y una reducción de la actividad de las fosfatasas. El resultado es una hiperfosforilación de tau que genera unos filamentos de doble hélice insolubles conocidos como NFT, los cuales provocan degeneración neuronal y disfunción sináptica (61,62).

Apolipoproteína E

La Apolipoproteína E (APOE) es una glicoproteína implicada en el transporte de los fosfolípidos y de la lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). En el sistema nervioso, la APOE se produce principalmente por los astrocitos y las células de la glía (63). Su función principal es redistribuir los lípidos resultantes de la degeneración neuronal hacia aquellas células que los requieren para proliferar, para reparar la membrana o para la remielinización de nuevos axones (64,65). Esta proteína se presenta en tres isoformas comunes: APOE2, APOE3 y APOE4 (66). Concretamente, la APOE4 presenta una menor capacidad para unirse a la HDL de manera que no realizaría óptimamente su función. Esta deficiencia resulta en una reducción de la capacidad de remodelación sináptica que originaría defectos en la sinapsis y una pérdida de la reserva neuronal (30). La presencia del alelo E4 se ha descrito como un factor de riesgo genético asociado a la EA esporádica y a la FAD de inicio tardío (67).

Estrés oxidativo

La acumulación de los diferentes productos resultantes de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, como los radicales de peróxido de hidrogeno, los radicales hidroxilo y los radicales superóxido, causan estrés oxidativo que induce la muerte celular por oxidación en la EA (68,69). Por otra parte, también se ha sugerido que las placas seniles A β podrían interferir directamente con la cadena transportadora de electrones y producir radicales libres que causarían un aumento del estrés oxidativo (70,71).

Hipótesis inflamatoria

La neuroinflamación también parece que juega un papel importante en los procesos fisiopatológicos de la EA (72). En cerebros *post mortem*, se ha observado un incremento de la actividad de la microglía así como la presencia de citoquinas inflamatorias y radicales libres tóxicos que contribuyen a la acumulación del péptido A β (73–76). Asimismo, también se ha observado que las alteraciones en la microglía que disminuyen su capacidad fagocítica pueden dar lugar a un aumento de los depósitos A β y a neuroinflamación. Sin embargo, otros estudios sugieren que la inflamación observada en la EA se debe al propio sistema inmunitario innato (72). Por lo tanto, el estudio de la neuroinflamación en la EA es un campo en vías de desarrollo por lo que la hipótesis de la cascada neuroinflamatoria todavía no se ha completado.

Excitotoxicidad

El glutamato es un neurotransmisor que interviene en las sinapsis excitatorias del SNC mediante la interacción con los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que se encuentran localizados en la membrana post-sináptica (77). En condiciones fisiológicas normales, el glutamato está implicado en una serie de funciones neuronales como la transmisión sináptica, el crecimiento y diferenciación de las neuronas, la plasticidad sináptica y en procesos de aprendizaje y memoria (78,79). En la EA, los receptores NMDA están sobreactivados por un aumento en los niveles de glutamato, provocando una entrada masiva de calcio intracelular que conlleva a la muerte neuronal por una disfunción mitocondrial. Este fenómeno se conoce como excitotoxicidad (80).

Factores de riesgo

Diferentes factores de riesgo genéticos y ambientales se han asociado a la EA como la edad (81), el género femenino (82), la presencia del alelo E4 en la apolipoproteína (67), un traumatismo encefálico anterior (83), factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, la hipertensión y niveles altos de colesterol (84,85), un bajo nivel educativo (86), la actividad física y la dieta (87),

el consumo de alcohol (88) o el hábito tabáquico (89). La identificación dichos factores presenta un gran impacto sobre las estrategias de prevención de esta enfermedad (90,91), pues se ha descrito que alrededor de una tercera parte de los casos con EA a nivel mundial se podrían atribuir a factores de riesgo potencialmente modificables (92).

Tratamientos farmacológicos para la enfermedad de Alzheimer

Se plantean tres estrategias para el desarrollo de terapias para la EA: la sintomática, la etiopatogénica y la inmunoterapéutica. La estrategia sintomática se basa en el mantenimiento de la neurotransmisión, en concreto en la conservación de la acetilcolina y en la regulación de ciertos neurotransmisores excitotóxicos como el glutamato. La estrategia etiopatogénica se centra en el bloqueo de la síntesis de las proteínas A β y tau que causan lesiones cerebrales; o en la protección o prevención de procesos degenerativos como la pérdida de neuronas. La estrategia inmunoterapéutica consiste en la elaboración de vacunas dirigidas a proteínas esenciales implicadas en el inicio y en la progresión de la EA (93). Durante las tres últimas décadas la investigación estuvo centrada en la estrategia sintomática, la cual dio lugar a los actuales tratamientos farmacológicos para la EA. El donepezilo, la galantamina y la rivastigmina son inhibidores de la colinesterasa (ICE) diseñados para actuar sobre la vía colinérgica. Los ICE aumentan la concentración sináptica de acetilcolina por inhibición de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa, enzimas responsables de su hidrólisis (94). El cuarto fármaco es la memantina, que proporcionaría un efecto neuroprotector frente a la excitotoxicidad del glutamato al detener la entrada prolongada de iones de calcio en la neurona (93,95,96). Tanto los ICE como la memantina se recomiendan para el tratamiento de los síntomas centrales de la EA pero no ralentizan la progresión de la enfermedad (97). En España, estos fármacos ya se encuentran comercializados en forma de genéricos para cada una de sus presentaciones y están financiados por el Sistema Nacional de Salud. Pese a la existencia de tratamientos farmacológicos, las guías de práctica clínica recomiendan las terapias no farmacológicas como una primera línea de tratamiento para los trastornos cognitivos y conductuales (97-102).

Inhibidores de la colinesterasa

El primer ICE aprobado para el tratamiento de la EA fue la tacrina, en 1993 por la *Food and Drug Administration* (FDA) y poco después en algunos países europeos. Este fármaco se descubrió en la década de los 40 y se utilizaba para el tratamiento del delirio. Con el establecimiento de la hipótesis colinérgica, empezó a estudiarse su efecto en pacientes con demencia (103,104). Los ensayos clínicos considerados pivotaes confirmaron la eficacia y la seguridad de la tacrina en pacientes con EA (105,106). No obstante, este fármaco se debía administrar en 3 o 4 dosis por

día y requería la monitorización de la función hepática de los pacientes (107). Por su elevada toxicidad hepática y por la aparición de otros ICE las prescripciones de tacrina disminuyeron. En 2013 la FDA suspendió su comercialización mientras que todavía sigue disponible en algunos países. Actualmente, los tres ICE aprobados por la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA) son el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina.

El donepezilo fue el segundo ICE aprobado para la EA, en 1996 por la FDA y en 1997 por la EMA, en base a los resultados favorables de dos ensayos clínicos pivotaes (108,109). Este fármaco es un inhibidor reversible de la enzima ACE indicado para el tratamiento de la EA de leve a moderadamente grave. El tratamiento se inicia con 5 mg al día administrados en una sola toma por vía oral y por la noche, antes de acostarse. Esta dosis debe mantenerse durante, al menos, un mes, con el fin de evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento. Tras la evaluación, la dosis diaria puede incrementarse hasta 20 mg al día en una sola toma. El donepezilo se presenta en comprimidos recubiertos con película o en comprimidos bucodispersables. Las reacciones adversas que provoca son diarrea, calambres musculares, fatiga, náuseas, vómitos e insomnio, siendo las convulsiones, la bradicardia, la hemorragia gastrointestinal y la úlcera gástrica y duodenal menos frecuentes (110). En 2010, la FDA aprobó la dosis de 23 mg para pacientes con una EA moderada a grave (111). Este hecho fue muy controvertido ya que hizo dudar a algunos miembros de la comunidad científica sobre el uso de una nueva dosis alta de 23 mg y no de 20 mg, habiendo disponibles en el mercado comprimidos de 5 y 10 mg (112).

La galantamina obtuvo su autorización en 2000 por la EMA y en 2001 por la FDA en base a los resultados de los ensayos clínicos pivotaes (113–115). Este ICE es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la ACE. Además, estimula la acción intrínseca de la acetilcolina sobre los receptores nicotínicos, hipotéticamente mediante su fijación a un lugar alostérico del receptor. Está indicada para la EA leve a moderadamente grave y se presenta en cápsulas duras de liberación prolongada de 8 mg, 16 mg o 24 mg. La dosis inicial recomendada es de 8 mg al día durante 4 semanas. La dosis de mantenimiento inicial es de 16 mg al día y los pacientes deben mantenerse con esta dosis durante, al menos, 4 semanas. El aumento hasta los 24 mg al día debe realizarse de forma individualizada, de manera que en los pacientes que no demuestren un aumento de la respuesta se debe considerar una reducción de la dosis a 16 mg al día. Las cápsulas de liberación prolongada deben administrarse una vez al día, por la mañana. La galantamina también se presenta en solución oral a las mismas dosis, no obstante, la administración es en dos tomas al día. Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, disminución del apetito, alucinaciones, depresión, síncope, mareos, temblor, cefalea, somnolencia, letargo, bradicardia, hipertensión, espasmos musculares, fatiga, pérdida de peso y caídas (116). La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió, en

2005, una nota informativa sobre el incremento de la mortalidad observado en los análisis preliminares dos ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con un deterioro cognitivo leve (GAL-INT-11 y GAL-INT-18). Aunque se desconocía si estos resultados eran extrapolables a los pacientes con EA y al resto de ICE, se recomendaba la suspensión del tratamiento con galantamina en caso de que la eficacia observada fuera incierta o que el paciente empeorara (117). No obstante, los análisis posteriores no confirmaron este aumento del riesgo (118).

La rivastigmina está aprobada desde 1998 por la EMA y desde 2000 por la FDA por los resultados favorables en dos ensayos clínicos pivotaes (119,120). Este fármaco inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa facilitando la neurotransmisión colinérgica por la ralentización en la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas. La rivastigmina es el único ICE que presenta una indicación para otra demencia, concretamente para el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave asociada a la enfermedad de Parkinson. El fármaco se presenta en cápsulas de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg o 6 mg, en solución oral de 2 mg/ml o en parches transdérmicos de 4,6 mg, 9,5 mg o 13,3 mg durante 24 horas. El tratamiento con cápsulas se inicia con 1,5 mg dos veces al día y, si se tolera bien, puede incrementarse hasta 3 mg, 4,5 mg o 6 mg dos veces al día siendo esta última la dosis máxima. Para alcanzar el máximo beneficio terapéutico, los pacientes deben mantenerse en la máxima dosis bien tolerada. En cuanto a los parches transdérmicos, el tratamiento se inicia con 4,6 mg cada 24 horas y, tras un mínimo de 4 semanas, se puede aumentar hasta la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg cada 24 horas. Si ésta última se tolera adecuadamente durante un mínimo de 6 meses, se puede considerar la administración de 13,3 mg cada 24 horas. En cuanto a las reacciones adversas, se ha observado que éstas dependen de la vía de administración. Mediante la vía oral, las más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, pérdida de peso, pesadillas, agitación, confusión, ansiedad, cefalea, somnolencia, temblor, dolor abdominal y dispepsia, hiperhidrosis, fatiga, astenia y malestar. Con el parche transdérmico, las más comunes son reacciones cutáneas en el lugar de la administración, infecciones del tracto urinario, incontinencia urinaria, anorexia, disminución del apetito, ansiedad, depresión, delirio, agitación, síncope, cefalea, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia y dolor abdominal (121).

Memantina

La memantina fue aprobada, en 2003, por la FDA y por la EMA en base a los resultados de dos ensayos clínicos pivotaes (122,123). Este fármaco actúa como un antagonista no competitivo del receptor NMDA y es fácilmente reversible, de manera que bloquearía el receptor NMDA modulando los efectos excitotóxicos del glutamato y a la vez permitiría la activación del

receptor NMDA durante los procesos fisiológicos. La memantina está indicada para pacientes con EA de moderada a grave y se presenta en comprimidos de 10 mg o 20 mg. El tratamiento se inicia con 5 mg al día y se incrementa 5 mg cada semana hasta alcanzar la dosis máxima de 20 mg al día, siendo ésta la dosis de mantenimiento recomendada. Las reacciones adversas más frecuentes son hipersensibilidad, somnolencia, vértigo, alteración del equilibrio, hipertensión, disnea, estreñimiento, cefalea y alteración de la función hepática (124). La FDA autorizó en 2010 la dosis de 28 mg de acción prolongada, siendo ésta la más alta dosis de memantina actualmente aprobada (125).

Combinación donepezilo y memantina

En 2014 la FDA aprobó la formulación combinada de donepezilo y memantina para pacientes con EA moderada a grave que estuvieran tratados con una dosis estable de 10 mg de donepezilo al día (126). Este medicamento combinado de memantina y donepezilo se presenta en cápsulas que se administran por vía oral, iniciándose con 7mg donepezilo/10mg memantina una vez al día y por la noche. La dosis puede aumentarse hasta la recomendada de 10mg donepezilo/28mg memantina. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor de cabeza, diarrea, mareos, anorexia, vómitos, náuseas y equimosis (127). La solicitud de aprobación de este medicamento combinado se presentó también a la EMA en 2013, la cual denegó su autorización por considerar que los beneficios no eran superiores a los riesgos (128). Aun así, algunas guías de práctica clínica europeas recomiendan el uso combinado de memantina con un ICE en pacientes con una EA moderada a grave (99,129,130).

Fármacos en investigación

Durante las dos últimas décadas los esfuerzos se han centrado en intentar entender los procesos fisiopatológicos asociados a la EA con el fin de desarrollar tratamientos potenciales. A pesar de que más de 100 fármacos han llegado hasta la fase de ensayo clínico, la mayoría de ellos han fracasado (131). Desde la década de los 90 hasta la actualidad, se han continuado desarrollando fármacos con acción anticolinesterásica como la fenserina, que presentó una insuficiente eficacia (132). Otros ICE como la velnacrina (133), la eptastigmina (134) o el metrifonato (135) mostraron ser eficaces en los primeros ensayos clínicos realizados pero debido a problemas relacionados su seguridad no fueron comercializados (136–138). Más recientemente se han desarrollado terapias en base a la estrategia etipatogénica como los inhibidores de la γ -secretasa (139,140) y diferentes anticuerpos monoclonales (141,142) pero, desafortunadamente, no han mostrado una eficacia significativa. Asimismo, también se han desarrollado terapias dirigidas a la proteína tau pero pocos estudios han progresado hasta la

fase II del ensayo clínico (143). Las dianas terapéuticas más estudiadas actualmente son el péptido A β y la proteína tau mientras que, a su misma vez, se están investigando otras dianas relacionadas con los mecanismos neurotróficos, neuroprotectores y antiinflamatorios junto con una variedad de neuroreceptores. El enfoque del diseño de las terapias farmacológicas para la EA ha cambiado considerablemente desde sus inicios. Hoy en día se conoce que la neurodegeneración no es un proceso fácilmente reversible, por este motivo, la investigación también se centra en la estrategia inmunoterapéutica, dirigiendo los esfuerzos a desarrollar terapias que desaceleren la progresión de la EA en las etapas más iniciales (144).

Evaluación de la relación beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer

La autorización de comercialización de los actuales fármacos para la EA se basa en la presentación de resultados favorables de eficacia y seguridad en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados con placebo de diseño paralelo, uno mínimo de 3 meses y otro mínimo de 6 meses (145,146). Los ensayos pivotaes de ICE demostraron una mejora modesta de los síntomas cognitivos evaluados con la escala *Alzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale* (ADAS-cog) (147) y del estado global de paciente con el instrumento *Clinician's Interview Based Impression of Change plus* (CIBIC-plus) (148). En los ensayos pivotaes de memantina, ésta resultó ser eficaz para mejorar la función cognitiva, evaluada con la escala *Severe Impairment Battery* (SIB) (149), la sintomatología global de la EA evaluada con CIBIC-plus y las capacidades funcionales con la escala *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory* (ADCS-ADL) (150).

Recientemente, la EMA ha elaborado una guía sobre la investigación clínica de medicamentos para la EA (146). Para estudiar la eficacia, recomienda evaluar el efecto de los fármacos sobre la función cognitiva y la funcionalidad en pacientes con una EA leve a moderada. Puesto que es complicado detectar cambios sobre la función cognitiva en una EA severa, las variables propuestas son el cambio global y la funcionalidad. Está guía también sugiere investigar, de manera secundaria, la eficacia sobre los síntomas psiquiátricos y el comportamiento, especialmente en los estadios más avanzados. En todos los casos, la eficacia se debe estudiar mediante instrumentos validados de evaluación de síntomas que sean lo suficientemente sensibles a la detección de cambios. Concretamente, propone como estándar la escala ADAS-cog que evalúa la memoria, la orientación, el lenguaje y la apraxia. Para la funcionalidad recomienda diferentes escalas que evalúan las AVD, entre ellas la ADCS-ADL. Los instrumentos CIBIC-plus, *Alzheimer's Disease Cooperative Study Unit Clinician's Global Impression of Change* (ADCS-CGIC)

(151) o la *Clinical Dementia Rating* (CDR) (152) se proponen para evaluar el cambio global del paciente. Para los síntomas neuropsiquiátricos, la *Behavioural Pathology in Alzheimer Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD) (153) y la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (154) serían algunas de las escalas más apropiadas. En esta guía de la EMA también se hace una especial mención a la investigación de fármacos para los estadios iniciales y preclínicos de la EA. En cuanto a los estadios iniciales describe que, aunque actualmente no se dispone de los instrumentos adecuados, es necesario demostrar la eficacia sobre la función cognitiva y la funcionalidad. Referente a la EA preclínica, se están desarrollando diferentes instrumentos para la detección de los pequeños cambios neuropsicológicos que tienen lugar en esta etapa presintomática. Por este motivo, la EMA propone utilizar el tiempo transcurrido hasta la manifestación de un evento como una medida complementaria que de soporte a los resultados obtenidos con cualquiera de los instrumentos de eficacia previamente descritos. Hasta que no se desarrolle un biomarcador calificado como una buena variable subrogada de la eficacia del tratamiento se debe realizar, durante un tiempo suficiente, un seguimiento de los pacientes para detectar posibles cambios cognitivos relevantes.

Cabe destacar que no existen grandes diferencias entre las nuevas recomendaciones de la EMA y el diseño de los estudios pivotaes que dieron lugar a la autorización de los actuales tratamientos farmacológicos para la EA, ya que la mejora de los síntomas se ha evaluado y se sigue evaluando fundamentalmente con instrumentos de puntuación de síntomas. No obstante, la eficacia expresada como una variable de mejora de los síntomas en base a una escala de puntuación presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, se trata de una variable subjetiva y de difícil interpretación pues se desconoce cómo se traducen los cambios observados en las puntuaciones en una mejora clínica. En segundo lugar, los efectos beneficiosos o perjudiciales del fármaco pueden desenmascarar la intervención de estudio y romper el ciego, dando lugar a una posible evaluación sesgada de su efecto. A modo de ejemplo, podría producirse un sesgo de detección causado por una sobreestimación de la eficacia del fármaco o un sesgo de realización debido a la administración de otros tratamientos no protocolizados como los psicofármacos, que podrían alterar el efecto real de la intervención de estudio. En tercer lugar, la eficacia evaluada como la mejora de síntomas puede estar influenciada por el sesgo de desgaste. Este sesgo ocurre cuando existen diferencias significativas en la tasa de abandono del estudio entre el fármaco y el placebo, dando lugar a unas diferencias sistemáticas no aleatorias que causarían que los grupos de tratamiento dejaran de ser comparables. Es de esperar que, si un fármaco es eficaz, se produzcan más abandonos por falta de eficacia en el grupo placebo. Asimismo, los abandonos por acontecimientos adversos (AA) serán menores con placebo. Si esto ocurriera, las diferencias de eficacia observadas entre el

fármaco y el placebo podrían no ser consecuencia del efecto beneficioso del fármaco sino debidas a las diferencias en las causas de abandono del estudio en función del tratamiento recibido. Existen diferentes métodos estadísticos para la imputación de los datos perdidos, siendo uno de los más utilizados en los ensayos clínicos el *Last Observation Carried Forward* (LOCF). Este método imputa los datos faltantes mediante las evaluaciones más cercanas en el tiempo. Sin embargo, debido al componente progresivo de la EA, este método presentaría limitaciones ya que los datos que se imputan provienen de un momento anterior en el tiempo donde el paciente presentaba, posiblemente, una evaluación de su estado más favorable en comparación con la hipotética evaluación final. Este hecho daría lugar a una sobreestimación de la eficacia del tratamiento (146,155,156).

A pesar de que los ECA pivotaes demostraron una eficacia modesta de los ICE y la memantina en pacientes con EA, existe variabilidad entre los resultados de los ensayos clínicos que siguieron investigando su eficacia y seguridad. Mientras que los estudios pivotaes muestran una mejora substancial de los síntomas en comparación con el placebo (109,119,122,123,157), otros estudios no encuentran evidencias de eficacia sobre la funcionalidad (158–161), ni sobre los síntomas neuropsiquiátricos (160,162–165) ni tampoco unos mejores resultados sobre la institucionalización del paciente (166). Además, la falta de información sobre variables clínicamente relevantes (97) no esclarece las dudas sobre el beneficio terapéutico de los tratamientos farmacológicos para la EA.

Por otra parte, los fármacos para la EA se han asociado a un elevado número de efectos indeseados. Los ICE provocan, principalmente, efectos indeseados gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarreas; pero también se han asociado a anorexia, migrañas, insomnio, calambres musculares, bradicardia y síncope (110,116,121). La memantina presenta una amplia variabilidad de efectos indeseados como mareos, dolor de cabeza, estreñimiento, somnolencia, hipertensión y agitación (124). Aunque en los ensayos clínicos también se investiga la seguridad, los efectos indeseados de baja frecuencia podrían no ser identificados o subestimados debido a la corta duración y al limitado tamaño de la muestra de estos estudios. Este hecho junto con la retirada del mercado de la tacrina cuestiona la seguridad de estos medicamentos.

Otro aspecto que pone en duda la eficacia y la seguridad de los tratamientos para la EA son los estrictos criterios de inclusión de los ensayos clínicos. Se ha descrito que éstos excluyen pacientes con comorbilidades como trastornos psiquiátricos o enfermedades cardiovasculares y pacientes que reciben medicación concomitante (167,168). Además, no representan adecuadamente la edad de los pacientes con EA (169,170), respaldando la necesidad de incluir a

los pacientes de una edad avanzada en los ensayos clínicos (171). Estos hechos apuntan a que los pacientes con EA pueden estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos, dificultando la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica.

Por los motivos descritos anteriormente, la relación beneficio-riesgo de los ICE y de la memantina continúa siendo un tema de debate a pesar de que estos fármacos están comercializados desde hace casi dos décadas. Los resultados de ensayos clínicos pragmáticos permitirían esclarecer las dudas acerca de su beneficio terapéutico en la práctica clínica, ayudando en la toma de decisiones por parte de agencias reguladoras, gestores sanitarios, comités de selección de medicamentos, médicos y pacientes (172). No obstante, las evidencias de efectividad de los fármacos para la EA son escasas. Como alternativa, una manera sencilla de evaluar la relación beneficio-riesgo de un tratamiento sintomático a partir de ensayos clínicos no pragmáticos es mediante el abandono del tratamiento, interpretado como una variable de medida objetiva de la aceptabilidad de una intervención que refleja los beneficios en relación a los efectos indeseados que produce. Por lo tanto, integra los conceptos de 'eficacia' y 'seguridad' en una sola variable y su interpretación es sencilla. Si la proporción de pacientes que abandona el tratamiento es menor en el grupo fármaco respecto al grupo placebo, esto significaría que los beneficios de la intervención percibidos por el paciente y el clínico compensan sus efectos indeseados, sugiriendo una relación beneficio-riesgo favorable para el fármaco. Por el contrario, si la proporción de pacientes que abandona el tratamiento es mayor con el fármaco que con el placebo, la relación beneficio-riesgo resultaría desfavorable. Aunque la evaluación exhaustiva de la relación beneficio-riesgo debe ir acompañada del análisis de los resultados de eficacia y seguridad obtenidos, el hallar un abandono del tratamiento mayor con el fármaco que con el placebo sería suficientemente indicativo de que la relación beneficio-riesgo es desfavorable y, por lo tanto, desaconsejar su uso sería lo más razonable. El abandono del tratamiento se ha utilizado para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de tratamientos farmacológicos en otras áreas como la esquizofrenia (173), la depresión (174) y en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (175).

En la literatura médica se encuentran publicados un gran número de ensayos clínicos no pragmáticos que han evaluado la eficacia y la seguridad de los fármacos indicados para el tratamiento de la EA. No obstante, un gran volumen de información no implica necesariamente una mejor evidencia. En este contexto, cada vez más se cuestiona la relevancia de los nuevos estudios debido a la futilidad existente en todas las etapas de la investigación (176-181). A medida que se va acumulando más evidencia, llega un momento a partir del cual los nuevos estudios no presentan ninguna contribución en el conocimiento puesto que éstos no proporcionan información relevante. Concretamente, en la etapa del ensayo clínico, la

realización de estudios adicionales que no aportan nuevas evidencias comportaría un problema ético por la exposición innecesaria de los pacientes a los riesgos propios de un ensayo clínico (182).

La metodología de estudio: la revisión sistemática meta-analítica

Como se ha descrito anteriormente, una de las principales limitaciones de los ensayos clínicos de ICE y memantina para la EA publicados en la literatura médica es que presentan unos resultados imprecisos o, en algunos casos, incluso contradictorios. Ésta y otras limitaciones previamente expuestas, como el reducido tamaño de la muestra en los ensayos clínicos, se pueden minimizar mediante la revisión sistemática meta-analítica (RSMA) de ECA. La RSMA es un método que analiza exhaustivamente la literatura a partir de una pregunta de investigación definida en base a una población de estudio, una intervención, un comparador y una variable de resultado (PICO, por sus siglas en inglés). Hoy en día, la RSMA es una metodología de estudio de la relación beneficio-riesgo de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que se utiliza frecuentemente como ayuda en la elaboración de recomendaciones terapéuticas (99). A través de una estrategia de búsqueda y unos criterios de elegibilidad claros se identifican, se seleccionan y se evalúan individualmente los ECA que responden a la pregunta formulada. Este diseño de estudio incluye dos tipos de análisis: uno cualitativo y uno cuantitativo. El análisis cualitativo consiste en determinar la calidad de los ECA incluidos mediante la evaluación de la metodología empleada según el diseño de estudio, el control de los riesgos de sesgo y el análisis estadístico realizado. Existen diferentes instrumentos como la escala de Jadad (183), la escala de Chalmers (184) o la herramienta de la Cochrane Collaboration (185) para evaluar la calidad de cada uno de los estudios. El análisis cuantitativo se realiza con técnicas de meta-análisis, una metodología estadística que permite combinar y resumir los resultados de los múltiples estudios (186). El meta-análisis calcula un estimador global del efecto de la intervención de estudio que habitualmente es más preciso que el obtenido en un ensayo clínico individual, ya a que se incrementa el poder estadístico por un aumento del tamaño de la muestra.

Además del efecto global de la intervención, el meta-análisis proporciona una estimación de la heterogeneidad definida como la variabilidad observada entre los estudios incluidos que no se debe al azar. Mediante el análisis de subgrupos o técnicas de meta-regresión se pueden identificar factores explicativos de dicha heterogeneidad. Estos factores pueden ser covariables relacionadas con el diseño del estudio, la intervención o las características del paciente. Algunos ejemplos relacionados con el diseño del estudio son la existencia de un periodo de pre-inclusión en el ensayo (187) o el número de centros de estudio (188). Otros asociados con la intervención

son la dosis (189) o la duración de la intervención (190); mientras que los relacionados con el paciente pueden ser la edad (191) o la gravedad de la enfermedad (192). La identificación de estos factores puede ser de gran utilidad a la hora de definir grupos de pacientes con una mejor respuesta terapéutica o para la elaboración de recomendaciones en las guías de práctica clínica, así como también para mejorar el diseño de los ECA para el estudio de nuevos tratamientos farmacológicos para la EA.

Existen diferentes aproximaciones estadísticas para realizar el meta-análisis. El abordaje clásico se basa en la inferencia frecuentista. Mediante este método se mide la fuerza de la evidencia representada con el valor p y se constituye un procedimiento de elección entre hipótesis, conocido como prueba de hipótesis. Sin embargo, la aproximación frecuentista presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, la decisión que se obtiene mediante el valor p es dicotómica. En segundo lugar, los resultados dependen del tamaño de la muestra. Si la muestra de estudio es suficientemente grande, una mínima diferencia resultará estadísticamente significativa. En tercer lugar, la inferencia frecuentista se basa en una probabilidad objetiva, por lo tanto, no puede manejar un nuevo paradigma o corregir el actual (193). Por estos motivos, se han planteado diferentes aproximaciones para realizar inferencias estadísticas. Una de las alternativas utilizadas en el meta-análisis es la aproximación bayesiana, la cual se basa en utilizar recursos probabilísticos para actualizar la asignación inicial, es decir, calcula nuevas asignaciones probabilísticas condicionadas por observaciones adicionales posteriores. Mediante el teorema de Bayes, se pasa de una probabilidad inicial a una probabilidad actualizada por una nueva observación. Así pues, se constituye una probabilidad *a posteriori* a partir de una probabilidad subjetiva (conocida como probabilidad *a priori*) y de una probabilidad objetiva llamada verosimilitud, que se basa exclusivamente en la observación de los datos (194). Por lo tanto, la aproximación bayesiana es un enfoque alternativo que contrasta con la frecuentista principalmente por la forma en que asume y maneja la probabilidad (193).

La RSMA también permite estudiar el sesgo de publicación que se produce como consecuencia de la publicación selectiva de estudios con resultados positivos respecto a los que presentan resultados negativos. Si este sesgo tuviera lugar, se podría producir una sobreestimación de la eficacia y de la seguridad de la intervención de estudio. Aunque se intenta minimizar su efecto mediante la búsqueda exhaustiva de los ECA y de sus resultados, la RSMA no está libre de este sesgo y es necesario analizarlo mediante la gráfica de embudo o *funnel plot* (195) y pruebas estadísticas como los test de Begg (196) y Egger (197).

Meta-análisis acumulativo y análisis secuencial de ensayos

Una de las aplicaciones de la RSMA es el meta-análisis acumulativo. Esta metodología consiste en repetir el análisis cada vez que aparecen publicados los resultados de nuevos ensayos clínicos, de manera que la combinación de los datos se realiza tantas veces como ensayos clínicos se haya identificado. El primer análisis combina los resultados de los dos primeros estudios y sucesivamente se introducen, uno por uno, los nuevos ensayos clínicos. Si la inclusión de los estudios en el análisis se realiza por orden cronológico, el meta-análisis acumulativo no sólo permite estudiar la tendencia favorable o desfavorable del efecto de una intervención sino también determinar, de manera retrospectiva, el momento en el tiempo a partir del cual se observan diferencias estadísticamente significativas entre la intervención de estudio y el control (198).

En el contexto del meta-análisis acumulativo, el análisis secuencial de ensayos (TSA, por sus siglas en inglés) es una adaptación para la RSMA de la metodología utilizada en la realización de análisis secuenciales intermedios para detectar precozmente el efecto de un fármaco respecto al comparador (199,200). Este método permite cuantificar la fiabilidad estadística de los sucesivos valores p que se calculan a partir de la inclusión cronológica en el análisis de cada uno de los ECA. Para ello, se estima el tamaño necesario de la muestra (RIS, por sus siglas en inglés), que se define como el número de pacientes necesarios en un meta-análisis para aceptar o rechazar el efecto de una intervención (201). A partir del RIS junto con el monitoreo secuencial de los resultados del meta-análisis, el TSA construye unos límites de significación estadística ajustados y un umbral de futilidad. Mediante la curva del Z-score se representa la significación estadística acumulada por la inclusión de cada ECA en el análisis, permitiendo determinar si los resultados obtenidos en el meta-análisis son firmes antes de alcanzar el RIS (202–205). Si el Z-score cruza uno de los límites de significación estadística ajustados (siendo el límite superior favorable al fármaco y límite inferior favorable al placebo), el TSA determina que la evidencia es concluyente antes de alcanzar el RIS. En caso de que el Z-score cruce el umbral de futilidad, la falta de observación de efecto de la intervención no se debe a una falta de poder estadístico sino a una carencia de efecto del fármaco. En estos dos casos expuestos, la realización de nuevos ECA adicionales no sería justificable puesto que la evidencia disponible es suficiente. Por otro lado, si el Z-score no cruza ninguno de los límites de significación estadística ajustados ni el umbral de futilidad, se considera que el efecto del fármaco es todavía incierto por lo que existe la posibilidad de éste sea estadísticamente significativo antes de que el meta-análisis sobrepase el RIS. En este caso, la realización de nuevos ECA sí que sería necesaria para elaborar unas conclusiones firmes acerca del efecto de la intervención.

A efectos prácticos, el TSA es de utilidad para guiar la futura investigación ya que ayuda a detectar los vacíos de información y previene la inversión de recursos en ensayos clínicos adicionales innecesarios. Además, el TSA evita el reclutamiento de pacientes en nuevos estudios que no van a aportar nuevas evidencias, protegiéndolos así de los riesgos que comporta la participación en un ensayo clínico con medicamentos. Este método se ha utilizado en diferentes áreas y ha permitido detectar, por ejemplo, falta de evidencias sobre los beneficios y los riesgos de la antitrombina III en pacientes críticos (206) o de la digoxina para la fibrilación auricular (207), así como evidencias concluyentes sobre una reducción de los síntomas en pacientes con depresión mayor con los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (208); y también futilidad en el estudio de la albumina humana en pacientes con sepsis sobre la mortalidad (209). No obstante, limitar el estudio de la futilidad a una prueba de significación estadística como es el TSA podría dar lugar a unos resultados falsamente positivos ya que este método no tiene en cuenta si existen aspectos novedosos en el diseño de los nuevos ECA relacionados con las características PICO. Estas nuevas aportaciones podrían proporcionar originalidad a los resultados del mismo, a pesar de que la evidencia disponible sobre el efecto de la intervención ya sea estadísticamente concluyente. Por este motivo, los resultados del TSA deberían ir acompañados de un análisis cualitativo que evalúe la relevancia de las aportaciones de los nuevos ECA.

Evidencias disponibles sobre los inhibidores de la colinesterasa y la memantina en la enfermedad de Alzheimer

Se han realizado diversas RSMA para evaluar la eficacia de los ICE y la memantina en pacientes con EA. Las primeras se publicaron a principios de los 2000 y fueron principalmente revisiones Cochrane (210–213). Estas RSMA demostraron que tanto los ICE como la memantina mejoraban la función cognitiva, las AVD, el comportamiento y el estado global del paciente. No obstante, el tamaño del efecto por parte de los ICE fue modesto mientras que el de la memantina fue pequeño. En cuanto a la seguridad, estas RSMA mostraron que los ICE aumentan los efectos adversos y la tasa de abandono del estudio, mientras que no se encontraron diferencias entre la memantina y el placebo para estas variables. Por otro lado, las actualizaciones de las revisiones Cochrane junto con la publicación otras realizadas *a posteriori* muestran que la conclusión que se extrae sobre el efecto de los fármacos para la EA es variable. La Tabla 1 recoge las 17 RSMA publicadas hasta 1 Enero de 2015, momento en el que se determinó el plan de investigación de esta tesis.

Tabla 1 Revisiones sistemáticas meta-analíticas de ensayos clínicos publicadas hasta el 1 de Enero de 2015

Autor, año (sponsor)	Ensayos (pacientes)	Intervención	Criterios de inclusión	Evaluación cualitativa	Variables principales	Evaluación de seguridad	Análisis de covariables	Observaciones
RSMA que concluyen un efecto beneficioso de los fármacos para la EA								
Birks et al, 2006 (214) (Revisión Cochrane)^a	23 (5.272)	Donepezilo	ECA Doble ciego Paralelo Control placebo >1 día EA	Guías Cochrane Collaboration (1997)	Función cognitiva Impresión clínica global Gravedad EA AVD Comportamiento Calidad de vida Efecto sobre el cuidador Institucionalización Mortalidad Abandono del estudio Incidencia de AA Costes	Sí	Dosis Duración	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios con donepezilo 10 mg/día son marginalmente superiores que con 5 mg/día. ▪ La dosis baja de donepezilo presenta una mejor tolerabilidad.
Loy y Schneider, 2006 (215) (Revisión Cochrane)^b	10 (6.805)	Galantamina	ECA Doble ciego Paralelo Placebo ≥4 semanas EA o MCI	Riesgo de sesgo instrumento Cochrane	Impresión cambio global Función cognitiva AVD Comportamiento	Sí	Dosis Duración Diagnóstico EA (posible vs probable)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Galantamina presenta un perfil de seguridad similar al de los otros ICE. ▪ No se recomienda el uso de galantamina en pacientes con MCI por un aumento en la tasa de mortalidad.
Winblad et al, 2007 (216) (comercial)^c	6 (1.826)	Memantina	EC fase III Doble ciego Paralelo ≥24 semanas EA	No	Estado global Función cognitiva Funcionalidad Comportamiento	Sí	No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La duración de los ECA es de 26 semanas. ▪ La incidencia de AA con memantina es comparable con la del placebo.
Hansen et al, 2008 (217) (independiente)^d	26 (7.258)	ICE	ECA Doble ciego o abierto Control placebo u otro ICE ≥12 semanas EA	Criterio predefinido de USPSTF y NHS-CRD	Función cognitiva Funcionalidad Comportamiento Cambio global	Sí	Fármaco	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Las comparaciones indirectas sugieren que donepezilo y rivastigmina son más eficaces que galantamina. ▪ Los AA parecen menos frecuentes con donepezilo y más frecuentes con rivastigmina. ▪ Es necesaria evidencia de alta calidad para confirmar los resultados.

Autor, año (sponsor)	Ensayos (pacientes)	Intervención	Criterios de inclusión	Evaluación cualitativa	Variables principales	Evaluación de seguridad	Análisis de covariables	Observaciones
Birks et al, 2009 (218) (Revisión Cochrane)^e	8 (3.660)	Rivastigmina	ECA Doble ciego Paralelo Control placebo >2 semanas EA	Riesgo de sesgo instrumento Cochrane	Dependencia Impresión global Funcionalidad Función cognitiva Comportamiento Calidad de vida Efecto sobre el cuidador Mortalidad Institucionalización Abandono del estudio Incidencia AA	Sí	Dosis Duración	▪ Un ECA demuestra que el parche transdérmico de dosis baja se asocia a una menor frecuencia de AA en comparación con la dosis alta del parche y con las cápsulas.
Lockhart et al, 2011 (219) (comercial)^f	4 (2.116)	Donepezilo Memantina	ECA Doble ciego o abierto Paralelo o cruzado Control placebo EA	Sesgo de publicación	Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia	No	Gravedad (MMSE)	▪ El efecto de memantina sobre los BPSD no es estadísticamente significativo.
Wilkinson et al, 2012 (220) (comercial)^g	9 (2.340)	Memantina	ECA Doble ciego Control placebo ≥16 semanas EA moderada o grave	No	Función cognitiva Funcionalidad Estado global	No	No	▪ Nueva definición de deterioro clínico en función de las DM en las escalas de evaluación de síntomas.
Tan et al, 2014 (221) (independiente)^h	23 (8.973)	ICE Memantina	ECA Doble ciego Paralelo Control placebo ≥20 semanas EA	Sesgo de publicación	Función cognitiva Funcionalidad Cambio global Comportamiento	Sí	Fármaco Dosis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Memantina no mejora el cambio global. ▪ No se observan beneficios sobre el comportamiento, excepto con donepezilo 10 mg/día y galantamina 24 mg/día. ▪ La dosis 5 mg/día de donepezilo no tiene efecto sobre la funcionalidad. ▪ Mayor abandono del estudio y mayor AA con ICE respecto placebo, pero no con memantina. ▪ TSA estima la RIS para observar una RRR del 30% en la tasa de respondedores con CIBIC-plus.

Autor, año (sponsor)	Ensayos (pacientes)	Intervención	Criterios de inclusión	Evaluación cualitativa	Variables principales	Evaluación de seguridad	Análisis de covariables	Observaciones
RSMA que concluyen un efecto modesto de los fármacos para la EA								
Trinh et al, 2003 (222) (independiente)ⁱ	29 (5.529)	ICE*	ECA Doble ciego Paralelo o cruzado Control placebo ≥4 semanas EA leve a moderada	Sesgo de publicación	Síntomas neuropsiquiátricos Funcionalidad	No	Fármaco	▪ No se observan diferencias entre los tres ICE.
Lanctôt, 2003 (223) (No descrito)^j	16 (7.954)	ICE	ECA Doble ciego Paralelo Control placebo ≥12 semanas Pacientes con EA	Sesgo de publicación	Respondedores cognitivos Respondedores globales	Sí	Fármaco Dosis Duración Definición del cambio global	▪ La NNT para observar un beneficio es de 1 paciente de cada 7. ▪ La NNT para estabilizar o mejorar la EA es de 1 paciente de cada 12. ▪ La NNT para una mejoría notable es de 1 paciente de cada 42.
Birks, 2006 (224) (Revisión Cochrane)	13 (7.298)	ICE	ECA Cegado Paralelo o cruzado Control placebo ≥26 semanas Pacientes con EA leve, moderada o severa	Guías Cochrane Collaboration (2004)	Función cognitiva Impresión clínica global AVD Comportamiento Calidad de vida Efecto sobre el cuidador Institucionalización Mortalidad Abandono del estudio Incidencia de AA Uso de recursos sanitarios Costes	Sí	Duración	▪ No se identifica cuál de los tres ICE produce antes una respuesta. ▪ Los AA se asocian menos con donepezilo en comparación con rivastigmina. ▪ El aumento de dosis es más claro con donepezilo. ▪ La dosis baja de donepezilo podría ser la más conveniente.
Di santo et, 2013 (225) (independiente)^k	40 (15.876)	ICE Memantina	ECA Cegado Control placebo EA leve, moderada y severa	No	Función cognitiva Funcionalidad Comportamiento	No	Gravedad EA por rangos de MMSE	▪ El efecto de los ICE es independiente de la gravedad. ▪ El efecto de memantina sobre el deterioro funcional es mayor en los pacientes más graves.

Autor, año (sponsor)	Ensayos (pacientes)	Intervención	Criterios de inclusión	Evaluación cualitativa	Variables principales	Evaluación de seguridad	Análisis de covariables	Observaciones
RSMA que concluyen un efecto pequeño de los fármacos para la EA								
McShane et al, 2006 (226) (Revisión Cochrane)^l	16 (4.435)	Memantina	ECA Doble ciego Paralelo Control placebo EA, demencia vascular o mixta	Riesgo de sesgo instrumento Cochrane	Impresión clínica global Función cognitiva Funcionalidad Comportamiento Efecto sobre el cuidador Calidad de vida Incidencia AA Institucionalización Costes	Sí	Gravedad EA	▪ El efecto pequeño sobre la cognición no es clínicamente detectable en pacientes con demencia vascular.
Hansen et al, 2007 (227) (independiente)^m	14 (4.762)	ICE	ECA Control placebo u otro fármaco para la ≥12 semanas EA	Criterio predefinido de USPSTF y NHS-CRD	Funcionalidad	Sí	Gravedad EA Edad Género Dosis (Meta-regresión)	▪ El efecto de los ICE no se asocia a ninguna de las covariables. ▪ Debido a la falta de otros tratamientos efectivos, los resultados apoyan los beneficios clínicos de los ICE.
RSMA que cuestionan el efecto de los fármacos para la EA								
Muayquil et al, 2012 (228) (independiente)ⁿ	13 (971)	Memantina combinación con ICE	ECA Doble ciego o abierto Enfermedad neurodegenerativa o demencia vascular	Riesgo de sesgo instrumento Cochrane	Función cognitiva Funcionalidad Comportamiento	No	Subtipo de demencia Fármaco	▪ Los resultados clínicamente relevantes con la terapia combinada de memantina con ICE son dudosos. ▪ Se requieren más estudios antes de realizar una recomendación sobre el uso de la terapia combinada.

Autor, año (sponsor)	Ensayos (pacientes)	Intervención	Criterios de inclusión	Evaluación cualitativa	Variables principales	Evaluación de seguridad	Análisis de covariables	Observaciones
Farrimond et al, 2012 (229) (independiente)^o	3 (1.533)	Memantina combinación con ICE	ECA y otros diseños* Doble ciego Paralelo Control placebo EA moderada- severa Pacientes que reciben ICE	Riesgo de sesgo instrumento Cochrane	Impresión clínica global Función cognitiva Comportamiento y del estado de ánimo Funcionalidad	No	No	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La impresión del cambio global depende de los estudios que se incluyen en el análisis. ▪ No se observa un beneficio sobre la funcionalidad, de manera que la relevancia clínica de la terapia combinada no está robustamente demostrada. ▪ La información disponible en los ECA indica la terapia combinada no presenta un beneficio superior respecto a la monoterapia.
Wang et al, 2014 (230) (Independiente)^p	32 (11.656)	ICE [†] Memantina Antipsicóticos Antidepresivos	ECA Doble ciego Paralelo o cruzado Control placebo EA	Riesgo de sesgo instrumento Cochrane Sesgo de publicación	Síntomas neuropsiquiátricos	No	Fármaco	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los ICE mejoran los síntomas neuropsiquiátricos pero con malos resultados de seguridad. ▪ Memantina no mejora los síntomas neuropsiquiátricos.

AA, Acontecimiento Adverso; AVD, Actividades de la Vida Diaria; ICE, Inhibidor de la Colinesterasa, CIBIC-plus, *Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input*; DM, Diferencia de Medias; EA, Enfermedad de Alzheimer; EC, Ensayo Clínico; ECA, Ensayo Clínico Aleatorizado; MCI, *Mild Cognitive Impairment* (deterioro cognitivo leve); MMSE, *Mini-Mental State Examination*; NHS-CRD, *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*; NNT, Número de pacientes Necesario a Tratar; RIS, *Required Information Size* (tamaño necesario de la muestra); RRR, Reducción Relativa del Riesgo; TSA, *Trial Sequential Analysis* (análisis secuencial de ensayos); USPSTF, *United States Preventive Services Task Force*.

* Se incluyeron también casi-ECA, EC no aleatorizados, estudio de cohortes y estudio de casos y controles

[†]Incluye donepezilo, galantamina, rivastigmina y otros fármacos no autorizados con acción inhibitoria de la colinesterasa (eptastigmina, metrifonato, fisostigmina, tacrina, tacrina con lecitina y velnacrina)

^a Actualización de la revisión Cochrane de Birks y Harvey, 2003

^b Actualización de la revisión Cochrane de Olin y Schendier, 2003

^c Merz Pharmaceuticals GmbH

^d Center for Evidence-Based Policy, Oregon Health and Science University

^e Actualización de la revisión Cochrane de Birks, 2000

^f Pfizer

^g Merz Pharmaceuticals GmbH

^h National Natural Science Foundation of China y Shandong Provincial Natural Science Foundation

ⁱ Public Health Service American Federation for Aging Research Paul Beeson Faculty Scholar in Aging Research

^j No se describe el sponsor del estudio pero los autores declaran conflicto de intereses con la industria farmacéutica

^k Fundaciones IRCCS "Santa Lucia", Univerità degli Studi di Roma "Tor Vergata" y el Instituto di Tecnologie Biomediche - Consiglio Nazionale delle Ricerche, Sergate

^l Actualización de la revisión Cochrane de Areosa y Sherriff, 2003

^m Center for Evidence-Based Policy; Oregon Health & Science University

ⁿ No se describe el sponsor del estudio pero los autores declaran no tener conflicto de intereses

^o El estudio no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia ni pública, ni comercial ni de ninguna organización sin ánimo de lucro

^p No se describe el sponsor del estudio pero los autores declaran no tener conflicto de intereses

Las RSMA identificadas presentan una serie de diferencias en cuanto al número de ensayos clínicos y de pacientes que se incluye así como también en el diseño del estudio. En relación con esto último, algunas de las RSMA realizadas consideró la investigación de otros ICE no autorizados (222,230) así como también fármacos psicotrópicos (230). Por otro lado, se observan diferencias en los criterios de inclusión establecidos en las RSMA. Mientras que algunas sólo consideraron los ECA doble ciego con un diseño paralelo, otras permitieron la inclusión de ECA abiertos y con un diseño cruzado. La mayoría de RSMA (58,8%) fue indulgente en cuanto a la duración del tratamiento, pues permitieron la inclusión de ECA de menos de 4 semanas o no presentaron ninguna restricción. Globalmente, las RSMA tuvieron como criterio de inclusión pacientes con EA con independencia de la gravedad (58,8%) mientras que fueron pocas las que permitieron incluir también pacientes con un deterioro cognitivo leve (215), con demencia vascular o mixta (226,228) o con otras enfermedades neurodegenerativas (228). En relación con la evaluación cualitativa, poco más de la mitad de las RSMA identificadas (58,8%) analizó la calidad metodológica de los ECA incluidos, mientras que sólo algunas analizaron el sesgo de publicación (23,5%). En relación con el objeto de estudio, destaca que las variables principales de la RSMA se relacionaron con la eficacia, observándose una amplia diversidad en el uso de las escalas empleadas para evaluar la mejora de los síntomas. No obstante, la mayoría de estas RSMA también incluyó una evaluación de la seguridad (64,7%) aunque solamente las revisiones Cochrane la consideraron como una variable principal. Es importante subrayar que las revisiones Cochrane analizaron el abandono del tratamiento como una variable principal, pero no la utilizaron para evaluar la relación beneficio-riesgo de los fármacos para la EA. Pese a que los resultados de eficacia de las RSMA fueron muy similares, la interpretación que se extrae de los mismos fue variada. La conclusión sobre un beneficio de los ICE o de la memantina en pacientes con EA fue la más frecuente (41,2%), encontrándose entre éstas las 3 RSMA comerciales. Sin embargo, algunos de los resultados de estas RSMA fueron contradictorios con su conclusión. Por ejemplo, en el estudio de Tan et al (221) la memantina no mejoró el cambio global y únicamente se observaron beneficios sobre el comportamiento con las dosis más altas autorizadas de donepezilo y galantamina. Otro ejemplo destacable fue el estudio de Loy y Schneider (215), el cual halló un aumento de la mortalidad con galantamina en pacientes con un deterioro cognitivo leve, a pesar de que esto no se observó en los pacientes con EA. Otras RSMA concluyeron que el efecto de los fármacos para la EA fue modesto (23,5%) mientras que fueron pocas las que determinaron que el beneficio era pequeño (11,8%). Una de ellas (227) apoyó los beneficios clínicos de los ICE por la falta de otros tratamientos efectivos, aunque la eficacia que mostraron sus resultados fue baja. Aunque con poca frecuencia, también se han identificado RSMA que dudaron acerca del efecto de los ICE y de la memantina. En primer lugar, se destacó que los ICE mejoraban los síntomas neuropsiquiátricos pero con malos resultados de seguridad

(230). En segundo lugar, que los beneficios de la memantina en combinación con ICE dependían de los ECA que se incluían en el análisis y, al no observarse un beneficio de esta intervención sobre la funcionalidad, su relevancia clínica no quedó robustamente demostrada (229). En tercer lugar, se puso de manifiesto la existencia de heterogeneidad en cuanto al uso de las escalas de eficacia en los ECA y en las características de los pacientes. Además, los beneficios de la memantina combinada con ICE no fueron claros (228). En cuarto lugar, también se cuestionó el efecto de la memantina sobre los síntomas psicológicos y del comportamiento de la demencia, ya que el efecto que se observó no fue significativo (219).

Algunas RSMA consideraron realizar un análisis de covariables con el fin de identificar factores explicativos de la respuesta al tratamiento. El estudio de Tan et al (221) mostró que la dosis baja de donepezilo no presentaba beneficios sobre la funcionalidad, sin embargo, la revisión Cochrane de Birks y colaboradores (214) recomendó la dosis baja de donepezilo en base a su eficacia y tolerabilidad. Por otro lado, el estudio de Trinh et al (222) no encontró diferencias de eficacia entre los tres ICE mientras que Hansen et al (217) sugirieron que el donepezilo y la rivastigmina eran más eficaces que la galantamina. Este último estudio, también destacó que los AA parecían ser menos frecuentes con donepezilo y más con rivastigmina. Hansen et al (227) realizaron una meta-regresión para explicar la heterogeneidad observada en los resultados de eficacia de los ICE y la memantina sobre la funcionalidad. No obstante, no hallaron ningún factor que explicase esta variabilidad. Posteriormente, el estudio de Di Santo et al (225) encontró que la memantina tenía un mejor efecto sobre el deterioro funcional en pacientes graves. Cabe destacar también que el estudio de Tan et al (221) realizó un TSA para estimar la RIS para la variable respondedores al tratamiento mediante la escala CIBIC-plus. Sus resultados sugirieron que el posible beneficio del donepezilo a la dosis 10 mg/día no era concluyente.

HIPÓTESIS

A pesar de que un elevado número de ensayos clínicos ha investigado la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos para la EA, continúan existiendo dudas sobre su relación beneficio-riesgo. Se han realizado diversas RSMA que obtienen una interpretación de los resultados variada. Ninguna de ellas ha propuesto el “abandono del tratamiento” como una variable integradora de la eficacia y la seguridad para la evaluación de la relación beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos para la EA. Además, hasta el momento, no se han estudiado exhaustivamente los posibles factores explicativos de la variabilidad entre los resultados de los ensayos clínicos. En este contexto, esta tesis plantea la siguiente hipótesis:

La relación beneficio-riesgo de los ICE y la memantina está determinada por factores modificadores de la eficacia, de la seguridad y del abandono del tratamiento relacionados con características del diseño del ensayo clínico, de la intervención y del paciente.

OBJETIVOS

Objetivo general: Identificar los factores modificadores de la eficacia, de la seguridad y del abandono de los tratamientos farmacológicos para pacientes con EA

Objetivos específicos:

1. Estudiar la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento farmacológico con ICE en pacientes con EA
2. Identificar los factores modificadores de la eficacia, seguridad y abandono del tratamiento farmacológico con ICE para la EA
3. Estudiar la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento farmacológico con memantina en pacientes con EA
4. Identificar los factores modificadores de la eficacia, seguridad y abandono del tratamiento farmacológico con memantina para la EA
5. Estudiar si la evidencia disponible sobre la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento farmacológico con ICE en pacientes con EA es concluyente
6. Estudiar si la evidencia disponible sobre la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento farmacológico con memantina en pacientes con EA es concluyente
7. Estudiar la futilidad en el estudio de la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento farmacológico con ICE en pacientes con EA
8. Estudiar la futilidad en el estudio de la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento farmacológico con memantina en pacientes con EA
9. Describir la contribución de los ensayos clínicos post-autorización en el conocimiento del tratamiento farmacológico con ICE y con memantina en pacientes con EA
10. Estudiar la representatividad de los pacientes con EA de la práctica clínica en los ensayos clínicos que han investigado la eficacia y seguridad de los ICE y de la memantina en pacientes con EA

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Este apartado se constituye a partir de los objetivos específicos planteados de la siguiente manera:

- **Estudio 1:** objetivos específicos 1 y 2

- **Estudio 2:** objetivos específicos 3 y 4

- **Estudio 3:** objetivos específicos 5, 6, 7, 8 y 9

- **Estudio 4:** objetivo específico 10

Estudio 1

Artículo 1: Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barceló MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Capellà D. Discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16106 patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017 Jul; 20(7): 519:528.

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx012>

REGULAR RESEARCH ARTICLE

Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients

Lidia Blanco-Silvente, MS; Xavier Castells, PhD; Marc Saez, PhD; Maria Antònia Barceló, PhD; Josep Garre-Olmo, PhD; Joan Vilalta-Franch, PhD; Dolors Capellà, PhD

TransLab Research Group (Ms Blanco-Silvente and Drs Castells and Capellà), and Department of Medical Sciences, University of Girona, Spain (Ms Blanco-Silvente and Drs Castells, Saez, Garre-Olmo, Vilalta-Franch, and Capellà); Research Group on Statistics, Econometrics and Health, University of Girona, Spain (Drs Saez and Barceló); CIBER of Epidemiology and Public Health, Spain (Drs Saez and Barceló); Girona Biomedical Research Institute, Salt, Spain (Drs Garre-Olmo and Vilalta-Franch).

Correspondence: Xavier Castells, PhD, Emili Grahit, 77, 17003 Girona, Spain (xavier.castells@udg.edu).

Abstract

Background: We investigated the effect of cholinesterase inhibitors on all-cause discontinuation, efficacy and safety, and the effects of study design-, intervention-, and patient-related covariates on the risk-benefit of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.

Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials comparing cholinesterase inhibitors and placebo was performed. The effect of covariates on study outcomes was analysed by means of meta-regression using a Bayesian framework.

Results: Forty-three randomized placebo-controlled clinical trials involving 16 106 patients were included. All-cause discontinuation was higher with cholinesterase inhibitors (OR = 1.66), as was discontinuation due to adverse events (OR = 1.75). Cholinesterase inhibitors improved cognitive function (standardized mean difference = 0.38), global symptomatology (standardized mean difference = 0.28) and functional capacity (standardized mean difference = 0.16) but not neuropsychiatric symptoms. Rivastigmine was associated with a poorer outcome on all-cause discontinuation (Diff OR = 1.66) and donepezil with a higher efficacy on global change (Diff standardized mean difference = 0.41). The proportion of patients with serious adverse events decreased with age (Diff OR = -0.09). Mortality was lower with cholinesterase inhibitors than with placebo (OR = 0.65).

Conclusion: While cholinesterase inhibitors show a poor risk-benefit relationship as indicated by mild symptom improvement and a higher than placebo all-cause discontinuation, a reduction of mortality was suggested. Intervention- and patient-related factors modify the effect of cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease.

Keywords: cholinesterase inhibitor, Alzheimer's disease, discontinuation, efficacy, Bayesian meta-analysis

Received: November 29, 2016; **Revised:** January 17, 2017; **Accepted:** February 9, 2017

Significance Statement

In this article, we report the results of a systematic review and meta-analysis investigating the discontinuation, efficacy, and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. We included 43 randomized clinical trials involving 16 106 patients. We used a Bayesian framework. While cholinesterase inhibitors showed a poor risk-benefit relationship, as indicated by small symptom improvement, and a higher all-cause discontinuation than placebo, a reduction in mortality was also found, which could indicate some disease progression-modifying effect these drugs. This finding could renew interest in clinical research on cholinesterase inhibitors. Nevertheless, the clinical relevance of reduction in mortality accompanied by only a small improvement in symptoms is uncertain. Finally, intervention- and patient-related factors, but not study design, were found to modify the effect of cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. To the best of our knowledge, this is the largest meta-analysis in the field, the first to focus on clinically relevant outcomes, to find a reduction in mortality, and to identify patient-, intervention-, and study design-related covariates that modify the efficacy, safety, and discontinuation of cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is an age-related neurodegenerative disorder that affects 60% to 70% of the 47.5 million people suffering from dementia worldwide (World Health Organization, 2015). AD causes progressive decline in cognition, behavior, and daily living activities, which can lead to complete dependency on caregivers before finally to resulting in death. From the initial diagnosis and the beginning cholinesterase inhibitor (ChEIs) therapy, men live 5.1 years and women 6.1 years, on average (Wattmo et al., 2014). The most common cause of death is pneumonia, followed by cardiovascular diseases (Brunnström et al., 2009; Foley et al., 2015).

ChEIs increase acetylcholine in the synaptic gap of the hippocampus and cortex neurons with the aim to improve cognitive function (Francis et al., 1999). Furthermore, since cholinergic transmission was found to be involved in mood regulation, ChEIs may improve psychiatric symptoms in patients with AD (Jeon et al., 2015). Donepezil, galantamine, and rivastigmine are Food and Drug Administration- and European Medicine Agency-approved ChEIs for AD and have become widely used. American and European guidelines recommend ChEIs as a first-line pharmacological treatment for mild to moderate AD, jointly with nonpharmacological treatment for cognitive disorders (Regional Health Council, 2011; Rabins et al., 2010). Nevertheless, the risk-benefit of ChEIs is still under discussion. Evidence of improvement on relevant clinically meaningful outcomes, for example, need for caregiver, institutional care, hospital admissions, disease progression through relevant health states, quality of life, and mortality are lacking (National Institute for Health and Care Excellence, 2011). The efficacy of these interventions has been assessed, essentially, on AD symptoms using rating scales. Outcomes of this type have several limitations, as they are subjective and therefore more likely to be biased due to blinding failure, particularly if the interventions studied have behavioral or physical effects that may unmask blinding. Furthermore, these outcomes may show a high risk of attrition bias due to systematic differences between the interventions studied in withdrawals from the study. In addition to this, ChEIs have been associated with a number of side effects such as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, anorexia, headache, insomnia, muscle cramps, bradycardia, and syncope (Birks, 2006; California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management, 2008). Since the efficacy of ChEIs is arguable and tolerability may be low, the risk-benefit relationship of these interventions is unclear. In this context, all-cause discontinuation is a pragmatic outcome that may help in weighing the efficacy of ChEIs for AD against their safety. Any intervention leading to a meaningful improvement in symptoms, with acceptable side

effects, would be expected to yield a lower discontinuation rate than placebo, whereas when the efficacy of the drug does not compensate for its side effects, the discontinuation rate would be higher. Furthermore, discontinuation is not affected by attrition bias, because there are no missing data for this outcome. Discontinuation has been used in other areas such as schizophrenia (Stroup et al., 2003), depression (Cipriani et al., 2016), and attention deficit hyperactivity disorder (Cunill et al., 2015).

The aim of this study was to investigate the effect of ChEIs on all-cause discontinuation, efficacy, and safety in patients with AD. Furthermore, the between-study variability on efficacy and safety was large, with some randomized placebo-controlled clinical trials (RPCCTs) showing substantial symptom improvement compared with placebo, while others found no evidence of efficacy on relevant clinical outcomes (Corey-Bloom et al., 1998; Rogers et al., 1998; Wilcock et al., 2000; AD2000 Collaborative Group, 2004). With the aim of determining the reasons behind such variability, we grouped the factors explaining between-study variability into 3 categories: (1) factors related to the design of the study, such as the existence of a lead-in phase (Cunill et al., 2016) or the number of study sites (Undurraga et al., 2012), (2) intervention-related factors such as dose (Castells et al., 2011) and treatment duration (Pérez-Mañá et al., 2013), and (3) patient-related factors such as age (Stone et al., 2009) and the severity of the disease (Schwartz et al., 2014). To achieve these goals, a systematic review with meta-analysis and meta-regression was carried out. This method has the advantage that it allows for the investigation of covariates that vary between studies but not within study such as study-design related covariates.

Methods

Design and Search Strategy

A systematic review and meta-analysis was conducted. We included double-blind RPCCTs with a parallel design that compared authorized doses of donepezil, galantamine, or rivastigmine by Food and Drug Administration or European Medicine Agency with placebo in patients with AD. The length of intervention was 12 weeks minimum. We excluded studies that were available only as abstracts. The study protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): CRD42014015156.

The following electronic databases were searched: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycINFO, Web of Knowledge, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialregister.eu,

www.controlled-trials.com, and pharmaceutical databases (see supplementary Table 1 for the search strategies). The search was limited to clinical trials up to April 30, 2016. Systematic reviews (Lanctôt et al., 2003; Birks, 2012; Di Santo et al., 2013) and list references were revised to identify potential RPCCTs.

Data Extraction and Quality Assessment

Data extraction from the articles selected was performed independently by two reviewers (L.B., X.C.). We contacted authors and pharmaceutical companies to obtain unpublished data. The risk of bias was evaluated using the scale developed by the Cochrane Collaboration (Higgins et al., 2011a). This instrument ascertains the risk of bias on the basis of the description and suitability of the following: sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete data, selective outcome reporting, and other biases. A judgement relating to the risk of bias is given for each domain in terms of low, high, or unclear risk.

Outcomes and Covariates

The primary outcomes were all-cause discontinuation defined as the proportion of randomized patients who did not complete the study for any reason; discontinuation due to adverse events (AEs) and efficacy on cognitive function, assessed using the Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale (Rosen et al., 1984) or the Mini-Mental State Examination (Folstein et al., 1975).

The secondary outcomes were (1) discontinuation due to lack of efficacy (LoE); (2) efficacy on global change from the baseline using the Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input (Schneider et al., 1997) or the Clinical Global Impression (Guy, 1976); (3) efficacy on neuropsychiatric symptoms using the Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) or the Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (Reisberg et al., 1987); (4) efficacy on functional capacity assessed with the Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory 19- or 23-item Scale (Galasko et al., 1997) or the Disability Assessment for Dementia (Gélinas et al., 1999); (5) mortality; (6) AEs defined as the proportion of patients experiencing any AE during the study; and (7) serious adverse events (SAEs) defined as the proportion of patients experiencing one or more SAEs during the clinical trial. We preferred intention-to-treat analysis data to per-protocol data. Furthermore, for efficacy outcomes, we preferred change scores to endpoint scores, and these to response rates.

The following covariates were considered: number of study sites (single vs multi-site); lead-in period (yes vs no); placebo lead-in period (yes vs no); type of ChEIs; dose (low vs high); dosage (fixed vs flexible); length of intervention (weeks); age (years); gender (percent women); baseline cognitive function; neuropsychiatric symptom severity; and functionality. Dose was labelled as "high" when it was equal or greater than the mean point between the highest and lowest authorized dose and "low" when it was lower than the mean point (e.g., since the authorized dose of galantamine is 8–24 mg, the mean point dose was 16 mg). Given that several scales were used for determining cognitive function, neuropsychiatric symptom severity, and functionality, we standardized baseline scores as the percent of scale maxima. This means reexpressing the score as if the scale ranged from 0 to 100.

Statistical Analysis

Odds ratio (OR) and 95% CI were calculated for dichotomous outcomes and standardized mean difference (SMD) for continuous

ones using Cohen's *d*. A SMD of 0.2 was considered small, 0.5 moderate, and ≥ 0.8 large (Cohen, 1998). In studies with multiple comparisons, for example, 2 different pharmacological interventions being compared with one placebo group, we analyzed each intervention separately by dividing the number of patients and events in the placebo group by 2 to avoid overcounting. In addition, for efficacy results, OR were subsequently reexpressed as SMD to allow further combinations of continuous and dichotomous outcomes (Higgins et al., 2011b). Change scores, endpoint scores, and response rates were all used, since combining change and endpoint scores has been shown to be valid (Da Costa et al., 2013) and also the combination of continuous and binary data (Higgins et al., 2011b). Heterogeneity was assessed using the uncertainty factor I^2 , which measures the percentage of the variance of the observed results (Thorlund et al., 2012). We combined, both the OR and SMD, by means of a model of random effects (DerSimonian et al., 1986). This model allows both the within-study and between-study heterogeneities to be taken into account. In addition, we used meta-regressions to control the heterogeneity on discontinuation, efficacy, and safety outcomes, introducing possible heterogeneity-explaining variables. Due to the greater flexibility of the Bayesian estimation, a consequence of its hierarchical strategy, we chose to do the meta-analysis and the meta-regressions by means of a Bayesian framework. In summary, first of all, the initial uncertainty about the effect measures being meta-analyzed (i.e., OR and SMD), and on extent of among-study variation, was expressed through prior distributions. Secondly, we combined prior distributions with the so-called likelihood (i.e., the current data to meta-analysed in the random effects models) to obtain posterior distribution for the quantities of interest (again, OR and SMD). Finally, we summarized the posterior distributions by point estimates and credible intervals (analogous to the classical confidence intervals). As is known, in Bayesian analysis the choice of the prior distribution may have a considerable impact on the results. For this reason, in this paper we used penalizing complexity priors. These priors are invariant to re-parameterizations and have robustness properties (Simpson et al., 2015). Among the advantages of the Bayesian meta-analysis with respect to the classical (or frequentist) meta-analysis are: this approach is considered the most suitable for accounting model uncertainty, both in the parameters and in the specification of the models; only under the Bayesian approach is it possible to model both variability with relatively sparse data, and within the Bayesian approach, it is easy to specify more complex scenarios. All analyses were conducted using the free software R (version 3.2.3) (R Core Team, 2016) through the INLA library (R Foundation, 2016). Sensitivity analyses were performed by repeating the analysis after excluding RPCCTs that were deemed to have high risk of bias and by using a frequentist approach, with Revman (The Nordic Cochrane Centre, 2014). Publication bias was assessed with Egger's test for asymmetry (Egger et al., 1997) and funnel plots (Sterne et al., 2001).

Results

Study Design, Intervention, and Patient Characteristics

Forty-three RPCCTs were included (supplementary Figure 1 for the flow diagram and supplementary Table 2 for the reference of the included trials). As 15 studies investigated different doses or formulations of the same ChEI, we analyzed 60 drug-placebo comparisons. Study design, intervention,

and patient characteristics are reported in Table 1 and supplementary Table 3. Regarding the study design, most studies were multicentre (88.1%) and about one-quarter (25.6%) had a lead-in period, the majority of these being a placebo lead-in period (90.9%). More than one-half of studies used the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (88.4%) or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (51.2%) diagnostic criteria. A high proportion of studies (69.8%) report that patients with dementias other than AD were excluded while only in one (AD2000 Collaborative Group, 2004), patients with vascular dementia were eligible. Thirty-eight studies (88.4%) had a commercial sponsorship.

Regarding the interventions, donepezil was studied in 23 studies involving 27 drug vs placebo comparisons with 5755 patients, galantamine in 11 studies (16 drug vs placebo comparisons) with 6251 patients, and rivastigmine in 9 studies (17

Table 1. Studies, Intervention, and Patients Characteristics and Risk of Bias of Included RPCCTs

Studies	
Number of studies	43
Number of drug-placebo comparisons	60
Number of patients/study (median)	268
Multi-site studies (%)	88.1
Lead-in period (%)	25.6
Placebo lead-in period (%)	90.9
Intervention ^a	
Donepezil (%)	45.0
Galantamine (%)	26.7
Rivastigmine (%)	28.3
Dose (%) ^b	
Low	27.3
High	72.7
Dosage (%)	
Fixed	60.0
Flexible	40.0
Length (mean)	
12–24 weeks (%)	23.3
≥24–36 weeks (%)	68.4
≥36 weeks (%)	8.3
Patients	
Number of patients	16,106
Age (years)	74.5
Women (%)	63.4
Cognitive function (mean) ^c	57.7
Neuropsychiatric symptom severity (mean) ^c	13.5
Functionality (mean) ^c	62.2
High risk of bias ^d	
Discontinuation outcomes	0
Efficacy cognitive function	22.0
Efficacy global change	25.0
Efficacy neuropsychiatric symptoms	21.1
Efficacy functional capacity	33.3
Mortality	17.3
Any AE	23.5
SAE	16.7

Abbreviations: AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

^aProportion of drug-placebo comparisons.

^bHigh, mean daily dose of donepezil >7.5 mg, galantamine >16 mg, and rivastigmine >5.5 mg; Low, mean daily dose of donepezil <7.5 mg; galantamine <16 mg, and rivastigmine <5.5 mg.

^cAs a percentage of scale maxima (0–100).

^dProportion of comparisons with high risk of bias for each outcome.

drug vs placebo comparisons) with 4100 patients included. Most RPCCTs investigated high ChEIs doses and used a fixed dosage. The mean treatment length was 25 weeks and ranged from 12 to 54.

A total of 16106 patients with AD were enrolled and 9555 received ChEIs and 6551 placebo. The mean age was 74.5 years and almost two-thirds of patients were women (63.4%). On average, patients showed a moderate cognitive impairment. Neuropsychiatric symptoms severity was mild and functionality impairment was moderate.

No study was deemed to have a high risk of bias for discontinuation outcomes. For the other study outcomes, between 17% and 33% of drug-placebo comparisons were scored “high risk of bias” (supplementary Table 4; supplementary Figures 2 and 3). The most common reason for scoring high risk of bias was attrition bias due to a high withdrawal rate or between-group differences in the discontinuation rate.

Discontinuation, Efficacy, and Safety Outcomes

The results of the effect of ChEIs vs placebo on study outcomes are presented in Table 2 (For raw data analyzed, see supplementary Tables 5–14). All-cause discontinuation was higher with ChEIs than with placebo (OR = 1.66, 95%CI 1.30, 2.03) (Figure 1). Discontinuation due to AEs was also higher with ChEIs (OR = 1.75, 95%CI 1.45, 2.05) (supplementary Figure 4), while discontinuation due to LoE was lower (OR = 0.56, 95%CI 0.34, 0.78) (supplementary Figure 5).

ChEIs were more efficacious than placebo for reducing cognitive symptoms (SMD = 0.38, 95%CI 0.28, 0.47) (supplementary Figure 6). Similarly, ChEIs slightly improved the global symptoms (SMD = 0.28, 95%CI 0.22, 0.34) (supplementary Figure 7). However, these drugs did not improve neuropsychiatric symptoms (SMD = 0.03, 95%CI -0.04, 0.09) (supplementary Figure 8). A very small effect was found on functional capacity (SMD = 0.16, 95%CI 0.11, 0.20) (supplementary Figure 9). The type of scale used to evaluate the efficacy did not affect the results of any efficacy outcome (Table 3).

Thirty-eight studies provided information on mortality in a suitable way for meta-analysis. Two hundred and fifty-two patients died, mortality being slightly lower with ChEIs than with

Table 2. Effect of ChEIs on Discontinuation, Efficacy, and Safety Outcomes in Patients with Alzheimer's Disease

Outcome	n	Effect size (95% CI)	I ² (%)
Discontinuation			
All-cause discontinuation	51	OR = 1.66 (1.30, 2.03)	51.7
Discontinuation due to AEs	44	OR = 1.75 (1.45, 2.05)	0
Discontinuation due to LoE	12	OR = 0.56 (0.34, 0.78)	0
Efficacy			
Cognitive function	41	SMD = 0.38 (0.28, 0.47)	41.1
Global change	32	SMD = 0.28 (0.22, 0.34)	0
Neuropsychiatric symptoms	19	SMD = 0.03 (-0.04, 0.09)	0
Functional capacity	18	SMD = 0.16 (0.11, 0.20)	0
Safety			
Mortality	19	OR = 0.65 (0.47, 0.83)	0
Proportion patients AEs	34	OR = 1.69 (1.46, 1.93)	0
Proportion patients SAEs	32	OR = 1.10 (0.84, 1.35)	0

Abbreviations: AE, adverse event; LoE, Lack of efficacy; OR, odds ratio.

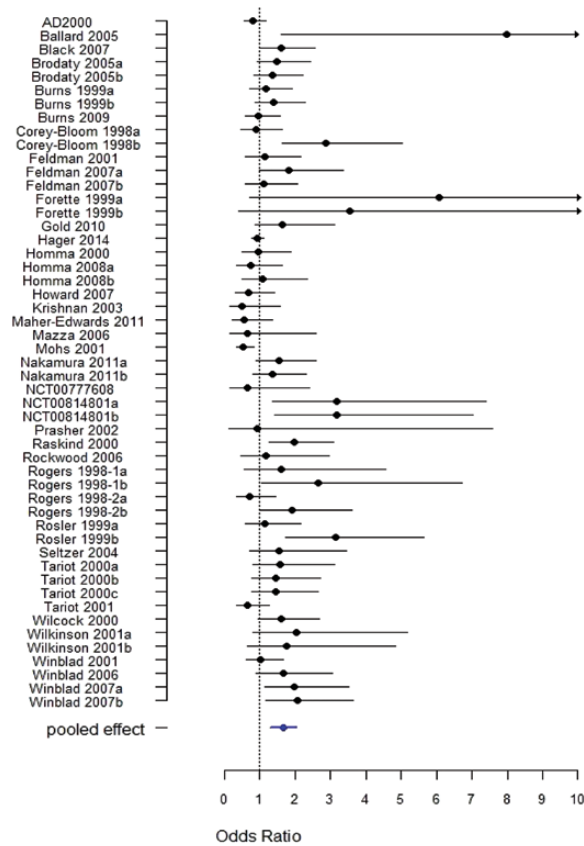


Figure 1. Forest plot meta-analysis pooled effect for all-cause discontinuation of 51 drug-placebo comparisons. Odds Ratio value > 1 placebo more favourable than ChEIs.

placebo (OR= 0.65, 95%CI 0.47, 0.83) (supplementary Figure 10). Most patients experienced AEs and the rate was higher for ChEIs than for the placebo group (OR=1.69 95%CI 1.46, 1.93) (supplementary Figure 11). No statistically significant differences in SAEs were found between ChEIs and placebo (OR=1.10 95%CI 0.84, 1.35) (supplementary Figure 12).

Meta-Regression Analysis: Effect of Covariates

The effects of study design-, intervention-, and patient-related covariates on study outcomes are presented in Table 3. Bi-variant meta-regression analysis showed that the gender and type of ChEI modified the effect on all-cause discontinuation outcome. However, in the multivariate analysis (supplementary Table 15), only the type of ChEI was independently associated with the effect on all-cause discontinuation. In this analysis, donepezil showed a better outcome than rivastigmine, and no statistically significant differences were found between galantamine and donepezil. Discontinuation due to AEs was negatively associated with the proportion of women and positively with cognitive function. These effects did not remain statistically significant in the multivariate analysis.

The type of ChEI was also associated with the effect on global symptomatology of AD, with donepezil showing a higher efficacy on global change than galantamine or rivastigmine. The efficacy of ChEIs on neuropsychiatric symptoms was modified by baseline functional capacity and the type of ChEI, but only the latter remained statistically significant in the multivariate analysis: galantamine and rivastigmine were found to be slightly more efficacious than donepezil. Regarding safety, SAEs were negatively correlated with age.

No covariate analysed in this study had a statistically significant effect on discontinuation due to LoE, efficacy on cognitive function, efficacy on functional capacity, the proportion of patients with AEs, and mortality.

Sensitivity Analysis and Publication Bias

The sensitivity analyses yielded similar findings to the primary ones with two exceptions. When the primary analyses were repeated using a frequentist approach, the effect of ChEIs on discontinuation due to LoE was not significant. Conversely, ChEIs were more efficacious than placebo on neuropsychiatric symptoms in this analysis (supplementary Table 16).

No evidence of asymmetry was found for the majority of study outcomes (supplementary Figures 13–22). For all-cause discontinuation and neuropsychiatric symptoms, the funnel plots were asymmetrical but not suggestive of publication bias, because they did not have a gap in the bottom corner where small studies with negative results are expected to lay. Egger's test for these outcomes was statistically significant.

Discussion

The present study found that a large number of RPCCTs have studied the efficacy and safety of ChEIs. Overall, ChEIs showed a modest efficacy on cognitive function and global symptomatology, nonclinically significant efficacy on functional capacity, and no evidence of efficacy on neuropsychiatric symptoms in patients with mild-moderate AD. Furthermore, our results could indicate that the modest improvement of AD symptoms does not compensate the frequent AEs of these drugs, as all-cause

Table 3. Meta-Regression Analyses of Study Design-, Intervention- and Patient-Related Characteristics Associated with Discontinuation, Efficacy, and Safety Outcomes

	All-cause discontinuation		Discontinuation due to AEs		Discontinuation due to LoE		Cognitive function		Global change		Neuropsychiatric symptoms		Functional capacity		Mortality		Proportion patients AEs		Proportion patients SAEs			
	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)	Constant (95%CI)	Diff SMD (95%CI)
Study site																						
Single site (ref.)	2.550 (1.251, 3.846)	3.096 (1.104, 5.081)	0.001 (-0.822, 0.824)	0.087 (-0.268, 0.441)	(NA)	(NA)	0.087 (-0.443, 0.103)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)
Multi-site	-0.965 (-2.315, 0.385)	-1.381 (-3.390, 0.630)	0.600 (-0.253, 1.451)	0.313 (-0.056, 0.681)	(NA)	(NA)	0.207 (-0.073, 0.488)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)
Lead-in period																						
No (ref.)	1.785 (1.346, 2.223)	1.885 (1.536, 2.233)	0.675 (0.437, 0.913)	0.387 (0.267, 0.507)	0.314 (0.247, 0.381)	0.314 (0.247, 0.381)	-0.019 (-0.111, 0.073)	0.159 (0.086, 0.232)	0.564 (0.341, 0.787)	0.564 (0.341, 0.787)	0.564 (0.341, 0.787)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)
Yes	-0.407 (-1.200, 0.382)	-0.491 (-1.147, 0.164)	-0.428 (-0.889, 0.032)	-0.032 (-0.246, 0.181)	-0.114 (-0.234, 0.006)	-0.114 (-0.234, 0.006)	0.086 (-0.041, 0.213)	-0.003 (-0.101, 0.095)	0.248 (-0.131, 0.626)	0.248 (-0.131, 0.626)	0.248 (-0.131, 0.626)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)
Placebo lead-in period																						
No (ref.)	1.755 (1.321, 2.189)	1.885 (1.536, 2.233)	0.675 (0.437, 0.913)	0.388 (0.269, 0.505)	0.314 (0.247, 0.381)	0.314 (0.247, 0.381)	-0.016 (-0.103, 0.071)	0.159 (0.086, 0.232)	0.576 (0.359, 0.793)	0.576 (0.359, 0.793)	0.576 (0.359, 0.793)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)	1.846 (1.558, 2.133)
Yes	-0.330 (-1.138, 0.478)	-0.491 (-1.147, 0.164)	-0.428 (-0.889, 0.032)	-0.038 (-0.256, 0.180)	-0.114 (-0.234, 0.006)	-0.114 (-0.234, 0.006)	0.089 (-0.037, 0.215)	-0.003 (-0.101, 0.095)	0.242 (-0.151, 0.635)	0.242 (-0.151, 0.635)	0.242 (-0.151, 0.635)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)	-0.400 (-0.865, 0.065)
Intervention																						
Donepezil (ref.)	1.071 (0.610, 1.531) [†]	1.549 (1.096, 2.001)	0.333 (-0.292, 0.959)	0.383 (0.230, 0.536)	0.410 (0.326, 0.494) [†]	0.410 (0.326, 0.494) [†]	-0.076 [†] (-0.157, 0.004)	0.177 (0.073, 0.282)	0.626 (0.372, 0.881)	0.626 (0.372, 0.881)	0.626 (0.372, 0.881)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)	1.662 (1.294, 2.030)
Galantamine	0.650 (-0.119, 1.418) [†]	0.181 (-0.525, 0.887)	0.171 (-0.596, 0.937)	-0.087 (-0.319, 0.146)	-0.247 (-0.363, -0.131) [†]	-0.247 (-0.363, -0.131) [†]	0.181 (0.063, 0.298) [†]	-0.039 (-0.163, 0.084)	0.054 (-0.376, 0.484)	0.054 (-0.376, 0.484)	0.054 (-0.376, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)	-0.035 (-0.556, 0.484)
Rivastigmine	1.658 (0.871, 2.445) [†]	0.544 (-0.196, 1.283)	0.303 (-0.389, 0.994)	0.079 (-0.166, 0.323)	-0.135 (-0.251, -0.020) [†]	-0.135 (-0.251, -0.020) [†]	0.171 (0.032, 0.310) [†]	0.008 (-0.140, 0.155)	0.056 (-0.532, 0.643)	0.056 (-0.532, 0.643)	0.056 (-0.532, 0.643)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)	0.257 (-0.414, 0.928)
Dose																						
Low (ref.)	1.225 (0.577, 1.873)	1.483 (0.962, 2.004)	0.507 (0.105, 0.907)	0.385 (0.210, 0.563)	0.302 (0.196, 0.408)	0.302 (0.196, 0.408)	0.066 (-0.065, 0.197)	0.175 (0.089, 0.260)	0.630 (0.263, 0.996)	0.630 (0.263, 0.996)	0.630 (0.263, 0.996)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)	1.446 (1.064, 1.828)
High	0.628 (-0.151, 1.406)	0.390 (-0.245, 1.024)	0.081 (-0.410, 0.572)	-0.013 (-0.228, 0.202)	-0.034 (-0.162, 0.094)	-0.034 (-0.162, 0.094)	-0.054 (-0.206, 0.099)	-0.027 (-0.131, 0.078)	0.028 (-0.398, 0.453)	0.028 (-0.398, 0.453)	0.028 (-0.398, 0.453)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)	0.382 (-0.094, 0.857)
Dosage																						
Fixed (ref.)	1.378 (0.918, 1.837)	1.701 (1.307, 2.095)	0.553 (0.113, 0.992)	0.330 (0.210, 0.449)	0.269 (0.193, 0.345)	0.269 (0.193, 0.345)	0.015 (-0.068, 0.099)	0.152 (0.092, 0.211)	0.555 (0.314, 0.796)	0.555 (0.314, 0.796)	0.555 (0.314, 0.796)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)	1.682 (1.396, 1.968)
Flexible	0.699 (-0.024, 1.422)	0.108 (-0.505, 0.720)	0.011 (-0.503, 0.524)	0.138 (-0.068, 0.342)	0.022 (-0.098, 0.142)	0.022 (-0.098, 0.142)	0.03 (-0.107, 0.168)	0.017 (-0.086, 0.120)	0.219 (-0.147, 0.585)	0.219 (-0.147, 0.585)	0.219 (-0.147, 0.585)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)	0.035 (-0.468, 0.538)
Length (weeks)																						
Intercept	2.320 (1.242, 3.395)	2.589 (1.709, 3.468)	0.689 (-0.164, 1.540)	0.188 (-0.086, 0.462)	0.191 (-0.026, 0.408)	0.191 (-0.026, 0.408)	-0.025 (-0.565, 0.515)	0.190 (-0.009, 0.389)	0.265 (-0.186, 0.715)	0.265 (-0.186, 0.715)	0.265 (-0.186, 0.715)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)	1.810 (1.367, 2.252)
	-0.026 (-0.067, 0.014)	-0.033 (-0.065, 0.000)	-0.005 (-0.036, 0.026)	0.008 (-0.003, 0.018)	0.004 (-0.005, 0.012)	0.004 (-0.005, 0.012)	0.002 (-0.021, 0.025)	-0.001 (-0.009, 0.006)	0.014 (-0.001, 0.029)	0.014 (-0.001, 0.029)	0.014 (-0.001, 0.029)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)	-0.008 (-0.035, 0.020)

Table 3. Continued

	All-cause discontinuation		Discontinuation due to AEs		Discontinuation due to LoE		Cognitive function		Global change		Neuropsychiatric symptoms		Functional capacity		Mortality		Proportion patients AEs		Proportion patients SAEs	
	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)	Constant (95%CI)	ROR (95%CI)
Age (years)																				
Intercept	0.453 (-1.919, 2.821) 0.017 (-0.016, 0.049)	6.701 (0.804, 12.536) -0.066 (-0.144, 0.012)	-1.986 (-8.233, 4.321) 0.035 (-0.051, 0.119)	-1.986 (-8.233, 4.321) 0.035 (-0.051, 0.119)	0.070 (-0.536, 0.676) 0.004 (-0.004, 0.012)	0.070 (-0.536, 0.676) 0.004 (-0.004, 0.012)	1.172 (-0.393, 2.734) -0.012 (-0.033, 0.009)	1.172 (-0.393, 2.734) -0.012 (-0.033, 0.009)	-0.640 (-1.364, 0.085) 0.009 (-0.001, 0.018)	-0.640 (-1.364, 0.085) 0.009 (-0.001, 0.018)	-0.197 (-1.520, 1.124) 0.005 (-0.013, 0.022)	-0.197 (-1.520, 1.124) 0.005 (-0.013, 0.022)	1.638 (-1.702, 4.961) -0.013 (-0.056, 0.031)	1.638 (-1.702, 4.961) -0.013 (-0.056, 0.031)	1.982 (0.691, 3.269) -0.004 (-0.022, 0.014)	1.982 (0.691, 3.269) -0.004 (-0.022, 0.014)	7.648 (4.794, 10.474) -0.088 (-0.125, -0.050)	7.648 (4.794, 10.474) -0.088 (-0.125, -0.050)		
Women (%)																				
Intercept	2.779 (1.701, 3.855) -0.019 (-0.036, -0.002) [†]	2.845 (1.902, 3.786) -0.018 (-0.033, -0.003) [†]	0.605 (0.035, 1.174) -0.001 (-0.01, 0.009)	0.605 (0.035, 1.174) -0.001 (-0.01, 0.009)	0.217 (-0.136, 0.570) 0.003 (-0.003, 0.008)	0.217 (-0.136, 0.570) 0.003 (-0.003, 0.008)	0.310 (0.113, 0.505) -0.001 (-0.004, 0.003)	0.310 (0.113, 0.505) -0.001 (-0.004, 0.003)	0.021 (-0.553, 0.595) 0 (-0.001, 0.018)	0.021 (-0.553, 0.595) 0 (-0.001, 0.018)	0.077 (-0.515, 0.668) 0.001 (-0.007, 0.010)	0.077 (-0.515, 0.668) 0.001 (-0.007, 0.010)	0.505 (-0.993, 2.001) -0.002 (-0.020, 0.024)	0.505 (-0.993, 2.001) -0.002 (-0.020, 0.024)	2.454 (1.625, 3.281) -0.013 (-0.026, 0.001)	2.454 (1.625, 3.281) -0.013 (-0.026, 0.001)	2.270 (1.011, 3.527) -0.019 (-0.038, 0.001)	2.270 (1.011, 3.527) -0.019 (-0.038, 0.001)		
Cognitive function (mean)																				
Intercept	2.348 (1.396, 3.300) -0.013 (-0.030, 0.004)	0.693 (-0.158, 1.542) 0.019 (0.004, 0.034) [†]	3.643 (-1.472, 8.669) -0.048 (-0.128, 0.318)	3.643 (-1.472, 8.669) -0.048 (-0.128, 0.318)	0.377 (0.077, 0.677) 0.000 (-0.005, 0.005)	0.377 (0.077, 0.677) 0.000 (-0.005, 0.005)	0.154 (-0.029, 0.338) 0.002 (-0.001, 0.005)	0.154 (-0.029, 0.338) 0.002 (-0.001, 0.005)	-0.048 (-0.175, 0.079) 0.002 (-0.001, 0.004)	-0.048 (-0.175, 0.079) 0.002 (-0.001, 0.004)	0.159 (0.047, 0.271) 0 (-0.002, 0.002)	0.159 (0.047, 0.271) 0 (-0.002, 0.002)	0.572 (-0.109, 1.251) 0.001 (-0.011, 0.014)	0.572 (-0.109, 1.251) 0.001 (-0.011, 0.014)	1.696 (1.108, 2.283) 0 (-0.011, 0.011)	1.696 (1.108, 2.283) 0 (-0.011, 0.011)	1.294 (0.648, 1.939) -0.004 (-0.016, 0.008)	1.294 (0.648, 1.939) -0.004 (-0.016, 0.008)		
Neuropsychiatric symptoms severity (mean)																				
Intercept	1.823 (1.405, 2.241) -0.034 (-0.083, 0.015)	1.846 (1.060, 2.186) -0.022 (-0.061, 0.017)	0.426 (0.177, 0.675) 0.019 (-0.001, 0.039)	0.426 (0.177, 0.675) 0.019 (-0.001, 0.039)	0.399 (0.286, 0.512) -0.005 (-0.018, 0.008)	0.399 (0.286, 0.512) -0.005 (-0.018, 0.008)	0.290 (0.222, 0.358) -0.002 (-0.009, 0.005)	0.290 (0.222, 0.358) -0.002 (-0.009, 0.005)	-0.027 (-0.143, 0.090) 0.004 (-0.004, 0.013)	-0.027 (-0.143, 0.090) 0.004 (-0.004, 0.013)	0.138 (0.066, 0.210) 0.002 (-0.003, 0.007)	0.138 (0.066, 0.210) 0.002 (-0.003, 0.007)	0.759 (0.459, 1.058) -0.06 (-0.035, 0.022)	0.759 (0.459, 1.058) -0.06 (-0.035, 0.022)	1.669 (1.427, 1.969) -0.003 (-0.031, 0.026)	1.669 (1.427, 1.969) -0.003 (-0.031, 0.026)	1.194 (0.890, 1.498) -0.011 (-0.040, 0.020)	1.194 (0.890, 1.498) -0.011 (-0.040, 0.020)		
Functionality (mean)																				
Intercept	1.767 (1.330, 2.204) -0.005 (-0.017, 0.007)	1.761 (1.390, 2.186) -0.001 (-0.01, 0.009)	0.381 (0.075, 0.686) 0.005 (-0.001, 0.011)	0.381 (0.075, 0.686) 0.005 (-0.001, 0.011)	0.375 (0.251, 0.498) 0 (-0.003, 0.003)	0.375 (0.251, 0.498) 0 (-0.003, 0.003)	0.300 (0.221, 0.379) -0.001 (-0.003, 0.001)	0.300 (0.221, 0.379) -0.001 (-0.003, 0.001)	-0.073 (-0.169, 0.023) 0.002 (0.001, 0.004) [†]	-0.073 (-0.169, 0.023) 0.002 (0.001, 0.004) [†]	0.162 (0.033, 0.292) 0 (-0.002, 0.002)	0.162 (0.033, 0.292) 0 (-0.002, 0.002)	0.722 (0.424, 1.019) 0 (-0.007, 0.007)	0.722 (0.424, 1.019) 0 (-0.007, 0.007)	1.677 (1.363, 1.991) 0 (-0.007, 0.007)	1.677 (1.363, 1.991) 0 (-0.007, 0.007)	1.280 (1.012, 1.548) -0.006 (-0.014, 0.001)	1.280 (1.012, 1.548) -0.006 (-0.014, 0.001)		
Type of scale ^a																				
Intercept (ref.)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	0.420 (0.311, 0.528) -0.198 (-0.430, 0.034)	0.420 (0.311, 0.528) -0.198 (-0.430, 0.034)	0.275 (0.211, 0.339) 0.023 (-0.139, 0.185)	0.275 (0.211, 0.339) 0.023 (-0.139, 0.185)	-0.058 (-0.253, 0.138) 0.064 (-0.076, 0.204)	-0.058 (-0.253, 0.138) 0.064 (-0.076, 0.204)	-0.054 (-0.150, 0.042) 0.232 (0.091, 0.373)	-0.054 (-0.150, 0.042) 0.232 (0.091, 0.373)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)	(NA)

Abbreviations: AEs, adverse events; LoE, lack of efficacy; ROR, risk of odd ratios; Diff SMD, difference of standardized mean differences; NA, not applicable; SAEs, serious adverse events.

^aType of scale used to evaluate the efficacy. Cognitive function MMSE or ADAS-Cog, global change CIBIC-Plus or CGI, neuropsychiatric symptoms NPI or BEHAVE-AD, functional capacity ADCS-ADL or DAD.[†]Statistically significant effect ($P < .05$).[‡]Covariates included in multivariate analysis.

discontinuation rate was higher with ChEIs than with placebo. It is likely that since patients with AD are elderly persons with a high rate of comorbid disorders and receive concomitant interventions, the administration of ChEIs is poorly tolerated, leading to discontinuation for this reason. Our findings expand and complement those of previous studies (Birks, 2012; Di Santo et al., 2013; Tan et al., 2014) and, like the NICE assessment (Kmietowicz, 2005), would support that ChEIs have an unclear risk-benefit ratio. However, this study also suggests that this outcome varies depending on intervention and patient-related characteristics.

Firstly, we found that, while donepezil, galantamine, and rivastigmine show similar safety, they seem to differ in their efficacy and their effect on all-cause discontinuation. In addition, our results suggest that donepezil can be slightly more efficacious on the global symptomatology of AD than galantamine or rivastigmine. Furthermore, donepezil and galantamine can have a better outcome on all-cause discontinuation than rivastigmine, which was the only drug that showed a higher rate of all-cause discontinuation than placebo. In fact, some studies suggest that these two drugs have neuroprotective effects that could result in a delayed progression of the disease as shown in some clinical studies (Raskind et al., 2004; Hashimoto et al., 2005).

We also found that mortality was slightly lower in patients taking ChEIs than those taking placebo. This finding was unexpected, as safety warnings alert of a possible increase in mortality while using galantamine (Loy et al., 2006). To the best of our knowledge, this is the first time that a study comparing ChEIs vs placebo showed a beneficial effect on mortality. Only some observational studies have pointed to this possibility in the past (Wattmo et al., 2014; Zhu et al., 2013). We could not determine the causes of death and we cannot elucidate the mechanism by which ChEIs reduce mortality in patients with AD. Nevertheless, ChEIs may reduce cardiovascular-related deaths, which account for the second cause of death in patients with AD (Nordström et al., 2013; Monacelli et al., 2014). Future studies should address the specific causes of death in RPCCTs of ChEIs in order to draw firm conclusions.

Regarding ChEIs' safety, we found patients' age to be negatively associated with SAEs. A possible explanation is that as the prevalence of comorbidities and their severity increases with age, the same can happen with the incidence of SAEs in the placebo group, thereby hiding a statistically significant difference of SAEs between the ChEIs and placebo groups.

Our results could have clinical consequences. Generally, the clinical guidelines do not make a clear recommendation on which ChEIs should be used as first-line treatment. Our findings would support donepezil as the ChEIs of choice for several reasons: it shows better results on withdrawals for any reason and better efficacy on global symptomatology than galantamine and rivastigmine, although donepezil is slightly worse for neuropsychiatric symptoms. However, before a clinical recommendation can be made, these results should be confirmed in rigorously performed comparative clinical trials (Hogan et al., 2004).

Limitations and Strengths

This study has several limitations. Firstly, biased RPCCTs can also bias the results of our meta-analysis. However, biased RPCCTs do not seem to affect the results of our meta-analysis, as shown by the sensitivity analyses. These yield similar results to the primary ones after excluding those studies deemed to have a high risk of bias. No clear evidence of publication bias was found. The finding that ChEIs were not efficacious for

reducing neuropsychiatric symptoms in our study contrasts with those of Wang et al., 2015. Methodological differences in the statistical analysis may explain these apparently discrepant findings. Limitations affecting the meta-regression analysis must also be born in mind. Firstly, ecological bias should be considered because our findings derive from aggregated data. Secondly, the effect of covariates associated with study outcomes can be confounded with that of other covariates not included in the analyses. And thirdly, as multiple comparisons have been performed, it is not possible to rule out that the differences have been found by chance. Finally, limitations concerning the external validity include the difficult extrapolation of our results to clinical practice, where patients present differences in their characteristics compared with patients included in RPCCTs due to strict inclusion criteria. These criteria exclude patients with common comorbid conditions such as psychiatric disorders and cardiovascular diseases (Leinonen et al., 2015). Furthermore, the length of trials is relatively short in comparison with the chronic course of the disease and its treatment in real-life patients with AD. In addition, no information on the efficacy of ChEIs in relevant clinical outcomes was included in these trials.

In relation to strengths, this study is the largest systematic review and meta-analysis performed in the context of AD. It included 43 RPCCTs, 16 106 patients, and 60 drug-placebo comparisons. Furthermore, we have investigated all-cause discontinuation as a primary outcome to evaluate the benefit-risk relationship. This outcome is objective and not affected by attrition bias. Besides, it is the first systematic review and meta-analysis to determine the effect of ChEIs on mortality. Moreover, it is the first study to use a Bayesian methodology and to evaluate the association between study design-, intervention-, and patient-related characteristics in ChEIs discontinuation, efficacy and safety for AD. The Bayesian analysis has the advantage over the most frequent one in that prior information is incorporated into the analysis using a flexible method, which can lead to more precise and reliable results.

Conclusions

This study found mixed results. While ChEIs show a poor risk-benefit relationship, as indicated by small symptom improvement, and a higher all-cause discontinuation than placebo, a reduction in mortality was also found, which could renew interest in clinical research on ChEIs. Nevertheless, the clinical relevance of reduction in mortality accompanied by only a small improvement in symptoms is uncertain. Finally, intervention- and patient-related factors, but not study design, were found to slightly modify the effect of ChEIs in patients with AD. However, the clinical relevance of this is arguable.

Acknowledgments

This work was supported by Universitat de Girona (grant nos. IFUdG2015/17, MPCUdG2016/ref50). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Statement of Interest

None.

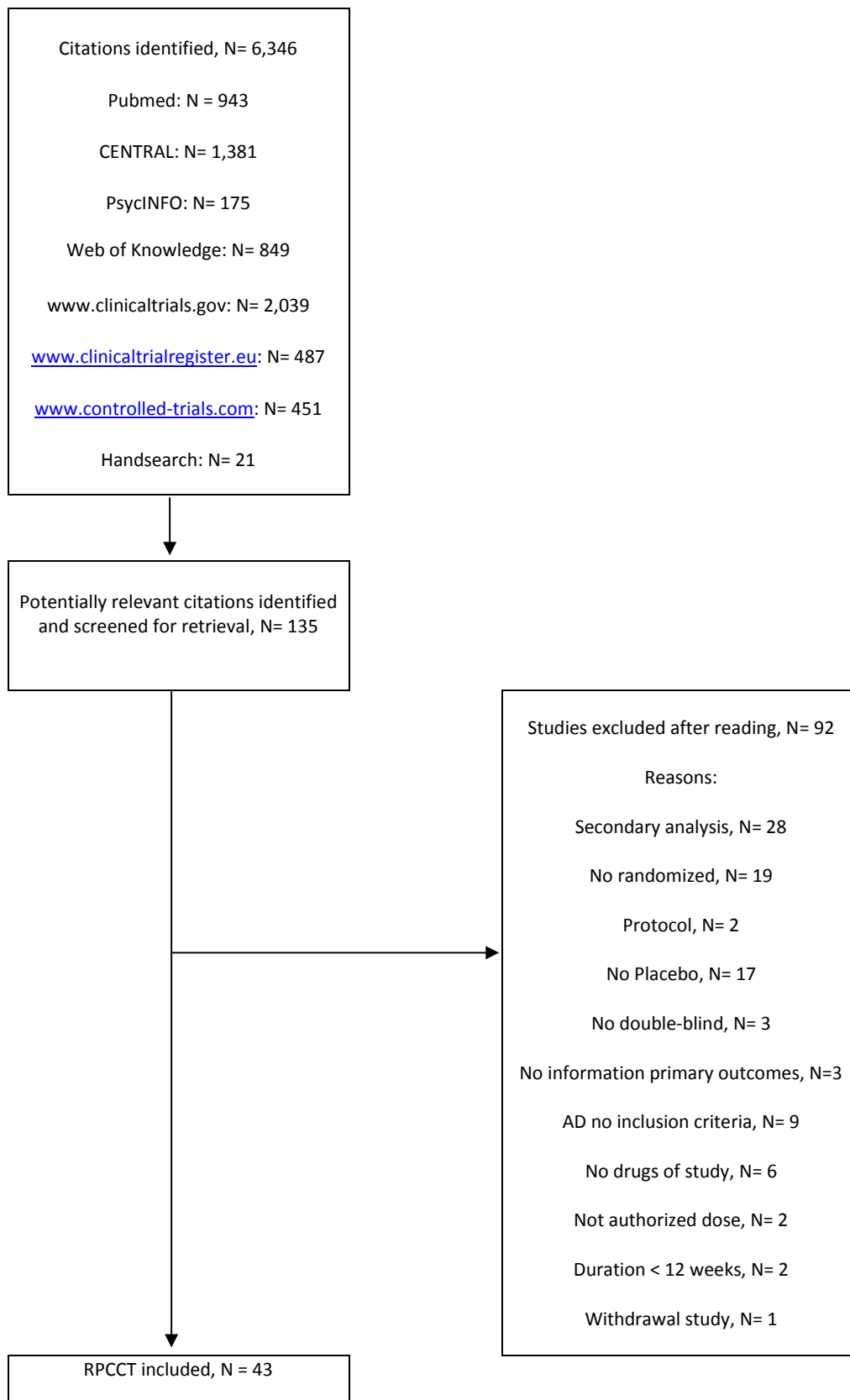
References

- AD2000 Collaborative Group (2000) Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 363:2105–2115.
- Birks J (2006) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005593.
- Birks J (2012) Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD005593.
- Brunnström HR, Englund EM (2009) Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol* 16:488–492.
- California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management (2008) Guideline for Alzheimer's disease management. Los Angeles: Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.
- Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, Casas M (2011) Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs* 25:157–169.
- Cipriani A, Zhou X, Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, Coghill D, Zhang Y, Hazell P, Leucht S, Cuijpers P, Pu J, Cohen D, Ravindran AR, Liu Y, Michael KD, Yang L, Liu L, Xie P (2016) Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet* 388:881–890.
- Cohen J (1988) *Statistical power analysis in the behavioural sciences*. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associated.
- Corey-Bloom J, Anand R, Veach J (1998) 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* 1:55–65.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308–2314.
- Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D (2015) Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with comorbid drug dependence. *J Psychopharmacol* 29:15–23.
- Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D (2016) Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology* 233:187–197.
- Da Costa BR, Nüesch E, Rutjes AW, Johnston BC, Reichenbach S, Trelle S, Guyat GH, Jüni P (2013) Combining follow-up and change data is valid in meta-analyses of continuous outcomes: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 66:847–855.
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177–188.
- Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M (2013) A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 35:349–361.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634.
- Foley NC, Affoo RH, Martin RE (2015) A systematic review and meta-analysis examining pneumonia-associated mortality in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 39:52–67.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress 66:137–147.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S (1997) An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11:S33–39.
- Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S (1999) Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Therap* 53:471–481.
- Guy W (1976) CGI Clinical Global Impressions. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology (Department of Health, Education and Welfare), pp218–222. Rockville: National Institute of Mental Health.
- Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K, Nakano Y, Yasuda M, Mori E (2005) Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry* 162:676–682.
- Higgins JPT, Green S (2011a) The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* (Higgins JPT, Green S, eds). Copenhagen: The Cochrane Collaboration.
- Higgins JPT, Green S (2011b) How to include multiple groups from one study. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* (Higgins JPT, Green S, eds). Copenhagen: The Cochrane Collaboration.
- Hogan DB, Goldlist B, Naglie G, Patterson C (2004) Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 3:622–626.
- Jeon WJ, Dean B, Scarr E, Gibbons A (2015) The role of muscarinic receptors in the pathophysiology of mood disorders: a potential novel treatment? *Curr Neuropharmacol* 13:739–749.
- Kmietowicz Z (2005) NICE proposes to withdraw Alzheimer's drugs from NHS. *BMJ* 330:495.
- Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM, Einarson TR (2003) Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 169:557–564.
- Leinonen A, Koponen M, Hartikainen S (2015) Systematic review: representativeness of participants in RCTs of acetylcholinesterase inhibitors. *PLoS One* 10(5):e0124500.
- Loy C, Schneider L, Loy C, Schneider L (2006) Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD0017471–3.
- Monacelli F, Rosa G (2014) Cholinesterase inhibitors: cardioprotection in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 42:1071–1077.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: NICE.
- Nordström P, Religa D, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M (2013) The use of cholinesterase inhibitor and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J* 34:2585–2591.
- Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D, Farre M (2013) Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD009695.
- Rabins PV, Blacker D, Barry WR, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, Blass DM (2010) Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Association.

- Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV (2004) The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol* 61:252–256.
- R Core Team (2016) *The R Project for Statistical Computing*. Vienna: R Foundation.
- Regional Health Council (2011) *Dementia. Diagnosis and treatment*. Milan: Regione Toscana, Consiglio Sanitario Regionale.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A (1987) Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 48:S9–15.
- R Foundation (2016) *R-INLA Project*. Vienna: R Foundation.
- Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, Donepezil Study Group (1998) Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer Disease. *Arch Intern Med* 158:1021–1031.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL (1984) A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 141:1356–1364.
- Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH (1997) Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. *The Alzheimer's Disease Cooperative. Alzheimer Dis Assoc Disord* 11:S22–32.
- Schwartz S, Correll CU (2014) Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53:174–187.
- Simpson DP, Rue H, Martins TG, Riebler A, Sørbye SH (2015). Penalising model component complexity: a principled, practical approach to constructing priors. *Statistical Science Arxiv:1403.4630*.
- Sterne JA, Egger M (2001) Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol* 54:1046–1055.
- Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G (2009) Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 339:b2880.
- Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA (2003) The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull* 29:15–31.
- Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L (2014) Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 41:615–631.
- The Nordic Cochrane Centre (2014) *Review Manager Version 5.3*. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration.
- Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, Walsh M, Awad T, Thabane L, Glud C, Devereaux PJ, Wetterslev J (2012) Evolution of heterogeneity (I^2) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS One* 7:e39471.
- Undurraga J, Baldessarini RJ (2012) Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 37:851–864.
- Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L (2015) Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:101–109.
- Wattmo C, Londos E, Minthon L (2014) Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 14:173.
- Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E (2000) Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 321:1–7.
- World Health Organization (2015) *Dementia*. Geneva: WHO.
- Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y (2013) Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 9:733–740.

Supplementary Table S1. Search strategies

Electronic Databases	Search
Medline	(alzheimer OR dementia) AND (cholinesterase inhibitor OR donepezil OR galantamine OR rivastigmine) Limit: clinical trial
Cochrane Central Register of controlled Trials	("alzheimer" OR "dementia") AND (cholinesterase inhibitor OR donepezil OR galantamine OR rivastigmine) Limit: trials
PsycINFO	(alzheimer OR dementia) AND (cholinesterase inhibitor OR donepezil OR galantamine OR rivastigmine) Limit: treatment outcome/clinical trial
Web of Knowledge	(alzheimer OR dementia) AND (cholinesterase inhibitor OR donepezil OR galantamine OR rivastigmine) AND randomized AND placebo
www.clinicaltrials.gov	"alzheimer" OR "dementia"
www.clinicaltrialregister.eu	"alzheimer" OR "dementia"
www.controlled-trials.com	"alzheimer" OR "dementia"



Supplementary Figure S1. Flow diagram of article selection

Supplementary Table S2. Randomized placebo-controlled clinical trials included

AD2000 Collaborative Group (2004) Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 363:2105–15.

Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. (2005) Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005 330:874.

Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, Sun Y, Perdomo CA, Richardson S (2007) Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 69:459–469.

Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FCV, Truyen L, Gold M, Damaraju CRV (2005) Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20:120–132.

Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möeller H-J, Rogers SL, Friedhoff, International Donepezil Study Group (1999) The effects of donepezil in Alzheimer's disease—results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:237–244.

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 (2009) Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 8:39–47.

Corey-Bloom J, Anand R, Veach J (1998) 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* 1:55–65.

Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, Donepezil MSAD Study Investigators Group (2001) A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 57:613–620.

Feldman H, Lane R (2007) Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1056–1063.

Forette F, Anand R, Gharabawi G (1999) A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon®). *Eur J Neurol* 6:423–429.

Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, Craft S, Landreth G, Linnamägi Ü, Sawchak S (2010) Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:131–146.

Hager K, Baseman AS, Nye JS, Brashear HR, Han J, Sano M, Davis B, Richards HM (2014) Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10:391–401.

Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, Nishimura T, E2020 Study Group (2000) Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11:299–313.

Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Ohbayashi T (2008) 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* 25:399–407.

Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, Burns AS, Holmes C, Jacoby R, Johnson T, Knapp M, Lindsay J, O'Brien J, Wilcock G, Katona C, Jones RW, DeCesare J, Rodger M (2007). Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 357:1382–1392.

Janssen Pharmaceutical K.K (2000) An Efficacy and Safety Study of Galantamine for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) [cited 2015 Aug 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00814801> NLM Identifier: NCT00814801.

Kadir A, Darreh-Shori T, Almkvist O, Wall A, Grut M, Strandberg B, Ringheim A, Eriksson B, Blomquist G, Langström B, Nordberg A (2008) PET imaging of the in vivo brain acetylcholinesterase activity and nicotine binding in galantamine-treated patients with AD. *Neurobiol Aging* 29:1204–1217.

Karaman Y, Erdoğan F, Köseoğlu E, Turan T, Ersoy AÖ (2005) A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19:51–56.

Krishnan KRR, Charles HC, Doraiswamy PM, Mintzer J, Weisler R, Yu X, Perdomo C, Ieni JR, Rogers S (2003) Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 160:2003–2011.

Likitjaroen Y, Meindl T, Frieze U, Wagner M, Buerger K, Hampel H, Teipel SJ (2012) 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* 262:341–350.

Maher-Edwards G, Dixon R, Hunter J, Gold M, Hopton G, Jacobs G, Hunter J, Williams P (2011) SB-742457 and donepezil in Alzheimer disease: a randomized, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 26:536–544.

Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S (2006) Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 13:981–985.

Merck Sharp & Dohme Corp (2014) A Study to Test the Performance of the CogState Computerized Neuropsychological Battery in Patients With Alzheimer's Disease. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2014 Mar 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00777608> NLM Identifier: NCT00777608.

Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD (2001) A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 57:481–488.

Moraes WDS, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PHF, Tufik S (2006) The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep* 29:199–205.

Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S (2008) Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 133:677–683.

Nakamura Y, Imai Y, Shigeta M, Graf A, Shirahase T, Kim H, Fujii A, Mori J, Homma A (2011) 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 Extra* 1:163–179.

Potkin SG, Anand R, Fleming K, Alva G, Keator D, Carreon D, Messina J, Wu JC, Hartman R, Fallon JH (2001) Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:223–230.

Prasher VP, Huxley A, Haque MS, Down syndrome Ageing Study Group (2002) 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* 17:270–278.

Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, Galantamine USA-1 Study Group (2000) Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 54:2261–2268.

Rockwood K, Fay S, Song X, MacKnight C, Gorman M (2006) Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 174:1099–1105.

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, Donepezil Study Group (1998) Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 158:1021–1031.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, Donepezil Study Group (1998) A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 50:136–145.

Rösler M, Anand R, Cicin-sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, STÄhelin HB, Hartman R, Gharabawi M (1999) Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ* 318:633–640.

Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S (2004) Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 61:1852–1856.

Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology*. 2000;54:2269–2276.

Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, Whalen E (2001) 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. *JAGS* 49:1590–1599.

Tune L, Tiseo PJ, Ieni J, Perdomo C, Pratt RD, Votaw JR, Jewart RD, Hoffman JM (2003) Donepezil HC1 (E2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1:169–177.

Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E (2000) Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 321:1–7.

Wilkinson D, Murray J (2001) Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 16:852–857.

Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P (2001) A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 57:489–495.

Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Båtsman S, Wetterholm A-L, Jansson-Blixt C, Haglund A (2006) Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 367:1057–1065.

Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, Zechner S, Nagel J, Lane R (2007) 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* 22:456–467.

Supplementary Table S3. Characteristics of included trials of ChEIs treatment in patients with Alzheimer’s disease

Trial	Multi-site study	Phase lead-in	Placebo lead-in	Diagnostic criteria	Intervention	Dose*	Dosage	Length (weeks)	N patients	Age (years)	Female (%)	Cognitive function (%)	Neuropsychiatric symptoms severity (%)	Functionality (%)	Scale cognitive function	Scale global change	Scale neuropsychiatric symptoms	Scale functional capacity
AD2000 group 2004	Yes	Yes	Yes	DSM-IV	Donepezil	-	Fix	48	486	75.5	59.2	63.3	10.4	-	-	-	-	-
Ballard et al 2005	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	26	62	83.7	75.8	-	-	-	-	-	-	-
Black et al 2007	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	343	78	70.3	24.8	15.6	50.0	MMSE	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Brody et al 2005a	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Flexible	26	489	76.4	63.8	61.3	8.2	67.7	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Brody et al 2005b	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Flexible	26	482	76.5	64.3	62.5	7.6	69.0	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Burns et al 1999a	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	Low	Fix	30	408	71.7	58.6	66.7	-	-	-	-	-	-
Burns et al 1999b	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	30	410	71.7	56.3	66.7	-	-	-	-	-	-
Burns et al 2009	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Flexible	26	407	83.6	80.8	29.8	-	-	-	-	-	-
Corey-Bloom et al 1998a	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	Low	Flexible	26	350	74.9	57.4	68.2	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Corey-Bloom et al 1998b	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	26	349	74.1	64.5	68.3	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Feldman et al 2001	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Donepezil	-	Flexible	24	290	73.7	61.0	39.5	-	53.1	-	CIBIC-Plus	-	-
Feldman et al 2007a	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	26	340	71.2	25.6	60.2	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Feldman et al 2007b	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	26	338	71.5	26.6	59.8	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Forette et al 1999a	No	No	No	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	18	57	70.1	-	65.8	-	-	-	-	-	-
Forette et al 1999b	No	No	No	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	18	57	71.9	-	66.9	-	-	-	-	-	-
Gold et al 2010	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	250	72.6	52.3	64.3	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Hager et al 2014	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Galantamine	-	Flexible	52	2051	73	64.8	63.3	-	61.3	MMSE	-	-	DAD
Homma et al 2000	Yes	No	No	DSM-IV	Donepezil	Low	Fix	24	268	69.8	67.1	64.5	-	-	ADAS-Cog	CGI	-	-
Homma et al 2008a	Yes	Yes	Yes	DSM-IV	Donepezil	Low	Fix	24	153	78.6	80.3	26.4	11.9	49.1	-	-	BEHAVE-AD	ADCS-ADL
Homma et al 2008b	Yes	Yes	Yes	DSM-IV	Donepezil	High	Fix	24	149	77.9	80.4	25.4	11.0	47.0	-	-	BEHAVE-AD	ADCS-ADL

Trial	Multi-site study	Phase lead-in	Placebo lead-in	Diagnostic criteria	Intervention	Dose*	Dosage	Length (weeks)	N patients	Age (years)	Female (%)	Cognitive function (%)	Neuropsychiatric symptoms severity (%)	Functionality (%)	Scale cognitive function	Scale global change	Scale neuropsychiatric symptoms	Scale functional capacity
Howard et al 2007	Yes	Yes	No	NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Flexible	12	259	84.6	84.6	27.2	11.0	-	MMSE	-	NPI	-
Kadir et al 2008	No	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	-	Flexible	12	18	69.2	44.4	64.3	-	-	-	-	-	-
Karaman et al 2005	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	52	44	73.8	54.6	42.0	-	52.8	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Krishnan et al 2003	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	67	73.4	71.6	62.2	-	-	-	-	-	-
Likitjaoren et al 2012	No	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	26	25	74.8	60	75.0	-	-	MMSE	-	-	-
Maher- Edwards et al 2011	Yes	Yes	Yes	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	130	71.3	66.4	62.6	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Mazza et al 2006	-	Yes	Yes	DSM-IV	Donepezil	Low	Fix	24	51	67.2	54.9	62.3	-	-	MMSE	-	-	-
Mohs et al 2001	Yes	No	No	DSM-IV	Donepezil	High	Fix	54	431	75.3	62.9	57.0	-	-	MMSE	-	-	-
Moraes et al 2006	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Donepezil	Low	Fix	26	35	75.9	68.6	46.6	-	-	ADAS-Cog	-	-	-
Moraes et al 2008	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Donepezil	Low	Fix	12	23	74.6	65.2	54.6	-	-	ADAS-Cog	-	-	-
Nakamura et al 2011a	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	Low	Fix	24	428	74.4	68.5	63.4	30.7	65.0	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	BEHAVE-AD	DAD
Nakamura et al 2011b	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Fix	24	431	74.9	68.1	64.0	30.9	65.0	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	BEHAVE-AD	DAD
NCT00777608	Yes	Yes	Yes	-	Donepezil	High	-	12	106	-	42.5	-	-	-	ADAS-Cog	-	-	-
NCT00814801a	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	Low	Fix	24	289	75.6	66.8	-	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	BEHAVE-AD	DAD
NCT00814801b	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	24	291	74.9	73.3	-	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	BEHAVE-AD	DAD
Potkin et al 2001a	No	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	Low	Fix	26	8	75.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Potkin et al 2001b	No	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Fix	26	9	75.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Potkin et al 2001c	No	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Fix	26	10	75.9	-	-	-	-	-	-	-	-
Prasher et al 2002	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	31	54	50	-	5.5	-	-	-	NPI	-
Raskind et al 2000	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	26	425	77.6	63.5	63.9	-	70.8	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	DAD
Rockwood et al 2006	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	-	Flexible	16	130	77.5	63.1	62.8	-	73.5	-	-	-	-

Trial	Multi-site study	Phase lead-in	Placebo lead-in	Diagnostic criteria	Intervention	Dose*	Dosage	Length (weeks)	N patients	Age (years)	Female (%)	Cognitive function (%)	Neuropsychiatric symptoms severity (%)	Functionality (%)	Scale cognitive function	Scale global change	Scale neuropsychiatric symptoms	Scale functional capacity
Rogers et al 1998-1a	Yes	No	No	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Donepezil	Low	Fix	12	233	73.9	66.1	62.5	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Rogers et al 1998-1b	Yes	No	No	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	12	235	73.6	60.9	62.5	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Rogers et al 1998-2a	Yes	No	No	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Donepezil	Low	Fix	24	235	72.8	62.1	62.2	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Rogers et al 1998-2b	Yes	No	No	DSM-III-R NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	238	73.9	61.8	60.9	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Rösler et al 1999a	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	Low	Flexible	26	362	72	-	66.0	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Rösler et al 1999b	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	26	363	72	-	66.4	-	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	-
Seltzer et al 2004	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	153	74	53.6	80.6	-	-	ADAS-Cog	-	-	-
Tariot et al 2000a	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	Low	Fix	22	235	76.4	63.4	59.7	10.1	68.5	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Tariot et al 2000b	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	Low	Fix	22	374	76.5	62.3	58.0	10.0	66.4	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Tariot et al 2000c	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	22	369	77.5	65.9	58.5	9.7	66.7	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Tariot et al 2001	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Flexible	24	208	85.7	81.7	48.0	14.4	-	-	-	NPI	-
Tune et al 2003	No	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Fix	24	28	73	75	68.8	9.4	-	ADAS-Cog	-	NPI	-
Wilcock et al 2000	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	26	435	72.3	62.3	64.0	-	68.3	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	-	DAD
Wilkinson et al 2001a	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	12	131	73.2	58.8	61.6	-	-	ADAS-Cog	CGI	-	-
Wilkinson et al 2001b	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Galantamine	High	Fix	12	100	73.5	57	61.8	-	-	ADAS-Cog	CGI	-	-
Winblad et al 2001	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Flexible	52	286	72.5	64.3	64.4	10.3	-	-	-	-	-
Winblad et al 2006	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Donepezil	High	Flexible	26	249	84.9	76.6	20.3	13.4	26.3	MMSE	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL
Winblad et al 2007a	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	24	448	73.2	65.8	60.0	10.6	63.2	ADAS-Cog	CGI	NPI	ADCS-ADL
Winblad et al 2007b	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	Rivastigmine	High	Flexible	24	444	73.7	67.7	61.0	9.9	63.8	ADAS-Cog	CGI	NPI	ADCS-ADL

Trial	Multi-site study	Phase lead-in	Placebo lead-in	Diagnostic criteria	Intervention	Dose*	Dosage	Length (weeks)	N patients	Age (years)	Female (%)	Cognitive function (%)	Neuropsychiatric symptoms severity (%)	Functionality (%)	Scale cognitive function	Scale global change	Scale neuropsychiatric symptoms	Scale functional capacity
Overall	Yes: 51 No: 9	Yes: 16 No: 44	Yes: 15 No: 1	DSM-III-R: 6 DSM-IV: 31 NINCDS-ADRDA: 53	Donepezil: 27 Galantamine: 16 Rivastigmine: 17	Low: 15 High: 40	Fix: 36 Flexible: 23	25.1	16,106	74.5	63.4	57.7	13.5	62.2	ADAS-Cog: 33 MMSE: 7	CIBIC-Plus: 27 CGI: 5	NPI: 13 BEHAVE-AD: 6	ADCS-ADL: 11 DAD: 7

*High, higher than medium dose authorized; Low, lower than medium dose authorized

ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive subscale; ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living; ADL, activities on daily living; AE, adverse event; BEHAVE-AD, Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression; CIBIC-Plus, Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input; DAD, Disability Assessment for Dementia; DSM-III-R, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Revised Third Edition; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; MMSE, Mini-Mental State Examination; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NPI, Neuropsychiatric Inventory; SAE, serious adverse event.

Supplementary Table S4. High risk of bias included trials of ChEIs treatment in patients with Alzheimer’s disease

Trial	Discontinuation outcomes	Cognitive function	Global change	Neuropsychiatric symptoms	Functional capacity	Mortality	Proportion patients AEs	Proportion patients SAEs
AD2000 group 2004	No	-	-	-	-	No	-	-
Ballard et al 2005	No	-	-	-	-	Yes	-	-
Black et al 2007	No	No	No	No	No	No	No	No
Brodaty et al 2005a	No	No	No	No	No	No	No	-
Brodaty et al 2005b	No	No	No	No	No	No	No	-
Burns et al 1999a	No	-	-	-	-	No	No	No
Burns et al 1999b	No	-	-	-	-	No	No	No
Burns et al 2009	No	-	-	-	-	No	No	No
Corey-Bloom et al 1998a	No	No	No	-	-	No	-	-
Corey-Bloom et al 1998b	No	Yes	Yes	-	-	Yes	-	-
Feldman et al 2001	No	-	No	-	-	No	No	No
Feldman et al 2007a	No	No	No	-	-	No	-	No
Feldman et al 2007b	No	No	No	-	-	No	-	No
Forette et al 1999a	No	-	-	-	-	-	-	-
Forette et al 1999b	No	-	-	-	-	-	-	-
Gold et al 2010	No	No	No	-	-	No	No	No
Hager et al 2014	No	Yes	-	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Homma et al 2000	No	No	No	-	-	No	No	-
Homma et al 2008a	No	-	-	No	No	No	No	No
Homma et al 2008b	No	-	-	No	No	No	No	No
Howard et al 2007	No	No	-	No	-	No	-	-
Kadir et al 2008	No	-	-	-	-	No	-	-
Karaman et al 2005	No	No	No	-	-	-	-	-
Krishnan et al 2003	No	-	-	-	-	No	-	-
Likitjaoren et al 2012	No	No	-	-	-	-	-	-

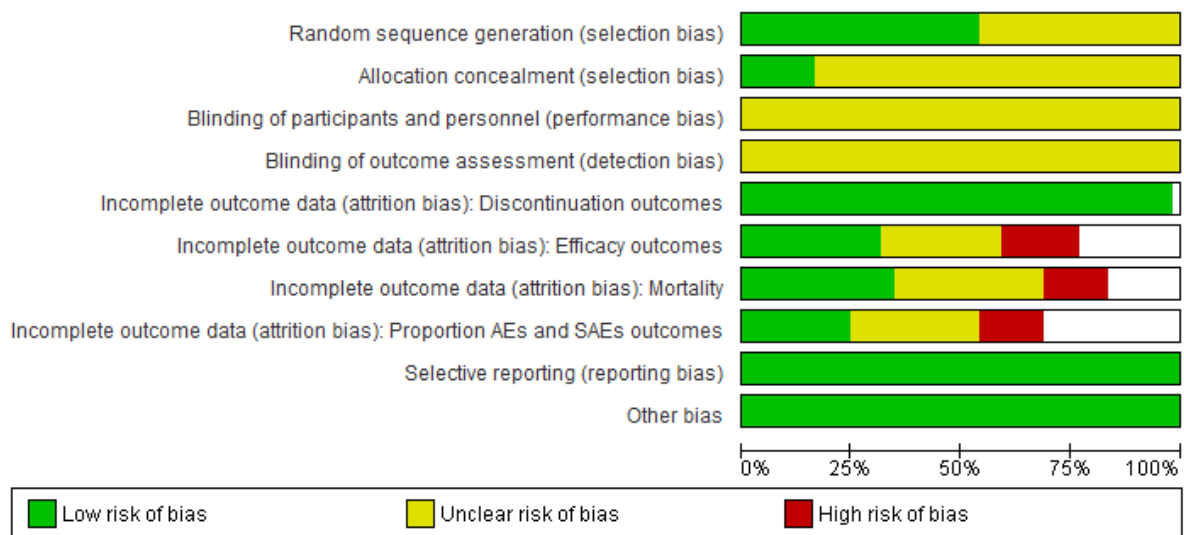
Trial	Discontinuation outcomes	Cognitive function	Global change	Neuropsychiatric symptoms	Functional capacity	Mortality	Proportion patients AEs	Proportion patients SAEs
Maher Edwards et al 2011	No	No	No	-	-	No	No	No
Mazz-a et al 2006	No	No	-	-	-	No	-	-
Mohs- et al 2001	No	No	-	-	-	Yes	-	Yes
Moraes et al 2006	No	No	-	-	-	No	-	-
Moraes et al 2008	No	No	-	-	-	No	-	-
Nakamura et al 2011a	No	No	No	No	No	No	No	No
Nakamura et al 2011b	No	No	No	No	No	No	No	No
NCT00777608	No	No	-	-	-	No	No	No
NCT00814801a	No	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes
NCT00814801b	No	Yes	Yes	Yes	Yes	-	Yes	Yes
Potkin et al 2001a	No	-	-	-	-	No	-	-
Potkin et al 2001b	No	-	-	-	-	No	-	-
Potkin et al 2001c	No	-	-	-	-	No	-	-
Prasher et al 2002	No	-	-	No	-	No	No	No
Raskind et al 2000	No	Yes	Yes	-	Yes	Yes	Yes	Yes
Rockwood et al 2006	No	-	-	-	-	No	No	No
Rogers et al 1998-1a	No	No	No	-	-	No	No	No
Rogers et al 1998-1b	No	Yes	Yes	-	-	Yes	Yes	Yes
Rogers et al 1998-2a	No	No	No	-	-	No	-	No
Rogers et al 1998-2b	No	No	No	-	-	No	-	No
Rösler et al 1999a	No	No	No	-	-	No	No	-
Rösler et al 1999b	No	Yes	Yes	-	-	Yes	Yes	-
Seltzer et al 2004	No	No	-	-	-	No	-	No
Tariot et al 2000a	No	No	No	No	No	No	No	No
Tariot et al 2000b	No	No	No	No	No	No	No	No
Tariot et al 2000c	No	No	No	No	No	No	No	No

Trial	Discontinuation outcomes	Cognitive function	Global change	Neuropsychiatric symptoms	Functional capacity	Mortality	Proportion patients AEs	Proportion patients SAEs
Tariot et al 2001	No	-	-	No	-	No	-	No
Tune et al 2003	No	No	-	No	-	No	-	-
Wilcock et al 2000	No	No	No	-	No	No	No	-
Wilkinson et al 2001a	No	No	No	-	-	-	No	No
Wilkinson et al 2001b	No	No	No	-	-	-	No	No
Winblad et al 2001	No	-	-	-	-	No	No	No
Winblad et al 2006	No	No	No	No	No	No	-	No
Winblad et al 2007a	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-
Winblad et al 2007b	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	-
Overall	Yes: 0 No: 60	Yes: 9 No: 32	Yes: 8 No: 24	Yes: 4 No: 15	Yes: 6 No: 12	Yes: 9 No: 43	Yes: 8 No: 26	Yes: 6 No: 28

AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): Discontinuation outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Mortality	Incomplete outcome data (attrition bias): Proportion AEs and SAEs outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AD2000	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Ballard 2005	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Black 2007	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Brodsky 2005 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Brodsky 2005 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Burns 1999 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Burns 1999 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Burns 2009	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Corey-Bloom 1998 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Corey-Bloom 1998 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Feldman 2001	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Feldman 2007 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Feldman 2007 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Forette 1999 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Forette 1999 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Oold 2010	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Hager 2014	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Homma 2000	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Homma 2008	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Homma 2008 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Homma 2008 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Howard 2007	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Kadir 2008	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Karaman 2005	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Krishnan 2003	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Likjærøen 2012	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Maher-Edwards 2011	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Mazza 2006	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Mohs 2001	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Moraes 2006	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Moraes 2008	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Nakamura 2011 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Nakamura 2011 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
NCT00777608	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
NCT00814801 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
NCT00814801 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Potkin 2001 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Potkin 2001 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Potkin 2001 c	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Prasher 2002	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Raskind 2000	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rockwood 2006	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rogers 1998 1-a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rogers 1998-1 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rogers 1998-2 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rogers 1998-2 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rösler 1999 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Rösler 1999 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Seltzer 2004	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Tariot 2000 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Tariot 2000 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Tariot 2000 c	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Tariot 2001	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Tune 2003	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Wilcock 2000	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Wilkinson 2001 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Wilkinson 2001 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Winblad 2001	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Winblad 2006	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Winblad 2007 a	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Winblad 2007 b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

Supplementary Figure S2. Risk of bias drug-placebo comparison in included clinical trials



Supplementary Figure S3. Risk of bias drug-placebo comparison in included clinical trials

Supplementary Table S5. Raw data analysed for all-cause discontinuation outcome

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
AD2000 group 2004	90	242	103	244
Ballard et al 2005	11	31	2	31
Black et al 2007	59	176	40	167
Brodaty et al 2005a	75	327	27	162
Brodaty et al 2005b	68	320	27	162
Burns et al 1999a	60	271	27	137
Burns et al 1999b	72	273	28	137
Burns et al 2009	39	207	39	200
Corey-Bloom et al 1998a	34	233	19	117
Corey-Bloom et al 1998b	82	231	19	118
Feldman et al 2001	23	144	21	146
Feldman et al 2007a	54	229	16	111
Feldman et al 2007b	38	227	17	111
Forette et al 1999a	16	45	1	12
Forette et al 1999b	11	45	1	12
Gold et al 2010	21	84	28	166
Hager et al 2014	689	1,028	701	1,023
Homma et al 2000	20	136	20	132
Homma et al 2008a	20	101	13	52
Homma et al 2008b	25	96	13	53
Howard et al 2007	13	128	19	131
Kadir et al 2008	1	12	0	6
Karaman et al 2005	3	24	0	20
Krishnan et al 2003	6	34	10	33

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Maher Edwards et al 2011	10	67	15	63
Mazza et al 2006	4	25	6	26
Mohs et al 2001	146	214	174	217
Moraes et al 2006	0	17	0	18
Moraes et al 2008	0	11	0	12
Nakamura et al 2011a	64	284	23	144
Nakamura et al 2011b	59	287	23	144
NCT00777608	4	53	6	53
NCT00814801a	38	192	7	97
NCT00814801b	43	194	8	97
Potkin et al 2001a	0	5	0	3
Potkin et al 2001b	0	7	0	2
Potkin et al 2001c	0	8	0	2
Prasher et al 2002	2	16	2	15
Raskind et al 2000	68	212	41	213
Rockwood et al 2006	11	64	10	66
Rogers et al 1998-1a	16	157	5	76
Rogers et al 1998-1b	29	158	6	77
Rogers et al 1998-2a	23	154	16	81
Rogers et al 1998-2b	50	157	16	81
Rösler et al 1999a	34	243	15	119
Rösler et al 1999b	79	243	16	120
Seltzer et al 2004	26	96	11	57
Tariot et al 2000a	32	140	15	95
Tariot et al 2000b	60	279	15	95

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Tarriot et al 2000c	61	273	16	96
Tarriot et al 2001	19	103	27	105
Tune et al 2003	0	14	2	14
Wilcock et al 2000	44	220	29	215
Wilkinson et al 2001a	25	88	7	43
Wilkinson et al 2001b	14	56	7	44
Winblad et al 2001	47	142	47	144
Winblad et al 2006	33	128	21	121
Winblad et al 2007a	63	297	18	151
Winblad et al 2007b	64	293	18	151
Overall	2,698	9,541	1,813	6,540

Supplementary Table S6. Raw data used for discontinuation due to AEs outcome

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
AD2000 group 2004	33	242	25	244
Ballard et al 2005	0	31	1	31
Black et al 2007	34	176	18	167
Brodaty et al 2005a	25	327	8	162
Brodaty et al 2005b	31	320	8	162
Burns et al 1999a	25	271	14	137
Burns et al 1999b	52	273	15	137
Burns et al 2009	30	207	31	200
Corey-Bloom et al 1998a	19	233	8	117
Corey-Bloom et al 1998b	67	231	9	118
Feldman et al 2001	12	144	9	146
Feldman et al 2007a	39	229	10	111
Feldman et al 2007b	24	227	10	111
Forette et al 1999a	14	45	0	12
Forette et al 1999b	10	45	1	12
Gold et al 2010	8	84	9	166
Hager et al 2014	82	1,028	84	1,023
Homma et al 2000	2	136	6	132
Homma et al 2008a	8	101	5	52
Homma et al 2008b	13	96	6	53
Kadir et al 2008	1	12	0	6
Krishnan et al 2003	0	34	1	33
Maher Edwards et al 2011	28	67	18	63
Mazz-a et al 2006	4	25	0	26

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Mohs- et al 2001	23	214	16	217
Moraes et al 2006	0	17	0	18
Moraes et al 2008	0	11	0	12
Nakamura et al 2011a	39	284	11	144
Nakamura et al 2011b	34	287	11	144
NCT00777608	0	53	0	53
NCT00814801a	16	192	7	97
NCT00814801 b	19	194	8	97
Potkin et al 2001a	0	5	0	3
Potkin et al 2001b	0	7	0	2
Potkin et al 2001c	0	8	0	2
Raskind et al 2000	49	212	16	213
Rockwood et al 2006	5	64	2	66
Rogers et al 1998-1a	7	157	1	76
Rogers et al 1998-1b	14	158	2	77
Rogers et al 1998-2a	25	154	5	81
Rogers et al 1998-2b	9	157	6	81
Rösler et al 1999a	18	243	8	119
Rösler et al 1999b	56	243	8	120
Seltzer et al 2004	15	96	5	57
Tariot et al 2000a	9	140	6	95
Tariot et al 2000b	19	279	7	95
Tariot et al 2000c	27	273	7	96
Tariot et al 2001	11	103	19	105
Tune et al 2003	0	14	0	14

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Wilcock et al 2000	31	220	19	215
Wilkinson et al 2001a	19	88	4	43
Wilkinson et al 2001b	10	56	4	44
Winblad et al 2001	14	142	12	144
Winblad et al 2006	28	128	20	121
Winblad et al 2007a	24	297	7	151
Winblad et al 2007b	28	293	8	151
Overall	1,110	9,373	515	6,374

Supplementary Table S7. Raw data analysed for discontinuation due to LoE outcome

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Ballard et al 2005	0	31	0	31
Brodaty et al 2005a	1	327	3	162
Brodaty et al 2005b	3	320	3	162
Burns et al 2009	0	207	0	200
Corey-Bloom et al 1998a	0	233	2	117
Corey-Bloom et al 1998b	0	231	2	118
Feldman et al 2007a	0	229	0	111
Feldman et al 2007b	1	227	1	111
Kadir et al 2008	0	12	0	6
Krishnan et al 2003	0	34	0	33
Mazza et al 2006	0	25	4	26
Moraes et al 2006	0	17	0	18
Moraes et al 2008	0	11	0	12
Nakamura et al 2011a	6	284	3	144
Nakamura et al 2011b	7	287	4	144
NCT00777608	0	53	0	53
Potkin et al 2001a	0	5	0	3
Potkin et al 2001b	0	7	0	2
Potkin et al 2001c	0	8	0	2
Rockwood et al 2006	2	64	2	66
Rösler et al 1999a	1	243	1	119
Rösler et al 1999b	2	243	1	120
Tariot et al 2000a	1	140	0	95
Tariot et al 2000b	0	279	0	95

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Tariot et al 2000c	2	273	0	96
Tune et al 2003	0	14	0	14
Wilcock et al 2000	1	220	3	215
Winblad et al 2001	4	142	6	144
Winblad et al 2007a	8	297	3	151
Winblad et al 2007b	3	293	3	151
Overall	42	4,756	41	2,721

Supplementary Table S8. Raw data analysed for efficacy on cognitive function outcome

Trial	SMD	SEM	N
Black et al 2007	0.2	0.12	291
Brodaty et al 2005a	0.52	0.1	444
Brodaty et al 2005b	0.46	0.1	439
Corey-Bloom et al 1998a	1.08	0.12	350
Corey-Bloom et al 1998b	0.74	0.12	348
Feldman et al 2007a	0.22	0.12	338
Feldman et al 2007b	0.41	0.12	337
Gold et al 2010	0.23	0.16	187
Hager et al 2014	0.17	0.05	1,812
Homma et al 2000	0.47	0.13	263
Howard et al 2007	0.41	0.13	259
Karaman et al 2005	1.5	0.36	41
Likitjaoren et al 2012	-0.52	0.53	15
Maher Edwards et al 2011	0.2	0.18	121
Mazza et al 2006	0.26	0.28	51
Mohs et al 2001	0.32	0.1	415
Moraes et al 2006	0.89	0.36	35
Moraes et al 2008	0.12	0.42	23
Nakamura et al 2011a	0.16	0.12	398
Nakamura et al 2011b	0.24	0.12	401
NCT00777608	0.06	0.22	81
NCT00814801a	0.25	0.13	286
NCT00814801 b	0.46	0.13	288
Raskind et al 2000	0.02	0.1	409
Rogers et al 1998-1a	0.45	0.14	231

Trial	SMD	SEM	N
Rogers et al 1998-1b	0.58	0.14	230
Rogers et al 1998-2a	0.4	0.14	228
Rogers et al 1998-2b	0.46	0.14	227
Rösler et al 1999a	0	0.11	361
Rösler et al 1999b	0.24	0.11	361
Seltzer et al 2004	0.64	0.23	153
Tariot et al 2000a	0.22	0.14	211
Tariot et al 2000b	0.54	0.13	338
Tariot et al 2000c	0.5	0.13	338
Tune et al 2003	0.52	0.39	27
Wilcock et al 2000	0.5	0.1	435
Wilkinson et al 2001a	0.27	0.19	122
Wilkinson et al 2001b	0.46	0.21	96
Winblad et al 2006	0.3	0.13	240
Winblad et al 2007a	0.25	0.12	393
Winblad et al 2007b	0.24	0.12	389

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Supplementary Table S9. Raw data analysed for efficacy on global change outcome

Trial	SMD	SEM	N
Black et al 2007	0.27	0.11	315
Brodaty et al 2005a	0.20	0.15	444
Brodaty et al 2005b	0.23	0.15	439
Corey-Bloom et al 1998a	0.21	0.11	350
Corey-Bloom et al 1998b	0.23	0.12	348
Feldman et al 2001	0.47	0.13	286
Feldman et al 2007a	0.31	0.12	330
Feldman et al 2007b	0.46	0.12	330
Gold et al 2010	0.46	0.16	187
Homma et al 2000	0.74	0.16	263
Karaman et al 2005	0.44	0.32	41
Maher Edwards et al 2011	0.27	0.18	120
Nakamura et al 2011a	0.23	0.16	402
Nakamura et al 2011b	0.23	0.15	404
NCT00814801a	0.14	0.16	286
NCT00814801b	-0.12	0.17	288
Raskind et al 2000	0.24	0.15	382
Rogers et al 1998-1a	0.31	0.14	228
Rogers et al 1998-1b	0.42	0.14	227
Rogers et al 1998-2a	0.34	0.14	225
Rogers et al 1998-2b	0.49	0.14	225
Rösler et al 1999a	0.11	0.12	348
Rösler et al 1999b	0.33	0.11	334
Tariot et al 2000a	0.10	0.15	211
Tariot et al 2000b	0.37	0.14	338

Trial	SMD	SEM	N
Tariot et al 2000c	0.30	0.14	338
Wilcock et al 2000	0.05	0.15	409
Wilkinson et al 2001a	0.27	0.23	121
Wilkinson et al 2001b	0.01	0.25	95
Winblad et al 2006	0.33	0.15	218
Winblad et al 2007a	0.24	0.11	392
Winblad et al 2007b	0.23	0.11	387

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Supplementary Table S10. Raw data analysed for efficacy on neuropsychiatric symptoms outcome

Trial	SMD	SEM	N
Black et al 2007	-0.08	0.11	297
Brodaty et al 2005a	0.14	0.11	371
Brodaty et al 2005b	0.12	0.11	374
Homma et al 2008a	0	0.17	147
Homma et al 2008b	-0.07	0.17	143
Howard et al 2007	0.01	0.14	201
Nakamura et al 2011a	0.12	0.1	402
Nakamura et al 2011b	0.22	0.11	404
NCT00814801a	0.05	0.13	286
NCT00814801b	0.1	0.12	288
Prasher et al 2002	-0.31	0.37	30
Tariot et al 2000a	-0.03	0.14	216
Tariot et al 2000b	0.19	0.12	342
Tariot et al 2000c	0.16	0.12	341
Tariot et al 2001	-0.13	0.14	205
Tune et al 2003	-0.17	0.39	27
Winblad et al 2006	0.14	0.13	248
Winblad et al 2007a	0.04	0.11	394
Winblad et al 2007b	0	0.11	389

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Supplementary Table S11. Raw data analysed for efficacy on functional capacity outcome

Trial	SMD	SEM	N
Black et al 2007	0.11	0.12	291
Brodaty et al 2005a	0.15	0.11	371
Brodaty et al 2005b	0	0.11	374
Hager et al 2014	0.15	0.05	1,632
Homma et al 2008a	0.18	0.17	147
Homma et al 2008b	0.14	0.17	143
Nakamura et al 2011a	0.11	0.11	402
Nakamura et al 2011b	0.2	0.1	403
NCT00814801a	0.18	0.12	286
NCT00814801b	0.06	0.12	288
Raskind et al 2000	-0.01	0.11	303
Tariot et al 2000a	0.06	0.14	216
Tariot et al 2000b	0.37	0.13	342
Tariot et al 2000c	0.24	0.12	341
Wilcock et al 2000	0.18	0.1	422
Winblad et al 2006	0.28	0.13	248
Winblad et al 2007a	0.19	0.11	394
Winblad et al 2007b	0.24	0.11	388

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Supplementary Table S12. Raw data analysed for mortality outcome

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
AD2000 group 2004	15	242	17	244
Ballard et al 2005	2	31	0	31
Black et al 2007	2	176	8	167
Brodaty et al 2005a	1	327	0	162
Brodaty et al 2005b	3	320	1	162
Burns et al 1999a	1	271	1	137
Burns et al 1999b	2	273	1	137
Burns et al 2009	8	207	22	200
Corey-Bloom et al 1998a	0	233	0	117
Corey-Bloom et al 1998b	1	231	0	118
Feldman et al 2001	1	144	0	146
Feldman et al 2007a	0	229	0	111
Feldman et al 2007b	0	227	0	111
Gold et al 2010	0	84	1	166
Hager et al 2014	29	1,028	41	1,023
Homma et al 2000	0	136	0	132
Homma et al 2008a	2	101	0	52
Homma et al 2008b	2	96	1	53
Howard et al 2007	3	128	4	131
Kadir et al 2008	0	12	0	6
Krishnan et al 2003	0	34	0	33
Maher Edwards et al 2011	2	67	0	63
Mazza et al 2006	0	25	0	26
Mohs et al 2001	3	214	4	217

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Moraes et al 2006	0	17	0	18
Moraes et al 2008	0	11	0	12
Nakamura et al 2011a	1	284	0	144
Nakamura et al 2011b	0	287	1	144
NCT00777608	0	53	0	53
Potkin et al 2001a	0	5	0	3
Potkin et al 2001b	0	7	0	2
Potkin et al 2001c	0	8	0	2
Prasher et al 2002	0	16	0	15
Raskind et al 2000	1	212	0	213
Rockwood et al 2006	0	64	1	66
Rogers et al 1998-1a	0	157	0	76
Rogers et al 1998-1b	0	158	1	77
Rogers et al 1998-2a	0	154	0	81
Rogers et al 1998-2b	1	157	1	81
Rösler et al 1999a	0	243	0	119
Rösler et al 1999b	1	243	0	120
Seltzer et al 2004	0	96	0	57
Tariot et al 2000a	1	140	1	95
Tariot et al 2000b	3	279	1	95
Tariot et al 2000c	3	273	2	96
Tariot et al 2001	3	103	7	105
Tune et al 2003	0	14	0	14
Wilcock et al 2000	0	220	0	215
Winblad et al 2001	4	142	3	144

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Winblad et al 2006	8	128	12	121
Winblad et al 2007a	2	297	1	151
Winblad et al 2007b	4	293	2	151
Overall	109	8,897	134	6,215

Supplementary Table S13. Raw data analysed for proportion patients AEs outcome

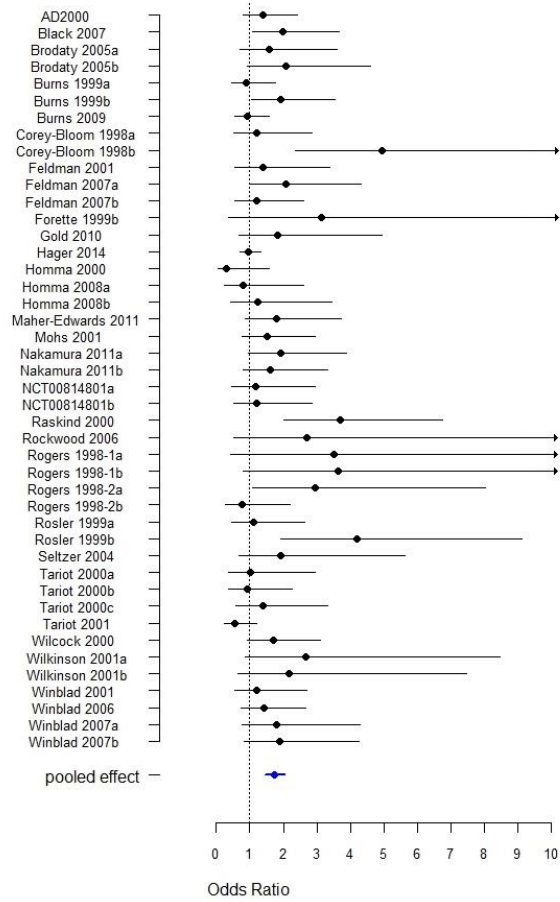
Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Black et al 2007	140	176	117	167
Brodaty et al 2005a	235	327	112	162
Brodaty et al 2005b	253	320	112	162
Burns et al 1999a	213	271	103	137
Burns et al 1999b	234	273	104	137
Burns et al 2009	183	207	177	200
Feldman et al 2001	120	144	117	146
Gold et al 2010	42	84	62	166
Hager et al 2014	553	1,028	496	1,023
Homma et al 2000	54	136	33	132
Homma et al 2008a	79	101	38	52
Homma et al 2008b	80	96	39	53
Maher Edwards et al 2011	26	67	18	63
Nakamura et al 2011a	243	284	111	144
Nakamura et al 2011b	248	287	111	144
NCT00777608	23	53	18	53
NCT00814801a	161	192	79	97
NCT00814801b	171	194	80	97
Prasher et al 2002	12	16	7	15
Raskind et al 2000	197	212	175	213
Rockwood et al 2006	54	64	41	66
Rogers et al 1998-1a	106	157	53	76
Rogers et al 1998-1b	124	158	53	77
Rösler et al 1999a	172	243	86	119

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Rösler et al 1999b	220	243	86	120
Tariot et al 2000a	106	140	68	95
Tariot et al 2000b	206	279	69	95
Tariot et al 2000c	219	273	69	96
Wilcock et al 2000	182	220	165	215
Wilkinson et al 2001a	49	88	19	43
Wilkinson et al 2001b	33	56	19	44
Winblad et al 2001	116	142	109	144
Winblad et al 2007a	186	297	69	151
Winblad et al 2007b	147	293	70	151
Overall	5,187	7,121	3,085	4,855

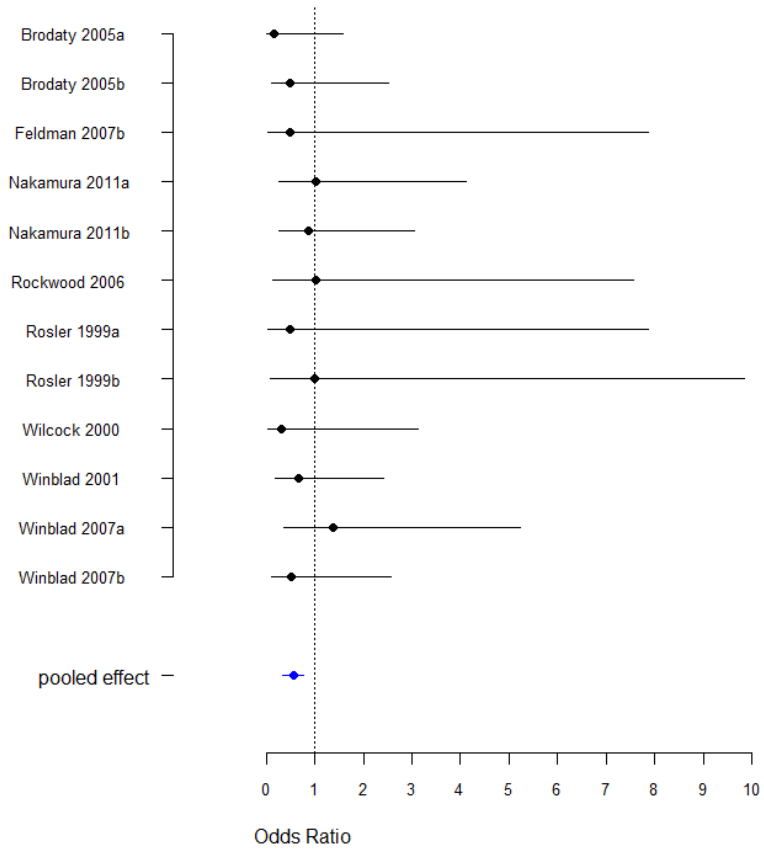
Supplementary Table S14. Raw data analysed for proportion patients SAEs outcome

Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Black et al 2007	20	176	25	167
Burns et al 1999a	19	271	12	137
Burns et al 1999b	29	273	13	137
Burns et al 2009	37	207	42	200
Feldman et al 2001	19	144	17	146
Feldman et al 2007a	41	229	16	111
Feldman et al 2007b	41	227	17	111
Gold et al 2010	6	84	10	166
Hager et al 2014	130	1028	123	1023
Homma et al 2008a	12	101	7	52
Homma et al 2008b	10	96	8	53
Maher Edwards et al 2011	4	67	5	63
Mohs- et al 2001	26	214	19	217
Nakamura et al 2011a	14	284	10	144
Nakamura et al 2011b	18	287	10	144
NCT00777608	3	53	0	53
NCT00814801a	7	192	6	97
NCT00814801b	8	194	7	97
Prasher et al 2002	8	16	3	15
Raskind et al 2000	29	212	27	213
Rockwood et al 2006	5	64	10	66
Rogers et al 1998-1a	6	157	3	76
Rogers et al 1998-1b	6	158	4	77
Rogers et al 1998-2a	7	154	4	81

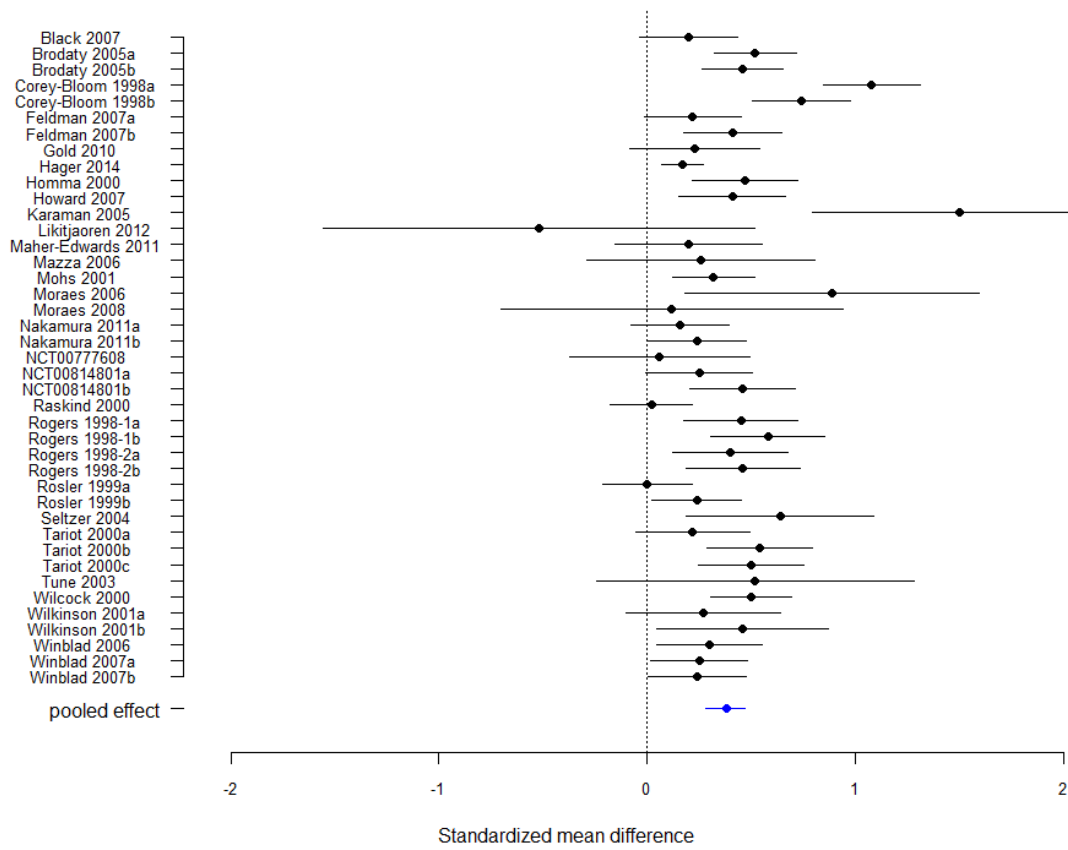
Trial	Drug		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Rogers et al 1998-2b	15	157	5	81
Seltzer et al 2004	5	96	3	57
Tariot et al 2000a	14	140	10	95
Tariot et al 2000b	28	279	10	95
Tariot et al 2000c	35	273	11	96
Tariot et al 2001	10	103	17	105
Wilkinson et al 2001a	6	88	1	43
Wilkinson et al 2001b	0	56	2	44
Winblad et al 2001	35	142	20	144
Winblad et al 2006	31	128	31	121
Overall	684	6,350	508	4,527



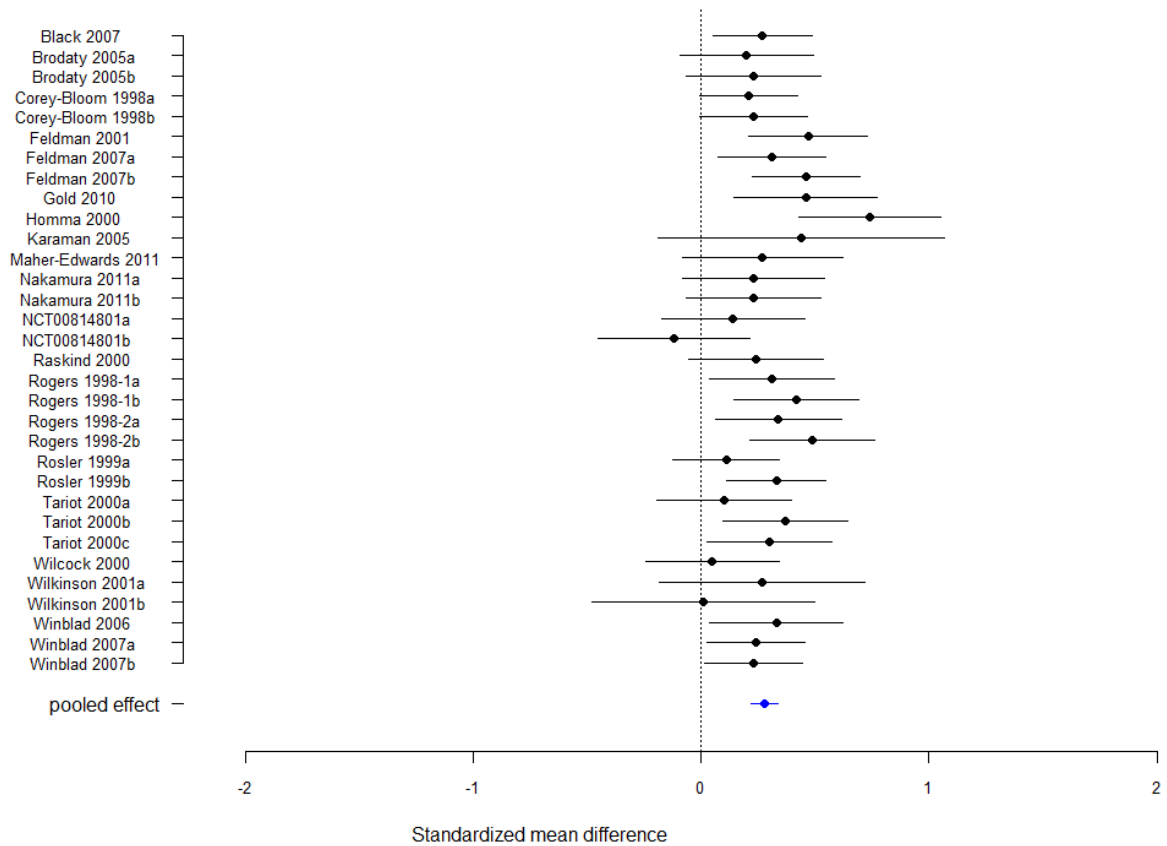
Supplementary Figure S4. Forest plot meta-analysis of discontinuation due to adverse events of 44 drug-placebo comparisons. Odds ratio (OR) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect OR= 1.75 [95%CI 1.45, 2.05].



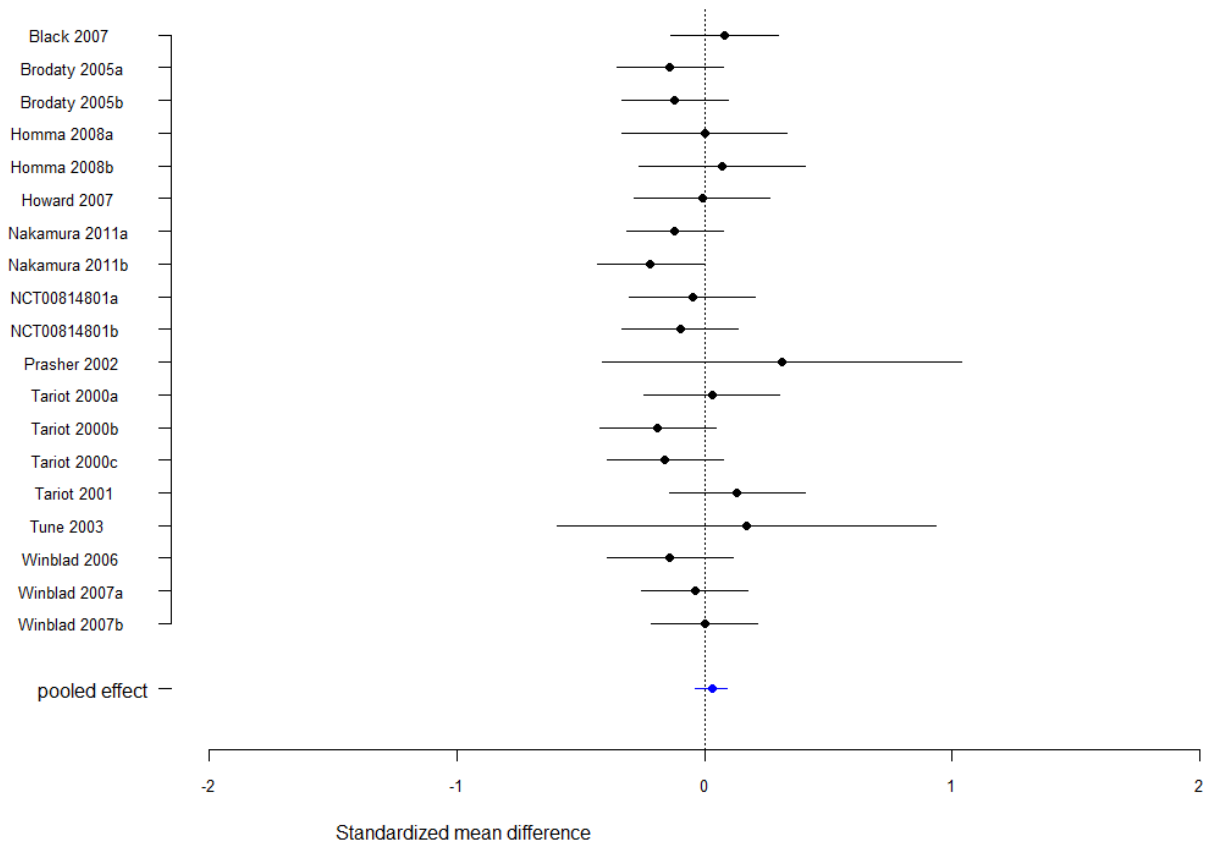
Supplementary Figure S5. Forest plot meta-analysis of discontinuation due to lack of efficacy of 12 drug-placebo comparisons. Odds ratio (OR) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect OR= 0.56 [95%CI 0.34, 0.78].



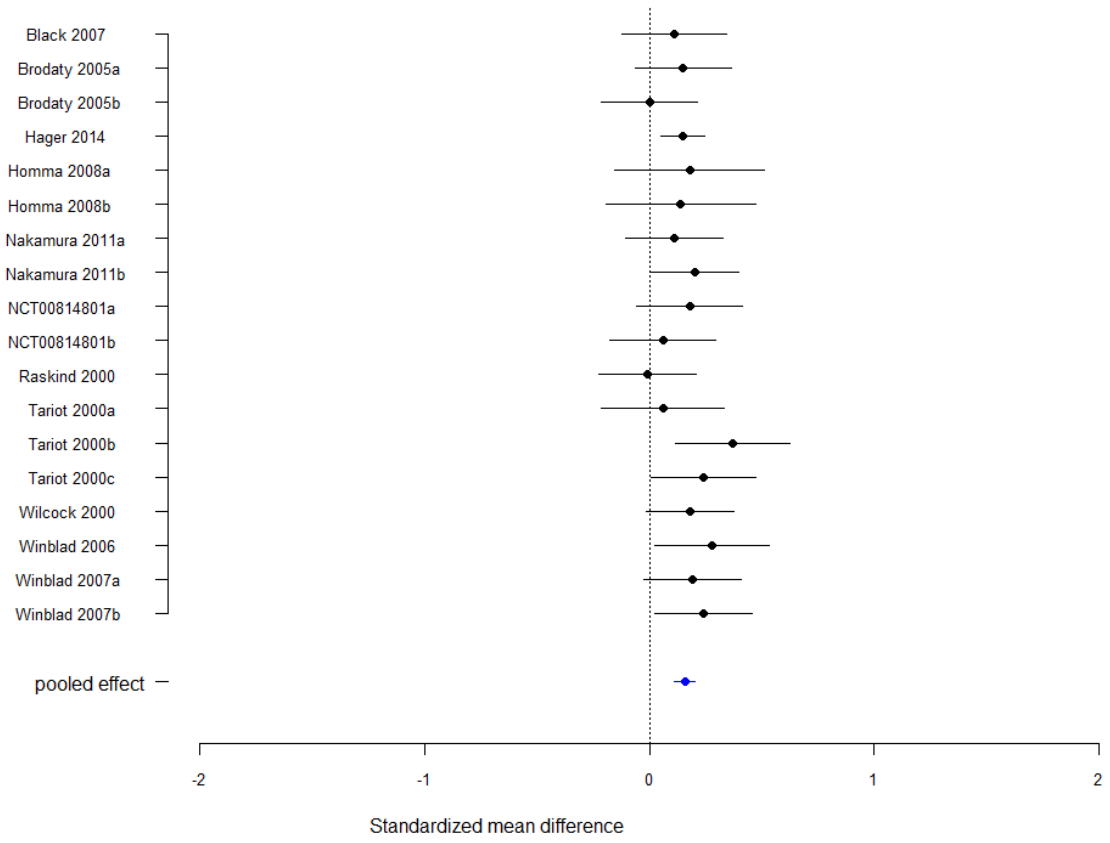
Supplementary Figure S6. Forest plot meta-analysis of efficacy on cognitive function of 41 drug-placebo comparisons. Standardized mean difference (SMD) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect SMD= 0.38 [0.28, 0.47].



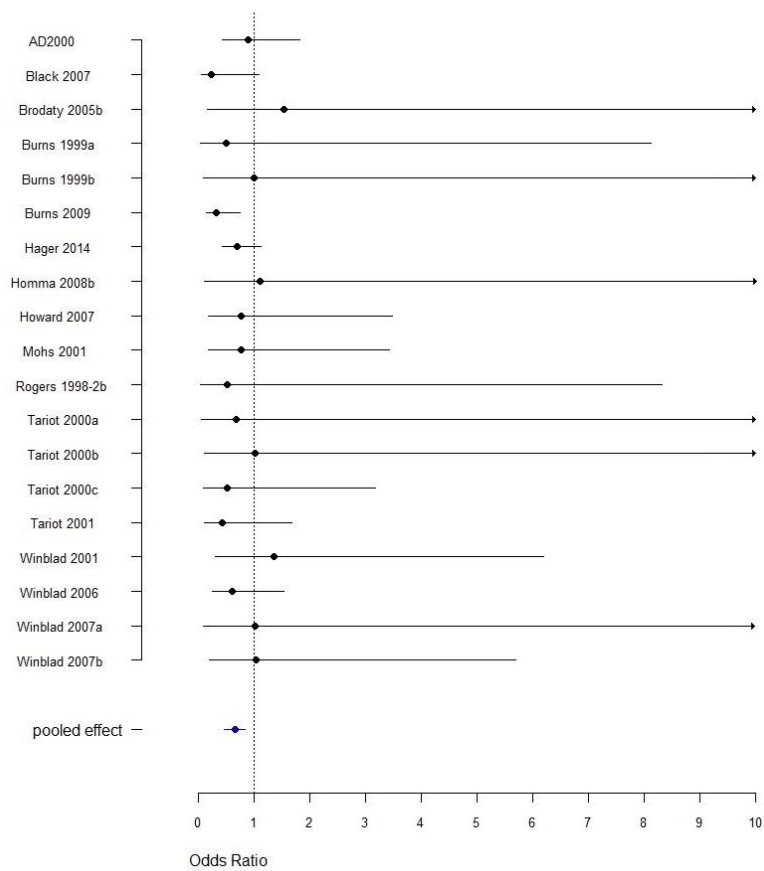
Supplementary Figure S7. Forest plot meta-analysis of efficacy on global change of 32 drug-placebo comparisons. Standardized mean difference (SMD) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect SMD= 0.28 [0.22, 0.34].



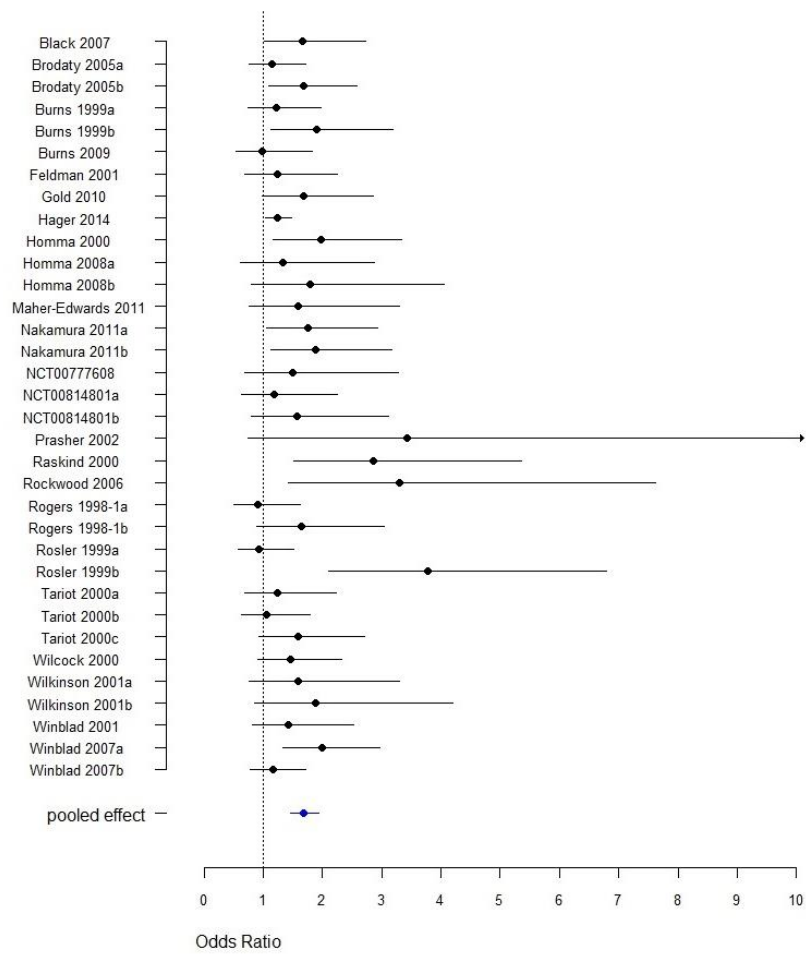
Supplementary Figure S8. Forest plot meta-analysis of efficacy on neuropsychiatric symptoms of 19 drug-placebo comparisons. Standardized mean difference (SMD) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect SMD= 0.03 [-0.04, 0.09].



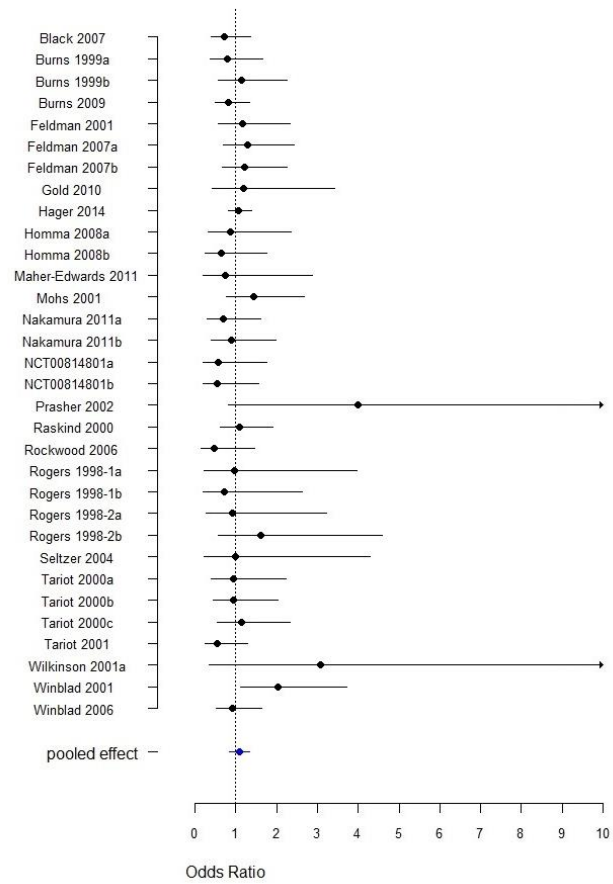
Supplementary Figure S9. Forest plot meta-analysis of efficacy on functional capacity of 18 drug-placebo comparisons. Standardized mean difference (SMD) effect size [95% confidence interval]. SMD= 0.16 [0.11, 0.20].



Supplementary Figure S10. Forest plot meta-analysis of mortality of -19 drug-placebo comparisons. Odds ratio (OR) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect OR= 0.65 [0.47, 0.83].



Supplementary Figure S11. Forest plot meta-analysis of proportion patients with AEs of 34 drug-placebo comparisons. Odds ratio (OR) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect OR= 1.69 [1.46, 1.93].



Supplementary Figure S12. Forest plot meta-analysis of proportion patients with serious adverse events of 32 drug-placebo comparisons. Odds ratio (OR) effect size [95% confidence interval]. Pooled effect OR= 1.10 [0.84, 1.35].

Supplementary Table S15. Multivariate meta-regression analysis

	All-cause discontinuation	Discontinuation due to AEs	Neuropsychiatric symptoms
	ROR (95%CI)	ROR (95%CI)	Diff SMD (95%CI)
Intercept	1.338 (0.036, 2.638)	1.715 (0.166, 3.261)	-0.104 (-0.011, -0.196)
Age (years)	[NA]	[NA]	[NA]
Intervention			
Donepezil (ref.)	1.338 (0.036, 2.638)*	[NA]	-0.104 (-0.196, -0.011)*
Galantamine	0.670 (-0.124, 1.425)*	[NA]	0.147 (0.017, 0.277)*
Rivastigmine	1.556 (0.637, 2.475)*	[NA]	0.117 (-0.049, 0.284)*
Length (weeks)	[NA]	[NA]	[NA]
Women (%)	-0.004 (-0.023, 0.015)	-0.013 (-0.029, 0.003)	[NA]
Cognitive function (mean)	[NA]	0.014 (-0.001, 0.030)	[NA]
Functionality (mean)	[NA]	[NA]	0.001 (-0.001, 0.003)

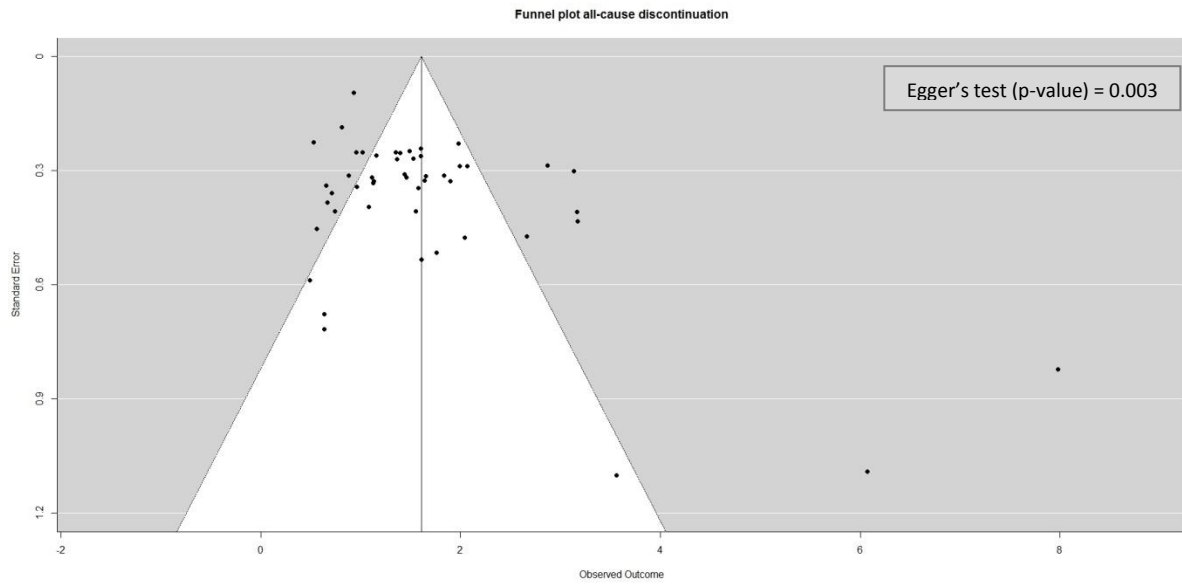
* Statistically significant effect of covariate in multivariate analysis

AEs, adverse events; CI, confidence interval; Diff SMD, difference of standardized mean differences; NA, not applicable; ROR, risk of odd ratios.

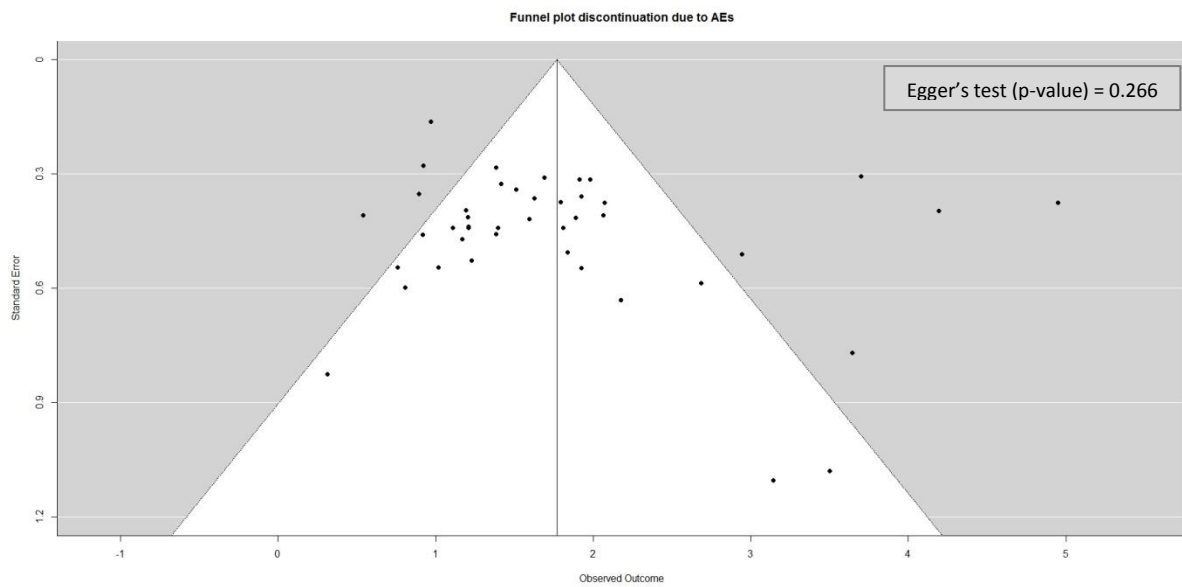
Supplementary Table S16. Sensitivity analysis

	All-cause discontinuation	Discontinuation due to AEs	Discontinuation due to LoE	Cognitive function	Global change	Neuropsychiatric symptoms	Functional capacity	Mortality	Proportion patients AEs	Proportion patients SAEs
	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]	SMD [95%CI]	SMD [95%CI]	SMD [95%CI]	SMD [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]	OR [95%CI]
Frequentist analysis	1.33 [1.16, 1.52]	1.57 [1.35, 1.83]	0.65 [0.41, 1.02]	0.37 [0.29, 0.44]	0.28 [0.23, 0.33]	0.07 [0.01, 0.12]	0.16 [0.11, 0.20]	0.69 [0.53, 0.90]	1.50 [1.35, 1.67]	1.01 [0.890, 1.15]
Exclusion studies high risk of bias	1.67 [1.31, 2.03]	1.75 [1.45, 2.04]	0.56 [0.34, 0.78]	0.40 [0.27, 0.52]	0.30 [0.23, 0.37]	0.02 [-0.06, 0.10]	0.17 [0.11, 0.23]	0.63 [0.43, 0.85]	1.62 [1.39, 1.85]	1.14 [0.84, 1.44]

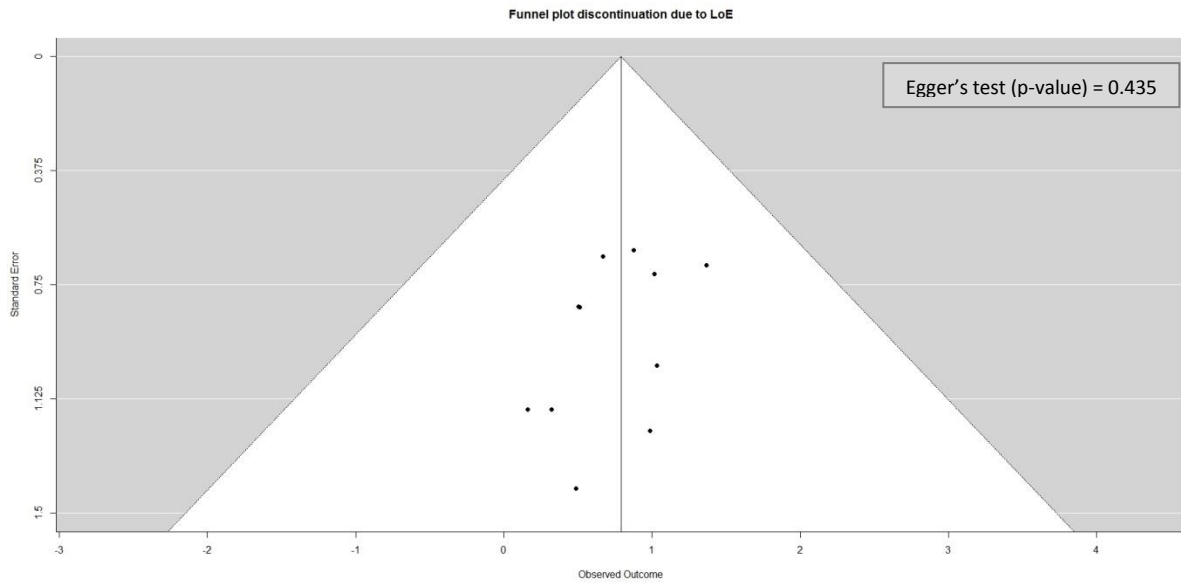
AEs, adverse events; LoE, Lack of efficacy; CI, confidence interval; OR, Odds ratio; SMD, standardized mean difference.



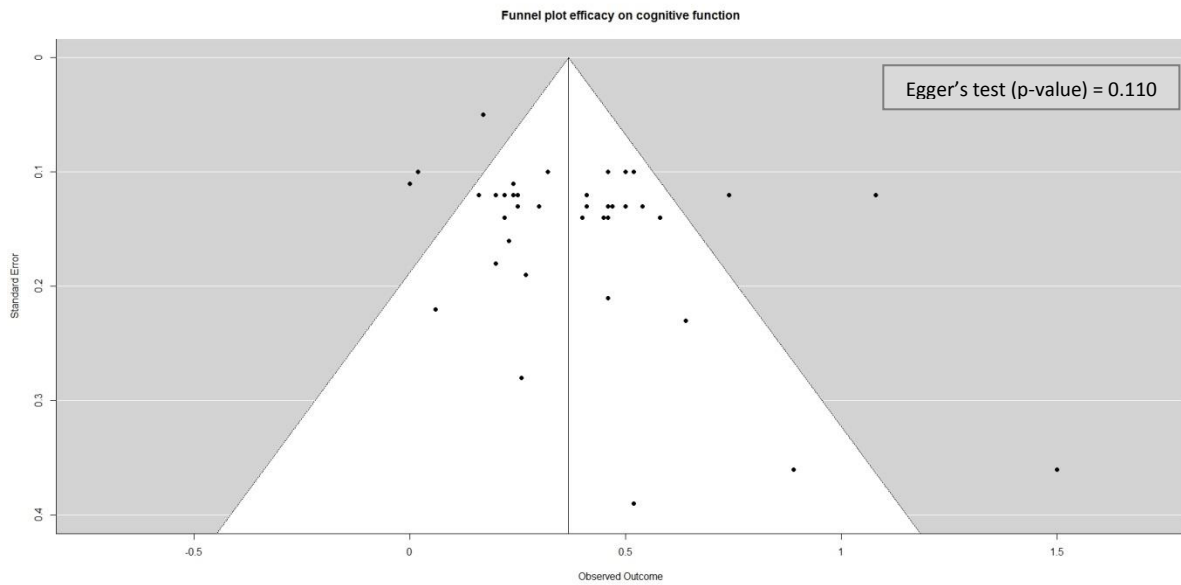
Supplementary Figure S13. Funnel plot and Egger's test of all-cause discontinuation



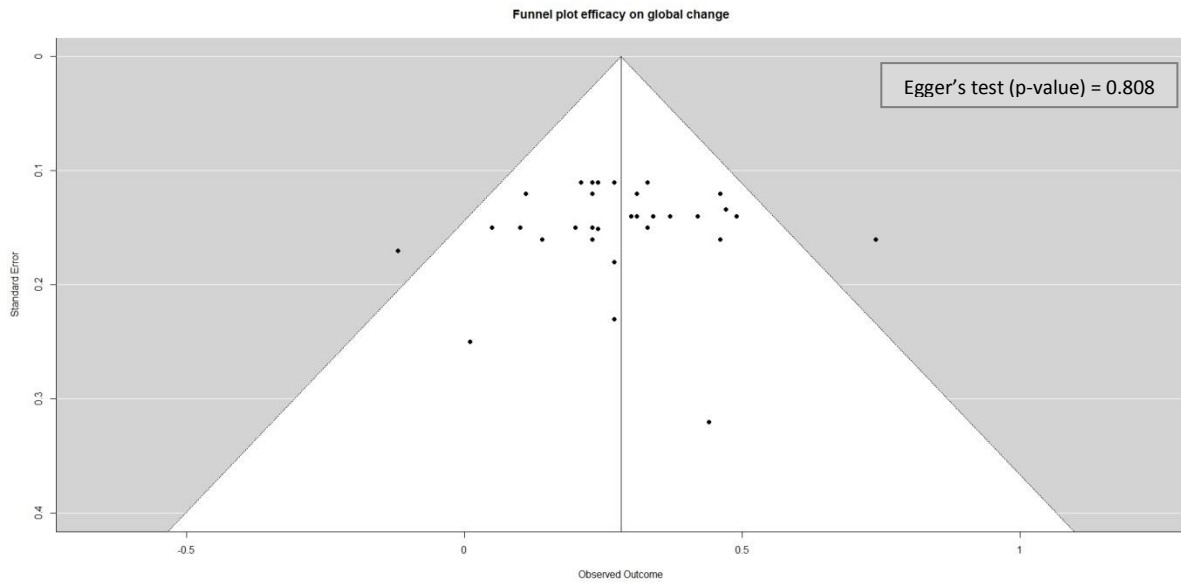
Supplementary Figure S14. Funnel plot and Egger's test of discontinuation due to adverse events



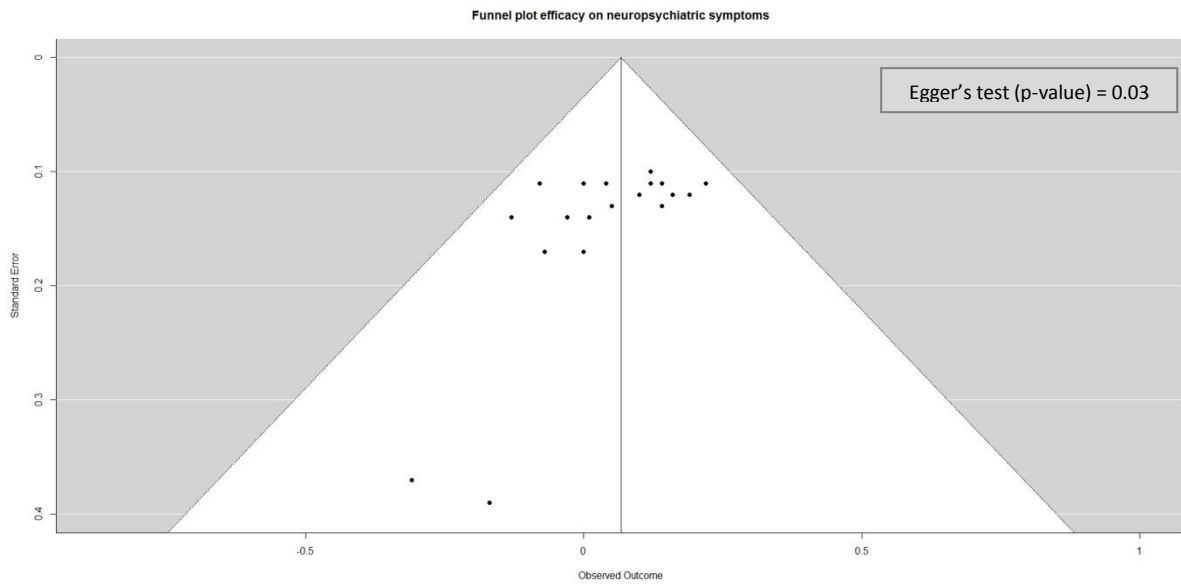
Supplementary Figure S15. Funnel plot and Egger's test of discontinuation due to lack of efficacy



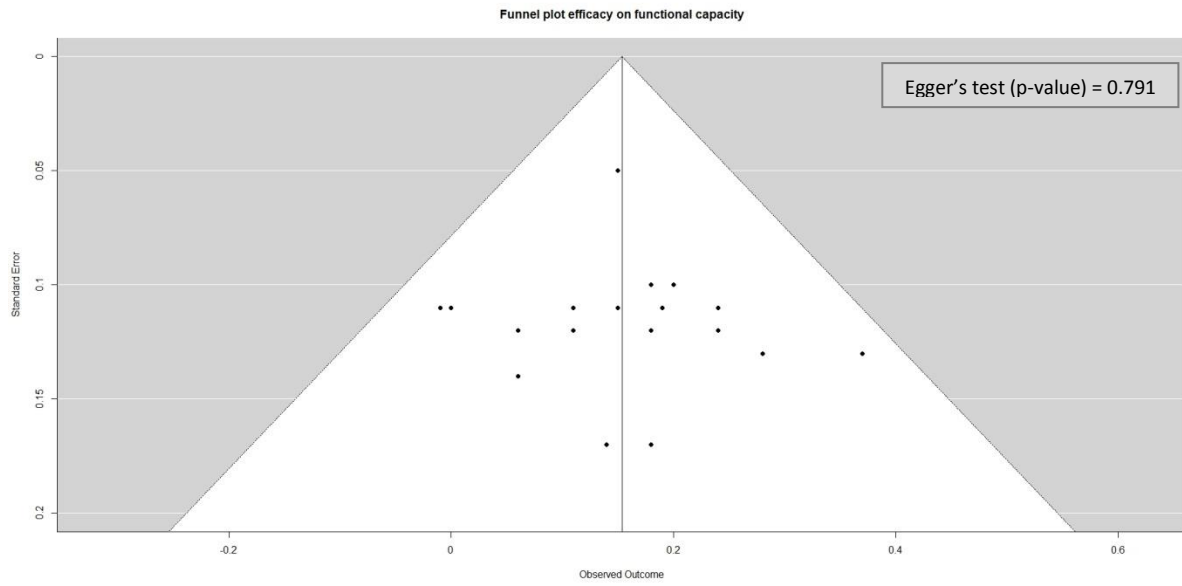
Supplementary Figure S16. Funnel plot and Egger's test of efficacy on cognitive function



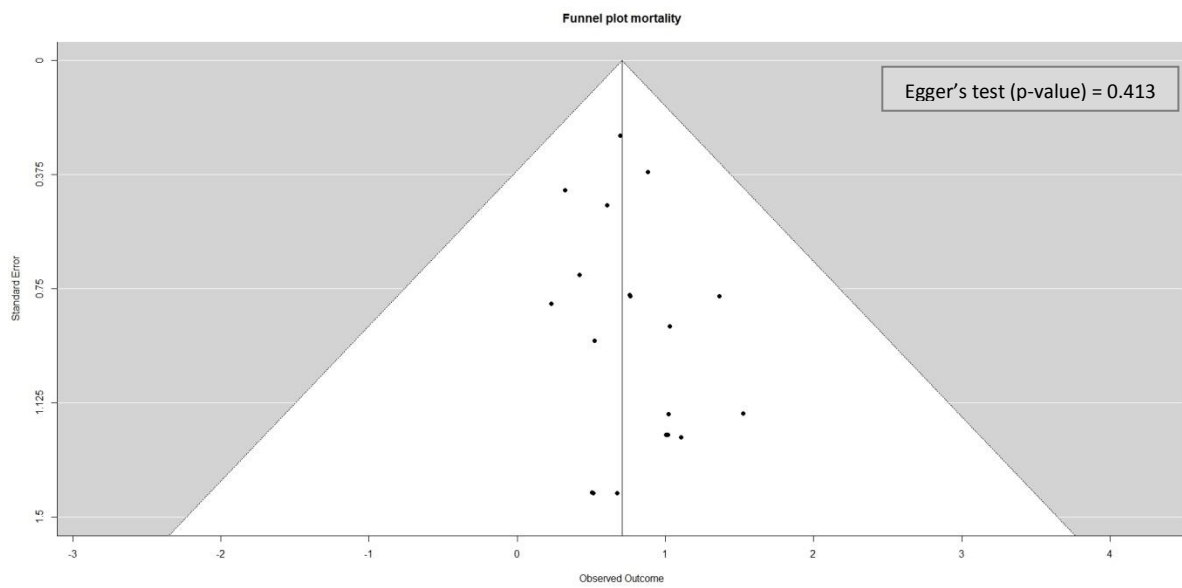
Supplementary Figure S17. Funnel plot and Egger's test of efficacy on global change



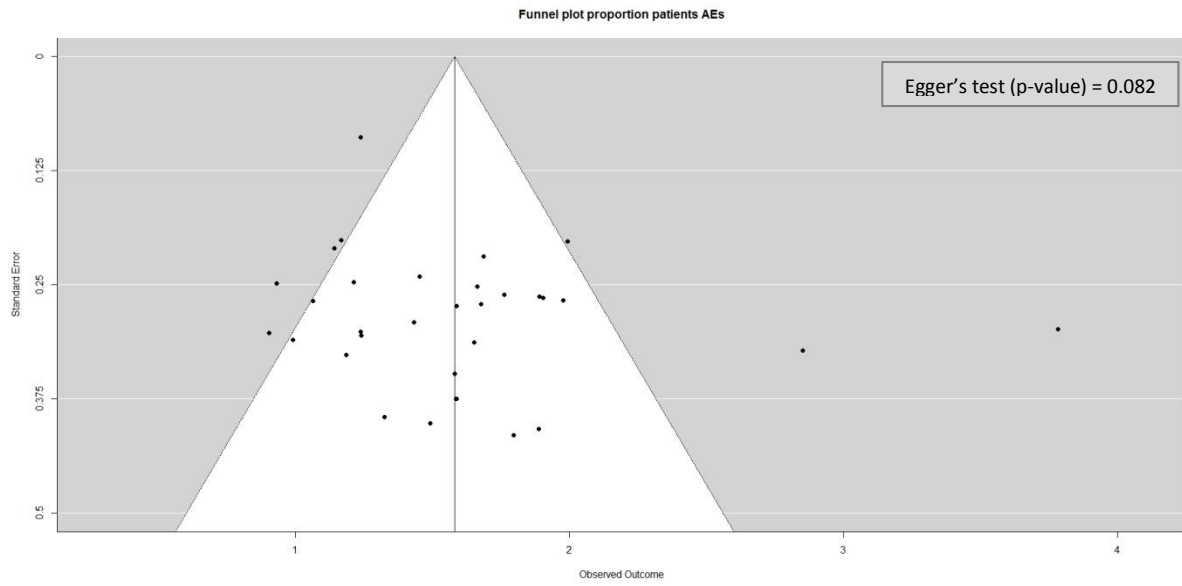
Supplementary Figure S18. Funnel plot and Egger's test of efficacy on neuropsychiatric symptoms



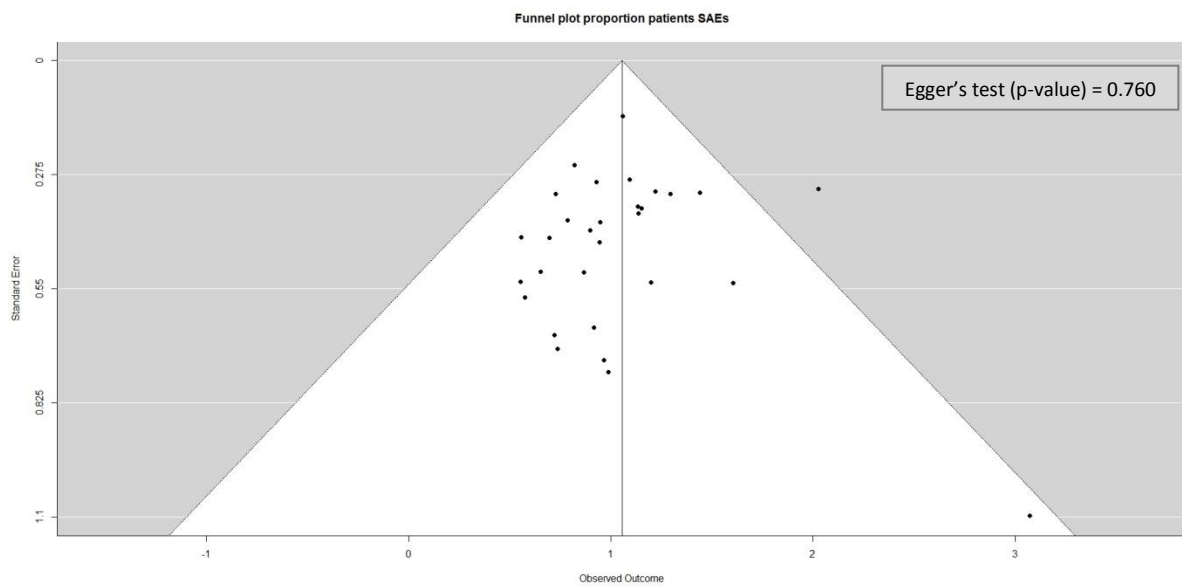
Supplementary Figure S19. Funnel plot and Egger's test of efficacy on functional capacity



Supplementary Figure S20. Funnel plot and Egger's test of mortality



Supplementary Figure S21. Funnel plot and Egger's test of proportion patients with adverse events



Supplementary Figure S22. Funnel plot of proportion patients with serious adverse events

Estudio 2

Artículo 2: Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr.* 2018 Jul 24; 18(1): 168.

<https://doi.org/10.1186/s12877-018-0857-5>

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients

Lidia Blanco-Silvente^{1,2*} , Dolors Capellà^{1,2}, Josep Garre-Olmo^{2,3}, Joan Vilalta-Franch^{2,3} and Xavier Castells^{1,2}

Abstract

Background: The risk-benefit relationship of memantine treatment for Alzheimer's disease (AD) remains unclear. In addition, variability between the results of clinical trials has been observed. The aim of this study was to investigate the risk-benefit relationship of memantine treatment in patients with AD and to determine the predictor effect of patient, intervention, and study design related covariates.

Methods: A systematic review and meta-analysis of double-blind, placebo controlled clinical trials was performed. Primary outcomes were all-cause discontinuation, discontinuation due to adverse events (AE) and efficacy on cognitive function. Odds ratio (OR) and standard mean difference (SMD) with 95% confidence intervals were calculated. Meta-regression was conducted to identify related covariates. Cochrane Collaboration tool was used to evaluate the risk of bias of included trials.

Results: Eighteen studies involving 5004 patients were included. No differences between memantine and placebo were found for all-cause treatment discontinuation (OR=0.97 [0.82, 1.14]) and discontinuation due to AE (OR=1.18 [0.91, 1.53]). Memantine showed small improvement on cognitive function (SMD=0.15 [0.08, 0.22]). Baseline functional ability was positively associated with all-cause treatment discontinuation and discontinuation due to AE.

Conclusions: Our study suggests that memantine has a very small efficacy on AD symptomatology and its safety profile is similar to that of placebo. No evidence of treatment discontinuation improvement with memantine is found, indicating a dubious risk-benefit relationship. No intervention characteristic or subgroup of patients clearly shows a significantly better risk-benefit relationship.

PROSPERO registration: [CRD42014015696](https://www.crd42014015696).

Keywords: Alzheimer's disease, Memantine, Discontinuation, Efficacy, Meta-analysis, Meta-regression

* Correspondence: lidia.blanco@udg.edu

¹TransLab Research Group; Department of Medical Sciences, University of Girona, Girona, Spain

²Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Girona, Emili Grahit, 77, 17003 Girona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Around 47 million people worldwide have dementia and, by 2030, it is expected to affect 75.6 million people, with Alzheimer's disease (AD) being the most common cause [1]. AD is a neurodegenerative disorder characterised by cognitive impairment, behaviour disturbances and functional disability. AD incurs significant health and community care costs [2], and both cognitive and functional decline are associated with caregiver outcomes [3].

Memantine is a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist that has shown a neuroprotective effect in some studies [4, 5]. It is approved for the treatment of moderate to severe AD [6, 7], and some guidelines support using it in combination with a cholinesterase inhibitor (ChEI) [8] whereas others do not recommend it because important gaps in the evidence exist [9]. Since memantine is the only drug authorized for treating patients with moderate-severe AD, its frequent prescription is unsurprising [10–13]. Nevertheless, the risk-benefit relationship associated with it remains unclear for several reasons. Firstly, the efficacy of memantine has been studied fundamentally on the severity of AD symptoms. However, the use of this outcome is arguable because of its dubious clinical relevance. For this reason, pragmatic outcomes like institutionalisation or mortality have been recommended [9]. In addition, the validity of 'symptom improvement' may be hampered by blinding failure and attrition bias [14]. Secondly, memantine has been associated with several side effects such as dizziness, headaches, constipation, somnolence, hypertension and agitation, some of which may be serious [6, 7, 13]. In this context, it is difficult to weigh memantine's efficacy against its safety. This problem can be partly overcome using "all-cause treatment discontinuation", a pragmatic outcome that reflects therapeutic benefits in relation to undesirable effects [15]. In addition, it is unaffected by attrition bias as this outcome has no missing data. Treatment discontinuation has been used previously in the field of AD [15–17] and other disorders [18–20].

Another issue that further complicates the assessment of memantine's risk-benefit relationship is the variability of results between different clinical trials. While some studies show positive findings on cognitive symptoms [21, 22] and discontinuation rate, others find no differences from placebo [23–27]. Between-study variability can be determined by means of meta-analysis, which allows for calculating the proportion of the variability in effect estimates that is due to heterogeneity rather than chance [28]. The presence of statistical heterogeneity reflects inconsistency, and this reduces the confidence in the meta-analysis findings and the strength of clinical recommendations derived from them. Determining the sources of between-study

variability enables clustering the studies in groups with more consistent results for which specific clinical recommendations should be made [29]. Meta-regression can be used to determine the sources of between-study variability, which could be related to the following: (1) the study design, such as whether there is a lead-in period [30] and the number of study sites [31]; (2) the intervention studied, for example dose [32, 33] and length of treatment [34, 35]; (3) patient characteristics, for example age [36] and severity of the disease [37]; and (4) study sponsorship [19, 38]. Identifying these factors can help tailor treatment with memantine for patients with AD and guide future research.

Previous meta-analyses have analysed the efficacy and safety of memantine for AD [17, 39–48]; however, none has used all-cause discontinuation to assess the risk-benefit treatment relationship, nor has investigated extensively the sources of between-study variability in different outcomes of discontinuation, efficacy, and safety. To fill this gap, this study aims to (1) evaluate the risk-benefit relationship of memantine in patients with AD using all-cause treatment discontinuation as the primary outcome; (2) determine the predictor effect of study design, patient, and intervention related covariates on discontinuation, efficacy, and safety outcomes by performing meta-analysis and meta-regression.

Methods

Study design and search strategy

We conducted a systematic review and meta-analysis (SRMA) of double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group clinical trials (RPCCT) that investigated the effect of memantine (dose 5 to 23 mg/day) in monotherapy, or in combination with ChEI in AD patients. The length of intervention was at least 12 weeks. We excluded articles in languages other than English, Spanish, Italian, French and Portuguese and studies published only as conference abstracts. The study protocol was registered at the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): CRD42014015696. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) guidelines [49] were followed (see Additional file 1: Table S1).

The following databases were searched to identify studies meeting our inclusion criteria: Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials, PsycINFO, ISI Web of Knowledge, www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.controlled-trials.com. The search strategy is detailed in the (Additional file 1: Table S2). Reference lists of previous systematic reviews [17, 39–48], pharmaceutical industry databases and reports from drug regulatory agencies such as European Medicines Agency and Food and Drug Administration were reviewed to identify further studies. The limit of the search was 01 February 2017.

Data extraction and quality assessment

Data extraction was carried out independently by two reviewers (LB, XC) and disagreements were discussed with a third reviewer (DC). Study authors and pharmaceutical companies were emailed to obtain unpublished data. The risk of bias of the RPCCT included was assessed using the Cochrane Collaboration tool. This tool evaluates the risk of bias based on the description and suitability of the following domains: sequence generation, allocation concealment, blinding, incomplete data, selective outcome reporting, and other biases. A judgement relating to the risk of bias is given for each domain in terms of 'low', 'high', or 'unclear' risk.

Study outcomes

The primary outcomes were 1) all-cause treatment discontinuation, defined as the proportion of patients who did not complete the study for some reason; 2) discontinuation due to adverse events (AE), defined as the proportion of patients who dropped out due to side effects; and 3) efficacy on cognitive function, defined as the improvement in cognitive symptoms, giving preference to the Alzheimer's disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-cog) [50], followed by Mini-Mental State Examination (MMSE) [51], and then the Severe Impairment Battery (SIB) [52].

The secondary outcomes were 1) discontinuation due to lack of efficacy (LoE), defined as the proportion of patients who did not complete the study for inefficacy; 2) efficacy on global change from baseline, giving priority to the Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus) [53] over the Clinical Global Impression (CGI) [54]; 3) efficacy on neuropsychiatric symptoms, with preference given to the Neuropsychiatric Inventory (NPI) [55] over the Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD) [56]; 4) efficacy on functional ability, giving preference to the Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory 19- or 23-item Scale (ADCS-ADL) [57] over the Disability Assessment for Dementia (DAD) [58]; 5) mortality, as the proportion of patients who died; 6) AE, defined as the proportion of patients experiencing any side effect; 7) serious adverse events (SAE), defined as the proportion of patients experiencing one or more SAE and 8) drug-related adverse event (DRAE), defined as the proportion of patients experiencing one or more AE considered related with drug intervention by the investigator during the study. We preferred intention to treat analysis data (ITT) to per-protocol (PP). For efficacy outcomes, we preferred changes scores to endpoint scores, and these to response rates.

The following covariates were collected: number of study sites (single vs multi-site); lead-in period (yes vs no); placebo lead-in period (yes vs no); type of statistical analysis

(ITT vs non-ITT); memantine intervention (monotherapy vs combination with ChEI); dose (20 vs 28 mg/day); regimen (qd vs bid); dosage (fixed vs flexible); length of the intervention (weeks); age (years); gender (% women); AD baseline severity (mild, mild-moderate, moderate, moderate-severe, severe); baseline cognitive function (% scale maxima); baseline neuropsychiatric symptom severity (% scale maxima); baseline functional ability (% scale maxima) and study funding (independent vs industry). Regarding the type of statistical analysis carried out, we considered ITT approach when the number of patients included in the efficacy analyses was at least 95% of the total number of randomized patients, the others being non-ITT. Regarding memantine intervention, we considered that memantine was administered in combination with ChEI when more than 50% of patients received donepezil, galantamine or rivastigmine.

Baseline cognitive function, neuropsychiatric symptoms and functional ability were assessed using various scales. In order to standardize the baseline scores of these covariates, we calculated the percentage of scale maxima, which re-expresses the score as if the scale ranged from 0 to 100.

Statistical analysis

Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated for dichotomous outcomes, and standardized mean difference (SMD) for continuous ones. For efficacy outcomes we used change scores, endpoint scores, and response rates as their combination has been shown to be valid [59, 60]. OR were re-expressed as SMD to allow them to be combined with continuous outcomes [61] (For an example on how we combined different efficacy scales and scores see Additional file 2: Table S3). A SMD of 0.2 was considered small, of 0.5 moderate, and SMD above 0.8 was considered large [62]. For outcomes where the efficacy was assessed using the same rating scale, mean difference (MD) was calculated. In RPCCT that compared memantine in monotherapy and in combination with ChEI vs. placebo, we analysed the effect of each intervention separately. However, the number of patients in the placebo group was divided by two to avoid over-counting [60]. Heterogeneity was assessed using the uncertainty factor I^2 , which measures the percentage of variance across studies that is due to heterogeneity rather than chance [62]. We combined OR and SMD by means of a random effects model [63], which takes into account both within- and between-study heterogeneity. The potential sources of heterogeneity were analysed using meta-regression [64] irrespective of the percentage of I^2 , because of the low sensitivity of the test. To quantify the proportion of variance explained by the covariate, we calculated the R^2 index, which represents the ratio of explained variance to total variance

[65]. All analyses were conducted using Comprehensive Meta-Analysis software (version 3) [66]. The full study dataset is provided in the (Additional file 2: Tables S4-S13).

Two sensitivity analyses were performed by 1) repeating the analysis after the exclusion of RPCCT with a high risk of bias in at least one domain; and 2) including the results of one pooled analysis [67], which reports the results of two Japanese clinical trials whose primary results could not be found (*post-hoc* analysis). Publication bias was assessed with funnel plots [68] and Begg’s [69] and Egger’s test [70].

Results

Study design, intervention and patient characteristics

Eighteen studies were included (see Fig. 1 and Additional file 3: Table S14 and Table S15) involving nineteen memantine vs placebo comparisons. Table 1 shows study design, intervention and patients’

characteristics. Most studies were multi-site (77.8%), one third (33.3%) had a placebo lead-in period, and a high proportion of them (83.3%) had commercial sponsorship. Slightly over half (55.6%) of the studies included patients with moderate-severe AD. ITT was the most common statistical approach, except in neuropsychiatric symptoms, in which case non-ITT analysis prevailed (85.7%) (see Additional file 3: Table S16).

Regarding interventions, memantine in monotherapy was investigated in 11 studies and in combination with ChEI in 8 studies. One trial [71] had a factorial design and studied memantine and donepezil both alone and combined. All studies but one [21] investigated 20mg/day of memantine in a fixed dosage. The majority of studies investigating memantine in monotherapy used a twice daily regimen (81.8%), whereas a once daily regimen was more frequent in studies investigating memantine in combination with ChEI (62.5%). The length of the intervention ranged from 12 to 208 weeks, with a

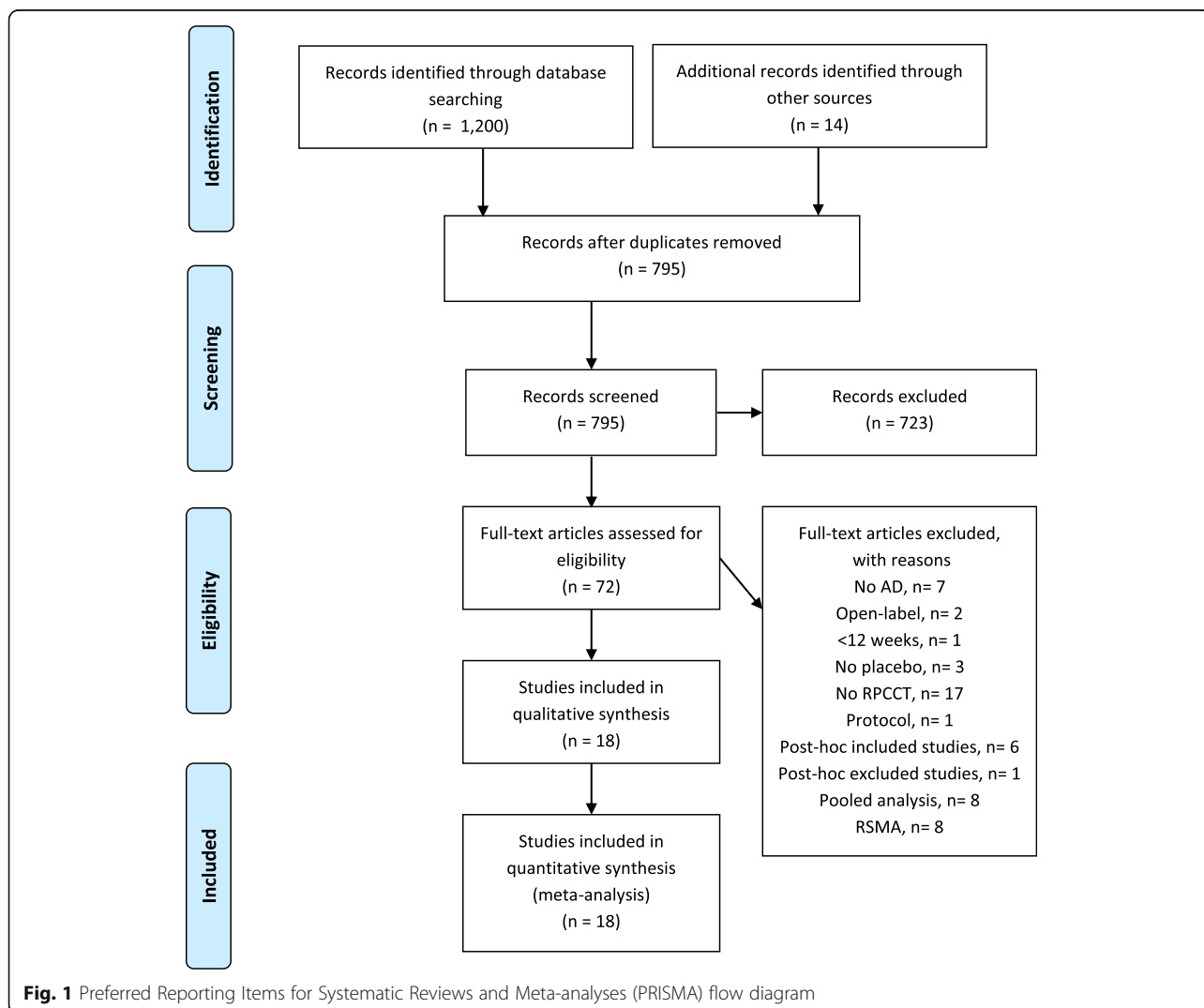


Fig. 1 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) flow diagram

Table 1 Studies, interventions and patients' characteristics, and risk of bias of included clinical trials

Studies	
Number of studies ^a	18
Number of drug-placebo comparisons	19
Number of patients/study (median) [range]	287 [13–677]
Multi-site studies (%)	77.8
Lead-in period (%)	33.3
Placebo lead-in period (%)	100
AD severity (%)	
Mild	0
Mild-moderate	33.3
Moderate	11.1
Moderate-severe	55.6
Severe	0
Study funding (%)	
Independent	16.7
Industry	83.3
ITT statistical analysis (%)	
Discontinuation outcomes	100
Efficacy cognitive function	56.2
Efficacy global change	70.0
Efficacy neuropsychiatric symptoms	14.3
Efficacy functional ability	60.0
Safety outcomes	100
Intervention ^b	
Monotherapy (%)	57.9
Combination ChEI (%)	42.1
Dose (%)	
20 mg	94.4
28 mg	5.6
Dosage (%)	
Fixed	94.4
Flexible	5.6
Regimen (%)	
qd	31.6
bid	68.4
Length (mean) [range]	39.1 [12–208]
12–24weeks (%)	15.8
v≥24–36 weeks (%)	52.6
≥36 weeks (%)	31.6
Patients	
Number of patients	5004
Age (mean) [range]	75.8 [65.2–84.6]
<75 years (%)	33.3
≥75–77 years (%)	38.9

Table 1 Studies, interventions and patients' characteristics, and risk of bias of included clinical trials (*Continued*)

Studies	
≥77–79 years (%)	22.2
≥80 years (%)	5.6
Women (%) [range]	59.5 [2.9–86.7]
Baseline cognitive function (mean) ^c [range]	45.6 [24.3–72.4]
Baseline severity neuropsychiatric symptoms (mean) ^c [range]	11.3 [4.4–25.4]
Baseline functional ability (mean) ^c [range]	65.7 [50.2–79.6]
Scales of efficacy assessment ^a	
Cognitive function	
ADAS-Cog (%)	35.3
MMSE (%)	41.2
SIB (%)	23.5
Global change	
CIBIC-Plus (%)	80.0
CGI (%)	20.0
Neuropsychiatric symptoms	
NPI (%)	100
Functional ability	
ADCS-ADL ₁₉ (%)	60.0
ADCS-ADL ₂₃ (%)	40.0
High risk of bias ^d	
Discontinuation outcomes	0
Efficacy cognitive function	17.6
Efficacy global change	10.0
Efficacy neuropsychiatric symptoms	20.0
Efficacy functional ability	10.0
Safety outcomes	0

Abbreviations: AD Alzheimer's disease, ADAS-Cog Alzheimer's disease Assessment Scale-Cognitive subscale, ADCS-ADL Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory 19- or 23-item scale, *bid* twice a day, CGI Clinical Global Impression, CIBIC-Plus Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input, *ITT* intention to treat, MMSE Mini-Mental State Examination, NPI Neuropsychiatric Inventory, SIB Severe Impairment Battery, *qd* once a day

^aOne RPCCT included with factorial design

^bProportion of drug-placebo comparisons

^cAs a percentage of scale maxima (0–100)

^dProportion of comparisons with high risk of bias for each outcome

mean of 39 weeks. It was longer in studies investigating memantine in combination with ChEI (52.5 weeks) than in monotherapy (30.5 weeks).

A total of 5004 patients were included in the study. The mean age was 75.8years and over half (59.5%) were women. Regarding AD severity, patients showed moderate cognitive and neuropsychiatric and functional impairment.

MMSE was the most frequently used scale to evaluate cognitive function (41.2%), followed by ADAS-Cog (35.2%) and SIB (23.5%). CIBIC-Plus was the most commonly used instrument to assess global change (80%).

All studies analysed used NPI for neuropsychiatric symptoms, and ADCS-ADL for functional ability.

Risk of bias

None of the studies scored “high risk of bias” neither for discontinuation nor for safety outcomes. For efficacy outcomes, two studies were deemed to have a high risk of attrition bias. One of them showed differences in discontinuation rate between study groups [22]. The other study [71] had a notable discontinuation rate and performed an analysis *per protocol* (see Additional file 4: Figs. S1, S2 and Table S17).

Meta-analysis and effect of covariates

Table 2 shows the effect of memantine on study outcomes, and Table 3 the effect of study design-, intervention-, and patient-covariates.

Discontinuation outcomes

Regarding all-cause treatment discontinuation, 4989 patients from seventeen studies were included in the analysis. The discontinuation rate was relatively low amongst patients receiving either memantine or placebo (18.2% vs 19.4%), and no statistically significant differences were found (OR=0.97 [0.82, 1.14], Fig. 2). The statistical heterogeneity was low ($I^2=14.9\%$) and the meta-regression analysis showed that baseline functional ability was positively associated with all-cause discontinuation (Log OR=0.028 [0.001, 0.055]), explaining 68% of the variability observed (Fig. 3). For discontinuation due to AE, no statistically significant differences were observed from placebo (14 memantine vs placebo comparisons; 4632 patients; OR=1.18 [0.91, 1.53], Fig. 4). A

Table 2 Effect of memantine on discontinuation, efficacy and safety outcomes in patients with Alzheimer’s disease

	N ^a	OR	95%CI	I ² (%)
All-cause discontinuation	18	0.97	0.82, 1.14	14.9
Discontinuation due to AE	14	1.18	0.91, 1.53	34.4
Discontinuation due to LoE	7	0.40	0.18, 0.87	0
	N	SMD	95%CI	I ² (%)
Cognitive function	17	0.15	0.08, 0.22	24.3
Global change	10	0.16	0.08, 0.24	29.3
Neuropsychiatric symptoms	15	0.16	0.09, 0.24	27.2
Functional ability	10	0.07	-0.02, 0.15	14.7
	N	OR	95%CI	I ² (%)
Proportion patients AE	6	1.05	0.88, 1.25	0
Proportion patients SAE	10	0.89	0.70, 1.13	18.3
Mortality	13	1.03	0.74, 1.44	0

AE adverse event, ChEI cholinesterase inhibitor, CI confidence interval, I² heterogeneity, LoE lack of efficacy, N number of memantine-placebo comparisons, OR odds ratio, SAE severe adverse event

^aOne study included had a factorial design

moderate statistical heterogeneity was found ($I^2=34.4\%$) and the baseline functional ability was also positively correlated with this outcome (Log OR=0.041 [0.001, 0.081]), explaining 47% of the variability (Fig. 3). Memantine showed a better outcome than placebo on discontinuation due to LoE (7 memantine vs placebo comparisons; 3015 patients; OR=0.40 [0.18, 0.87], Additional file 5: Fig. S3). Neither statistical heterogeneity nor statistically significant effect of any covariates were found (see Additional file 5: Table S18). Nevertheless, few studies provided data on this outcome.

Efficacy outcomes

Regarding efficacy, when compared to placebo, memantine showed a small improvement on cognitive function (16 memantine vs placebo comparisons) studies; 4336 patients; SMD=0.15 [0.08, 0.22], Fig. 5), global symptomatology (10 memantine vs placebo comparisons; 4169 patients; SMD=0.16 [0.08, 0.24], Additional file 5: Fig. S4), and neuropsychiatric symptoms (14 memantine vs placebo comparisons; 5011 patients; SMD=0.16 [0.09, 0.24], Additional file 5: Fig. S5). Since all the studies in the analysis used the NPI scale, we calculated an MD of 2.2 points. Conversely, no differences were found regarding functional ability (10 memantine vs placebo comparisons; 4067 patients; SMD=0.07 [-0.02, 0.15], Additional file 5: Fig. S6). For all efficacy outcomes, heterogeneity was low (cognitive function $I^2=24.3\%$; global change $I^2=29.3\%$; neuropsychiatric symptoms $I^2=27.2\%$; and functional ability $I^2=14.7\%$). Meta-regression analysis found that two covariates were correlated with neuropsychiatric symptom severity: baseline cognitive function and type of statistical analysis. Baseline cognitive function was negatively associated with neuropsychiatric symptoms (Diff SMD=-0.005 [-0.009, -0.001]) accounting for 88% of variability (Fig. 4). The studies that used a non-ITT analysis showed a larger effect size than those using an ITT approach (Diff SMD=0.089 [0.011, 0.358]), representing 72% of the variance observed. No covariate was found to modify the effect of memantine on the remaining efficacy outcomes (Additional file 5: Table S18).

It is important to highlight that similar efficacy was found for memantine in both monotherapy and in combination with ChEI. No statistically significant differences were observed between the effect of memantine in monotherapy, or in combination with ChEI, on any efficacy outcome analysed (see Additional file 5: Table S19).

Safety outcomes

In relation to safety, no statistically significant differences were found in AE (6 memantine vs placebo comparisons; 2425 patients; OR=1.05 [0.88, 1.25], Additional file 5: Fig. S7) nor in SAE outcome (10 memantine vs placebo comparisons; 3693 patients;

Table 3 Meta-regression analyses of study design-, intervention-, and patient-related covariates associated with study outcomes

	All-cause discontinuation			Discontinuation due to AE			Cognitive function			Global change			Neuropsychiatric symptoms			Functional ability			Proportion patients SAE		
	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	
Study site																					
Single site (ref)	18	-0.026 (-1.145, 1.093)	0	14	2.314 (-0.927, 5.555)	0.11	17	0.157 (-0.441, 0.754)	0	-	-	0	15	0.093 (-0.758, 0.944)	0	-	-	-	-	-	-
Multi-site		-0.007 (-1.139, 1.125)			-2.162 (-5.414, 1.089)			-0.007 (-0.610, 0.595)					0.072 (-0.783, 0.926)								
Lead-in period																					
No (ref)	18	0.071 (-0.147, 0.290)	0.27	14	0.292 (-0.073, 0.657)	0	17	0.134 (0.033, 0.236)	0	10	0.104 (-0.037, 0.245)	0.05	15	0.185 (0.082, 0.288)	0	10	0.057 (-0.075, 0.189)	0	10	0.131 (-0.524, 0.262)	0
Yes		-0.223 (-0.543, 0.097)			-0.267 (-0.799, 0.265)			0.033 (-0.117, 0.182)			0.087 (-0.084, 0.258)			-0.046 (-0.198, 0.107)			0.016 (-0.160, 0.191)			0.021 (-0.505, 0.546)	
Placebo lead-in period																					
No (ref)	18	0.071 (-0.147, 0.290)	0.27	14	0.292 (-0.073, 0.657)	0	17	0.134 (0.033, 0.236)	0	10	0.104 (-0.037, 0.245)	0.05	15	0.185 (0.082, 0.288)	0	10	0.057 (-0.075, 0.189)	0	10	0.131 (-0.524, 0.262)	0
Yes		-0.223 (-0.543, 0.097)			-0.267 (-0.799, 0.265)			0.033 (-0.117, 0.182)			0.087 (-0.084, 0.258)			-0.046 (-0.198, 0.107)			0.016 (-0.160, 0.191)			0.021 (-0.505, 0.546)	
Statistical analysis																					
ITT (ref)	-	-	-	-	-	-	17	0.162 (0.069, 0.256)	0	10	0.192 (0.100, 0.283)	0.15	15	0.006 (-0.153, 0.164)	0.72	10	0.102 (0.002, 0.202)	0.10	-	-	-
Non-ITT		-			-			-0.036 (-0.190, 0.118)			-0.104 (-0.282, 0.073)			0.089 (0.011, 0.358)*			-0.104 (-0.273, 0.066)			-	
Intervention																					
Monotherapy (ref)	18	0.054 (-0.195, 0.302)	0	14	0.244 (-0.166, 0.654)	0	17	0.177 (0.068, 0.286)	0	10	0.168 (0.040, 0.295)	0	15	0.212 (0.103, 0.321)	0.02	10	0.089 (-0.038, 0.216)	0	10	0.032 (-0.407, 0.343)	0
Combination ChEI		-0.157 (-0.492, 0.178)			-0.138 (-0.689, 0.413)			-0.052 (-0.202, 0.097)			-0.009 (-0.181, 0.164)			-0.090 (-0.236, 0.057)			-0.043 (-0.217, 0.131)			-0.163 (-0.677, 0.350)	
Dose																					
20 mg/day (ref)	18	-0.049 (-0.230, 0.132)	0	14	0.126 (-0.154, 0.406)	0	17	0.141 (0.061, 0.220)	0	10	0.148 (0.059, 0.237)	0	15	0.160 (0.079, 0.242)	0	10	0.064 (-0.032, 0.159)	0	10	0.182 (-0.428, 0.063)	0.50
28 mg/day		0.136 (-0.388, 0.661)			0.376 (-0.478, 1.229)			0.072 (-0.162, 0.306)			0.102 (-0.126, 0.330)			0.038 (-0.205, 0.280)			0.019 (-0.240, 0.277)			0.470 (-0.207, 1.147)	
Dosage																					
Fixed (ref)	18	-0.049 (-0.230, 0.132)	0	14	0.126 (-0.154, 0.406)	0	17	0.141 (0.061, 0.220)	0	10	0.148 (0.059, 0.237)	0	15	0.160 (0.079, 0.242)	0	10	0.064 (-0.032, 0.159)	0	10	0.182 (-0.428, 0.063)	0.50
Flexible		0.136 (-0.388, 0.661)			0.376 (-0.478, 1.229)			0.072 (-0.162, 0.306)			0.102 (-0.126, 0.330)			0.038 (-0.205, 0.280)			0.019 (-0.240, 0.277)			0.470 (-0.207, 1.147)	
Regimen																					
QD (ref)	18	0.057 (-0.206, 0.320)	0	14	0.263 (-0.209, 0.735)	0	17	0.077 (-0.025, 0.180)	0.48	10	0.109 (-0.030, 0.248)	0	15	0.123 (0.010, 0.237)	0	10	-0.023 (-0.152, 0.106)	0.36	10	0.050 (-0.391, 0.491)	0
BID		-0.149			-0.143			0.125			0.084			0.070			0.137			-0.245	

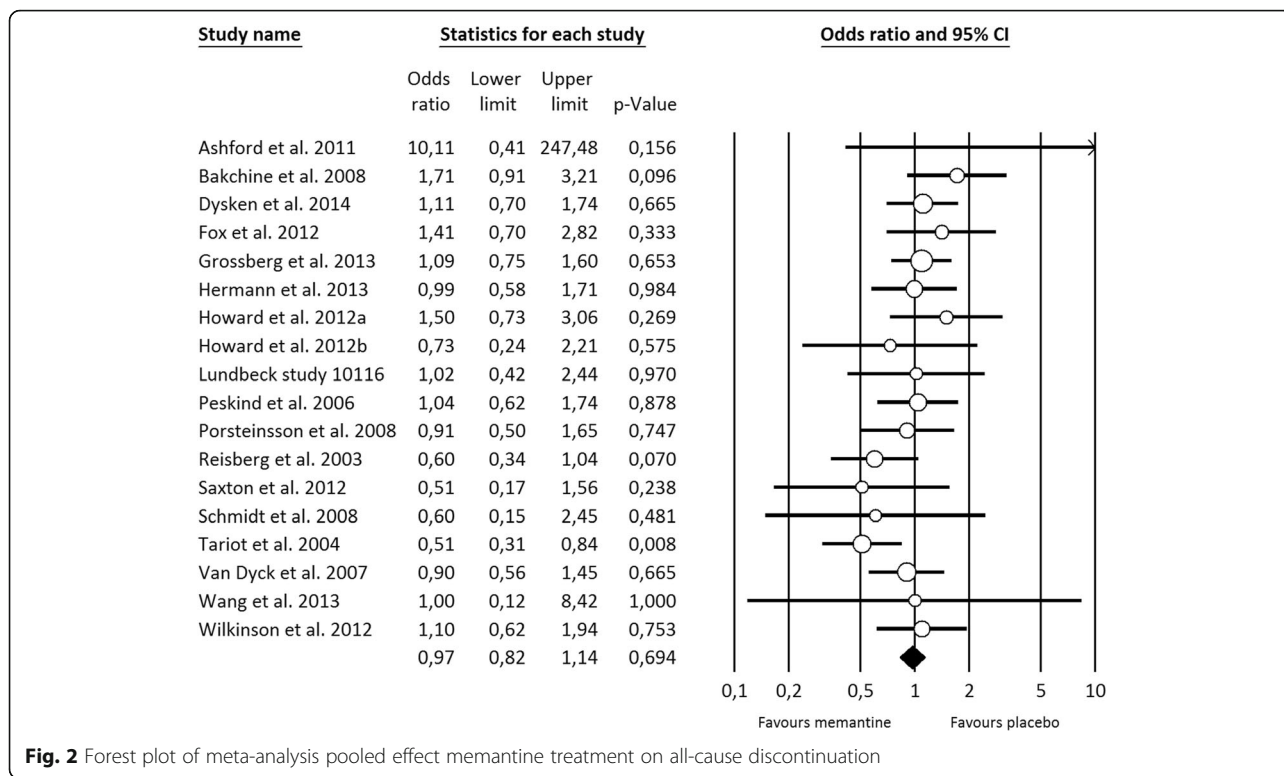
Table 3 Meta-regression analyses of study design-, intervention-, and patient-related covariates associated with study outcomes (Continued)

	All-cause discontinuation			Discontinuation due to AE			Cognitive function			Global change			Neuropsychiatric symptoms			Functional ability			Proportion patients SAE		
	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	
Length (weeks)																					
Intercept	18	-0.076 (-0.296, 0.144)	0	14	0.124 (-0.225, 0.473)	0	17	0.145 (0.046, 0.243)	0	10	0.270 (-0.170, 0.709)	0	15	0.196 (0.101, 0.292)	0.01	10	0.045 (-0.062, 0.152)	0	10	-0.038 (-0.361, 0.286)	0
Age (years)																					
Intercept	18	-1.674 (-6.563, 3.216)	0	14	-0.115 (-7.371, 7.141)	0	17	-0.084 (-2.235, 2.068)	0	10	-0.586 (-3.310, 2.137)	0	15	-1.287 (-3.409, 0.836)	0.12	10	-1.304 (-4.816, 2.208)	0	10	4.223 (-6.002, 14.448)	0
Women (%)																					
Intercept	18	0.117 (-0.428, 0.662)	0	14	0.359 (-0.463, 1.182)	0	17	0.128 (-0.147, 0.403)	0	10	-0.099 (-0.880, 0.681)	0	15	-0.038 (-0.293, 0.216)	0.35	10	0.076 (-0.215, 0.367)	0	10	-0.378 (-0.950, 0.194)	0
AD baseline severity																					
Mild-moderate (ref)	18	0.117 (-0.170, 0.404)	0.19	14	0.338 (-0.063, 0.839)	0.03	17	0.125 (-0.004, 0.254)	0	10	0.139 (-0.007, 0.286)	0	15	0.089 (-0.032, 0.210)	0.24	10	0.029 (-0.03, 0.160)	0	10	-0.051 (-0.414, 0.312)	0
Moderate-severe																					
Intercept		-0.219 (-0.566, 0.127)			-0.334 (-0.887, 0.219)			0.036 (-0.122, 0.194)			0.036 (-0.144, 0.215)			0.110 (-0.039, 0.259)			0.063 (-0.108, 0.235)			-0.142 (-0.663, 0.380)	
Baseline cognitive function (mean)																					
Intercept	18	-0.298 (-0.797, 0.202)	0.12	14	-0.299 (-1.080, 0.481)	0.09	17	0.261 (0.032, 0.490)	0.02	10	0.215 (-0.068, 0.499)	0	15	0.387 (0.185, 0.589)	0.88	10	0.198 (-0.071, 0.467)	0.01	10	-0.125 (-1.011, 0.761)	0
Baseline neuropsychiatric symptoms severity (mean)																					
Intercept	15	-0.101 (-0.530, 0.339)	0	12	0.163 (-0.505, 0.831)	0	15	0.210 (0.023, 0.397)	0	9	0.228 (-0.009, 0.466)	0	15	0.010 (-0.174, 0.193)	0.37	10	0.204 (-0.038, 0.447)	0.09	9	-0.178 (-0.910, 0.555)	0
Baseline functional ability (mean)																					
Intercept	11	-1.897 (-3.685, -0.110)	0.68	11	-2.536 (-5.183, 0.111)	0.47	12	0.140 (-0.492, 0.771)	0	8	0.040 (-0.413, 0.492)	0	10	0.461 (-0.253, 1.175)	0	10	0.702 (-0.061, 1.466)	0.44	8	-0.831 (-2.931, 1.269)	0
Type of scale																					
Intercept (ref)							17	ADAS-Cog 0.138 (0.003, 0.272)	0	10	CIBC-Plus 0.151 (0.062, 0.241)	0									

Table 3 Meta-regression analyses of study design-, intervention-, and patient-related covariates associated with study outcomes (Continued)

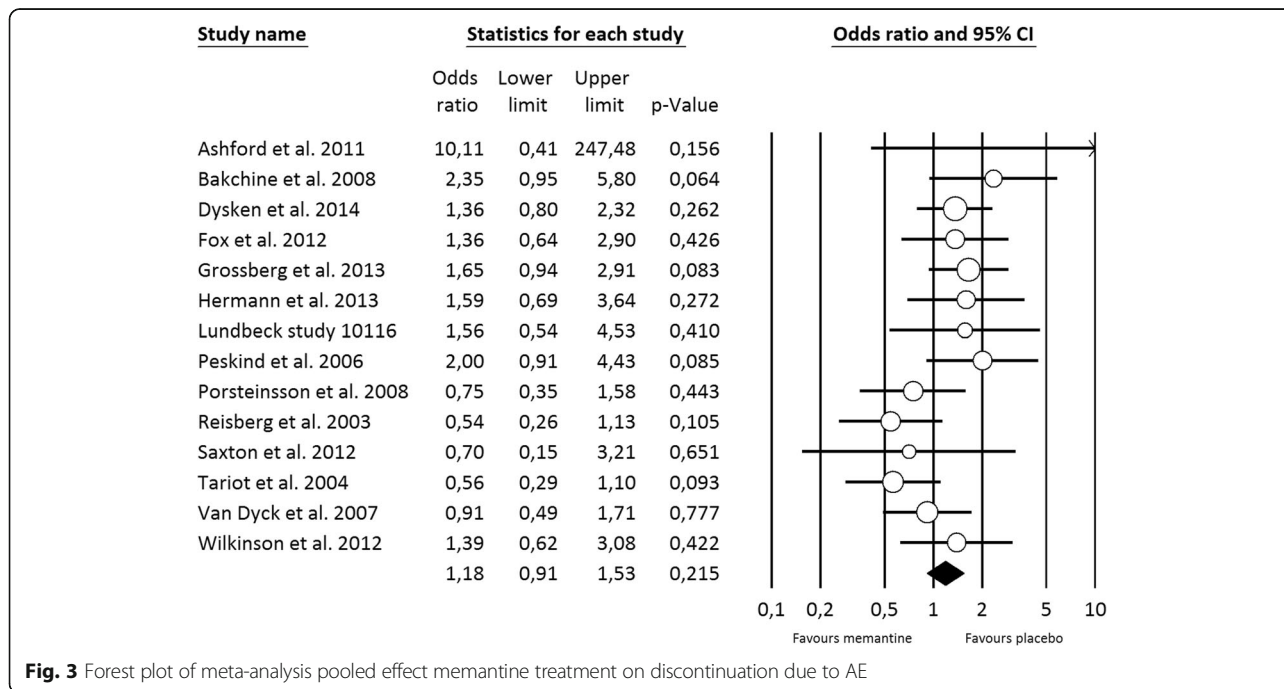
	All-cause discontinuation			Discontinuation due to AE			Cognitive function			Global change			Neuropsychiatric symptoms			Functional ability			Proportion patients SAE			
	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Diff SMD (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	
Sponsor																						
Independent (ref.)	18	0.133 (-0.275, 0.541)	0	14	0.306 (-0.524, 1.136)	0	17	0.183 (-0.019, 0.385)	0	0	0	0	15	0.178 (-0.026, 0.381)	0	10	0.151 (-0.136, 0.439)	0	10	-0.343 (-0.921, 0.235)	0	0
Industry		-0.199 (-0.645, 0.248)			-0.155 (-1.035, 0.725)			-0.040 (-0.257, 0.178)						-0.016 (-0.236, 0.204)			-0.093 (-0.394, 0.208)			0.274 (-0.366, 0.914)		

^aType of scale used to evaluate the efficacy. Cognitive function: ADAS-Cog, MMSE or SIB; global change: CIBIC-Plus or CGI; neuropsychiatric symptoms: NPI; functional ability: ADCS-ADL
^bStatistically significant effect (p-value <0.05) ** statistically significant effect (p-value <0.01)
 AD Alzheimer's disease, AE adverse event, CI confidence interval, Diff SMD difference of standardized mean difference, ITT intention to treat analysis, Log OR Log odd ratio, N number of memantine-placebo comparisons, NA not applicable, PP per-protocol analysis, R² proportion of variance explained by the covariate, SAE serious adverse event



OR=0.89 [0.70, 1.13], Additional file 5: Fig. S8), nor in mortality (12 memantine vs placebo comparisons; 4232 patients; OR=1.03 [0.74, 1.44], Additional file 5: Fig. S9). The results for DRAE were not analysed as only one study [72] provided data. Low heterogeneity

was found for SAE ($I^2=18.3%$). However, no heterogeneity was observed for discontinuation due to LoE, or AE and mortality. No covariate had a statistically significant effect on any safety outcome (Additional file 5: Table S18).



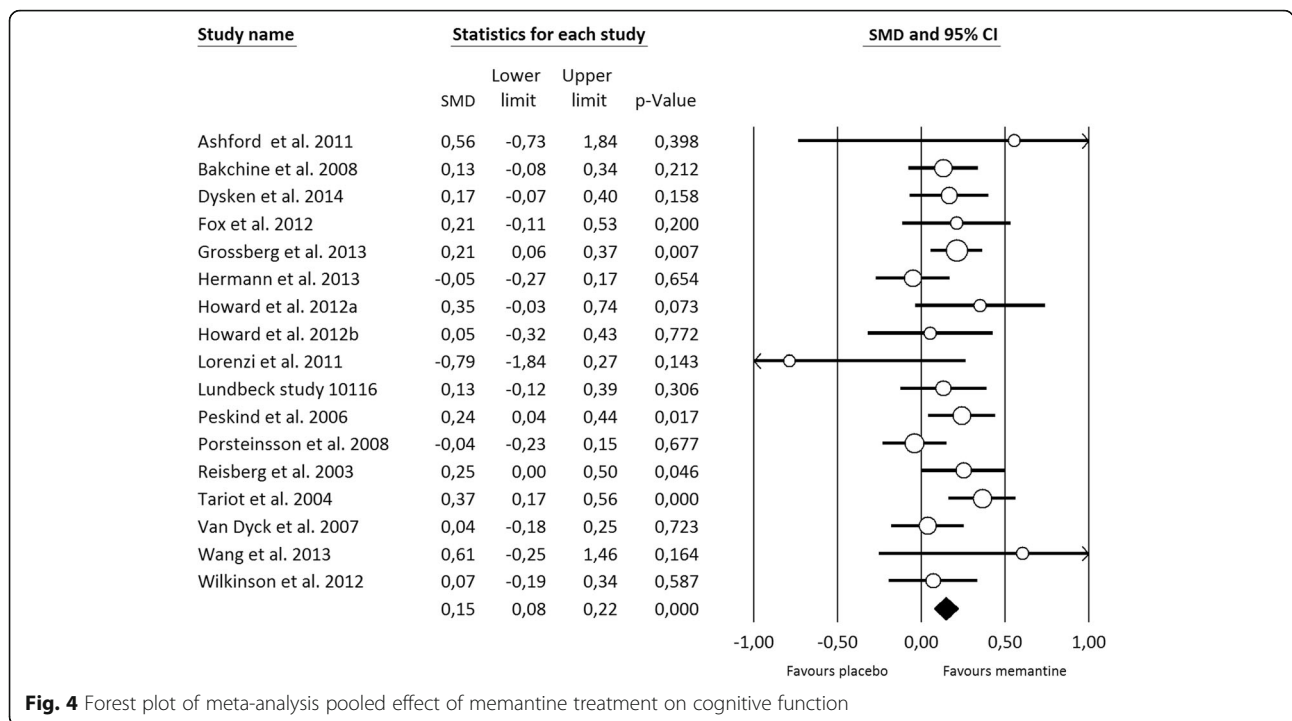


Fig. 4 Forest plot of meta-analysis pooled effect of memantine treatment on cognitive function

Sensitivity analysis and publication bias

Two sensitivity analyses were performed. The first excluded studies with a high risk of bias [22, 71], and the second included the results of two clinical trials identified in a pooled analysis [67] whose primary report could not be found. Both analyses found similar results to the primary analysis (see Additional file 6: Table S20 and Table S21).

No evidence of publication bias was found as none of the study outcomes showed funnel plot asymmetry. These results were confirmed with Begg’s and Egger’s tests (Additional file 6: Fig. S10).

Discussion

A modest number of RPCCT have investigated the efficacy of memantine for AD as monotherapy or in combination with ChEI. Most studies had an unclear methodological quality fundamentally because it is doubtful whether blinding can be guaranteed, and because the possibility of attrition bias cannot be ruled out. We have found no difference between memantine and placebo on treatment discontinuation. It must be acknowledged that this is not a favourable outcome because, ideally, any symptomatic treatment should demonstrate a lower treatment discontinuation rate than placebo, as this would indicate that the improvement of symptoms outweighs side effects. Regarding discontinuation due to AE, no differences from placebo were observed. The statistical heterogeneity of these two outcomes of discontinuation is small-moderate, and a large proportion of between-study

variance is explained by the patients’ baseline functional ability, which is associated with better outcome on all-cause discontinuation and discontinuation due to AE. A possible explanation is that, since patients with lower baseline functional ability are more impaired, they may be less sensitive to AE, or to report them less frequently, leading to lower discontinuation due to AE and a lower rate of all-cause treatment discontinuation.

Memantine is slightly more efficacious than placebo on cognitive function, global symptomatology, neuropsychiatric symptoms and discontinuation due to inefficacy. This finding is consistent with previous SRMA [17, 40–42, 48]. In addition, in accordance with Farrimond et al. [40], memantine does not improve functional ability.

Overall, these findings cast doubt on the clinical relevance of memantine’s efficacy for AD. Our study differs from others that reach more optimistic conclusions [17, 42, 45, 48], probably because their interpretation overlooks the effect size of the intervention, which is low to very small in all efficacy domains [73].

Between-study variability of efficacy outcomes is small. Two covariates modify the effect of memantine effect on neuropsychiatric symptoms. Firstly, one related with patient characteristics; the baseline cognitive function in the following way: patients with greater cognitive function show less improvement in neuropsychiatric symptomatology. Nevertheless, it must be taken into account that this finding is of dubious clinical relevance because the effect size of memantine on neuropsychiatric outcomes is very small, and differences on baseline

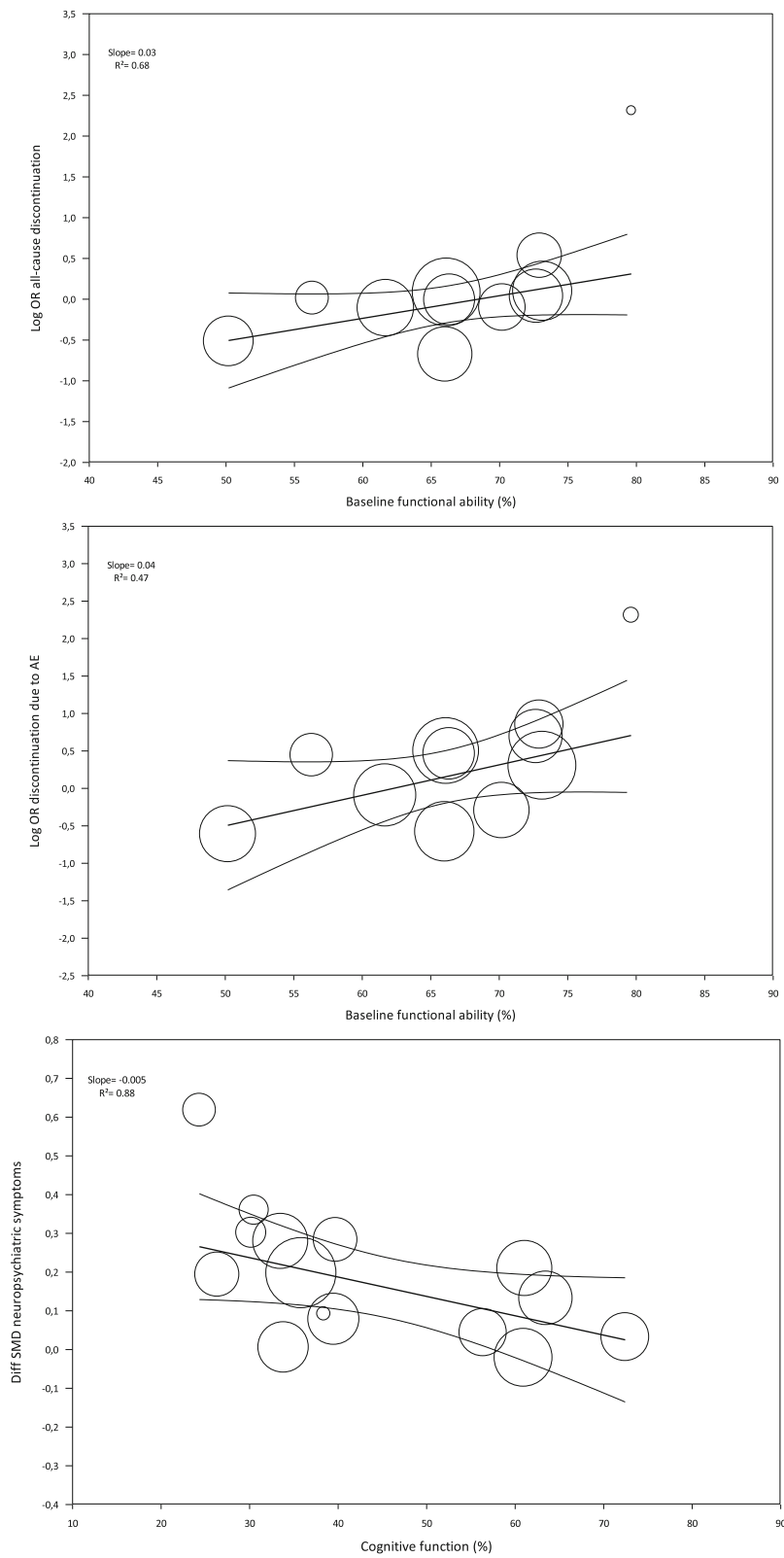


Fig. 5 Scatterplots of covariates related to study outcomes. The effect of baseline functional ability on all-cause discontinuation (Top), the effect of baseline functional ability on discontinuation due to AE (Middle) and the effect of baseline cognitive function on neuropsychiatric symptoms (Bottom)

cognitive function might not change significantly this effect size. The second covariate that was found to modify the effect of memantine on neuropsychiatric symptoms was the type of statistical analysis; with studies using a non-ITT approach showing a larger effect size than those using an ITT approach. The overestimation of the effect size in trials deviating from an ITT approach is consistent with previous research [74]. This could be due to multiple factors such as differential exclusion of patients with severe disease or those who are not doing well in a particular study arm [75]. It is important to highlight that no intervention-related covariates modified the effect of memantine on any study outcome, indicating that the effect of memantine does not change across time, with higher doses or when it is administered in combination with ChEI.

The results of our covariate analysis contrast with those of Taro et al. [17]. In this study, the authors found that the MMSE scores at baseline and the proportion of male were associated with the efficacy on cognitive function, and the sample size and the study duration were correlated with the improvement on behavioural disturbances. In addition, they did not find an association between ITT approach and efficacy on neuropsychiatric symptoms. The differences could be explained by different reasons. Firstly, the authors performed meta-regression analyses for monotherapy and combination therapy studies separately, without taking into account if there were differences between these two subgroups. Secondly, in the study by Taro et al. [17], the baseline cognitive function was measured only with MMSE, while we also used the ADAS-cog scale. Thirdly, Taro et al. [17] included both open-label and double-blind clinical trials. The definition of the covariate “Type of statistical analysis”, differed between the study by Taro et al. [17] and our study. We considered that the analysis was non-ITT when the number of patients included in the analysis was less than 95% of randomized patients, otherwise it was ITT. In contrast, Taro et al. [17] compared ITT or full analysis set population versus observed case analysis.

Regarding safety, as in previous studies [17, 41–43, 46, 48], our results support that memantine has a similar safety profile as placebo, since no differences were observed on AE, SAE and mortality. It could be argued that patients with AD may underreport AE, leading to an overestimation of memantine safety. In addition, differences in the incidence of SAE could be not detected. This was probably due to the low number of patients included and the relatively short length in clinical trials.

Overall, these results suggest that memantine has a questionable risk-benefit relationship providing a weak support for using memantine to treat patients with AD. This contrasts with the widespread use of memantine [9–12], which can be explained by the lack of pharmacological alternatives for patients with severe AD; a

condition that is a significant burden on patients' caregivers [3, 76] and a considerable cost to society [77, 78].

Limitations and strengths

This study has limitations with regards to internal validity. The biases of RPCCT included might also bias the results of our meta-analysis. In any case, it does not appear to influence our study, as excluding the trials with a high risk of bias yields similar results to the main analyses. Publication bias can also affect results, but we found no evidence that it has affected our study. The possibility of ecological bias [79] must also be born in mind when interpreting meta-regression analyses. In addition, as patients were not randomized to the categories investigated using meta-regression, the possibility of confounding cannot be ruled out. As multiple comparisons have been made, it is possible that the differences observed have been found by chance.

In addition, there are limitations relating to external validity. The length of the studies is shorter than the current treatment with memantine in a clinical setting [80]. Furthermore, the strict inclusion criteria hinder the extrapolation of our results to clinical practice, as patients with serious comorbid diseases, which are common in clinical practice, are excluded from participating in clinical trials [81]. This is particularly relevant in relation to drug safety, thus our study may underestimate the risks associated with the administration of memantine. Finally, a further limitation affecting study precision must be taken into account when interpreting the findings of the meta-regression. This is particularly relevant to the outcomes “discontinuation due to LoE” and “proportion of patients with AE”, given that only a low number of studies were included in the analysis for these outcomes.

Regarding the strengths of the study, this is a comprehensive investigation of the risk-benefit of memantine for AD as we have analysed several efficacy, safety and discontinuation outcomes, in addition to mortality. This is, to the best of our knowledge, the largest SRMA conducted to investigate extensively the sources of between-study heterogeneity. Our findings expand and complement the results of previous studies [17, 39–48], providing evidence of the unconvincing effect of memantine treatment in patients with AD. Furthermore, the registry in PROSPERO, the accurate quality assessment of included trials and the transparency of the data give value to our study [82].

Conclusions

This study concludes that memantine has a very small efficacy on cognitive, global and neuropsychiatric symptoms but does not improve functional ability. Despite it has a similar safety profile to that of placebo, no evidence of treatment discontinuation improvement is found,

indicating overall that the risk-benefit relationship for the treatment of patients with AD is dubious. Between study-variability is low to moderate, and no intervention characteristic or subgroup of patients clearly shows a significantly better risk-benefit relationship.

Additional files

Additional file 1: PRISMA checklist and search strategies. We provide the PRISMA checklist (**Table S1**) and search strategies (**Table S2**). (DOCX 42 kb)

Additional file 2: Study dataset. We provide the data used (**Tables S3-S13**). (DOCX 34 kb)

Additional file 3: Characteristics of included clinical trials. We provide the references of included studies (**Table S14**) and their study-, intervention-, and patient-related characteristics (**Table S15** and **Table S16**). (DOCX 32 kb)

Additional file 4: Risk of bias of included clinical trials. We provide the risk of bias of included studies on different domains using the Cochrane Collaboration tool (**Figure S2** and **Figure S3**) and the high risk of bias by study outcomes (**Table S17**). (DOCX 73 kb)

Additional file 5: Forest plot of secondary outcomes and additional results. We provide the forest plot of secondary outcomes (**Figure S3**, **Figure S4**, **Figure S5**, **Figure S6**, **Figure S7**, **Figure S8** and **Figure S9**), the results of meta-regression of some secondary outcomes not provided in the manuscript (**Table S18**) and the results of the meta-analysis of study outcomes by type of intervention (monotherapy vs. combination with ChEI) (**Table S19**). (DOCX 249 kb)

Additional file 6: Sensitivity analyses and publication bias. We provide the results of the two sensitivity analyses: by excluding studies with high risk of bias (**Table S20**) and by including the results of Nakamura et al. 2014 pooled analysis (**Table S21**); and the funnel plots of study outcomes (**Figure S10**). (DOCX 291 kb)

Abbreviations

AD: Alzheimer's disease; ADAS-cog: Alzheimer's disease Assessment Scale-Cognitive subscale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory 19- or 23-item Scale; AE: Adverse event; BEHAVE-AD: Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale; BID: Twice daily regimen; CGI: Clinical Global Impression; ChEI: Cholinesterase inhibitor; CI: Confidence interval; CIBIC-Plus: Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input; DAD: Disability Assessment for Dementia; DRAE: Drug-related adverse event; ITT: Intention to treat analysis data; LoE: Lack of efficacy; MMSE: Mini-mental State Examination; NICE: National Institute of Health and Care Excellence; NMDA: N-methyl-D-aspartate; NPI: Neuropsychiatric Inventory; OR: Odds ratio; PP: Per-protocol analysis; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis; PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews; QD: Once daily regimen; RPCCT: Randomized placebo-controlled clinical trial; SAE: Severe adverse event; SIB: Severe Impairment Battery; SMD: Standard mean difference; SRMA: Systematic review and meta-analysis

Acknowledgements

We would like to thank authors and professionals who provided the data required for the study.

Funding

This study was supported by Universitat de Girona (grant nos. IFUdG2015/17 and MPCUdG2016/ref50). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

All data used have been reported in the manuscript and in the additional files.

Authors' contributions

LB, XC and DC are the responsible for the conceptualization and for the study design. LB and XC performed the collection and validation of the data, as well as the formal analysis. LB, XC, DC, JG and JV performed the interpretation of the data. LB and XC performed the original draft. XC, DC, JG and JV performed the critical revision of the manuscript, and all authors approved the final version of the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹TransLab Research Group; Department of Medical Sciences, University of Girona, Girona, Spain. ²Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Girona, Emili Grahit, 77, 17003 Girona, Spain. ³Girona Biomedical Research Institute (IdibGi), Parc Hospitalari Martí i Julià, Salt, Spain.

Received: 10 January 2018 Accepted: 9 July 2018

Published online: 24 July 2018

References

- World Health Organization. Dementia. Geneva: WHO; 2015.
- Jönsson L, Eriksdotter Jönhagen M, Kilander L, et al. Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006; 21(5):449–59.
- Jones RW, Lebec J, Kahle-Wroblewski K, et al. Disease progression in mild dementia due to Alzheimer disease in an 18-month observational study (GERAS): the impact on costs and caregiver outcomes. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2017;7(1):87–100.
- Müller WE, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(4):113–24.
- Wenk GL, Danysz W, Mobley SL. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. *Eur J Pharmacol*. 1995;293(3):267–70.
- European Medicines Agency. Ebixa memantine. London: EMA; 2002.
- Food and Drug Administration. Drug approval package Namenda (Memantine HCl). Silver Spring: FDA; 2003.
- Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, et al. EFNS-ENS/EAN guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):889–98.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. London: NICE; 2011.
- Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, et al. Trends in the prescription and long-term utilization of antedementia drugs among patients with Alzheimer's disease in Spain: a cohort study using the registry of dementias of Girona. *Drugs Aging*. 2017;34(4):303–10.
- Kadohara K, Izumi Sato I, Doi Y, et al. prescription patterns of medications for Alzheimer's disease in Japan from 2010 to 2015: a descriptive pharmacy claims database study. *Neurol Ther*. 2017;6(1):25–37.
- Koller D, Hua T, Bynum J. Treatment patterns with antedementia drugs in the united states: Meidcare cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(8): 1540–8.
- Taipale H, Tanskanen A, Koponen M, Tolppanen AM, Tiitonen J, Hartikainen S. Antedementia 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.

14. Higgins JPT, Green S. Assessing risk of bias in included trials. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2011.
15. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1525–38.
16. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, et al. Discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16,106 patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(7):519–28.
17. Taro K, Matsunga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T. Memantine for Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):401–25.
18. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with comorbid drug dependence. *J Psychopharmacol*. 2015;29(1):15–23.
19. Riera M, Castells X, Tobias A, Cunill R, Blanco L, Capellà D. Discontinuation of pharmacological treatment of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: meta-analysis of 63 studies enrolling 11,788 patients. *Psychopharmacology*. 2017;234(17):2657–71.
20. Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, et al. The National Institute of Mental Health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 2003;29(1):15–31.
21. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:1333–41.
22. 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.
23. 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 Alzheimers Dis*. 2008;13(1):97–107.
24. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. *JAMA*. 2014;311(1):33–44.
25. Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs*. 2013;27(6):469–78.
26. 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 moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int psychogeriatrics*. 2013;25(6):919–27.
27. van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. Memantine MEM-MD-01 study group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc*. 2007;21(2):136–43.
28. Higgins JPT, Green S. Identifying and measuring heterogeneity. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2011.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence— inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294–302.
30. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capella D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology*. 2016;233(2):187–97.
31. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):851–64.
32. Abdel-Shaheed C, Maher C, Williams K, Day R, McLachlan A. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain. *JAMMA Intern Med*. 2016;176(7):958–68.
33. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011;25(2):157–69.
34. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063–71.
35. Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capella D, Farre M. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD009695.
36. Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
37. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174–87.
38. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry*. 2017;174(10):927–42.
39. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(2):349–61.
40. Farrimond L, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012;2:e000917.
41. Matsunga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123289.
42. Matsunga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(5):pyu115.
43. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5>.
44. 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(1):546–72.
45. Tan CC, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):615–31.
46. Tsoi KK, Chan JY, Leung NW, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Combination therapy showed limited superiority over monotherapy for Alzheimer disease: a meta-analysis of 14 randomized trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(9):863. e1–8.
47. Wang J, Yu JT, Wang HF, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(11):101–9.
48. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffler A, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20–7.
49. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA group. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006–12.
50. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356–64.
51. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975) "mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
52. Saxton J, Swihart AA. Neuropsychological assessment of the severely impaired elderly patient. *Clin Geriatr Med*. 1989;5(3):531–43.
53. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH. Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change. The Alzheimer's disease cooperative. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997; 11(Suppl 2):S22–32.
54. Guy W. CGI Clinical Global Impressions. In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology (Department of Health, Education and Welfare). National Institute of Mental Health: Rockville; 1976.
55. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombin J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308–14.
56. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(Suppl):9–15.
57. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(Suppl 2):S33–9.

58. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Therap*. 1999;53(5):471–81.
59. Da Costa BR, Nüesch E, Rutjes AW, et al. Combining follow-up and change data is valid in meta-analyses of continuous outcomes: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(8):847–55.
60. Higgins JPT, Green S. How to include multiple groups from one study. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. Copenhagen: The Cochrane Collaboration; 2011.
61. Cohen J. *Statistical power analysis in the behavioural sciences*. 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associated: Hillsdale; 1988.
62. Thorlund K, Imberger G, Johnston BC. Evolution of heterogeneity (I^2) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS One*. 2012;7(7):e39471.
63. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177–88.
64. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med*. 2002;21(11):1559–73.
65. Borenstein M. *Introduction to meta-analysis*. United Kingdom: Wiley; 2009.
66. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive meta-analysis* version 3.3.070. Biostat: Englewood; 2014.
67. Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, Shiosakai K, Matsui D. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(7): 913–25.
68. Sterne JA, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046–55.
69. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088–101.
70. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629–34.
71. Howard R, McShane R, Lindsay J. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893–03.
72. 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 Alzheimers Dis*. 2012;29(2):459–69.
73. Jakobsen JC, Gluud C, Winkel P, Lange T, Wetterslev J. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:120.
74. Abbramo J, Cherubini A, Cozzolino F, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomized trials and treatment effect estimates: meta-epidemiological study. *BMJ*. 2015;350:h2445.
75. Ranganathan P, Pramesh CS, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: intention-to-treat versus per protocol analysis. *Prespect Clin Res*. 2016;7(3):144–6.
76. World Health Organization and Alzheimer's disease International. *Dementia: a public health priority*. Geneva: WHO; 2012.
77. Saint-Laurent T, Özer Stillman I, Chen S, et al. Cost-utility analysis of memantine extended release added to cholinesterase inhibitors compared to cholinesterase inhibitor monotherapy for the treatment of moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type in the US. *J Med Econ*. 2015;18(11):930–43.
78. Wimo A, Reed CC, Richard Dodelc R, et al. The GERAS study: a prospective observational study of costs and resource use in community dwellers with Alzheimer's disease in three European countries – study design and baseline findings. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(2):385–99.
79. Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, Szczech LA, Feldman HI. Anti-lymphocyte antibody induction therapy study group. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Stat Med*. 2002;21(3):371–87.
80. Bent-Ennakhil N, Coste F, Xie L, et al. A real-world analysis of treatment patterns for cholinesterase inhibitors and memantine among newly-diagnosed Alzheimer's disease patients. *Neurol Ther*. 2017;6(1):131–44.
81. Leinonen A, Koponen M, Hartikainen S. Systematic review: representativeness of participants in RCTs of acetylcholinesterase inhibitors. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124500.
82. Allers K, Hoffmann F, Mathes T, Piper D. Systematic reviews with published protocols compared to those without: more effort, older search. *Journal of Clin Epidemiol*. 2018 Mar;95:102–10. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.12.005>.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Table S1 PRISMA checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3-5
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	5
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	5
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	6
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Additional file 1 (Table S2)
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5-6
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	6
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	6-8

Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	6
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	8-9
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	8-9
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	9
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	9
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	9 and additional file 1 (Figure S1)
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	9-10 (Table 1)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	10
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	11-13, Figure 1, additional file 2, additional file 5
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	11-13
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	10, additional file 3
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	13
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	14-17

Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	17-18
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	18
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	20-21

Table S2 Search strategies

Electronic Databases	Search
Medline	(alzheimer OR dementia) AND (memantine OR memantine hydrochloride) Limit: clinical trial
Cochrane Central Register of controlled Trials	("alzheimer" OR "dementia") AND (memantine OR memantine hydrochloride) Limit: trials
ISI Web of Knowledge	(alzheimer OR dementia) AND (memantine OR memantine hydrochloride) AND randomized AND placebo)
PsycINFO	(alzheimer OR dementia) AND memantine OR memantine hydrochloride) Limit: clinical trial
www.clinicaltrials.gov	("alzheimer" OR "dementia") AND "memantine"
www.clinicaltrialregister.eu	(alzheimer OR dementia) AND memantine
www.controlled-trials.com	"alzheimer" OR "dementia" AND memantine

Table S3 Example of combination of continuous and binary data of efficacy on global change

	Scale	Mean change from baseline						Responders				Effect size		
		Memantine	SD	n	Placebo	SD	n	Memantine	n	Placebo	n	OR (95%CI)	SMD	SEM
Bakchine et al. 2007	CIBIC-Plus	-4.12	1.31	268	-4.19	1.16	135	84	318	34	152	-	0.06	0.11
Saxton et al. 2012	CGI	-	-	-	-	-	-	52	133	35	124	1.63 (0.97, 2.76)	0.27	0.15

SMD was calculated for efficacy on global change using Cohen's d. In Bakchine *et al.* 2007, the scale used was Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input (CIBIC-Plus) and mean change scores was preferred on responders. In Saxton *et al.* 2012, the scale used was Clinical Global Impression (CGI) and no continuous data was available. Odds ratio (OR) was reexpressed as Standardized Mean Difference (SMD) to allow the combination with continuous data (Higgins et al. 2011b). CI, Confidence interval; SEM, Standard Error of the Mean; n, number of patients included in the analysis.

Table S4 Raw data used for all-cause discontinuation outcome

Trial	Memantine		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Ashford et al. 2011	3	7	0	6
Bakchine et al. 2008	47	318	14	152
Dysken et al. 2014	67	155	62	152
Fox et al. 2012	25	74	21	79
Grossberg et al. 2013	69	342	63	335
Herrmann et al. 2013	31	182	32	187
Howard et al. 2012a	25	76	18	73
Howard et al. 2012b	6	73	8	73
Kitamura et al. 2011	30	207	21	108
Lorenzi et al. 2011	0	7	0	8
Lundbeck study 10116	11	128	11	130
Nakamura et al. 2011	29	218	33	208
Peskind et al. 2006	36	201	35	202
Porsteinsson et al. 2008	23	217	25	216
Reisberg et al. 2003	29	126	42	126
Saxton et al. 2012	5	136	9	129
Schmidt et al. 2008	5	18	7	18
Tariot et al. 2004	30	203	51	201
Van Dyck et al. 2007	44	178	46	172
Wang et al. 2013	2	13	2	13
Wilkinson et al. 2012	30	134	30	144
Overall	547	3,013	530	2,732

Table S5 Raw data used for discontinuation due to AE outcome

Trial	Memantine		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Ashford et al. 2011	3	7	0	6
Bakchine et al. 2008	28	318	6	152
Dysken et al. 2014	40	155	31	152
Fox et al. 2012	19	74	16	79
Grossberg et al. 2013	34	342	21	335
Herrmann et al. 2013	15	182	10	187
Lorenzi et al. 2011	0	7	0	8
Lundbeck study 10116	9	128	6	130
Nakamura et al. 2011	14	218	13	208
Peskind et al. 2006	19	201	10	202
Porsteinsson et al. 2008	13	217	17	216
Reisberg et al. 2003	13	126	22	126
Saxton et al. 2012	3	136	4	129
Tariot et al. 2004	15	203	25	201
Van Dyck et al. 2007	22	178	23	172
Wilkinson et al. 2012	15	134	12	144
Overall	262	2,626	216	2,447

Table S6 Raw data used for discontinuation due to LoE outcome

Trial	Memantine		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Ashford et al. 2011	0	7	0	6
Bakchine et al. 2008	4	318	2	152
Dysken et al. 2014	0	155	0	152
Grossberg et al. 2013	3	342	8	335
Lorenzi et al. 2011	0	7	0	8
Peskind et al. 2006	0	201	5	202
Porsteinsson et al. 2008	1	217	1	216
Saxton et al. 2012	0	136	0	129
Tariot et al. 2004	1	203	3	201
Van Dyck et al. 2007	0	178	3	172
Wilkinson et al. 2012	1	134	3	144
Overall	10	1,898	25	1,717

Table S7 Raw data analysed for efficacy on cognitive function outcome

Trial	Scale	SMD	SEM	N
Ashford et al. 2011	ADAS-Cog	0.56	0.66	10
Bakchine et al. 2008	ADAS-Cog	0.13	0.11	403
Dysken et al. 2014	ADAS-Cog	0.17	0.12	282
Fox et al. 2012	MMSE	0.21	0.16	149
Grossberg et al. 2013	SIB	0.21	0.08	659
Herrmann et al. 2013	SIB	-0.05	0.11	324
Howard et al. 2012a	MMSE	0.35	0.2	105
Howard et al. 2012b	MMSE	0.05	0.19	112
Lorenzi et al. 2011	MMSE	-0.79	0.54	15
Lundbeck study 10116	MMSE	0.13	0.13	236
Peskind et al. 2006	ADAS-Cog	0.24	0.1	393
Porsteinsson et al. 2008	ADAS-Cog	-0.04	0.1	427
Reisberg et al. 2003	MMSE	0.25	0.13	248
Tariot et al. 2004	SIB	0.36	0.1	394
Van Dyck et al. 2007	SIB	0.04	0.11	335
Wang et al. 2013	ADAS-Cog	0.61	0.44	22
Wilkinson et al. 2012	MMSE	0.07	0.13	222

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Table S8 Raw data analysed for efficacy on global change outcome

Trial	Scale	SMD	SEM	N
Bakchine et al. 2008	CIBIC-Plus	0.06	0.11	403
Fox et al. 2012	CGI	0.19	0.16	149
Grossberg et al. 2013	CIBIC-Plus	0.25	0.08	661
Herrmann et al. 2013	CIBIC-Plus	-0.04	0.12	175
Kitamura et al. 2011a	CIBIC-Plus	0.01	0.17	161
Kitamura et al. 2011b	CIBIC-Plus	0.16	0.17	154
Nakamura et al. 2011	CIBIC-Plus	0.16	0.10	425
Peskind et al. 2006	CIBIC-Plus	0.32	0.10	393
Porsteinsson et al. 2008	CIBIC-Plus	0.04	0.10	427
Reisberg et al. 2003	CIBIC-Plus	0.27	0.13	236
Saxton et al. 2012	CGI	0.27	0.13	257
Tariot et al. 2004	CIBIC-Plus	0.24	0.10	394
Van Dyck et al. 2007	CIBIC-Plus	0.02	0.11	334

Table S9 Raw data analysed for efficacy neuropsychiatric symptoms outcome

Trial	Scale	SMD	SEM	N
Bakchine et al. 2008	NPI	0.13	0.11	401
Dysken et al. 2014	NPI	0.03	0.12	282
Fox et al. 2012	NPI	0.62	0.18	137
Grossberg et al. 2013	NPI	0.20	0.08	639
Herrmann et al. 2013	NPI	0.08	0.11	324
Howard et al. 2012a	NPI	0.36	0.20	105
Howard et al. 2012b	NPI	0.30	0.19	112
Kitamura et al. 2011a	NPI	-0.02	0.17	161
Kitamura et al. 2011b	NPI	0.14	0.17	154
Lundbeck study 10116	NPI	0.28	0.13	236
Nakamura et al. 2011	NPI	0.25	0.10	425
Peskind et al. 2006	NPI	0.21	0.10	381
Porsteinsson et al. 2008	NPI	-0.02	0.10	421
Reisberg et al. 2003	NPI	0.19	0.13	239
Tariot et al. 2004	NPI	0.28	0.10	382
Van Dyck et al. 2007	NPI	0.01	0.11	315
Wang et al. 2013	NPI	0.09	0.43	22
Wilkinson et al. 2012	NPI	0.04	0.12	275

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Table S10 Raw data analysed for efficacy on functional ability outcome

Trial	Scale	SMD	SEM	N
Bakchine et al. 2008	ADCS-ADL ₂₃	-0.01	0.11	401
Dysken et al. 2014	ADCS-ADL ₂₃	0.15	0.12	282
Grossberg et al. 2013	ADCS-ADL ₁₉	0.08	0.08	659
Hermann et al. 2013	ADCS-ADL ₁₉	-0.23	0.12	276
Kitamura et al. 2011a	ADCS-ADL	-0.01	0.17	261
Kitamura et al. 2011b	ADCS-ADL	0.00	0.17	154
Lundbeck study 10116	ADCS-ADL ₁₉	0.09	0.13	236
Peskind et al. 2006	ADCS-ADL ₂₃	0.01	0.10	393
Porsteinsson et al. 2008	ADCS-ADL ₂₃	-0.01	0.10	427
Reisberg et al. 2003	ADCS-ADL ₁₉	0.32	0.13	247
Tariot et al. 2004	ADCS-ADL ₁₉	0.20	0.10	395
Van Dyck et al. 2007	ADCS-ADL ₁₉	0.09	0.11	336

SMD, standardized mean difference; SEM, standard error of the mean; N, number of patients included in the analysis.

Table S11 Raw data used for proportion patients with AEs outcome

Trial	Memantine		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Bakchine et al. 2008	178	318	80	152
Dysken et al. 2014	97	155	89	152
Grossberg et al. 2013	214	342	214	335
Herrmann et al. 2013	138	182	136	187
Reisberg et al. 2003	106	126	109	126
Van Dyck et al. 2007	131	178	125	172
Overall	864	1,301	753	1,124

Table S12 Raw data used for proportion patients with SAE outcome

Trial	Memantine		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Bakchine et al. 2008	32	318	9	152
Dysken et al. 2014	84	155	95	152
Grossberg et al. 2013	28	342	21	335
Lundbeck study 10116	4	128	4	130
Peskind et al. 2006	20	201	20	202
Porsteinsson et al. 2008	27	217	30	216
Reisberg et al. 2003	16	126	23	126
Saxton et al. 2012	4	136	13	129
Van Dyck et al. 2007	26	178	29	172
Wilkinson et al. 2012	5	134	6	144
Overall	246	1,935	250	1,758

Table S13 Raw data used for mortality outcome

Trial	Memantine		Placebo	
	Event	Total	Event	Total
Ashford et al. 2011	0	7	0	6
Bakchine et al. 2008	5	318	1	152
Dysken et al. 2014	39	155	31	152
Fox et al. 2012	5	74	7	79
Grossberg et al. 2013	4	342	5	335
Herrmann et al. 2013	1	182	1	187
Howard et al. 2012a	10	76	9	73
Howard et al. 2012b	7	73	13	73
Lorenzi et al. 2011	0	7	0	8
Lundbeck study 10116	3	128	1	130
Peskind et al. 2006	1	201	1	202
Porsteinsson et al. 2008	3	217	2	216
Reisberg et al. 2003	2	126	5	126
Saxton et al. 2012	0	136	1	129
Van Dyck et al. 2007	5	178	3	172
Overall	85	2,220	80	2,040

Table S14 Randomized placebo-controlled clinical trials included in the primary analysis

Ashford JW, Adamson M, Beale T, et al. MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(Suppl 3):331-6.

Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2008;13(1):97-107.

Dysken MW, Guarino PD, Vertrees JE, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA.* 2011;305(1):33-44.

Fox C, Crugel M, Maidment I, et al. Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: A randomised double-blind placebo controlled trial. *PLoS One.* 2012;7(5):e35185.

Grossberg GT, Manes F, Allegri RF, et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. *CNS Drugs.* 2013; 27(6):469-78.

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 moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int psychogeriatr.* 2013;25(6):919-27.

Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;366(10):893-903.

Lorenzi M, Beltramello A, Mercuri NB, et al. Effect of Memantine on Resting State Default Mode Network Activity in Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging.* 2011;28(3):205-17.

Lundbeck. A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of memantine in patients with dementia of the Alzheimer's type: Clinical Trial Report Summary– Study 10116. In:Lundbeckwebsite.2006.http://www.lundbeck.com/upload/trials/files/pdf/completed/10116_Final_11Oct2006_CTRS.pdf. Accessed 1 Feb 2017.

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(8):704-15.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. 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.

Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(14):1333-41.

Saxton J, Hofbauer RK, Woodward M, et al. Memantine and functional communication in Alzheimer's disease: Results of a 12-week, international, randomized clinical trial. *J Alzheimer's Dis.* 2012;28(1):109-18.

Schmidt R, Ropele S, Pendl B, et al. Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(12):1312-27.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317-24.

van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E. 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.

Wang T, Huang Q, Reiman EM, et al. Effects of memantine on clinical ratings, fluorodeoxyglucose positron emission tomography measurements, and cerebrospinal fluid assays in patients with moderate to severe Alzheimer dementia: a 24-week, randomized, clinical trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(5):636-42.

Wilkinson D, Fox NC, Barkhof F, et al. Memantine and brain atrophy in Alzheimer's disease: A 1-year randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(2):459-69.

Table S15 Characteristics of included memantine clinical trials in patients with Alzheimer’s disease

Trial	Multi-site study	Phase lead-in	Placebo lead-in	Diagnostic criteria	AD severity	Intervention	Regimen	Dose (mg/day)	Dosage	Length (weeks)	N	Age (years)	Women (%)	Baseline cognitive function (%)	Baseline neuropsychiatric symptoms severity (%)	Baseline functional ability (%)	Scale cognitive function	Scale global change	Scale neuropsychiatric symptoms	Scale functional capacity	Sponsor
Ashford et al. 2011	No	No	No	DSM-IV	mild-moderate	monotherapy	BID	20	Fix	54	13	76.0	38.5	33.2	-	79.6	ADAS-Cog	-	-	-	Industry
Bakchine et al. 2008	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	mild-moderate	monotherapy	BID	20	Fix	24	470	73.8	63.2	63.5	8.6	72.9	ADAS-cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₂₃	Industry
Dysken et al. 2014	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	mild-moderate	combination ChEI	BID	20	Fix	208	307	79.1	2.9	72.4	5.6	73.1	ADAS-Cog	-	NPI	ADCS-ADL ₂₃	Independent
Fox et al. 2012	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	Moderate-severe	monotherapy	BID	20	Fix	12	153	84.6	73.8	24.3	25.4	-	MMSE	CGI	NPI	-	Industry
Grossberg et al. 2013	Yes	Yes	Yes	DSM-IV NINCDS-ADRDA	moderate-severe	combination ChEI	QD	28 ER	Flexible	24	677	76.5	72.0	35.8	11.7	66.1	SIB	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₁₉	Industry
Herrmann et al. 2013	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	combination ChEI	QD	20	Fix	24	369	74.9	58.3	39.5	20.9	66.3	SIB	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₁₉	Industry
Howard et al. 2012a	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	QD	20	Fix	52	149	76.9	62.4	30.5	16.0	-	MMSE	-	NPI	-	Independent
Howard et al. 2012b	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	combination ChEI	QD	20	Fix	52	146	77.4	68.5	30.2	14.8	-	MMSE	-	NPI	-	Independent
Kitamura et al. 2011a*	Yes	Yes	Yes	DSM-IV NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	QD	10	Fix	24	161	73.3	72.7	33.3	-	-	-	CIBIC-Plus	NPI	-	Industry
Kitamura et al. 2011b*	Yes	Yes	Yes	DSM-IV NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	QD	20	Fix	24	154	73.3	68.9	34.0	-	-	-	CIBIC-Plus	NPI	-	Industry
Lorenzi et al. 2011	No	No	No	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	QD	20	Fix	26	15	76.5	86.7	47.5	-	-	MMSE	-	-	-	Industry
Lundbeck study 11016	Yes	No	No	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	BID	20	Fix	16	258	72.3	30.1	39.7	9.9	56.3	MMSE	-	NPI	ADCS-ADL ₁₉	Industry
Nakamura et al. 2011*	Yes	Yes	Yes	DSM-IV NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	QD	20	Fix	24	426	74.6	64.3	32.9	-	-	-	CIBIC-Plus	NPI	-	Industry
Peskind et al. 2006	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	mild-moderate	monotherapy	BID	20	Fix	24	403	77.5	58.8	61.2	8.2	72.7	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₂₃	Industry
Porsteinsson et al. 2008	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	mild-moderate	combination ChEI	QD	20	Fix	24	433	75.4	52.2	60.9	8.4	70.2	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₂₃	Industry
Reisberg et al. 2003	Yes	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	BID	20	Fix	28	252	76.2	67.5	26.3	14.2	50.2	MMSE	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₁₉	Industry
Saxton et al. 2012	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	moderate	combination ChEI	BID	20	Fix	12	265	74.9	58.3	52.8	-	-	-	CGI	-	-	Industry
Schmidt et al. 2008	No	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	mild-moderate	monotherapy	BID	20	Fix	52	36	76.2	63.9	60.7	-	-	-	-	-	-	Industry
Tariot et al. 2004	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	combination ChEI	BID	20	Fix	24	404	75.5	65.0	33.5	9.3	66.0	SIB	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₁₉	Industry
Van Dyck et al. 2007	Yes	Yes	Yes	NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	BID	20	Fix	24	350	78.2	71.4	33.8	13.1	61.7	SIB	CIBIC-Plus	NPI	ADCS-ADL ₁₉	Industry
Wang et al. 2013	No	No	No	DSM-IV NINCDS-ADRDA	moderate-severe	monotherapy	BID	20	Fix	24	26	65.2	63.6	38.4	4.4	-	ADAS-Cog	CIBIC-Plus	NPI	-	Industry
Wilkinson et al. 2012	No	No	No	NINCDS-ADRDA	moderate	combination ChEI	QD	20	Fix	52	278	74.0	57.0	56.4	9.0	-	MMSE	-	NPI	-	Industry

ADAS-Cog, Alzheimer’s Disease Assessment Scale- Cognitive subscale; ADCS-ADL, Alzheimer’s Disease Cooperative Study Activities of Daily Living; BID, twice daily; CGI, Clinical Global Impression; ChEI, Cholinesterase inhibitor; CIBIC-Plus, Clinician Interview-Based Impression on Change-Plus Caregiver Input; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ER, extended-release formulation; Fourth Edition; MMSE, Mini-Mental State Examination; N, number of patients; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association; NPI, Neuropsychiatric Inventory; QD: once daily.

*Comparisons included in the sensitivity analysis

Table S16 Type of statistical analysis used for efficacy outcomes in memantine clinical trials in patients with Alzheimer’s disease

Trial	Cognitive function	Global change	Neuropsychiatric symptoms	Functional ability
Ashford et al. 2011	non-ITT	-	-	-
Bakchine et al. 2008	non-ITT	non-ITT	non-ITT	non-ITT
Dysken et al. 2014	non-ITT	-	non-ITT	non-ITT
Fox et al. 2012	ITT	ITT	non-ITT	-
Grossberg et al. 2013	ITT	ITT	non-ITT	-
Herrmann et al. 2013	non-ITT	non-ITT	non-ITT	ITT
Howard et al. 2012a	non-ITT	-	non-ITT	non-ITT
Howard et al. 2012b	non-ITT	-	non-ITT	non-ITT
Kitamura et al. 2011a*	-	ITT	ITT	ITT
Kitamura et al. 2011b*	-	ITT	ITT	ITT
Lorenzi et al. 2011	ITT	-	-	-
Lundbeck study 11016	non-ITT	-	non-ITT	non-ITT
Nakamura et al. 2011*	-	ITT	ITT	-
Peskind et al. 2006	ITT	ITT	non-ITT	ITT
Porsteinsson et al. 2008	ITT	ITT	ITT	ITT
Reisberg et al. 2003	ITT	non-ITT	non-ITT	ITT
Saxton et al. 2012	-	ITT	-	-
Schmidt et al. 2008	-	-	-	-
Tariot et al. 2004	ITT	ITT	non-ITT	ITT
Van Dyck et al. 2007	ITT	ITT	non-ITT	ITT
Wang et al. 2013	non-ITT	-	non-ITT	-
Wilkinson et al. 2012	ITT	-	ITT	-
Overall	ITT: 9 Non-ITT: 8	ITT: 10 Non-ITT: 3	ITT: 5 Non-ITT: 13	ITT: 8 Non-ITT: 5

ITT, intention-to-treat analysis; non-ITT, non-intention to treat analysis

*Comparisons included in the sensitivity analysis

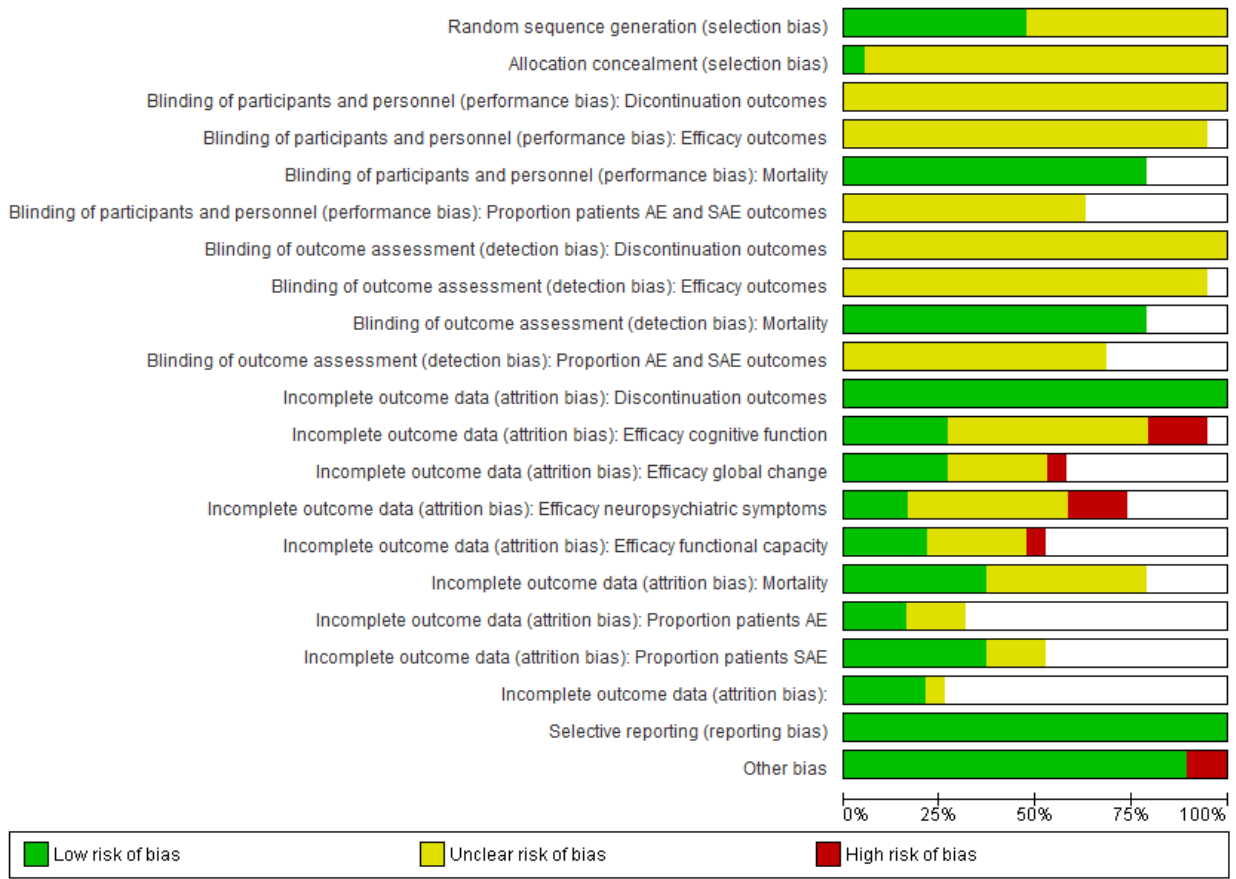


Figure S1 Risk of bias memantine-placebo comparison in included clinical trials

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Discontinuation outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Efficacy outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): Mortality	Blinding of participants and personnel (performance bias): Proportion patients AE and SAE outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Discontinuation outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Efficacy outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): Mortality	Blinding of outcome assessment (detection bias): Proportion AE and SAE outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Discontinuation outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy cognitive function	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy global change	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy neuropsychiatric symptoms	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy functional ability	Incomplete outcome data (attrition bias): Mortality	Incomplete outcome data (attrition bias): Proportion patients AE	Incomplete outcome data (attrition bias): Proportion patients SAE	Incomplete outcome data (attrition bias):	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Ashford et al. 2011	?	?	?	?	+		?	?	+		+	?				?				+	+
Bakchine et al. 2007	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dysken et al. 2014	+	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	?		?	?	?	?	?		+	+
Fox et al. 2012	+	?	?	?	+		?	?	+		+	?	?	?		?				+	+
Grossberg et al. 2013	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Herrmann et al. 2013	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	?	?	?	?	+	+	+	+	+	+
Howard et al. 2012 a	+	?	?	?	+		?	?	+	?	+	-		-		?				+	-
Howard et al. 2012 b	+	?	?	?	+		?	?	+		+	-		-		?				+	-
Lorenzi et al. 2011	?	?	?	?	+		?	?	+		+	+			+					+	+
Lundebeck study 10116	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	?		?	?	+		+	+	+	+
Peskind et al. 2006	+	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	?	?	?	+	+		+		+	+
Porsteinsson et al. 2008	+	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	+	+	+	+	?		+		+	+
Reisberg et al. 2003	+	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	?	?	?	?	?	?	?		+	+
Saxton et al. 2012	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	+	+		+		+	+		+	+
Schmidt et al. 2008	?	?	?				?				+									+	+
Tariot et al. 2004	+	?	?	?			?	?			+	-	-	-	-					+	+
Van Dyck et al. 2007	?	?	?	?	+	?	?	?	+	?	+	?	?	?	?	?	?			+	+
Wang et al. 2013	?	?	?	?		?	?	?		?	+	?	+							+	+
Wilkinson et al. 2012	+	+	?	?		?	?	?		?	+	?		?			?	?		+	+

Figure S2 Risk of bias memantine-placebo comparison in included clinical trials

Table S17 High risk of bias of included clinical trials of memantine in patients with Alzheimer's disease

Trial	Discontinuation outcomes	Cognitive function	Global change	Neuropsychiatric symptoms	Functional ability	Proportion patients AE	Proportion patients SAE	Mortality
Ashford et al. 2011	No	No	-	-	-	-	-	No
Bakchine et al. 2008	No	No	No	No	No	No	No	No
Dysken et al. 2014	No	No	-	No	No	No	No	No
Fox et al. 2012	No	No	No	No	-	-	-	No
Grossberg et al. 2013	No	No	No	No	No	No	No	No
Herrmann et al. 2013	No	No	No	No	No	No	-	No
Howard et al. 2012a	No	Yes	-	Yes	-	-	-	No
Howard et al. 2012b	No	Yes	-	Yes	-	-	-	No
Lorenzi et al. 2011	No	No	-	-	-	-	-	No
Lundbeck study 10116	No	No	-	No	No	-	No	No
Peskind et al. 2006	No	No	No	No	No	-	No	No
Porsteinsson et al. 2008	No	No	No	No	No	-	No	No
Reisberg et al. 2003	No	No	No	No	No	No	No	No
Saxton et al. 2012	No	-	No	-	-	-	No	No
Schmidt et al. 2008	No	-	-	-	-	-	-	-
Tariot et al. 2004	No	Yes	Yes	Yes	Yes	-	-	-
Van Dyck et al. 2007	No	No	No	No	No	No	No	No
Wang et al. 2013	No	No	-	No	-	-	-	-
Wilkinson et al. 2012	No	No	-	No	-	-	No	-
Overall	Yes: 0 No: 19	Yes: 3 No: 14	Yes: 1 No: 9	Yes: 3 No: 12	Yes: 1 No: 9	Yes: 0 No: 8	Yes: 0 No: 10	Yes: 0 No: 15

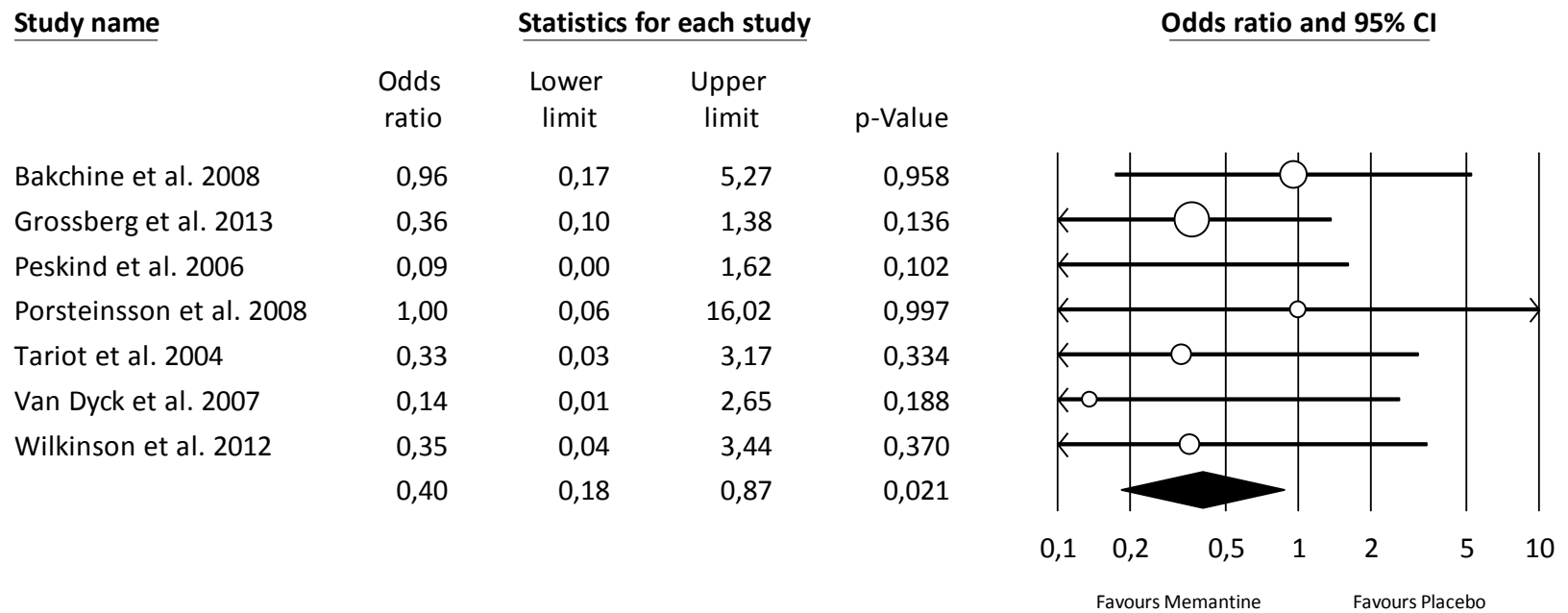


Figure S3 Forest plot of the effect of memantine on discontinuation due to LoE.

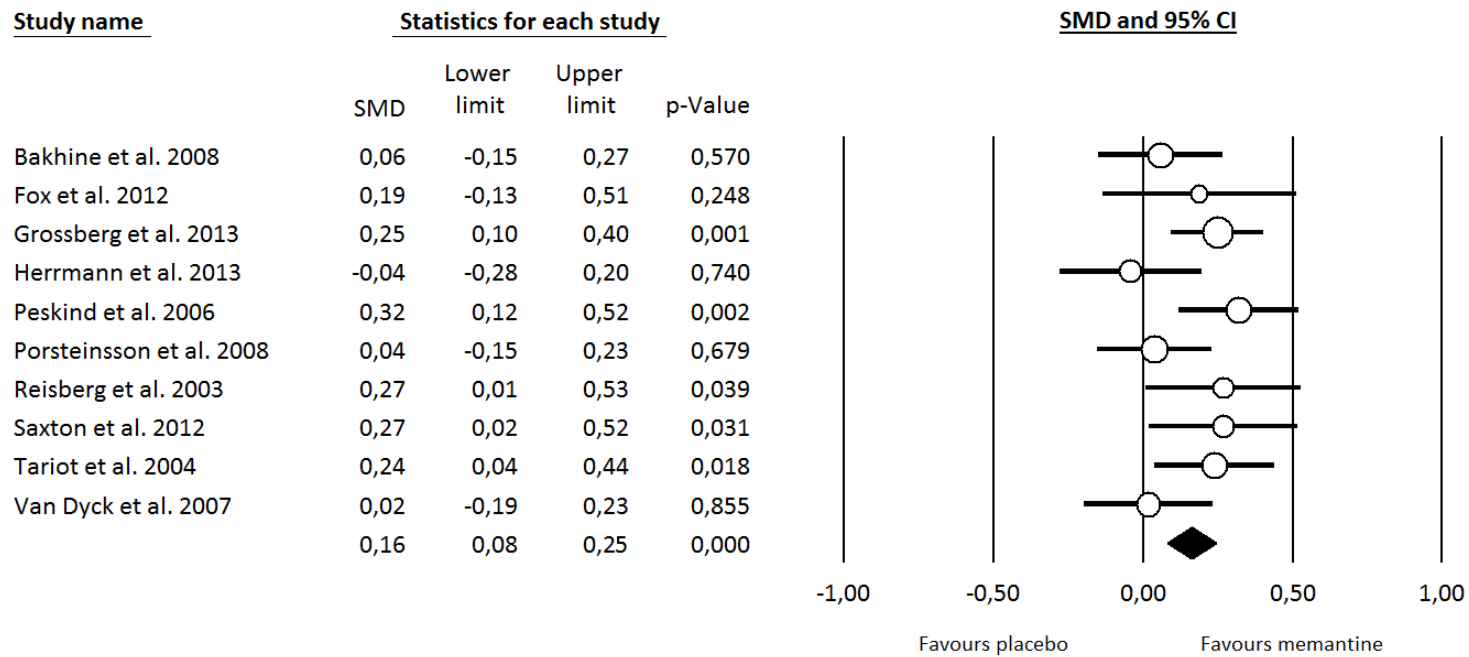


Figure S4 Forest plot of the effect of memantine on efficacy on global change.

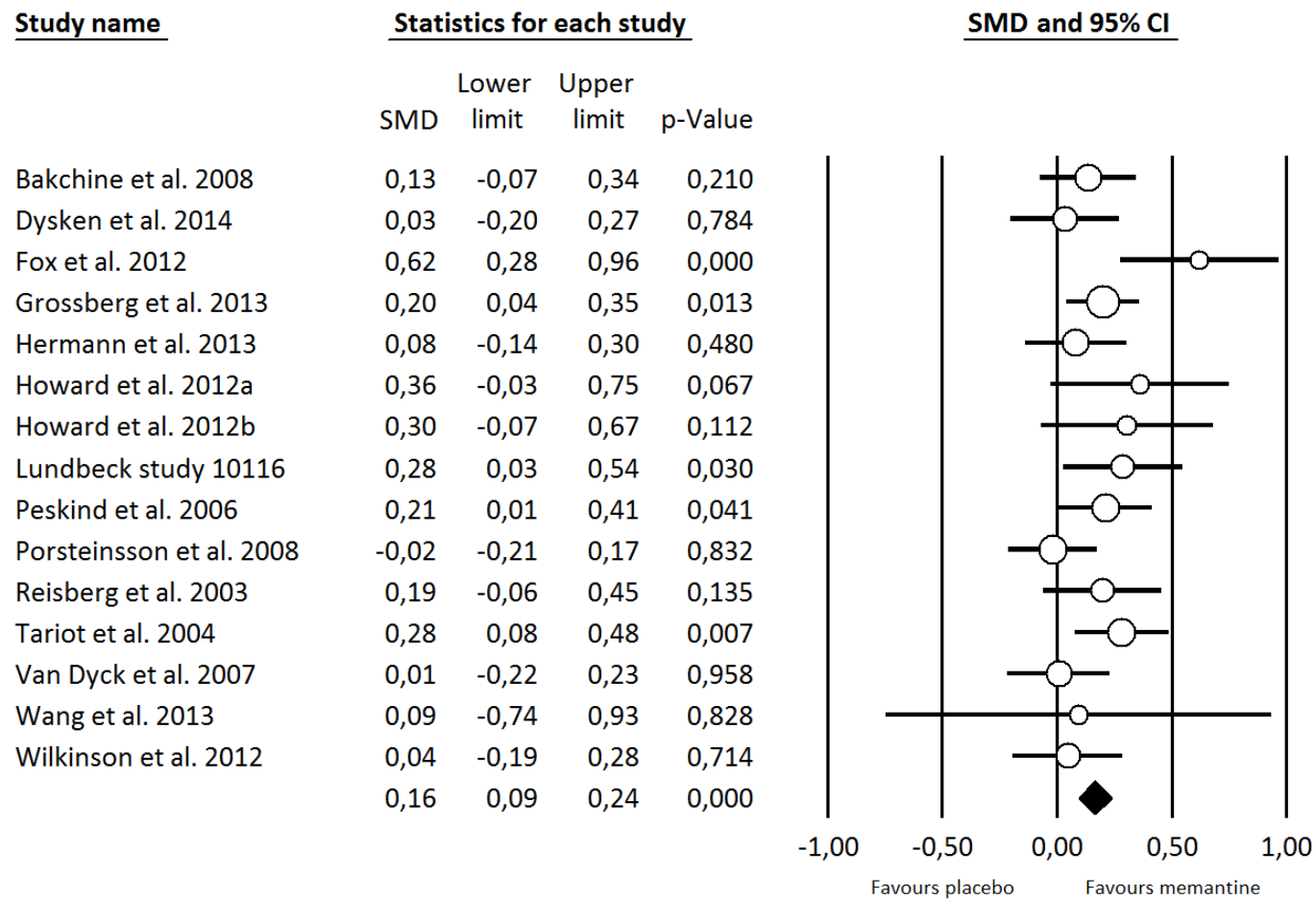


Figure S5 Forest plot of the effect of memantine on efficacy on neuropsychiatric symptoms.

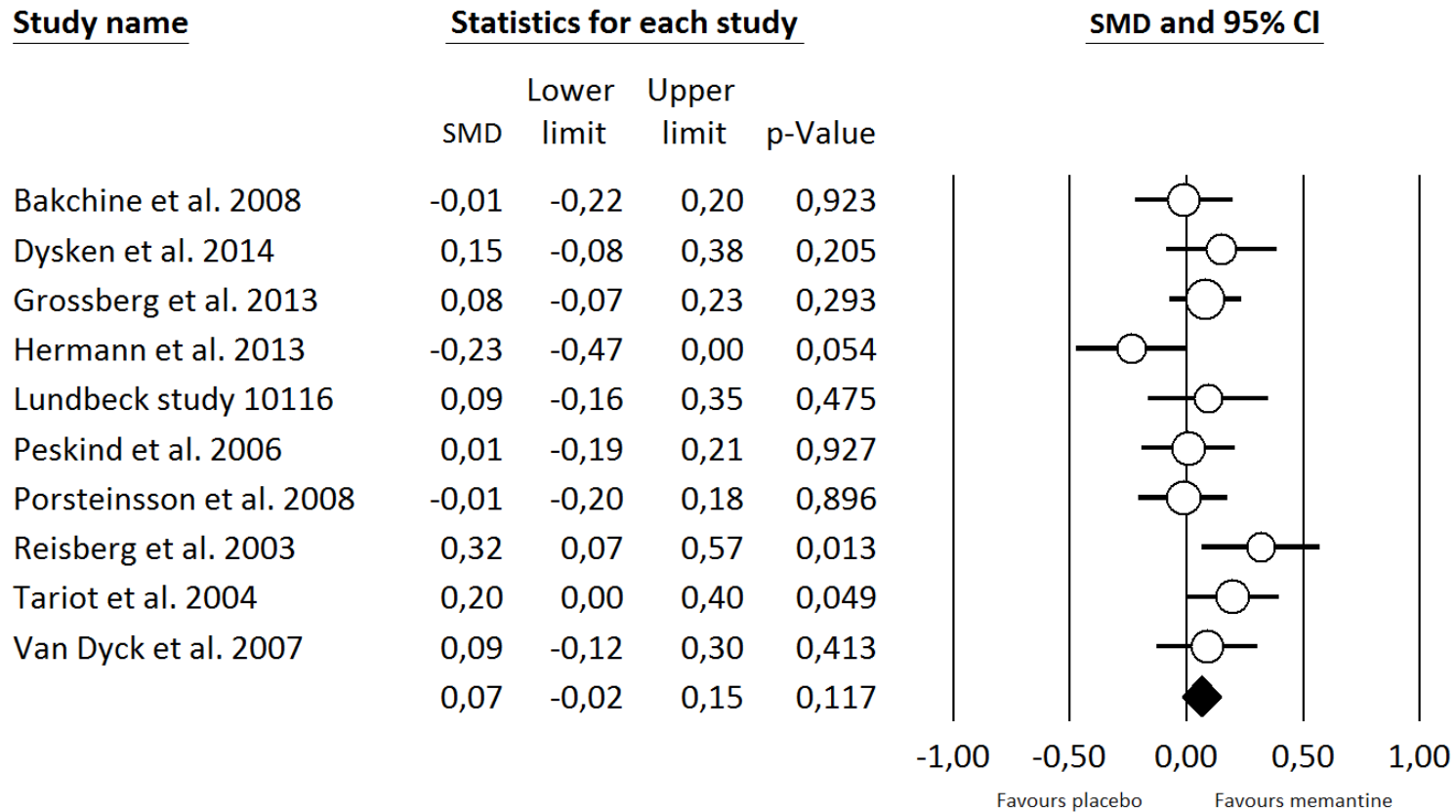


Figure S6 Forest plot of the effect of memantine on efficacy on functional ability.

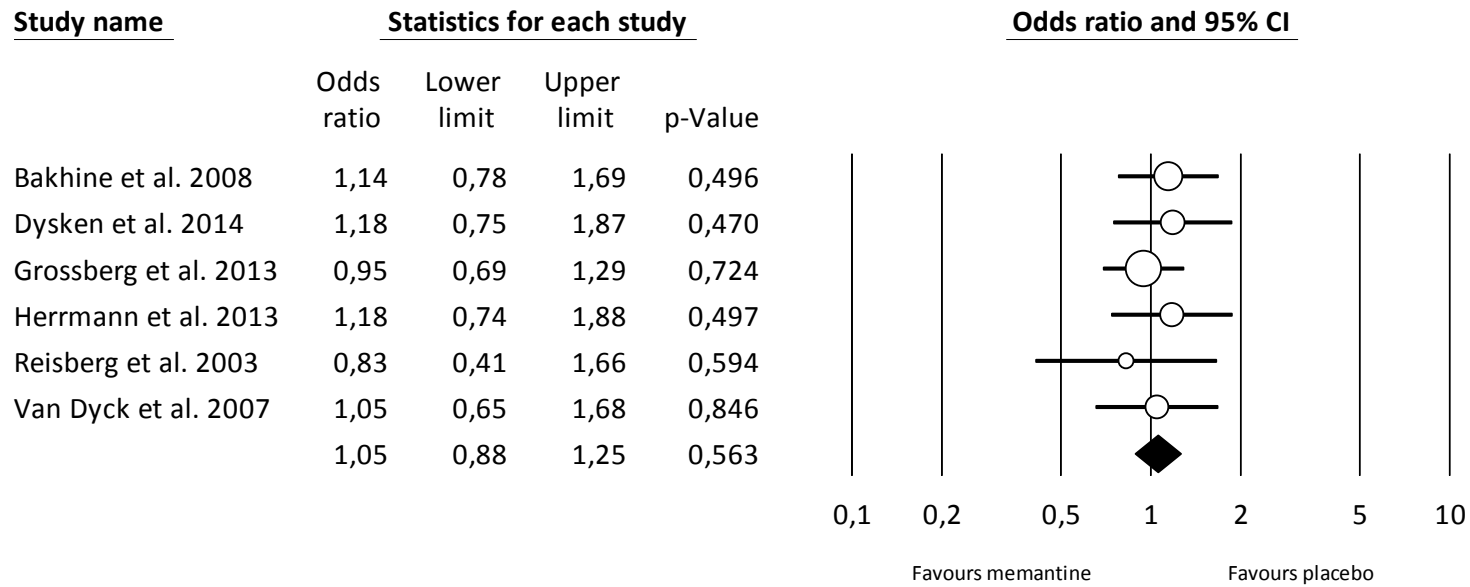


Figure S7 Forest plot of the effect of memantine on proportion patients with AE.

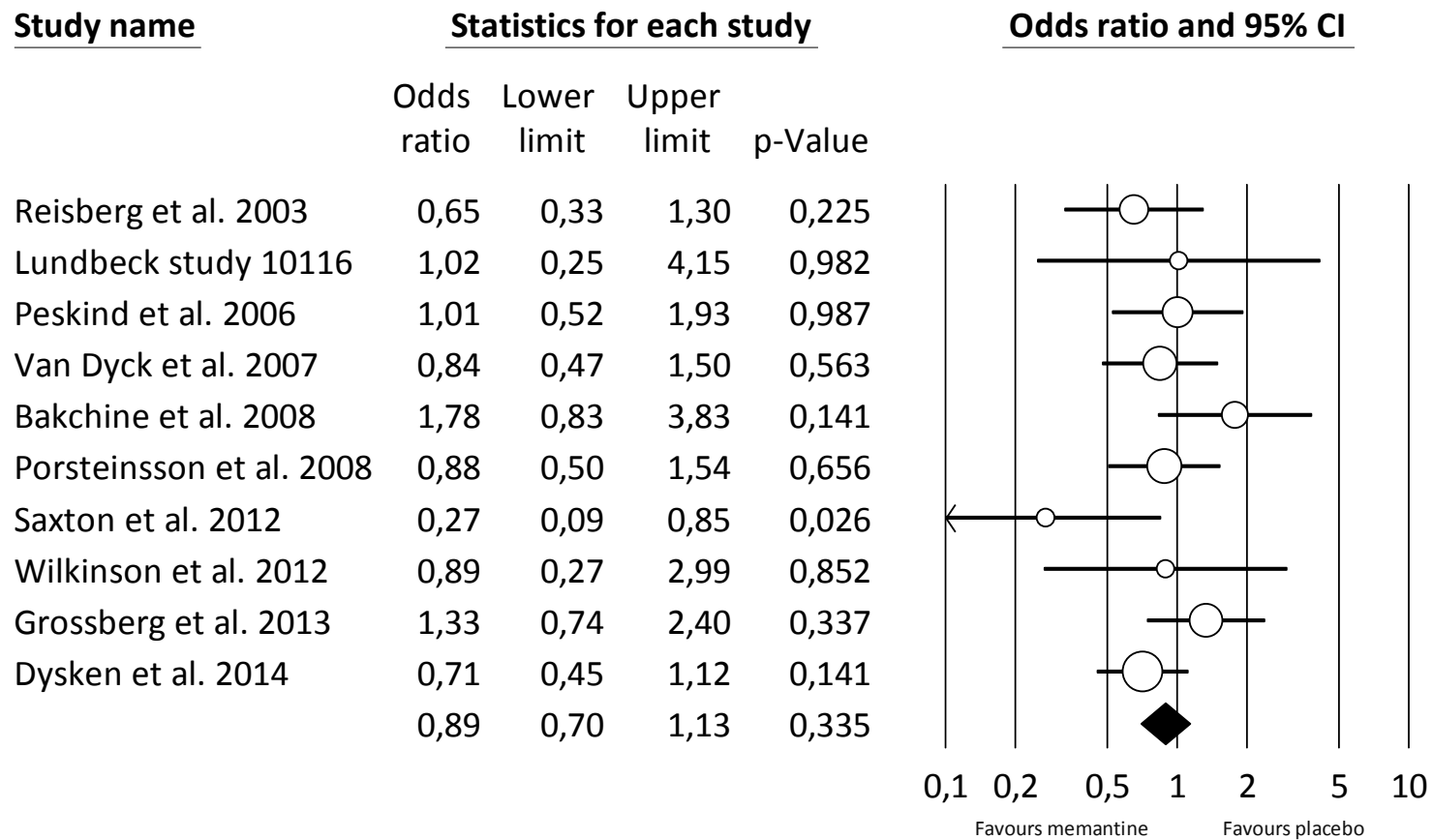


Figure S8 Forest plot of the effect of memantine on proportion patients with SAE.

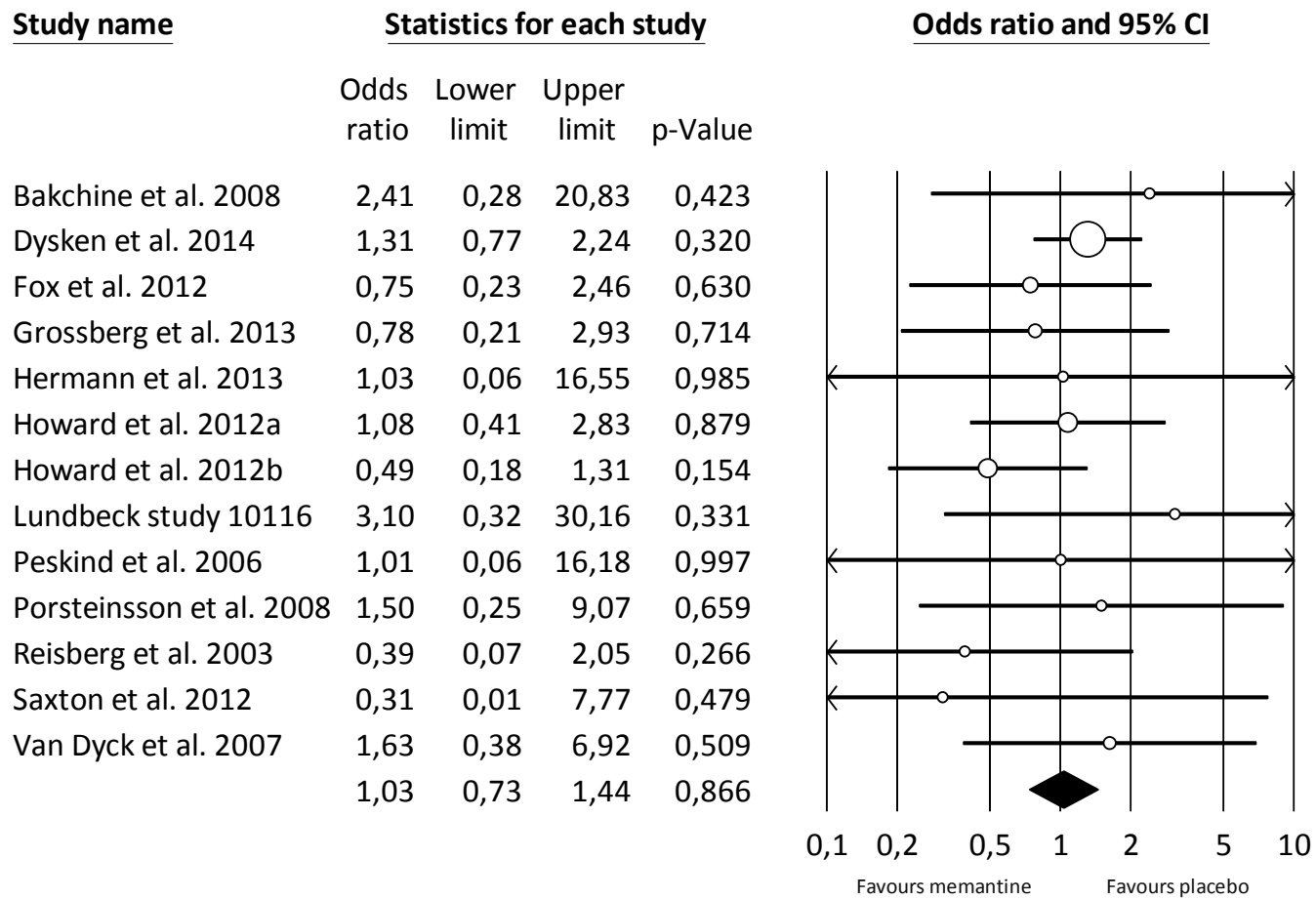


Figure S9 Forest plot of the effect of memantine on mortality.

Table S18 Meta-regression analysis of study outcomes

	Discontinuation due to LoE			Proportion patients AE			Mortality		
	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²
Study site									
Single site (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Multi-site	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lead-in period									
No (ref.)	7	-0.404 (-1.774, 0.962)	0	6	0.114 (-0.122, 0.349)	0	13	0.021 (-0.352, 0.394)	0
Yes		-0.762 (-2.424, 0.901)			-0.139 (-0.490, 0.213)			0.046 (-0.832, 0.923)	
Placebo lead-in period									
No (ref.)	7	-0.404 (-1.774, 0.962)	0	6	0.114 (-0.122, 0.349)	0	13	0.021 (-0.352, 0.394)	0
Yes		-0.762 (-2.424, 0.901)			-0.139 (-0.490, 0.213)			0.046 (-0.832, 0.923)	
Statistical analysis									
ITT (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Non-ITT	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Intervention									
Monotherapy (ref.)	7	-0.921 (-2.240, 0.398)	0	6	0.055 (-0.221, 0.330)	0	13	0.055 (-0.508, 0.618)	0
Combination ChEI		0.003 (-1.630, 1.637)			-0.005 (-0.361, 0.352)			-0.040 (-0.744, 0.663)	
Dose									
20 mg/day (ref.)	7	-0.868 (-1.826, 0.089)	0	6	0.101 (-0.110, 0.311)	0	13	0.048 (-0.301, 0.397)	0
28 mg/day		-0.149 (-1.792, 1.495)			-0.157 (-0.534, 0.220)			-0.295 (-1.664, 1.073)	
Dosage									
Fixed (ref.)	7	-0.868 (-1.826, 0.089)	0	6	0.101 (-0.110, 0.311)	0	13	0.048 (-0.301, 0.397)	0
Flexible		-0.149 (-1.792, 1.495)			-0.157 (-0.534, 0.220)			-0.295 (-1.664, 1.073)	
Regimen									
QD (ref.)	7	-0.874 (-1.938, 0.191)	0	6	0.011 (-0.249, 0.271)	0	13	-0.215 (-0.781, 0.351)	0
BID		-0.097 (-1.657, 1.463)			0.074 (-0.278, 0.425)			0.379 (-0.326, 1.084)	
Length (weeks)									
Intercept	7	-0.785 (-3.268, 1.699)	0	6	0.014 (-0.208, 0.237)	0	13	-0.185 (-0.709, 0.340)	0
		-0.005 (-0.091, 0.082)			0.001 (-0.002, 0.003)			0.002 (-0.002, 0.006)	
Age (years)									
Intercept	7	27.546 (-14.359, 69.451)	0	6	0.592 (-6.878, 8.063)	0	13	1.751 (-8.999, 12.500)	0
		-0.376 (-0.930, 0.178)			-0.007 (-0.105, 0.091)			-0.022 (-0.159, 0.115)	
Women (%)									
Intercept	7	0.847 (-6.881, 8.575)	0	6	0.210 (-0.260, 0.680)	0	13	0.315 (-0.243, 0.872)	0
		-0.027 (-0.145, 0.091)			-0.003 (-0.010, 0.005)			-0.007 (-0.018, 0.004)	
AD baseline severity									
Mild-moderate (ref.)	7	-0.513 (-1.814, 0.787)	0	6	0.097 (-0.175, 0.370)	0	13	0.305 (-0.187, 0.797)	0
Moderate-severe		-0.631 (-2.254, 0.992)			-0.078 (-0.433, 0.277)			-0.522 (-1.198, 0.155)	
Baseline cognitive function (mean)									
Intercept	7	-2.022 (-4.940, 0.897)	0	6	-0.257 (-0.821, 0.307)	0	13	-0.630 (-1.532, 0.272)	0
		0.023 (-0.036, 0.083)			0.006 (-0.005, 0.017)			0.013 (-0.004, 0.030)	
Baseline neuropsychiatric symptoms severity (mean)									
Intercept	7	0.724 (-4.136, 5.558)	0	6	0.084 (-0.412, 0.580)	0	12	0.486 (-0.236, 1.209)	0
		-0.163 (-0.641, 0.314)			-0.003 (-0.042, 0.037)			-0.039 (-0.096, 0.017)	
Baseline functional ability (mean)									
Intercept	7	-7.632 (-23.425, 8.161)	0	6	-0.885 (-2.887, 1.117)	0	9	-1.653 (-6.000, 2.694)	0

	Discontinuation due to LoE			Proportion patients AE			Mortality		
	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²	N	Constant (95%CI) Log OR (95%CI)	R ²
		0.099 (-0.133, 0.330)			0.014 (-0.016, 0.044)			0.027 (-0.036, 0.089)	
Type of scale									
Intercept (ref.)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sponsor									
Independent (ref.)	-	-	-	6	0.169 (-0.290, 0.627)	0	13	0.051 (-0.372, 0.474)	0
Industry		-			-0.137 (-0.633, 0.359)			-0.061 (-0.763, 0.641)	

^aType of scale used to evaluate the efficacy. Cognitive function ADAS-Cog, MMSE or SIB, global change CIBIC-Plus or CGI, neuropsychiatric symptoms NPI, functional capacity ADCS-ADL

*Statistically significant effect (p-value ≤0.05) ** statistically significant effect (p-value ≤0.01)

AD, Alzheimer's disease; AE, adverse events; CI, confidence interval; Diff SMD, difference of standardized mean difference; ITT, intention to treat analysis; LoE, lack of efficacy; Log OR, Log odd ratio; N, number of memantine-placebo comparisons; NA, not applicable; PP, per-protocol analysis; R², proportion of variance explained by the covariate; SAE, serious adverse events.

Table S19 Effect of memantine on discontinuation, efficacy and safety outcomes in patients with Alzheimer’s disease

	Monotherapy				Combination ChEI				Test subgroups differences (p-value)
	N*	OR	(95%CI)	I ² (%)	N*	OR	(95%CI)	I ² (%)	
All-cause discontinuation	10	1.06	(0.82, 1.35)	16.7	8	0.90	(0.72, 1.13)	16.7	0.358
Discontinuation due to AE	7	1.28	(0.85, 1.92)	45.2	7	1.11	(0.77, 1.61)	31.7	0.623
Discontinuation due to LoE	3	0.40	(0.11, 1.49)	21.1	4	0.40	(0.15, 1.05)	0	0.997
	N	SMD	(95%CI)	I ² (%)	N	SMD	(95%CI)	I ² (%)	Test subgroups differences (p-value)
Cognitive function	10	0.18	(0.07, 0.29)	0	7	0.13	(0.02, 0.23)	52.5	0.491
Global change	5	0.17	(0.04, 0.30)	30.3	5	0.16	(0.04, 0.28)	42.8	0.923
Neuropsychiatric symptoms	8	0.21	(0.10, 0.32)	31.5	7	0.12	(0.02, 0.22)	19.3	0.231
Functional capacity	5	0.09	(-0.04, 0.22)	0	5	0.05	(-0.07, 0.17)	55.4	0.626
	N	OR	(95%CI)	I ² (%)	N	OR	(95%CI)	I ² (%)	Test subgroups differences (p-value)
Proportion patients AE	3	1.06	(0.80, 1.39)	0	3	1.05	(0.84, 1.32)	0	0.978
Proportion patients SAE	5	0.97	(0.67, 1.41)	0	5	0.82	(0.58, 1.17)	40.1	0.534
Mortality	7	1.06	(0.60, 1.86)	0	6	1.02	(0.67, 1.55)	0	0.911

AE, adverse events; ChEI, cholinesterase inhibitor; CI, confidence interval; I², heterogeneity; LoE, lack of efficacy; N, number of memantine-placebo comparisons; OR, odds ratio; SAE, severe adverse events.

* One study included had a factorial design

Table S20 Sensitivity analysis by excluding studies with high risk of bias

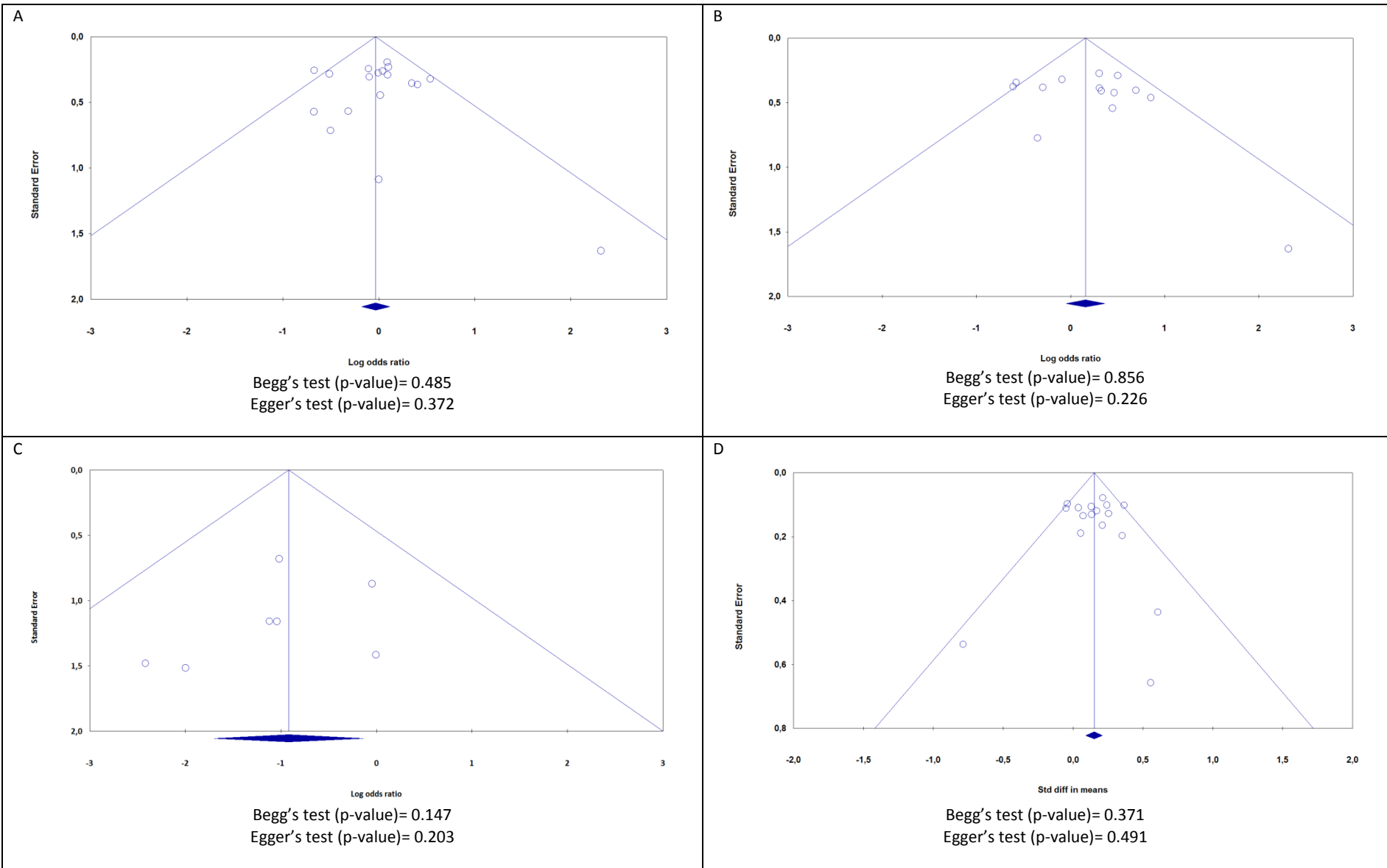
	OR	(95%CI)	I^2 (%)	Test subgroups differences (p-value)
All-cause discontinuation	0.97	(0.82, 1.14)	14.9	0.358
Discontinuation due to AE	1.18	(0.89, 1.56)	34.4	0.623
Discontinuation due to LoE	0.40	(0.18, 0.87)	0	0.997
	SMD	(95%CI)	I^2 (%)	Test subgroups differences (p-value)
Cognitive function	0.12	(0.05, 0.20)	11.8	0.272
Global change	0.15	(0.06, 0.25)	34.1	0.755
Neuropsychiatric symptoms	0.14	(0.02, 0.26)	30.0	0.119
Functional capacity	0.05	(-0.04, 0.14)	32.8	0.375
	OR	(95%CI)	I^2 (%)	Test subgroups differences (p-value)
Proportion patients AE	1.05	(0.88, 1.25)	0	0.978
Proportion patients SAE	0.89	(0.69, 1.15)	18.3	0.534
Mortality	1.03	(0.74, 1.44)	0	0.911

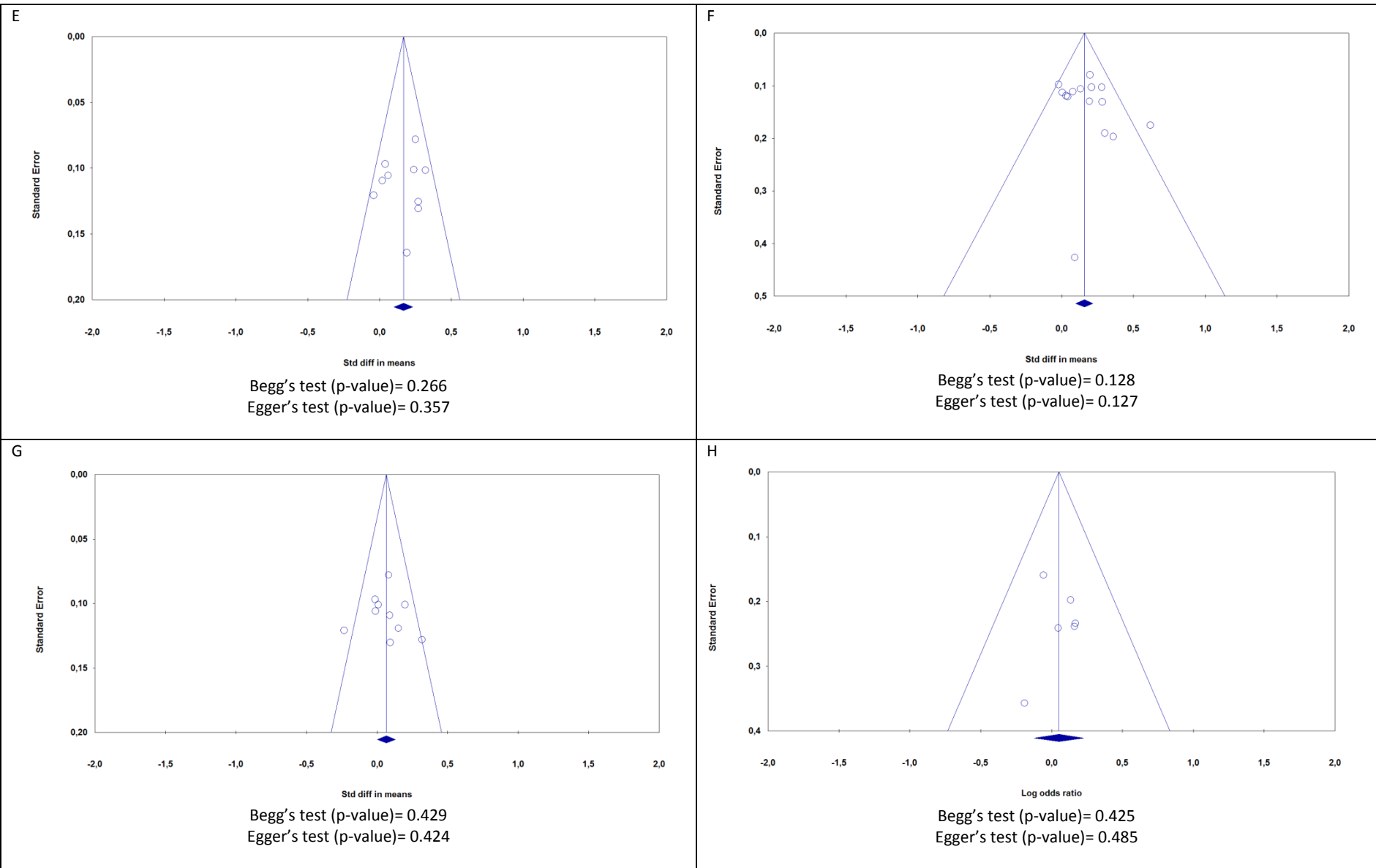
AE, adverse events; LoE, Lack of efficacy; CI, confidence interval; I^2 , heterogeneity; OR, Odds ratio; SAE, severe adverse events; SMD, standardized mean difference.

Table S21 Sensitivity analysis by including Nakamura et al. 2014 pooled analysis

	OR	(95%CI)	I^2 (%)	Test subgroups differences (p-value)
All-cause discontinuation	0.94	(0.81, 1.10)	10.7	0.614
Discontinuation due to AE	1.17	(0.91, 1.51)	29.7	0.702
Discontinuation due to LoE	0.40	(0.18, 0.87)	0	0.997
	SMD	(95%CI)	I^2 (%)	Test subgroups differences (p-value)
Cognitive function	0.15	(0.08, 0.22)	24.3	0.491
Global change	0.16	(0.09, 0.22)	11.6	0.907
Neuropsychiatric symptoms	0.16	(0.09, 0.23)	19.8	0.254
Functional capacity	0.06	(-0.02, 0.14)	22.4	0.758
	OR	(95%CI)	I^2 (%)	Test subgroups differences (p-value)
Proportion patients AE	1.05	(0.88, 1.25)	0	0.978
Proportion patients SAE	0.89	(0.69, 1.15)	18.3	0.534
Mortality	1.03	(0.74, 1.44)	0	0.911

AE, adverse events; LoE, Lack of efficacy; CI, confidence interval; I^2 , heterogeneity; OR, Odds ratio; SAE, severe adverse events; SMD, standardized mean difference.





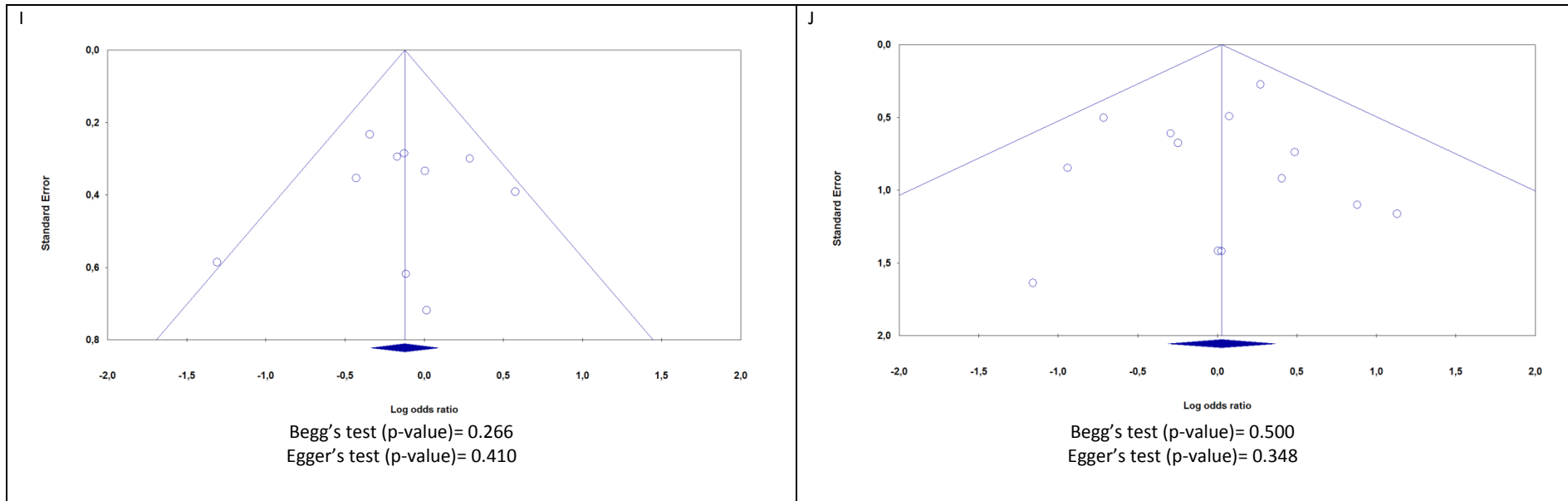


Figure S10 Funnel plots, Egger's test and Begg and of study outcomes A. All-cause discontinuation outcome; B. Discontinuation due to adverse events; C. Discontinuation due to lack of efficacy; D. Efficacy on cognitive function; E. Efficacy on global change; F. Efficacy on neuropsychiatric symptoms; G. Efficacy on functional ability; H. Proportion patients with any adverse event; I. Proportion patients with severe adverse events; J. Mortality.

Estudio 3

Artículo 3: Blanco-Silvente L, Castells X, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Saez M, Barceló MA, Capellà D. Study of the strength of the evidence and the redundancy of the research on pharmacological treatment for Alzheimer's disease: a cumulative meta-analysis and Trial Sequential Analysis. Enviado a: J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Title: Study of the Strength of the Evidence and the Redundancy of the Research on Pharmacological Treatment for Alzheimer's Disease: A Cumulative Meta-analysis and Trial Sequential Analysis.

Corresponding author: Xavier Castells

Postal address: Emili Grahit, 77, 17003, Girona, Spain

Email: xavier.castells@udg.edu

Telephone number: +34972419629

Authors: Lúdia Blanco-Silvente^{1,2*}, Xavier Castells^{1,2*}, Josep Garre-Olmo^{2,3}, Joan Vilalta-Franch^{2,3}, Marc Saez^{4,5}, Maria Antònia Barceló^{4,5}, Dolors Capellà^{1,2}

¹TransLab Research Group, University of Girona, Spain

²Department of Medical Sciences, University of Girona, Spain

³Girona Biomedical Research Institute, Salt, Spain

⁴Research Group on Statistics, Econometrics and Health, University of Girona, Spain

⁵CIBER of Epidemiology and Public Health, Spain

* Equally contributed

Word count: 3,103 words

Keywords: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, memantine, cumulative meta-analysis, trial sequential analysis, strength of evidence, redundant research

Abstract

Objectives: To study the strength of the evidence on efficacy, safety and acceptability of cholinesterase inhibitors (ChEI) and memantine for Alzheimer's disease (AD); and to determine the number of redundant post-authorisation trials.

Methods: A cumulative meta-analysis with a trial sequential analysis (TSA) was performed. Primary outcomes were cognitive function assessed with ADAS-cog or SIB scales, discontinuation due to adverse events (AE) and discontinuation for any reason. The redundancy of post-authorisation clinical trials was studied by determining the novel aspects of each study on patient, intervention, comparator, and trial outcome characteristics. Two criteria of futile trial (lenient and strict) were used.

Results: It was conclusive that neither ChEI nor memantine achieved clinically significant improvement in cognitive function. In relation to safety, there was sufficient evidence to conclude that donepezil caused a clinically relevant increase on dropouts due to AE whereas the evidence was inconclusive for the remaining interventions. Regarding acceptability, it was conclusive that no ChEI improved treatment discontinuation while it was uncertain for memantine. The proportion of redundant trials was 5.6% with the lenient criteria and 42.6% with the strict one.

Conclusions: The evidence is conclusive that ChEI and memantine do not achieve clinically significant symptomatic improvement in AD while the acceptability of ChEI is unsatisfactory. Although evidence on safety of pharmacological interventions for AD and acceptability of memantine is inconclusive, no further RCT are needed as their efficacy is not clinically relevant. Redundant trials were identified but their number depends on the criteria of futility used.

Estudio 4

La representatividad de los pacientes de la práctica clínica en los ensayos clínicos que han investigado la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo y comparativo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos para la EA (donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina en monoterapia y en combinación con ICE) y de los pacientes con EA de la Región Sanitaria de Girona.

Fuente de datos

Los datos de los pacientes de la práctica clínica se extrajeron a partir del ReDeGi (231), un dispositivo de vigilancia epidemiológica que inició la recogida de datos en 2007 y en el cual se registran los casos de demencia incidentes en la atención especializada de siete hospitales de la Región Sanitaria de Girona. La definición de los casos que se incluyen en el registro se realiza siguiendo un criterio estandarizado y las guías propuestas por el *Center for Disease Control and Prevention for a surveillance system* (232). El ReDeGi contiene información clínica y social relativa a la fecha del diagnóstico, el cual se realiza siguiendo los criterios de la cuarta edición del DSM. En cuanto a la información sobre los tratamientos farmacológicos, ésta se obtiene a partir de la Unidad de Farmacia de la Región Sanitaria de Girona. La metodología y la estructura han sido previamente descritas (233). En relación con la fuente de datos de los ensayos clínicos, se diseñaron unas estrategias de búsqueda para identificar estudios que hubieran investigado la eficacia y la seguridad de los ICE y de la memantina en pacientes con EA. Estas búsquedas, así como su correspondiente actualización, fueron las mismas que las empleadas en el Estudio 3.

Criterios de inclusión y exclusión

Se consideraron los pacientes con diagnóstico de EA del ReDeGi registrados durante el período 2007-2013, excluyéndose los pacientes diagnosticados con otros subtipos de demencia. Los criterios de inclusión y exclusión de los ECA que han investigado la eficacia y la seguridad de los ICE y de la memantina en pacientes con EA se encuentran detallados en las RSMA previas, correspondientes al Estudio 1 y al Estudio 2 de esta tesis (234,235).

VARIABLES DE ESTUDIO

Del ReDeGi se recogieron datos de las siguientes variables: el sexo (% de mujeres), la edad como media y distribución según estratos (≤ 65 años, <65 a 70 años, > 70 a 75 años, > 80 a 85 años, > 85 a 90 años y > 90 años), la función cognitiva como puntuación en MMSE, las comorbilidades como la hipertensión, la diabetes mellitus y la dislipemia, las prescripciones de tratamiento

farmacológico para la EA (incluyendo el donepezilo, la galantamina, la rivastigmina, la memantina en monoterapia y en combinación con ICE) y las prescripciones de psicofármacos (incluyendo antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos e hipnóticos).

De los ECA, se consideraron las siguientes variables: el sexo (% de mujeres), la edad como media y distribución según estratos (≤ 65 años, <65 a 70 años, > 70 a 75 años, > 80 a 85 años, > 85 a 90 años y > 90 años), la función cognitiva como puntuación en MMSE, el número de pacientes con comorbilidades y número de pacientes con tratamientos concomitantes durante el periodo de estudio.

Análisis estadístico

En cuanto al análisis estadístico, se realizó uno descriptivo utilizando las medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas mientras que para las variables dicotómicas se utilizaron números absolutos y porcentajes. Para las respectivas comparaciones, se utilizó el test-t o el test chi-cuadrado (236) en función del tipo de variable. Se calculó también una distribución de la edad por estratos de los pacientes de los ECA (237) para poder ser comparada con la distribución de edad de los pacientes con EA del ReDeGi.

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del ReDeGi

La Tabla 2 muestra las características de los pacientes con EA de la Región Sanitaria de Girona registrados durante el periodo 2007-2013, así como el uso tanto de los tratamientos farmacológicos para la EA como de los psicofármacos. Se identificaron un total de 2.600 pacientes con EA, con una edad media de 80,4 años y siendo más de la mitad mujeres (67,5%). En cuanto a función cognitiva, la puntuación media en el MMSE fue de 17,8, correspondiéndose con una EA leve a moderada. La gran mayoría de los pacientes (77,4%) tenía prescrito un tratamiento farmacológico para la EA, siendo los más frecuentes el donepezilo (32,9%) y la rivastigmina (32,3%), seguidos de la combinación de memantina y un ICE (19,4%), la memantina en monoterapia (10,3%) y la galantamina (5,1%). En cuanto al tratamiento concomitante con psicofármacos, los más prescritos fueron los antidepresivos (52,6%), seguidos de los ansiolíticos (39,0%), los antipsicóticos (24,1%) y los hipnóticos (17,1%).

Comparación de los pacientes del ReDeGi y de los ensayos clínicos

Un total de 63 ECA se identificaron mediante la actualización de la búsqueda de las dos RSMA previas citadas, incluyendo 21.580 pacientes con EA. Debido a que los ECA no solían presentar datos de enfermedades concomitantes ni tampoco de tratamientos concomitantes, únicamente se pudo realizar la comparación del género, de la edad y de la función cognitiva con MMSE entre los pacientes del ReDeGi y los pacientes incluidos en los ECA. La Tabla 3 muestra su comparación. En cuanto al género, se observó que la proporción de mujeres fue mayor en el ReDeGi (67,5%) respecto a los ECA (53,8%), la cual fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Respecto a la media de edad, la diferencia observada entre los pacientes incluidos en el ReDeGi y en los ECA resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), siendo inferior en éstos últimos. Respecto a los ensayos clínicos, la curva de la distribución de la edad de los pacientes del ReDeGi se encontró desplazada a la derecha, de tal manera que el pico de edad de los pacientes de los ECA estuvo entre los rangos de 70 a 75 años y de 75 a 80 años, mientras que el de los pacientes del ReDeGi se centró en el rango de 80 a 85 años (Figura 1). En cuanto a la gravedad representada con las puntuaciones medias del MMSE, los pacientes incluidos en los ECA presentaban una puntuación más baja respecto a los pacientes del ReDeGi. La diferencia absoluta entre las medias fue de 1,7 puntos, que fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabla 2 Características de los pacientes con enfermedad de Alzheimer del Registro de Demencias de Girona y uso de inhibidores de la colinesterasa, memantina y psicofármacos durante el periodo 2007-2013.

Número de pacientes con EA	2.600
Sexo (% mujeres)	67,5
Edad (media, DE)	80,4 (6,5)
MMSE (media, DE)	17,8 (5,3)
Tratamiento para la EA (%)	2.013 (77,4%)
Donepezilo	663 (32,9%)
Galantamina	102 (5,1%)
Rivastigmina	650 (32,3%)
Memantina monoterapia	207 (10,3%)
Combinación memantina y ICE	391 (19,4%)
Sin tratamiento para la EA (%)	587 (22,6%)
Psicofármacos (%)	
Antidepresivos	1.368 (52,6%)
Ansiolíticos	1.013 (39,0%)
Antipsicóticos	627 (24,1%)
Hipnóticos	445 (17,1%)
Comorbilidades (%)	
Hipertensión	1.426 (55,1%)
Diabetes mellitus	459 (17,7%)
Dislipemia	837 (32,2%)

EA, Enfermedad de Alzheimer; DE, Desviación Estándar; ICE, Inhibidor de la colinesterasa.

Tabla 3 Comparación del género, de la edad y de la función cognitiva de los pacientes con enfermedad de Alzheimer del Registro de demencias de Girona y de los ensayos clínicos.

	ReDeGi		ECA		valor p
	N	N	N	N	
Número de mujeres (%)	1.754 (67,5)	2.600	10.973 (53,8)	20.411	< 0,0001
Edad (media, DE)	80,4 (6,5)	2.600	75,0 (8,7)	18.111	< 0,0001
Función cognitiva (media MMSE, DE)	17,8 (5,3)	2.600	16,1 (5,7)	18.195	< 0,0001

DE, Desviación Estándar; ECA, Ensayo Clínico Aleatorizado; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; N, número de pacientes incluidos en el análisis.; ReDeGi, Registro de Demencias de Girona.

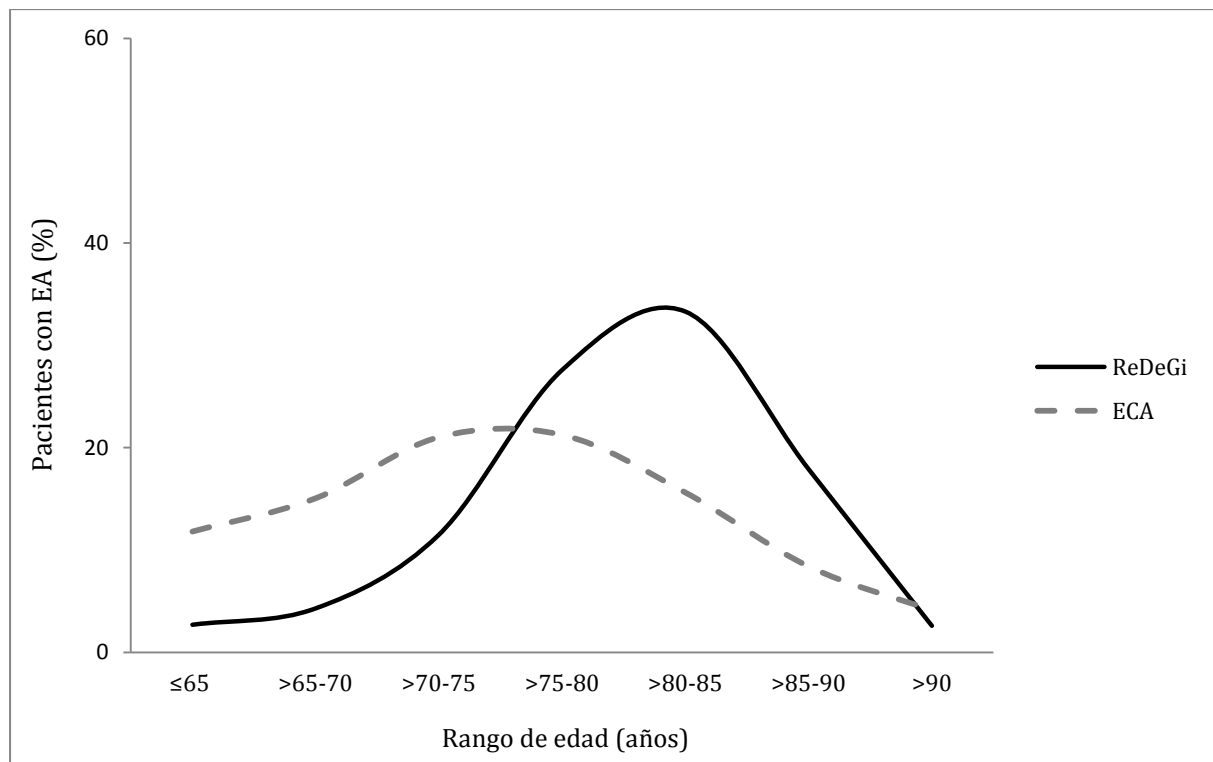


Figura 1 Comparación de las distribuciones de edad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer del Registro de Demencias de Girona y de los ensayos clínicos. La línea continua representa la distribución de edad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) del Registro de Demencias de Girona (ReDeGi) y la línea discontinua la distribución de edad de los participantes con EA de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que han investigado la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina para la EA.

DISCUSIÓN

Eficacia, seguridad y abandono del tratamiento farmacológico con inhibidores de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer

En su conjunto, los ICE presentan una eficacia modesta sobre la función cognitiva, la capacidad funcional y el cambio global en pacientes con EA. Sin embargo, estos fármacos no mejoran los síntomas neuropsiquiátricos. Cabe destacar que la mejora medida con escalas de evaluación de los síntomas es una variable subjetiva que se afecta por el sesgo de desgaste a causa de los abandonos en los ECA que son, globalmente, de alrededor del 30%. Además, las posibles diferencias en la tasa de abandonos entre los grupos fármaco y placebo pueden afectar la estimación del efecto de la intervención. Los resultados de eficacia también se afectan por los sesgos de realización y de detección dado que los efectos indeseados de los ICE pueden romper el ciego de la intervención. Estos dos sesgos dan lugar a diferencias sistemáticas entre los grupos de estudio puesto que el desenmascaramiento de la intervención puede favorecer la administración de tratamientos concomitantes durante el periodo de estudio, así como originar diferencias en la evaluación de la mejora de los síntomas si el clínico es conocedor de la intervención asignada. Por otra parte, la función cognitiva, que es una de las variables principales en los ECA, ha sido considerada una variable subrogada de la eficacia (238). Por lo tanto, es una tarea difícil traducir la mejora de los síntomas cognitivos en un beneficio terapéutico. A esto debe sumarse la existencia de heterogeneidad estadística moderada en la mejora de la función cognitiva que pone en duda la consistencia de los resultados. Por todos estos motivos, la evidencia de los resultados de eficacia de los ICE es de muy baja calidad.

El análisis realizado para identificar las posibles fuentes de la heterogeneidad en los resultados de eficacia indica que ninguno de los factores analizados explica la variabilidad observada en la mejora función cognitiva. Pese a no encontrarse heterogeneidad estadística significativa para el resto de variables de eficacia, la mejora de la sintomatología global se asocia con el tipo de ICE, de tal manera que el donepezilo presenta una eficacia moderadamente superior que la galantamina y la rivastigmina. La mejora de los síntomas neuropsiquiátricos también se relaciona con el tipo de ICE, siendo la galantamina y la rivastigmina ligeramente superiores al donepezilo. No obstante, la relevancia clínica de este hallazgo es dudosa puesto que el efecto estadístico de la galantamina y de la rivastigmina sobre los síntomas neuropsiquiátricos es muy pequeño. En relación también con la variabilidad, se ha analizado si los resultados de eficacia de

los ICE están afectados por un sesgo del sponsor (239–241). Previamente, un estudio sugirió que la mejora de los síntomas con donepezilo en pacientes con EA era mayor en aquellos ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica en comparación con los independientes, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas probablemente por el bajo número de ensayos independientes (242). En nuestro estudio ocurre algo similar pero no es posible elaborar una conclusión firme acerca de este resultado ya que el número de ECA independientes también es muy bajo (Anexo 1).

En este punto es importante matizar la diferencia entre significación estadística y significación clínica. La significación estadística que proporciona el meta-análisis indica que las diferencias observadas entre el fármaco y el placebo en las variables de eficacia probablemente no se deben al azar. No obstante, a medida que se acumulan más datos, la probabilidad de obtener un resultado positivo es mayor (203–205). Para determinar si la evidencia es concluyente, no basta con el valor *p* y los IC que definen la significación estadística sino que es necesario considerar también el tamaño del efecto junto con el volumen de los datos. Para ello, el TSA es una herramienta útil puesto que tiene en cuenta tanto el número de pacientes que se incluye en el análisis como el efecto mínimo esperado de la intervención considerado relevante desde un punto de vista clínico, proporcionando así una mayor fiabilidad respecto a los resultados del meta-análisis convencional. En relación con la eficacia de los ICE, pese a que la mejora de los síntomas es estadísticamente significativa para algunos de los dominios sintomatológicos analizados, el TSA muestra que ni el donepezilo, ni la galantamina ni la rivastigmina logran una mejora clínicamente relevante de los síntomas de la EA. Es decir, la evidencia disponible es concluyente de que ninguno de los ICE como único abordaje terapéutico alcanza la eficacia mínima clínicamente relevante respecto al placebo en las escalas más utilizadas para la evaluación de los síntomas de la EA (243). Concretamente, los ICE no logran una diferencia de 4 puntos en ADAS-cog, ni de 1 punto en CIBIC-plus, ni de 4 puntos en NPI ni de 3,5 puntos en ADCS-ADL. Aunque la calidad de la evidencia de la eficacia fuera superior, posiblemente no se obtendrían unos resultados del TSA diferentes. Es más, si la evidencia fuera de alta calidad por una mejora del enmascaramiento o una disminución de las pérdidas de pacientes durante el estudio, se reducirían los correspondientes sesgos de detección, de realización, y de desgaste. Dado que estos sesgos tienden a sobreestimar la eficacia, probablemente se observarían unos peores resultados del fármaco respecto al placebo. Teniendo en cuenta que los ICE no logran una mejora relevante de los síntomas de la EA, los resultados del análisis de los factores modificadores únicamente serían aplicables para la eficacia estadística mientras que éstos serían intrascendentes en referirse a la eficacia clínicamente relevante.

En relación con la seguridad, los ICE presentan una tasa de abandono por AA superior a la del placebo, encontrándose asimismo una mayor proporción de pacientes con AA entre los que reciben el fármaco. Pese a no observarse diferencias respecto al placebo en los AA graves, este resultado debe interpretarse con precaución puesto que estos acontecimientos podrían estar subestimados por el bajo número de pacientes que se incluye en los ECA así como por su corta duración. En cuanto a la mortalidad, cabe destacar que ésta se ha considerado una variable de seguridad pero también puede interpretarse como una de medida clínicamente relevante del beneficio. Los resultados muestran que la tasa de muertes es inferior entre los pacientes que reciben ICE con respecto a los que reciben placebo. Este hallazgo es inesperado puesto que, hasta el momento, ninguna otra RSMA ha descrito este efecto. Únicamente algunos estudios observacionales han relacionado el uso de los ICE con una reducción de la mortalidad (244–246). Por otro lado, con los presentes resultados no posible determinar cuáles son las causas de muerte, de manera que no puede explicarse el mecanismo por el cual los ICE reducirían la mortalidad. Aun así, algunos estudios han sugerido que el uso de los ICE disminuiría las muertes asociadas a enfermedades cardiovasculares (247,248). En este contexto, la relevancia de un posible beneficio por parte de los ICE sobre la mortalidad es dudosa. Con el fin de poder establecer unas conclusiones firmes, los estudios futuros podrían investigar las causas específicas de muerte por EA. En este punto es importante destacar que la calidad de la evidencia de los resultados de seguridad de los ICE es baja por diferentes razones. Por un lado, existe un sesgo de desgaste por los abandonos en los ECA, dando lugar a una posible subestimación tanto de los AA como de la mortalidad. Por otro lado, los estrictos criterios de exclusión en los ECA descartan la inclusión de pacientes con comorbilidades y tratamientos concomitantes (167), de modo que se compromete la validez externa de los resultados de seguridad.

Pese a no observarse heterogeneidad estadística en las variables de seguridad, los resultados del análisis de los factores modificadores sugieren que, a diferencia de lo esperado, la edad de los pacientes puede asociarse a los AA graves producidos por los ICE, de manera que los pacientes de mayor edad manifiestan con menor frecuencia estos acontecimientos. Una posible explicación sería que la prevalencia de enfermedades concomitantes, así como su gravedad, incrementan con la edad del paciente. De la misma manera, esto ocurriría en la incidencia de AA graves entre los pacientes del grupo control, ocultándose así una diferencia estadísticamente significativa entre los ICE y el placebo.

A diferencia de la eficacia, la evidencia disponible sobre la seguridad de los ICE en pacientes con EA no es tan clara. Por un lado, el TSA indica que es concluyente que el donepezilo aumenta de

forma clínicamente relevante el riesgo de abandonar el tratamiento por un AA mientras que los resultados son inconcluyentes para el resto de ICE. Por otro lado, es concluyente que el donepezilo y la galantamina no aumentan de forma clínicamente relevante la proporción de pacientes con AA mientras que la rivastigmina sí que la incrementa. En el caso del donepezilo, aunque es concluyente que no aumenta la proporción de pacientes con AA, hay que tener en cuenta que la curva Z se encuentra en el límite entre un aumento clínicamente relevante y la no diferencia respecto al placebo. En relación con los AA graves, únicamente el efecto de la galantamina es concluyente, de manera que este ICE no aumenta de forma clínicamente relevante la proporción de pacientes con AA graves respecto al placebo. La evidencia acerca del efecto de los ICE sobre la mortalidad es insuficiente, refirmando el hecho de ser cautos a la hora de interpretar estos resultados. A pesar de que la evidencia de la seguridad es de baja calidad, es poco probable que estos resultados fueran diferentes si ésta hubiera sido de calidad alta.

El abandono del tratamiento por cualquier causa se ha utilizado como una medida de la relación beneficio-riesgo del tratamiento farmacológico para la EA. En el caso de los ICE, los resultados muestran que el abandono del tratamiento es mayor con el fármaco que con el placebo. Este hallazgo indica que la escasa mejora de los síntomas por parte de los ICE no compensaría los efectos indeseados que producen. En base a este resultado, la relación beneficio-riesgo de los ICE en pacientes con EA es desfavorable. Cabe destacar que los resultados sobre el abandono del tratamiento son precisos por el gran número de ensayos clínicos y de pacientes incluidos en el análisis. Además, esta variable es una medida que, por definición, no se afecta por el sesgo de desgaste puesto que no existen datos perdidos. No obstante, ésta sí que puede afectarse por los sesgos de realización y de detección si tiene lugar un desenmascaramiento de la intervención por los efectos indeseados de los ICE. Por otra parte, se ha encontrado una heterogeneidad estadística moderada de manera que la variabilidad en los resultados de los ECA puede no ser una consecuencia del azar. Por estos motivos, aunque el abandono del tratamiento es una variable objetiva y robusta, la evidencia de los resultados obtenidos es de baja calidad.

En relación con la variabilidad observada en los resultados de abandono del tratamiento, se ha encontrado que el factor moderador que explicaría la misma es el tipo de ICE, de manera que el donepezilo presenta unos mejores resultados del abandono del tratamiento respecto la galantamina y la rivastigmina. Este hallazgo va en línea con los resultados del ensayo clínico pragmático de Campbell y colaboradores (249), donde encontraron que el abandono del tratamiento a los 4 meses fue más alto con rivastigmina y con galantamina en comparación con donepezilo.

Mediante el estudio de la fuerza de la evidencia es posible determinar que los resultados sobre la aceptabilidad de los ICE en pacientes con EA son concluyentes. Por un lado, la evidencia es suficiente para concluir que el donepezilo no reduce los abandonos de manera clínicamente significativa. En otros términos, este fármaco no mejora, como mínimo, un 15% el abandono del tratamiento respecto al placebo. Por otro lado, tanto la galantamina como la rivastigmina aumentan un 15% el riesgo de interrumpir el tratamiento respecto al placebo. Aunque la evidencia fuera de alta calidad, es poco probable que los resultados obtenidos con el TSA acerca del abandono del tratamiento hubieran sido diferentes. Igual que ocurre con los resultados de eficacia, los hallazgos del análisis de los factores modificadores del abandono no serían relevantes puesto que ninguno de los ICE mejora de manera clínicamente significativa la aceptabilidad del tratamiento.

Si se siguen estrictamente los resultados de los factores modificadores del efecto de los ICE en pacientes con EA, el donepezilo sería el ICE más aconsejable por presentar una mejor respuesta sobre el cambio global del paciente y un menor abandono del tratamiento. No obstante, desde un punto de vista práctico, su uso sería cuestionable por diferentes razones. En primer lugar, pese a que este fármaco produce una pequeña mejora estadísticamente significativa de algunos dominios sintomatológicos de la EA, el TSA determina que el donepezilo no alcanza una eficacia mínima clínicamente relevante en las variables analizadas en esta tesis. En segundo lugar, si el donepezilo presentara realmente una relación beneficio-riesgo favorable, el abandono del tratamiento sería mayor con placebo que con el fármaco, pero en este caso no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. En tercer lugar, es concluyente que el donepezilo aumenta considerablemente el riesgo de manifestar un AA. Por último, la falta de evidencias sobre los AA graves y la mortalidad con donepezilo ponen en duda su seguridad. Del mismo modo que ocurre con el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina logran una pequeña mejora estadísticamente significativa de los síntomas de la EA que no es clínicamente relevante. Además, su seguridad también es incierta puesto que continúan existiendo vacíos de información. A esto debe sumarse que estos dos ICE aumentan de manera clínicamente relevante los abandonos del tratamiento, por lo que su aceptabilidad es mala. Teniendo en cuenta el conjunto de los resultados de eficacia, seguridad y abandono del tratamiento, la relación beneficio-riesgo tanto del donepezilo como de la galantamina y de la rivastigmina en pacientes con EA no es favorable.

Globalmente, los resultados obtenidos sobre la eficacia y la seguridad de los ICE van en línea con los obtenidos en otras RSMA. Concretamente, los hallazgos de la eficacia sobre la función cognitiva, la capacidad funcional y el cambio global concuerdan con la gran mayoría de las RSMA

publicadas (214,215,217,218,221,224,225,227,250). En el caso particular de la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos, sí que se han encontrado algunas discrepancias (217,219,221,222,224,225,230). Esto podría explicarse por las diferencias en los criterios de inclusión de la RSMA así como la variabilidad en el número de ECA incluidos, siendo éste mayor en esta tesis. De esta manera, el poder estadístico habría aumentado dando lugar a unos resultados más precisos. En relación con los factores explicativos de la variabilidad, la asociación de la mejora de la sintomatología global con el tipo de ICE van en línea con los resultados de Hansen y colaboradores (217). Por otro lado, así como apuntaban estudios precedentes (225,227), ninguna característica del paciente se asocia con la eficacia de los ICE. Cabe destacar también que la eficacia se mantiene independiente de la dosis a diferencia de lo que sugerían algunas RSMA anteriores (214,221), lo cual se explicaría también por un aumento del poder estadístico así como por algunas diferencias en los criterios de inclusión. En cuanto a la seguridad, los resultados son parecidos a los obtenidos en las RSMA previas (214,215,218,221,223,224). Por contra, los hallazgos de esta tesis no respaldarían que los AA son menos frecuentes con donepezilo que con el resto de ICE, a diferencia de cómo se había sugerido anteriormente (217,224). Teniendo en cuenta el año de publicación de estas RSMA, la diferencia se encuentra posiblemente en el poder estadístico por un mayor número de ECA incluidos en el análisis. En relación con la mortalidad, esta es la primera vez que se describe un beneficio de los ICE en pacientes con EA en una RSMA. En cuanto al abandono del tratamiento, los resultados encontrados están acorde con las RSMA precedentes (214,215,218,221) pese a que ninguna de ellas propuso esta variable como una medida de la relación beneficio-riesgo. En este contexto, se puede decir que, globalmente, los resultados obtenidos en esta tesis son parecidos a los encontrados en otras RSMA pese haberse utilizado un abordaje estadístico bayesiano. La meta-regresión ha identificado algunas de las fuentes de la variabilidad estadística en los resultados de los ECA. En cuanto al TSA, este método ha permitido concluir que la eficacia de los ICE no es clínicamente relevante, que algunos aspectos sobre su seguridad son inciertos y que estos fármacos presentan una mala aceptabilidad. Por estos motivos, la interpretación de los resultados difiere considerablemente de las RSMA previas puesto que, a partir de establecer cuál se considera la eficacia clínicamente relevante, se concluye que la relación beneficio-riesgo de los ICE en pacientes con EA no es favorable.

Eficacia, seguridad y abandono del tratamiento farmacológico con memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer

La memantina produce una pequeña mejora estadísticamente significativa de la función cognitiva, del cambio global y de los síntomas neuropsiquiátricos mientras que no es eficaz para mejorar la capacidad funcional de los pacientes con EA. De igual manera que en caso de los ICE, la eficacia de la memantina se ha medido con escalas de evaluación de síntomas que se afectan por los sesgos de realización y detección debido a los efectos indeseados del fármaco. Por otro lado, los resultados de eficacia también se afectan por el sesgo de desgaste debido a los abandonos de los ECA, que son globalmente del 20%. Debido a los riesgos de sesgo descritos y a la heterogeneidad estadística observada en los resultados de mejora de los síntomas en los ECA, la evidencia de los resultados de eficacia de la memantina es de muy baja calidad.

El estudio de las fuentes de la variabilidad observada en los resultados de eficacia de la memantina muestra que la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos se asocia con dos factores. Por un lado, con la función cognitiva basal de tal manera que los pacientes con un mejor estado cognitivo en el inicio del tratamiento presentan una peor respuesta. Es importante tener en cuenta que la relevancia de este hallazgo es cuestionable puesto que el efecto de la memantina es pequeño y posibles diferencias en la función cognitiva basal podrían no tener ninguna transcendencia. Por otro lado, con el tipo de análisis estadístico de manera que los ECA que utilizan un abordaje por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) obtienen un peor resultado en la mejora de los síntomas neuropsiquiátricos en comparación con aquellos estudios que no imputan datos perdidos. La sobreestimación del efecto de un fármaco en los ensayos clínicos que no utilizan un análisis estadístico por ITT es consistente con la literatura previa (251). Esta asociación podría explicarse por la exclusión de los pacientes con una enfermedad grave o de aquellos que no están realizando bien el ensayo en un brazo en particular (252), dando lugar a diferencias sistemáticas en los abandonos entre los grupos de estudio. Estas diferencias podrían ser la consecuencia de que en el grupo fármaco abandonarían más los pacientes leves que presentan AA mientras que en el grupo placebo abandonarían más los pacientes graves que no presentan una mejora de la sintomatología de la EA.

El análisis de la fuerza de la evidencia mediante el TSA indica que la memantina no mejora de manera clínicamente relevante los síntomas de la EA mediante las escalas de evaluación más utilizadas (243). En otras palabras, es concluyente que la memantina, ni en monoterapia ni en combinación con un ICE, no logra una mejora mínima ni de 7 puntos en SIB, ni de 1 punto en CIBIC-plus, ni de 4 puntos en NPI ni de 3,5 puntos en ADCS-ADL. De la misma manera que ocurre con los ICE, aunque la evidencia de la eficacia de la memantina es de baja calidad es poco

probable que una evidencia de calidad alta cambie los resultados del TSA. Es más, si la evidencia fuera de alta calidad por una mejora del enmascaramiento o una disminución de las pérdidas de pacientes durante el estudio, Por otro lado, los resultados del análisis realizado para identificar las fuentes de heterogeneidad únicamente serían útiles para explicar la variabilidad de la eficacia estadística pero no de la eficacia clínicamente relevante.

A diferencia de los ICE, la memantina presenta un perfil de seguridad similar al del placebo puesto que no se observan diferencias ni en el abandono por AA, ni en la proporción de pacientes con AA, ni en la de AA graves ni en la tasa de mortalidad. No obstante, en relación con los AA, el hecho de no observar dichas diferencias se podría explicar por una infraestimación de estos acontecimientos por parte de los pacientes incluidos en los ECA de memantina puesto que éstos presentan, mayoritariamente, una EA moderada a severa. De este modo, la gravedad de la EA podría ocultar los AA dando lugar a una sobreestimación de la seguridad. Otra de las posibles explicaciones sería que las diferencias en la incidencia de los AA y de la mortalidad no se detectarían por el bajo número de pacientes que se incluyen en los ECA así como por el corto período de tratamiento en comparación con la práctica clínica. Cabe destacar que el sesgo de desgaste también afecta a las variables de seguridad analizadas y que los estrictos criterios de inclusión de los ECA ponen en duda la validez externa de los resultados. A esto debe añadirse que se ha encontrado heterogeneidad estadística moderada en los abandonos del tratamiento por AA. Por estos motivos, la calidad de la evidencia de los resultados de la seguridad de la memantina en pacientes con EA es baja.

El análisis de los factores modificadores de la seguridad de la memantina muestra que la capacidad funcional basal se asocia con los abandonos del tratamiento por AA de manera positiva. Es decir, los pacientes que presentan unas mejores habilidades funcionales en el inicio del tratamiento presentan un mayor riesgo de interrumpirlo por esta causa. Este hallazgo se argumentaría de tal manera que los pacientes con una menor conservación de la capacidad funcional presentan una mayor gravedad de la EA y, por consiguiente, serían menos sensibles a identificar y reportar los AA. Además, los pacientes con una mejor capacidad funcional serían más autónomos y, por lo tanto, tendrían una mayor capacidad para tomar decisiones acerca del tratamiento, en este caso de cuándo un AA es lo suficientemente grave como para interrumpir el tratamiento. Para el resto de variables de seguridad, no se ha encontrado ni variabilidad estadística ni ningún efecto significativo de los factores analizados.

La evidencia disponible sobre la seguridad de la memantina no es tan clara como las evidencias de eficacia, de igual manera que ocurre con los ICE. Por un lado, el TSA determina que es concluyente que la memantina no aumenta de manera relevante la proporción de pacientes que

experimentan un AA, ni en monoterapia ni en combinación con un ICE. No obstante, este resultado es dudoso si se tiene en cuenta que los AA podrían estar subestimados por los motivos previamente expuestos. Por otro lado, la evidencia es insuficiente para concluir que no existen diferencias clínicamente relevantes entre la memantina y el placebo en los abandonos por AA, los AA graves y la mortalidad. En base a estos resultados, la posible asociación entre la capacidad funcional basal del paciente y los abandonos por AA con memantina tendría un interés limitado puesto que la evidencia no es concluyente.

En relación con el abandono del tratamiento, la memantina no muestra diferencias respecto al placebo. Este hallazgo no se considera favorable puesto que, idealmente, cualquier tratamiento sintomático debe mostrar una tasa menor de abandonos en comparación con el placebo(173). Por este motivo junto con que la eficacia de la memantina sobre los síntomas de la EA es estadísticamente pequeña pero no clínicamente relevante, su relación beneficio-riesgo sería insatisfactoria. La calidad de la evidencia de los resultados de abandono es baja puesto que, aunque esta variable no se afecta por el sesgo de desgaste, sí que puede estar influenciada por el sesgo de realización a causa de los efectos indeseados de la memantina. A esto debe sumarse que se ha encontrado heterogeneidad en los resultados de abandono entre los diferentes ECA incluidos.

El análisis de la variabilidad en los resultados de la aceptabilidad de la memantina revela que la capacidad funcional basal del paciente se asocia también a los abandonos por cualquier causa, de la misma manera que sucede con los abandonos por AA. Por lo tanto, los pacientes con una mayor conservación de las habilidades funcionales presentan un mayor riesgo de interrumpir el tratamiento. La posible explicación de este hallazgo sería la misma que para los abandonos por AA, puesto que los pacientes con una menor conservación de la capacidad funcional presentarían una mayor gravedad de la EA y, en consecuencia, éstos serían menos sensibles a reportar los AA de la memantina, obteniendo así un riesgo menor de abandonar el tratamiento. A esto debe añadirse que los pacientes con una capacidad funcional más deteriorada serían menos autónomos, de manera que estos pacientes serían menos capaces de tomar sus propias decisiones acerca del tratamiento.

En cuanto al análisis de la certeza de los resultados, el TSA indica que las evidencias sobre el abandono del tratamiento por cualquier causa con memantina no son concluyentes por falta de información. Por lo tanto, esta incertidumbre refuerza aún más el hecho de ser prudentes a la hora de interpretar la ausencia de diferencias entre la memantina y el placebo en el abandono del tratamiento. Si se sigue estrictamente el TSA, los resultados obtenidos sobre los factores

también tendrían un interés limitado en este caso puesto que todavía no es posible concluir cuál es el efecto de la memantina sobre el abandono del tratamiento.

En general, los resultados obtenidos sobre la eficacia y la seguridad de la memantina son similares a los de otras RSMA. En el caso de la eficacia, los resultados relacionados con la función cognitiva y el cambio global están en la misma línea que las RSMA publicadas (216,220,221,225,226,228,229,253,254). No obstante, existen ciertas discrepancias en cuanto a los otros dominios sintomatológicos de la EA. Por un lado, en esta tesis se encuentra que la memantina presenta una pequeña eficacia estadística sobre los síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo, estudios previos sugirieron que no había diferencias respecto al placebo (216,219,221,230). Por otro lado, se encuentra que la memantina no mejora estadísticamente la capacidad funcional, respaldando los resultados de Farrimond y colaboradores (229) y difiriendo de la mayoría de las RSMA precedentes (216,220,221,225,226,228,253-255). Pese a estas discordancias acerca de la significación estadística, el tamaño del efecto es muy similar. Igual que ocurre en el caso de los ICE, estas diferencias respecto a los resultados de otras RSMA podrían deberse a un aumento del poder estadístico puesto que en esta tesis se ha incluido un número superior de ECA y de pacientes, lo que aporta una mayor consistencia a los resultados. En relación con la seguridad, los hallazgos también son similares a los encontrados en otras RSMA (216,221,226,253,255). Por otra parte, algunas RSMA han analizado el abandono del tratamiento obteniendo igualmente unos resultados parecidos (221,253-255). No obstante, ninguna de ellas utilizó esta variable como una medida de la relación beneficio-riesgo de la memantina en pacientes con EA. Es importante enfatizar que la gran diferencia con respecto a la mayoría de las RSMA publicadas hasta el momento es la interpretación de los resultados. Gracias al TSA, se puede matizar que la memantina no mejora de manera clínicamente los síntomas de la EA y que existen vacíos en el conocimiento que no permiten afirmar que la memantina sea segura. Mientras que otras RSMA interpretan la no existencia de diferencias respecto al placebo en los abandonos del tratamiento como un resultado positivo (221,253-255), en esta tesis se concluye que este hallazgo es desfavorable. En relación con los factores explicativos de la variabilidad, el estudio de Taro y colaboradores (254) sugirió que la mejora de los síntomas de la EA con memantina podría asociarse con algunas características del paciente, con el tamaño de la muestra del ECA y con la duración del tratamiento. No obstante, los resultados obtenidos en esta tesis no respaldan estos hallazgos. Las discordancias podrían ser debidas a las diferencias en el diseño de la RSMA así como en el planteamiento de las covariables en la meta-regresión. En este punto es importante destacar que no se ha identificado que la administración de la memantina en monoterapia o en combinación con ICE modifique el efecto sobre las variables de eficacia analizadas. Por lo tanto, estos resultados

respaldarían que la terapia combinada no aporta beneficios adicionales respecto a la monoterapia (228,229,256).

Futilidad y contribución de los ensayos clínicos sobre el tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer

Mediante las dos RSMA realizadas para llevar a cabo esta tesis se ha identificado un gran número de ECA que han investigado la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos actualmente indicados para la EA. La gran mayoría de estos estudios (85,7%) se publicaron después de la comercialización de los ICE y de la memantina. Con la metodología del TSA, se ha identificado que los resultados principales de sólo 4 ECA post-autorización (7,4%) han contribuido estadísticamente en las variables analizadas en esta tesis puesto que se publicaron antes de alcanzar conclusiones firmes. Por lo tanto, según el TSA, el resto de ECA se podría considerar parte de la investigación fútil.

En relación con la eficacia de los ICE y de la memantina sobre la función cognitiva y el cambio global, las cuales son las variables principales más comunes en los ECA, las evidencias son concluyentes desde los ensayos clínicos pivotaes a excepción del cambio global con galantamina, que no pudo ser analizado puesto que los datos no se presentaban adecuadamente en los ECA para ser analizados con el TSA. En cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos, las evidencias son concluyentes prácticamente desde 2007 para los ICE, desde 2006 para la memantina en monoterapia y desde 2012 para la terapia combinada. En relación con la capacidad funcional, la evidencia es concluyente desde 2007 para los ICE y desde los ensayos clínicos pivotaes de memantina. Por consiguiente, si se siguen estrictamente los resultados del TSA, los ECA post-comercialización publicados *a posteriori* de los años señalados anteriormente no aportaron información estadística relevante acerca de la eficacia de estas intervenciones farmacológicas para la EA. En este contexto, la realización de ensayos clínicos adicionales diseñados para investigar la eficacia sintomática de los ICE y de la memantina en pacientes con EA es irrelevante puesto que la evidencia ya es concluyente. Es más, su realización podría suponer un problema ético por la exposición innecesaria de los pacientes a los riesgos propios del ensayo clínico (182).

Pese a que los ICE y la memantina están comercializados desde hace años, el TSA pone en evidencia su seguridad puesto que continúan existiendo vacíos de información, especialmente acerca de los AA graves, la mortalidad y los abandonos del tratamiento por AA con memantina; lo que podría sugerir que la realización de más ensayos clínicos es necesaria para determinar la seguridad de las intervenciones farmacológicas indicadas para la EA. No obstante, los estudios

observacionales presentan el diseño metodológico más adecuado para investigar la seguridad de los medicamentos, dado que permiten incluir un número de pacientes más elevado así como realizar un seguimiento prolongado en el tiempo. Además, el interés de estos nuevos ECA realizados para lograr unos resultados concluyentes acerca de la seguridad de los ICE y la memantina en pacientes con EA sería cuestionable visto que estas intervenciones no proporcionan una mejora clínicamente relevante de los síntomas de la enfermedad.

En cuanto la aceptabilidad, la evidencia es concluyente desde 2001 para el donepezilo, desde 2005 para la galantamina y desde 2007 para la rivastigmina. Por lo tanto, los ECA realizados posteriormente no aportaron información estadística relevante sobre el abandono del tratamiento. En relación con la memantina, el TSA muestra que se precisan más estudios para alcanzar una conclusión firme acerca de su aceptabilidad, tanto en monoterapia como en combinación con ICE. Del mismo modo que ocurre con la seguridad, la relevancia de nuevos estudios para investigar la aceptabilidad de la memantina podría ser controvertida puesto que, según los resultados del TSA, la memantina no mejora de forma clínicamente relevante los síntomas de la EA.

Limitar el estudio de la futilidad a una metodología puramente estadística como es el TSA puede dar lugar a resultados falsamente positivos, dado que este método no tiene en consideración si existen aspectos novedosos en el diseño de los ECA relacionados con las características PICO que proporcionen originalidad al estudio. Por este motivo, se ha llevado a cabo un análisis cualitativo que ha permitido matizar las conclusiones que se derivan del estudio de la redundancia con el TSA. Para ello, se ha analizado la contribución de cada uno de los ECA post-autorización mediante dos criterios de ECA redundante, uno indulgente y uno estricto. Es importante señalar que el número de ensayos considerados fútiles varía notablemente en función del criterio de ECA redundante que se emplee. En caso de utilizar el indulgente, únicamente se encuentran 3 ECA fútiles mientras que con el criterio estricto resultan 23 ECA. La principal diferencia entre los dos criterios se encuentra en las aportaciones sobre las variables principales del ensayo. En relación con esto, se ha sugerido que las preguntas de investigación que se plantean en los ensayos clínicos están poco relacionadas con las necesidades del clínico o del paciente (257,258). Por otra parte, se ha sugerido también que las preguntas de investigación que se formulan en los ensayos clínicos diseñados por las compañías farmacéuticas, aunque éstas parecen relevantes, tienen como objetivo promover el uso del fármaco entre los prescriptores mediante su participación en el ensayo (259). En vista de que se ha identificado un gran volumen de ECA, la mayoría de ellos con un sponsor comercial, junto con que el análisis cualitativo de la redundancia llega a identificar hasta un 42,6% de ECA post-

comercialización sin ninguna aportación relevante, se puede sospechar de la existencia de ECA de siembra en el campo de la EA (260–262).

Por otra parte, el análisis de la contribución de los ECA también ha permitido identificar que son pocos los que consideraron una variable clínicamente relevante como la principal del ensayo clínico, concretamente dos ECA: uno la institucionalización (166) y otro la mortalidad (263). En relación con la intervención, también son pocos los que tuvieron una duración superior a la de los ensayos pivotaes. Además, son casi inexistentes los ECA que investigaron la administración conjunta de los fármacos para la EA con tratamientos concomitantes relevantes como los anticolinérgicos, los psicofármacos o la psicoterapia (264–266). En cuanto a las características de los pacientes, un bajo número de ECA consideró la inclusión de participantes con enfermedades concomitantes graves y frecuentes en este grupo de población como la EA con componente vascular (267) o con síndrome de Down (268). Estos hallazgos sugieren que los ECA post-autorización no han conseguido mejorar la validez externa de sus resultados con respecto a los ensayos clínicos pivotaes. En relación con esto último, se planteó estudiar la representatividad de los pacientes con EA de la práctica clínica mediante la comparación de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes de los ECA y de los pacientes incluidos en el ReDeGi. No obstante, únicamente se ha podido comparar el género, la edad y la función cognitiva puesto que los ECA no proporcionaron o no presentaron adecuadamente la información de las características clínicas como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos prescritos durante el periodo de estudio. Por todo ello, los resultados de la comparativa de las características sociodemográficas y clínicas de los participantes de los ECA y de los pacientes incluidos en el ReDeGi con EA carecen de relevancia ya que éstos no han sido suficientes para realizar debidamente el análisis de la representatividad de los pacientes.

Limitaciones y fortalezas

Los resultados de esta tesis presentan una serie de limitaciones. En primer lugar, la relacionadas con la metodología de la RSMA. Por un lado, se ha identificado que los sesgos de desgaste, de realización y de detección pueden afectar los resultados. No obstante, los análisis de sensibilidad realizados por exclusión de los ECA con alto riesgo de sesgo no han mostrado grandes diferencias respecto a los análisis principales. Por otro lado, el propio riesgo de las RSMA, conocido como sesgo de publicación. Aun así, los análisis pertinentes no han encontrado evidencias de dicha comisión. En segundo lugar, las limitaciones relacionadas con la meta-regresión. Se debe tener en cuenta que los resultados obtenidos no provienen de la información individual de cada paciente sino de datos agregados, por lo que no se puede descartar la posibilidad de un sesgo ecológico. Por otro lado, el efecto de los factores modificadores asociados a las variables de estudio se podría confundir con otras covariables que no se han analizado como el tamaño de la muestra del ECA, la formulación farmacéutica o la presencia del alelo E4 en la apolipoproteína de los pacientes. Además, debido a las comparaciones múltiples, no se puede descartar que las diferencias observadas se deban al azar. Es importante señalar que la precisión de los resultados de la meta-regresión es limitada, sobre todo para aquellas variables con un bajo número de ensayos clínicos incluidos en el análisis. En tercer lugar, las limitaciones del TSA. Por un lado, las relacionadas con el análisis de la eficacia, pues este método sólo tiene en cuenta datos proporcionados por una misma escala de síntomas y expresados como una diferencia de medias de puntuación, dando lugar a una pérdida de información. Además, actualmente no existe un claro consenso acerca de cuál es el tamaño del efecto clínicamente relevante y de utilizarse unas definiciones distintas los resultados del TSA también lo serían. Por otro lado, se pueden obtener unos resultados inconsistentes que se manifiestan como una fluctuación de la curva Z. A pesar de que el TSA realiza un ajuste por la heterogeneidad, se pueden alcanzar unas conclusiones firmes favorables a la intervención en el momento de alcanzar la RIS y, posteriormente, observarse que no existen diferencias respecto al placebo. En cuarto lugar, las limitaciones relacionadas con la validez externa. Como se sospechaba en base a la literatura previa, los participantes de los ECA difieren de los pacientes de la práctica clínica, principalmente por los estrictos criterios de inclusión (168), de tal manera que se dificulta la extrapolación de los resultados. Este hecho es particularmente relevante en los hallazgos de seguridad, ya que el efecto observado podría ser una subestimación del riesgo real. Como se ha sugerido anteriormente, el ensayo clínico no sería el diseño de estudio más indicado para investigar la seguridad de los medicamentos puesto que su duración es corta. En relación con la validez externa, se ha pretendido realizar un estudio de la representatividad de los pacientes de la práctica clínica pero éste se ha visto limitado al género, a la edad y a la función

cognitiva de manera que los resultados obtenidos no son suficientes para analizar la representatividad. Por último, las limitaciones relacionadas con el análisis de la futilidad. Si únicamente se tienen en cuenta los resultados del TSA, el número resultante de ECA redundantes es elevado. Sin embargo, si los resultados del TSA se acompañan de un análisis cualitativo de la contribución de los ECA se encuentra que este número es significativamente menor. A parte de esto, el estudio de la redundancia de la investigación es un campo relativamente nuevo y actualmente no existe un consenso acerca de una definición de ECA fútil.

Esta tesis también presenta una serie de fortalezas. Para empezar, se presenta un amplio estudio sobre la relación beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos para la EA dado que se ha analizado la eficacia sobre diferentes dominios sintomatológicos, la seguridad mediante diferentes variables así como el abandono del estudio. En relación con esto último, ésta es la primera vez que se plantea utilizar el abandono del ensayo clínico como una medida de la relación beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos indicados para la EA. Por otra parte, se presenta una investigación exhaustiva sobre las posibles causas de la variabilidad estadística observada en los resultados de los diferentes ECA que han investigado la eficacia y la seguridad de los ICE y la memantina en la EA, con el objetivo de encontrar factores modificadores de su relación beneficio-riesgo. Además, se ha utilizado, por primera vez, un abordaje bayesiano en una RSMA en el campo de la EA. El método bayesiano permite calcular una probabilidad subjetiva en base al conocimiento anterior proporcionado por los ECA que se van incluyendo en el análisis. A la práctica, el abordaje bayesiano sería más útil ya que lo que realmente interesa es conocer cuál es la probabilidad de que el efecto de la intervención sea de una manera determinada teniendo en cuenta los datos que se han observado previamente. Esta tesis también presenta la originalidad de haber realizado un meta-análisis acumulativo mediante el TSA para estudiar de la fuerza de la evidencia, acompañado por un análisis cualitativo minucioso de las aportaciones de los ECA post-autorización sobre las características PICO. Finalmente, el registro de los protocolos correspondientes a las publicaciones científicas que se han derivado de esta tesis así como la transparencia de los datos en las mismas aportan un valor añadido a los resultados obtenidos en este trabajo de investigación.

Implicaciones prácticas

Los resultados de esta tesis sugieren que los tratamientos farmacológicos indicados para la EA, como único abordaje terapéutico, no mejoran de manera clínicamente relevante los síntomas de la enfermedad. A esto debe sumarse que la seguridad de estas intervenciones se encuentra comprometida y que ni los ICE ni la memantina mejoran el abandono del tratamiento respecto al placebo. El conjunto de estos resultados indica que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos para la EA no es favorable. En este contexto, el Ministerio de Salud francés recientemente tomó la decisión de retirar su financiación por presentar una relación beneficio-riesgo desfavorable, justificada por una escasa eficacia y unos efectos indeseados desproporcionados (269). Ésta no es la primera vez que se lleva a cabo una acción política relacionada con los medicamentos para la EA. En 2007, el NICE restringió su uso en el Sistema Nacional de Salud de Inglaterra y Gales por un coste-efectividad desfavorable que se acentuaba en el caso de la memantina (270). No fue hasta 2010 cuando se volvió a considerar su uso (97). Hoy en día, el coste-efectividad de estos medicamentos continúa en debate en vista de que las discrepancias entre los resultados de los diferentes estudios realizados (271–274).

En nuestro país, concretamente en Catalunya, el gasto farmacéutico de 2017 en estos medicamentos, sin tener en cuenta la aportación del paciente, fue de 33.022.929,56€ (fuente de información: comunicación personal, Servei Català de la Salut). Estos datos junto con la insatisfactoria relación beneficio-riesgo de los medicamentos indicados para la EA justifican la necesidad de tomar una posición por parte de los organismos responsables, como el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar o el Servei Català de la Salut, entre otros. La decisión sobre la continuación o no de la financiación de estos medicamentos debería ser consensuada con los expertos junto con la opinión de los pacientes y de sus familiares, brindándoles las evidencias científicas necesarias. Por otra parte, sería oportuno también evaluar la aplicación de otras medidas sanitarias y económicas efectivas que presten ayuda a los cuidadores y que éstas sean beneficiosas tanto para los pacientes como para sus familiares.

En cuanto a la futura investigación, la inversión de más recursos para estudiar la eficacia de los actuales tratamientos farmacológicos para la EA es innecesaria. Esto pone en duda también si es preciso seguir investigando nuevos fármacos con acción anticolinesterásica y butirilcolinesterásica (con registros en clinicaltrials.gov NCT02549196, NCT02434666 y NCT01747213), puesto que los actuales ICE no han demostrado mejorar de manera clínicamente relevante los síntomas de la EA. En relación con la seguridad y la aceptabilidad de los ICE y de la memantina, en la medida que estas intervenciones no mejoran suficientemente los síntomas de la EA cuando se usan como enfoque único de tratamiento, el interés de estudios

adicionales para solventar los vacíos de información es cuestionable. Por otro lado, los resultados de esta tesis también son útiles para elaborar propuestas de mejora en el diseño de los futuros ensayos clínicos dirigidos a investigar nuevos tratamientos farmacológicos para la EA. En primer lugar, unos criterios de inclusión menos estrictos que permitan aumentar la representatividad de los pacientes de la práctica clínica. Los ensayos clínicos pragmáticos se deberían considerar en el caso de nuevos tratamientos para la EA, pues permiten evaluar la efectividad de los medicamentos bajo unas condiciones más reales con respecto a los no pragmáticos. Asimismo, una mejora en la adecuación de la información de los pacientes que se publica en los ensayos clínicos, poniendo especial atención en las características clínicas. En segundo lugar, considerar una mayor duración del ensayo clínico que ayude a evaluar el efecto del fármaco a más largo plazo. En tercer lugar, la inclusión no sólo del placebo como comparador sino también de otros brazos de tratamiento como, por ejemplo, la psicoterapia. En cuarto lugar, que las preguntas de investigación que se planteen sean de relevancia tanto para los clínicos como para los pacientes y sus cuidadores. Esto conlleva a una mejora de las variables de eficacia que se utilizan en los ensayos clínicos siendo necesario considerar objeto de estudio variables clínicamente importantes como la institucionalización, la mortalidad y la calidad de vida, añadiendo los valores y preferencias de los pacientes y de sus cuidadores. También se sugiere utilizar la variable “abandono del tratamiento” como una medida de la relación beneficio-riesgo por ser objetiva y pragmática visto la dificultad que supone estudiar la eficacia y la seguridad de los medicamentos en pacientes con demencia.

Los resultados de esta tesis también aportan luz al emergente campo de la redundancia de la investigación. Existe la necesidad de elaborar una definición consensuada acerca de qué es un ensayo clínico fútil. En base a los resultados obtenidos, se sugiere que esta definición sea más bien estricta puesto que sería más útil a la hora de conseguir que las preguntas de investigación que se formulan en los ensayos clínicos respondan realmente a las necesidades de los clínicos y de los pacientes. Además, esta definición prevendría de la inversión de recursos en estudios innecesarios. En relación también con la redundancia, se sugiere que las futuras RSMA que se realicen incorporen el TSA complementado con una evaluación cualitativa de las contribuciones de los ensayos clínicos con el objetivo de determinar la certeza de sus resultados así como guiar la futura investigación.

CONCLUSIONES

Esta tesis encuentra que:

- Los ICE, en su conjunto, presentan una eficacia modesta sobre la función cognitiva, el cambio global y la capacidad funcional mientras que no mejoran los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con EA. El donepezilo muestra una respuesta ligeramente superior sobre el cambio global que la galantamina y la rivastigmina.
- La evidencia es concluyente de que ni el donepezilo, ni la galantamina ni la rivastigmina mejoran de manera clínicamente relevante los síntomas de la EA respecto al placebo.
- Los pacientes con EA tratados con ICE muestran un mayor abandono por AA y una mayor proporción experimenta AA respecto al placebo. Sin embargo, no se observan diferencias en los AA graves respecto al placebo. La proporción de pacientes con AA graves disminuye con la edad.
- La evidencia es concluyente de que el donepezilo aumenta de manera clínicamente relevante los abandonos por AA en pacientes con EA respecto al placebo, mientras que no es concluyente para la galantamina y la rivastigmina.
- Los pacientes con EA tratados con ICE presentan una tasa de mortalidad inferior que los pacientes tratados con placebo, aunque la evidencia para cada uno de ellos por separado no es concluyente.
- Los pacientes con EA tratados con ICE presentan de manera concluyente un mayor abandono del tratamiento por cualquier causa respecto los tratados con placebo. El donepezilo presenta un mejor resultado de abandono del tratamiento respecto la galantamina y la rivastigmina.
- Las evidencias generadas sobre la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento de los ChEI en pacientes con EA es de baja calidad debido a los sesgos de los ensayos clínicos y a la heterogeneidad estadística identificada.

- La memantina presenta una eficacia pequeña sobre la función cognitiva, el cambio global y los síntomas neuropsiquiátricos mientras que no mejora la capacidad funcional en pacientes con EA. Una función cognitiva basal menos conservada y un análisis estadístico no ITT se asocian con unos mejores resultados en cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos.
- La evidencia es concluyente de que la memantina, ni en monoterapia ni en combinación con un ICE, mejora de manera clínicamente relevante los síntomas de la EA respecto al placebo.
- No se observan diferencias estadísticamente significativas ni en el abandono del tratamiento con AA, ni en la proporción de pacientes que experimentan AA, ni en la proporción de pacientes que experimentan AA graves ni en la mortalidad entre la memantina y el placebo en pacientes con EA. Una capacidad funcional basal más conservada se asocia con un aumento de los abandonos por AA.
- La evidencia es concluyente de que la memantina, ni en monoterapia ni en combinación con un ICE, aumenta de manera clínicamente relevante la proporción de pacientes que experimentan AA respecto al placebo.
- Las evidencias en cuanto al abandono por AA, la proporción de pacientes que experimentan AA graves y la mortalidad entre la memantina y el placebo en pacientes con EA no son concluyentes.
- No se observan diferencias estadísticamente significativas en el abandono del tratamiento por cualquier causa entre la memantina y el placebo en pacientes con EA, aunque las evidencias no son concluyentes. Una capacidad funcional basal más conservada se asocia con un aumento de los abandonos del tratamiento.
- Las evidencias generadas sobre la eficacia, la seguridad y el abandono del tratamiento de la memantina en pacientes con EA es de baja calidad debido a los sesgos de los ensayos clínicos y a la heterogeneidad estadística identificada.
- Se identifica investigación fútil sobre la eficacia y el abandono del tratamiento con ICE y vacíos de información sobre su seguridad en pacientes con EA.

- Se identifica investigación fútil sobre la eficacia de la memantina y vacíos de información acerca de su seguridad y del abandono del tratamiento en pacientes con EA.
- El número de ECA fútiles que han investigado la eficacia y la seguridad de los tratamientos farmacológicos para la EA varía considerablemente según del criterio de ECA redundante que se utilice.
- La representatividad de los pacientes con EA de la práctica clínica en los ECA que han investigado los ICE y la memantina es dudosa. Dado que los ECA no proporcionan adecuadamente la información sobre las características clínicas de los pacientes, no es posible alcanzar una conclusión firme al respecto.
- Por lo tanto, la relación beneficio-riesgo de los ICE y de la memantina en pacientes con EA es desfavorable y ésta no se encuentra modificada de manera relevante por ningún factor relacionado ni con el diseño de estudio, ni con la intervención ni con las características de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organisation. Dementia [Internet]. Ginebra; 2017 [citado 12 de junio de 2018]. p.3. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
2. Berchtold NC, Cotman CW. Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. 1998;19(3):173-89.
3. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Vol. 64, *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-Gerichtliche Medizin*. Berlin; 1907. 146-8 p.
4. Kraepelin E. Das senile und präsenile Irresein. In: Barth J, editor. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig; 1910. p. 533-632.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-II)*. 2nd ed. American Psychiatric Association, editor. Washington DC; 1968.
6. Katzman R, Terry R BK. *Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders*. Raven Pres. New York; 1978.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III)*. 3rd ed. American Psychiatric Association, editor. Washington DC; 1980.
8. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-43.
9. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-R)*, 4th ed, text revision. 4th ed. American Psychiatric Association, editor. Washington DC; 2000.
10. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)*. 5th ed. American Psychiatric Association, editor. Washington, DC; 2013.
11. Organización Mundial de la Salud. *Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10)*. 10th ed. World Health Organization, editor. Ginebra; 1992.
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Dementia diagnosis and assessment*. National Institute for Health and Care Excellence, editor. London; 2018.

-
13. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–96.
 14. Purves D, Platt M. La memoria. In: Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia A, White L, editors. *Neurociencia.* 5a ed. Madrid; 2016. p. 713–4.
 15. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–9.
 16. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734–46.
 17. Alzheimer's disease International. *World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.* Alzheimer's disease International, editor. London; 2015.
 18. Fundación CITA Alzheimer. El Alzheimer en números [Internet]. Donostia; 2011 [citado 11 de abril de 2018]. p.2. Disponible en: <http://www.cita-alzheimer.org/la-enfermedad/el-alzheimer-en-numeros>
 19. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Ed).* 2017;32(8):523–32.
 20. Generalitat de Catalunya. Dia Mundial de l'Alzheimer [Internet]. Barcelona; 2012 [citado 23 abril de 2018]. p.1. Disponible en: <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/162187/dia-mundial-alzheimer>
 21. World Health Organisation and Alzheimer's Disease International. *Dementia: a public health priority.* World Health Organization, editor. 2012.
 22. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640–51.
 23. Lleó A, Blesa R. Clinical course of Alzheimer's disease. In: Waldemar G, Burns A, editors. *Alzheimer's disease.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. p. 27–33.
 24. Starkestein SE, Jorge R, Mizrahi R RR. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(6):719–25.
-

-
25. Starkestein SE, Jorge R, Mizrahi R, Adrian J RR. Insight and danger in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2007;14(4):455–60.
26. Conde-Sala JL, Reñé-Ramírez R, Turró-Garriga O, Gascón-Bayarri J, Juncadella-Puig M, Moreno-Cordón L et al. Clinical differences in patients with Alzheimer's disease according to the presence or absence of anosognosia: implications for perceived quality of life. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(4):1105–16.
27. Turró-Garriga O, Conde-Sala J, René-Ramírez R, López-Pousa S, Gascón-Bayarri J, Garre-Olmo J. Prevalencia de anosognosia en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin.* 2014;143(1):13–9.
28. Castrillo Sanz A, Calvo MA, Gento R, Izquierdo Delgado E, Gutierrez Ríos R, Rodríguez Herrero R et al. Anosognosia en la enfermedad de Alzheimer: prevalencia, factores asociados e influencia en la evolución de la enfermedad. *Neurología.* 2016;31(5):296–304.
29. Jones M, Thompson J. Atypical presentantions of Alzheimer's disease. In: Waldemar G, Burns A, editors. *Alzheimer's disease.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. p. 35–41.
30. Allen S. Pathophysiology of Alzheimer's disease. In: Waldemar G, Burns A, editors. *Alzheimer's disease.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. p. 7–15.
31. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *Neurología.* 2018;33(4):244–53.
32. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Health at a Glance 2017.* OECD indicators. Organisation for Economic Co-operation and Development, editor. Paris; 2017.
33. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Al-Rahamneh MJ, Aguinaga-Ontoso I. Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994–2013. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):858–66.
34. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte año 2013 [Internet]. p.8. Madrid; 2015 [citado 6 mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>
35. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Risk factors that affect life expectancy in Alzheimer's disease: A 15-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;38(5–6):286–99.
-

-
36. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: A review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(11):1109–24.
37. Prieto Jurczynska C, Eimil Ortiz M, López de Silianes de Miguel C, Llanero Luque M. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias 2011. Fundación Española de Enfermedades Neurológicas, editor. Madrid; 2011.
38. Burns A, Jacoby R, Luthert P, Levy R. Cause of death in Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1990;19(5):341–4.
39. Brunnström H, Englund E. Cause of death in patients with dementia disorders. *Eur J Neurol*. 2009;16(4):488–92.
40. Schneider L, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294(15):1934–43.
41. Koponen M, Taipale H, Lavikainen P, Tanskanen A, Hartikainen S. Risk of Mortality Associated with Antipsychotic Monotherapy and Polypharmacy Among Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;56(1):107–18.
42. Soriano JB, Rojas-Rueda D, Alonso J, Antó JM, Cardona P-J, Fernández E, et al. La carga de enfermedad en España: resultados del estudio de la carga global de las enfermedades 2016. *Med Clin*. 2018;151(5):171–90.
43. Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta J, et al. Prospective one year cost-of-illness study in a cohort patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):601–15.
44. Garzón-Maldonado F, Gutiérrez-Bedmar M, García-Casares N, Pérez-Erráquin F, Gallardo-Tur A, Martínez-Valle Torres M. Calidad de vida relacionada con la salud en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2017;32(8):508–15.
45. Universidad Complutense de Madrid, Neuroalianza. Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social. Universidad Complutense de Madrid y Neuroalianza, editor. Madrid; 2016.
46. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(1):1–7.
-

-
47. Wimo A, Reed CC, Dodel R, Belger M, Jones RW, Happich M, et al. The GERAS study: A prospective observational study of costs and resource use in community dwellers with Alzheimer's disease in three European countries - Study design and baseline findings. *J Alzheimer's Dis.* 2013;36(2):385-99.
48. de Hoyos-Alonso MC, Tapias-Merino E, Meseguer Barros CM, 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. *Neurología.* 2015;30(7):416-24.
49. Turró-Garriga O, Calvó-Perxas L, Albaladejo R, Alsina E, Cuy J, Linàs-Reglà J, et al. 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.
50. Villanueva G, López de Argumedo M. Diagnóstico y consumo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en el País Vasco. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias N^o EKU 12-03. Eusko Jaurlaritzza Gobierno Vasco, editor. Vitoria-Gasteiz; 2013.
51. Kumar K, Kumar A, Keegan RM, Deshmukh R. Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother.* 2018;98:297-307.
52. Dani J, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007;47:699-729.
53. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des.* 2006;12(28):3573-81.
54. Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology.* 2015;96(Pt B):255-62.
55. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. 1999;137-47.
56. Bartus R, Dean R, Beer B, Lippa A. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science.* 1982;217(4558):408-14.
57. Hardy J, Higgins G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science.* 1992;10(256):184-5.
58. Haass C, Kaether C, Thinakaran G, Sisodia S. Trafficking and proteolytic processing of APP. *Col Spring Harb Prespect Med.* 2012;2(5):a006270.
-

-
59. Masters C, Simms G, Weinman N, Multhaup G, McDonald B, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(12):4245–9.
60. Mucke L, Selkoe D. Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(7):a006338.
61. Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Rossie S, Gong C. Dephosphorylation of tau by protein phosphatase 5: impairment in Alzheimer's disease. *J Biol Chem*. 2005;280(3):1790–6.
62. Dolan P, Johnson G. The role of tau kinases in Alzheimer's disease. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2010;13(5):595–603.
63. Kim J, Basak J, Holtzman D. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287–303.
64. Huang Y. Molecular and cellular mechanisms of apolipoprotein E4 neurotoxicity and potential therapeutic strategies. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2006;9(5):627–41.
65. Mahley R, Weisgraber K, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(15):5644–51.
66. Zannis V, Breslow J, Utermann G, Mahley R, Weisgraber K, Havel R, et al. Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *J Lipid Res*. 1982;23(6):911–4.
67. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, Small G, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921–3.
68. Simonian N, Coyle J. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:83–106.
69. Lin M, Beal M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006;443(7113):787–95.
70. Yao J, Du H, Yan S, Fang F, Wang C, Lue L, et al. Inhibition of amyloid-beta (A β) peptide-binding alcohol dehydrogenase-A β interaction reduces A β accumulation and improves mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2011;31(6):2313–20.
-

-
71. Mao P, Reddy P. Aging and amyloid beta-induced oxidative DNA damage and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: implications for early intervention and therapeutics. *Biochim Biophys Acta*. 2011;12(11):1359–70.
72. Heppner F, Ransohoff R, Becher B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(6):358–72.
73. McGeer E, McGeer P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(1):355–61.
74. Zimmer E, Leuzy A, Benedet A, Breitner J, Gauthier S, Rosa-Neto P. Tracking neuroinflammation in Alzheimer's disease: the role of positron emission tomography imaging. *J Neuroinflammation*. 2014;8(11):120.
75. Liu C, Cui G, Zhu M, Kang X, Guo H. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):8342–55.
76. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a006346.
77. Jones K, Baughman R. Both NMDA and non-NMDA subtypes of glutamate receptors are concentrated at synapses on cerebral cortical neurons in culture. *Neuron*. 1991;7(4):593–603.
78. Butterfield D, Pocernich C. The glutamatergic system and Alzheimer's disease: therapeutic implications. *CNS Drugs*. 2003;17(9):641–52.
79. Wang X, Ma Z, Fu Z, Gao S, Yang L, Jin Y, et al. Hydroxysafflor Yellow A Protects Neurons From Excitotoxic Death through Inhibition of NMDARs. *ASN Neuro*. 2016;8(2):1–19.
80. Dodd P. Excited to death: different ways to lose your neurones. *Biogerontology*. 2002;3(1–2):51–6.
81. Barnes D, Covinsky K, Whitmer R, Kuller L, Lopez O, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index. *Neurology*. 2009;73(3):173–9.
82. McGonigal G, Thomas B, McQuade C, Starr JM, MacLennan WJ WL. Epidemiology of Alzheimer's presenile dementia in Scotland, 1974–88. *BMJ*. 1993;306(6879):680–3.
83. Mortimer J, van Duijn C, Chandra V, Fratiglioni L, Graves A, Heyman A, et al. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol*. 1991;20(Suppl 2):S28–35.
-

-
84. Whitmer R, Sidney S, Selby J, Johnston S, Yaffe K, Al E. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277–81.
85. Virta JJ, Heikkila K, Perola M, Koskenvuo M, Raiha I, Rinne JO et al. Midlife cardiovascular risk factors and late cognitive impairment. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(5):405–16.
86. Stern Y, Gurland B, Tatemichi T, Tang M, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 2014;271(13):1004–10.
87. Scarmeas N, Luchsinger J, Schupf N, Brickman A, Cosentino S, Tang M, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2009;302(6):627–37.
88. Piazza-Gardner A, Gaffud T, Barry A. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Ment Heal*. 2013;17(2):133–46.
89. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry Jr C, Zhou J, Whitmer R. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med*. 2011;171(4):333–9.
90. Xu W, Tan L, Wang H, Jiang T, Tan M, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Neurol Neurosurg psychiatry*. 2015;86(12):1299–306.
91. Khoury R, Paracha S, Shach R, Grossberg G. Can lifestyle modifications delay or prevent Alzheimer's disease? *Curr Psychiatr*. 2019;18(1):29–38.
92. Norton S, Matthews F, Barnes D, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788–94.
93. Jordán J, Abizanda P, Galindo M. Farmacología de las demencias y las conductas anormales. In: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2014. p. 568–70.
94. Enz A, Floersheim P. Cholinesterase Inhibitors: An overview of mechanisms of action. In: Becker R, Giacobini E, editors. *Alzheimer Disease: From Molecular Biology to Therapy*. 1st ed. Boston: Birkhäuser; 1997. p. 211–6.
95. Müller W, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(4):113–24.
96. Wenk G, Danysz W, Mobley S. MK-801, memantine and amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis. 1995. *293AD*;3(267–270).
-

97. NICE. Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. NICE Technology Appraisal Guidance 217. NICE, editor. London; 2011.
98. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines and Principles of Care for People with Dementia. Guideline Adaptation Committee, editor. Sydney; 2016.
99. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral y Otras Demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad, editor. Madrid; 2010.
100. Servei Català de la Salut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Gatalunya de Catalunya, Departament de Salut, editor. Barcelona; 2016.
101. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Guía de buena práctica clínica en Geriátría. Decisiones terapéuticas difíciles en Alzheimer. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, editor. Madrid; 2012.
102. Regional Health Council. Dementia. Diagnosis and treatment. Regionale Health Council, editor. Toscana; 2011.
103. Summers WK, Majovski L V, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in the treatment of senile dementia, Alzheimer's type. *N Engl J Med.* 1986;315(20):1241-5.
104. Davis KL, J TL, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1992;327(18):1251-9.
105. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMMA.* 1992;268(18):2523-9.
106. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA.* 1994; 271(13):985-91.
107. Manning F. Tacrine therapy for the dementia of Alzheimer's disease. *Am Fam Psysician.* 1994;50(4):819-26.
108. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, Donepezil Study Group. Donepezil Improves Cognition and Global Function in Alzheimer Disease. *Arch Intern Med.* 1998;158:1021-31.
-

-
109. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1998;8(1):67-75.
110. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aricept®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid; 2015 [citado 14 de mayo de 2018]. p.11. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61870/FT_61870.html.pdf
111. Eisai. Eisai announces U.S. FDA approval for the new higher dose Aricept® 23 mg tablet for the treatment of moderate-to-severe Alzheimer's Disease. News Release. Tokyo; 2010;1-2.
112. Schwartz L, Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: the case of donepezil 23 mg. *BMJ.* 2012;22(344):e1086.
113. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2000;321(7274):1445-9.
114. Raskind M, Peskind E, Wessel T, Yuan W, Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2261-8.
115. 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(12):2269-76.
116. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Reminyl®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid; 2017 [citado 20 mayo de 2018]. p.13. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/66650/FT_66650.html
117. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos [Internet]. Madrid; 2005 [citado 2 de junio de 2018]. p.3. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2005/NI_2005-02_galantamina-reminyl.htm
118. Winblad B, Gauthier S, Scinto L, Feldman H, Wilcock G, Truyen L, et al. Safety and efficacy of galantamine in subjects with mild cognitive impairment. *Neurology.* 2008;70(22):2024-35.
-

-
119. 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.
120. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;318(7184):633-8.
121. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Exelon®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid; 2018 [citado 30 mayo de 2018]. p.133. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/98066002/FT_98066002.html.pdf
122. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1333-41.
123. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317-24.
124. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Ebixa®. Ficha técnica del medicamento. [Internet]. London; 2016 [citado 5 junio de 2018]. p.7. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ebixa-epar-product-information_es.pdf
125. Food and Drug Administration website. Namenda® XR. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review(s). [Internet]. Silver Spring; 2010 [citado 10 junio de 2018]. p.99. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022525orig1s000medr.pdf
126. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Namzaric®. Approval letter. Silver Spring; 2014 [citado 12 junio de 2018]. p.15. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000SumR.pdf
127. Food and Drug Administration. Namzaric®. [Internet]. Silver Spring; 2014 [citado 16 junio de 2018]. p.38. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/206439lbl.pdf
128. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Acrescent (memantine hydrochloride/donepezil hydrochloride) [Internet]. Ginebra; 2012 [citado 14 junio
-

de 2018]. ed 2018 Jun 22]. p.4. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/acrescent>

129. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):889–98.

130. O'Brien JT, Holmes C, Jones M, Jones R, Livingston G, McKeith I, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: A revised (third) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2017;31(2):147–68.

131. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(4):37.

132. Winblad B, Giacobini E, Frolich L, Friedhoff LT, Bruinsma G, Becker RE, et al. Phenserine efficacy in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(4):1201–8.

133. Zemlan FP, Keys M, Richte RW, Strub RL. Double-blind placebo-controlled study of velnacrine in Alzheimer's disease. *Life Sci*. 1996;58(21):1823–32.

134. Imbimbo BP, Troetel WM, Martelli P, Lucchelli F. A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial of eptastigmine in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11(1):17–24.

135. Cummings JL, Cyrus PA, Bieber F, Mas J, Orazem J, Gulanski B. Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease. Metrifonate Study Group. *Neurology*. 1998;50(5):1214–21.

136. Braidă D, Sala M. Eptastigmine: ten years of pharmacology, toxicology, pharmacokinetic, and clinical studies. *CNS Drugs Rev*. 2001;7(4):369–86.

137. Birks J, Wilcock G. Velnacrine for Alzheimer's disease (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2004;(2):CD004748.

138. López-Arrieta J, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003155.

139. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson AP, Tariot P, et al. Effects of a γ -secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;66(4):602–4.

-
140. Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, Dean RA, et al. Phase II safety trial targeting amyloid beta production with a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 2009;65(8):1031-8.
141. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):311-21.
142. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2014;370(4):322-33.
143. Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, Wilcock GK, Frisoni GB, Hardlund JH, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10062):2873-84.
144. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J Alzheimer's Dis.* 2017;57(3):645-65.
145. United States Food and Drug Administration Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting July 7. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, editor. Rockville; 1989.
146. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. European Medicines Agency, editor. London; 2018.
147. Rosen W, Mohs R, Davis K. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141(11):1356-64.
148. Reisberg B, Ferris S, de Leon M, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-9.
149. Saxton J, Swihart A. Neuropsychological assessment of the severely impaired elderly patient. *Clin Geriatr Med.* 1989;5(3):531-43.
150. 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. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997;11(Suppl 2):S33-39.
-

151. Schneider L, Olin J, Doody R, Clark C, Morris J, Reisberg B, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11(Suppl 2):S22-32.
152. Hughes C, Berg L, Danziger W, Coben L, Martin R. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140(6):566-72.
153. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E GA. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*. 1987;48(Suppl 5):S9-15.
154. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
155. Streiner D, Geddes J. Intention to treat analysis in clinical trials when there are missing data. *Evid Based Ment Heal*. 2001;4(3):70-1.
156. Molnar F, Hutton B, Fergusson D. Does analysis using "last observation carried forward" introduce bias in dementia research? *CMAJ*. 2008;179(8):751-3.
157. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ*. 2000;321(7274):1445-9.
158. Peskind E, Potkin S, Pomara N, Ott B, Graham S, Olin J, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(8):704-15.
159. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. 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;5:83-9.
160. Black SE, Doody R, Li H, McRae T, Jambor KM, Xu Y, et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(5):459-69.
161. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, et al. 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.
-

-
162. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005;330(7496):874.
163. Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC V, Truyen L, Gold M, Damaraju CR V. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):120-32.
164. 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 RMC-ATG. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(14):1382-92.
165. Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming O. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics*. 2013;25:919-27.
166. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363(9427):2105-15.
167. Rollin-Sillaire A, Breuilh L, Salleron J, Bombois S, Cassagnaud P, Deramecourt V, et al. Reasons that prevent the inclusion of Alzheimer's disease patients in clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):1089-97.
168. Leinonen A, Koponen M, Hartikainen S. Systematic review: Representativeness of participants in RCTs of acetylcholinesterase inhibitors. *PLoS One*. 2015;10(5):1-14.
169. Schoenmaker N, A Van Gool W. The age gap between patients in clinical studies and in the general population: A pitfall for dementia research. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):627-30.
170. Banzi R, Camaioni P, Tettamanti M, Bertele V, Lucca U. Older patients are still under-represented in clinical trials of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2016;8(1):1-10.
171. European Medicines Agency. EMA geriatric medicines strategy. European Medicines Agency, editor. European Medicines Agency. London; 2011.
172. Caracas Sansuán A. Investigación comparativa de la efectividad. Integración de la investigación y la práctica clínica. In: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, editors. *Luces y sobras en la investigación clínica*. 1ª ed. Madrid: Triacastela; 2013. p. 384-97.
-

173. Stroup TS, Mcevoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Qlick ID, Canive JM, et al. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull.* 2003;29(1):15–31.
174. Cipriani A, Zhou X, Giovane C Del, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet.* 2006;0(0):1263–71.
175. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder with co-morbid drug dependence. *J Psychopharmacol.* 2015;29(1):15–23.
176. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips R, Savulescu J, et al. Increasing value and reducing waste in biomedical research regulation and management. *Lancet.* 2014;383(9912):176–85.
177. Chalmers I, Bracken M, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gülmezoglu A, et al. How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet.* 2014;383(9912):156–65.
178. Chan A, Song E, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche P, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet.* 2014;383(9913):257–66.
179. Ionnadis J, Greenland S, Hlatky M, Khoury M, Macleod M, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet.* 2014;383(9912):166–75.
180. Macleod M, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ionnadis J, et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet.* 2014;383(9912):101–4.
181. Ionnadis J. The Mass Production of Redundant, Misleading, and Conflicted Systematic Reviews and Meta-analyses. *Milbank Q.* 2016;94(3):485–514.
182. Dechartres A, Ravaud P. Better prioritization to increase research value and decrease waste. *BMC Med.* 2015;13(1):11–3.
183. Jadad A, Moore R, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D, Gavaghan D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1–12.
184. Chalmers T, Smith Jr H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, et al. A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials.* 1981;2(1):31–49.
-

-
185. Higgins J, Green S. The Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. Copenhagen; 2011.
186. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015;4:1.
187. Cunill R, Castells X, Tobias A, Capellà D. Efficacy, safety and variability in pharmacotherapy for adults with attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis and meta-regression in over 9000 patients. *Psychopharmacology*. 2016;233(2):187–97.
188. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):851–64.
189. Castells X, Ramos-Quiroga JA, Rigau D, Bosch R, Nogueira M, Vidal X, et al. Efficacy of methylphenidate for adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-regression analysis. *CNS Drugs*. 2011 Feb;25(2):157–69.
190. Pérez-Mañá C, Castells X, Torrens M, Capellà D FM. Efficacy of psychostimulant drugs for amphetamine abuse or dependence. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;2(9):CD009695.
191. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
192. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014;53(2):174–87.
193. Hervada Vidal X, Naveira Barbeito G, Santiago Pérez M, Mujica Lengua O, Vázquez Fernández R, Silva Aycaguer L, et al. Análisis bayesiano. In: Consellería de Sanidade Xunta de Galicia, editor. *Epidat* 42. Santiago de Compostela; 2016. p. 3–7.
194. Lewis MG, Nair NS. Review of applications of Bayesian meta-analysis in systematic reviews. *Glob J Med Public Heal*. 2015;4(1):12015–277.
195. Sterne J, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(10):1046–55.
-

-
196. Begg C, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088–101.
197. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997; 315(7109):629–34.
198. Lau J, Antman E, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers T. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992;327(4):248–54.
199. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Trial sequential analysis may establish when firm evidence is reached in cumulative meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):64–75.
200. Wetterslev J, Jakobsen JC, Gluud C. Trial Sequential Analysis in systematic reviews with meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):1–18.
201. Wetterslev J, Thorlund K, Brok J, Gluud C. Estimating required information size by quantifying diversity in random-effects model meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:1–12.
202. Pogue JM, Yusuf S. Cumulating evidence from randomized trials: Utilizing sequential monitoring boundaries for cumulative meta-analysis. *Control Clin Trials*. 1997;18(6):580–93.
203. Brok J, Thorlund K, Gluud C, Wetterslev J. Trial sequential analysis reveals insufficient information size and potentially false positive results in many meta-analyses. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(8):763–9.
204. Borm GF, Donders AR. Updating meta-analyses leads to larger type I errors than publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8).
205. Brok J, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Apparently conclusive meta-analyses may be inconclusive - Trial sequential analysis adjustment of random error risk due to repetitive testing of accumulating data in apparently conclusive neonatal meta-analyses. *Int J Epidemiol*. 2009;38(1):287–98.
206. Asfhari A, Wetterslev J, Brok J MA. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2007;335(7632):1248–51.
207. Sethi N, Nielsen E, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen J. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193924.
-

208. Jakobsen J, Katakam K, Schou A, Hellmuth S, Stallknecht S, Leth-Møller K. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):58.
209. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: Systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014;349:1–28.
210. Birks J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer’s disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;(2):CD001191.
211. Olin J, Schendier L. Galantamine for Alzheimer’s disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;3:CD001747.
212. Areosa S, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1):CD003154.
213. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer’s disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(3):CD001190.
214. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer’s disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;25(1):CD001190.
215. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(1):CD001747.
216. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöfler A, Möbius HJ. Memantine in moderate to severe alzheimer’s disease: A meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(1):20–7.
217. Hansen R, Gartlehner G, Webb A, Morgan L, Moore C, Jonas D. 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(2):211–25.
218. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Rsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer ’s disease (Review). *Cochrane database Syst Revi*. 2009;(2): : CD001191.
219. Lockhart I, Orme M, Mitchell S. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in
-

patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011;1(1):212-27.

220. Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: meta-analyses using realistic definitions of response. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;37(1-2):71-85.

221. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):615-31.

222. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms and. *J Am Med Assoc*. 2003;289(2):210-6.

223. Lanctot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003 Sep;169(6):557-64.

224. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.

225. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2013;35(2):349-61.

226. McShane R, Areosa A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(2):CD003154.

227. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2007;24(2):155-67.

228. 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 Dis Extra*. 2012;2(1):546-72.

229. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012;2(3):1-9.

230. Wang J, Yu J-T, Wang H-F, Meng X-F, Wang C, Tan C-C, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):101-9.

-
231. Institut d'Assistència Sanitària. Registre de Demències de Girona [Internet]. 2007 [citado 3 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.ias.cat/ca/contingut/iasgirona/591>
232. Germann R, Lee L, Horan J, Pertowski C, Waller M, Guidelines Working Group Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep.* 2001;50(13):1-15.
233. Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Pulido TO, Turbau J, Vallmajo N, et al. A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol.* 2009;9:1-9.
234. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barceló MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Discontinuation, efficacy, and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression of 43 randomized clinical trials enrolling 16 106 patients. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(7):519-28.
235. Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: Meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):1-16.
236. Graphpad Software. Graphpad QuickCalcs Web site [Internet]. 2018 [citado 21 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/>
237. Lane D. HyperStat Online Statistics [Internet]. 2013 [citado 24 marzo de 2018]. Disponible en: http://davidmlane.com/hyperstat/z_table.html
238. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - Indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(12):1303-10.
239. Bekelman J, Li Y, Gross C. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(4):454-165.
240. Lexchin J. Sponsorship bias in clinical research. *Int J Risk Saf Med.* 2012;24(4):233-42.
241. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll J, Bero L. Industry sponsorship and research outcome (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2):MR000033.
242. Killin LOJ, Russ TC, Starr JM, Abrahams S, Sala S Della. The effect of funding sources on donepezil randomised controlled trial outcome: A meta-analysis. *BMJ Open.* 2014;4(4):1-9.
-

243. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia: Drugs and pharmacology. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(3):536–46.
244. Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013;9(6):733–40.
245. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2014;14(1):173.
246. Mueller C, Perera G, Hayes RD, Shetty H, Stewart R. Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: A retrospective survival analysis. *Age Ageing.* 2018;47(1):88–94.
247. Nordström P, Religa D, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: A nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2585–91.
248. Monacelli F, Rosa G. Cholinesterase inhibitors: cardioprotection in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(4):1071–7.
249. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Li L, Hendrie HC, et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(7):1497–504.
250. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Review). *Cochrane database Syst Rev.* 2018;(6):CD001190.
251. Abraha I, Cherubini A, Cozzolino F, De Florio R, Luchetta ML, Rimland JM, et al. Deviation from intention to treat analysis in randomised trials and treatment effect estimates: Meta-epidemiological study. *BMJ.* 2015;350:h2445.
252. Ranganathan P, Pramesh C, Aggarwal R. Common pitfalls in statistical analysis: Intention-to-treat versus per-protocol analysis. *Perspect Clin Res.* 2016;7(3):144.
253. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's Disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):1–16.
-

-
254. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimer's Dis.* 2017;60(2):401–25.
255. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for alzheimer's disease: A systematic review and meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(5):1–11.
256. Tsoi KK, Chan JY, Chan FC, Hirai HW, Kwok TCY, Wong SY. Monotherapy Is Good Enough for Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-Analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;0(0).
257. Tallon D, Chard J, Dieppe P. Relation between agendas of the research community and the research consumer. *Lancet.* 2000;355(9220):2037–40.
258. Emdin CA, Odutayo A, Hsiao AJ, Shakir M, Hopewell S, Rahimi K, et al. Association between randomised trial evidence and global burden of disease: Cross sectional study (Epidemiological Study of Randomized Trials-ESORT). *BMJ.* 2015;350:h117.
259. Ross JS, Gross CP, Krumholz HM. Promoting transparency in pharmaceutical industry-sponsored research. *Am J Public Health.* 2012;102(1):72–80.
260. Greenland P, Lloyd-Jones D. Critical Lessons From the ENHANCE Trial. *JAMA.* 2008;299(8):953–5.
261. Kessler D, Rose J, Temple R, Schapiro R, Griffin J. Therapeutic-class wars --drug promotion in a competitive marketplace. *N Engl J Med.* 1994;311(20):1350–3.
262. Psaty B, Rennie D. Clinical trial investigators and their prescribing patterns: another dimension to the relationship between physician investigators and the pharmaceutical industry. 2006. 295(23):2787–90.
263. Hager K, Baseman AS, Nye JS, Brashear HR, Han J, Sano M, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:391–401.
264. Cheston R, Ivanecka A. Individual and group psychotherapy with people diagnosed with dementia: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017;32(1):3–31.
-

-
265. Ah Y-M, Suh Y, Jun K, Hwang S, Lee J-Y. Effect of anticholinergic burden on treatment modification, delirium and mortality in newly diagnosed dementia patients starting a cholinesterase inhibitor: a population-based study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;1-8.
266. Orsel K, Taipale H, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, et al. Psychotropic drugs use and psychotropic polypharmacy among persons with Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;1260-9.
267. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018;66(11):377-86.
268. Head E, Powell D, Gold BT, Schmitt FA. Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *Eur J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):353-64.
269. Prescrire. Médicaments de la maladie d'Alzheimer: enfin non remboursables en France! Prescrire [Internet]. Paris; 2018 [citado 15 julio de 2018]. Disponible en: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/55116/0/NewsDetails.aspx>
270. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). NICE technology appraisal guidance 111. National Institute for Health and Clinical Excellence, editor. London; 2009.
271. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. 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):1-469.
272. Saint-Laurent Thibault C, Özer Stillman I, Chen S, Getsios D, Proskorovsky I, Hernandez L, et al. Cost-utility analysis of memantine extended release added to cholinesterase inhibitors compared to cholinesterase inhibitor monotherapy for the treatment of moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type in the US. *J Med Econ*. 2015;18(11):930-43.
273. Knapp M, King D, Romeo R, Adams J, Baldwin A, Ballard C, et al. Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017;32(12):1205-16.
274. Ebrahim AS, Oremus M. A pharmacoeconomic evaluation of cholinesterase inhibitors and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(11):1245-59.
-

ANEXO 1

La influencia del sponsor sobre el abandono, la eficacia y la seguridad de los inhibidores de la colinesterasa en la enfermedad de Alzheimer: meta-análisis y meta-regresión de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo.

The sponsor influence on discontinuation, efficacy and safety of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of randomized placebo-controlled clinical trials

Blanco-Silvente L, Capellà D, Castells X
Unit of Clinical Pharmacology, TransLab Research Group
Department of Medical Sciences, Universitat de Girona



Objective

To evaluate the influence of study sponsor on the results of randomized placebo-controlled clinical trials (RPCCT) that have investigated the efficacy and safety of cholinesterase inhibitors (ChEI) treatment for patients with Alzheimer's disease (AD).

Methods

A systematic review and meta-analysis with meta-regression was performed. Primary outcomes were all-cause discontinuation, discontinuation due to AE and efficacy on cognitive function. Secondary outcomes were other efficacy domains and safety outcomes. Study design-, patient- and intervention-related covariates were collected. Odds ratio (OR) and Standard Mean Difference (SMD) with 95% interval confidence were calculated. The software SPSS and Comprehensive Meta-Analysis were used.

Results

Table 1. Characteristic of study design, intervention and patients of included RPCCT and comparisons by study sponsor.

	Independent	Commercial	P-value
Trials (N)	5	37	
Patients (n)	736	15,863	
Study design			
Lead in period (%)	20.0	25.9	0.771
Multicentre trials (%)	100.0	86.5	0.819
Patients			
Women (%)	61.6	63.5	0.487
Age (mean [range of means])	76.4 [74.6-83.7]	74.7 [54-85.7]	0.458
Baseline cognitive function (%)	62.2	58.5	0.787
Baseline neuropsychiatric symptom severity (%)	10.4	13.6	0.480
Baseline functional capacity (%)	73.5	62.2	NA*
Intervention			
Drug			0.800
Donepezil (%)	60.0	44.4	
Galantamine (%)	20.0	27.8	
Rivastigmine (%)	20.0	27.8	
High dose (%)	33.3	78.4	0.076
Flexible dose (%)	40.0	37.0	0.949
Length (mean, weeks)	32.8	24.9	0.131
High risk of bias (%)	20.0	31.5	0.594

*Only one independent trial
NA, no applicable

Table 2. The effect of sponsor on primary outcomes.

Outcome	Independent	Commercial	P-value
All-cause discontinuation	OR= 1.15 [0.65, 2.06]	OR= 1.34 [1.16, 1.50]	0.622
Discontinuation due to AE	OR= 1.44 [0.71, 2.91]	OR= 1.58 [1.36, 1.84]	0.796
Efficacy cognitive function	SMD= 0.55 [-0.06, 1.17]	SMD= 0.32 [0.24, 0.41]	0.466

Table 3. The effect of sponsor on secondary outcomes.

Outcome	Independent	Commercial	P-value
Efficacy global change	NA*	SMD= 0.20 [0.12, 0.27]	NA*
Efficacy neuropsychiatric symptoms	NA*	SMD= 0.02 [-0.03, 0.08]	NA*
Efficacy functional capacity	NA*	SMD= 0.16 [0.12, 0.21]	NA*
Proportion patients AE	OR= 3.29 [1.42, 7.61]	OR= 1.47 [1.33, 1.62]	0.071
Proportion patients severe AE	OR= 0.47 [0.15, 1.48]	OR= 1.00 [0.89, 1.14]	0.198
Mortality	OR= 0.92 [0.47, 1.83]	OR= 0.67 [0.50, 0.89]	0.391

*None of independent trials included in the analysis provided data on the study outcome
NA, no applicable

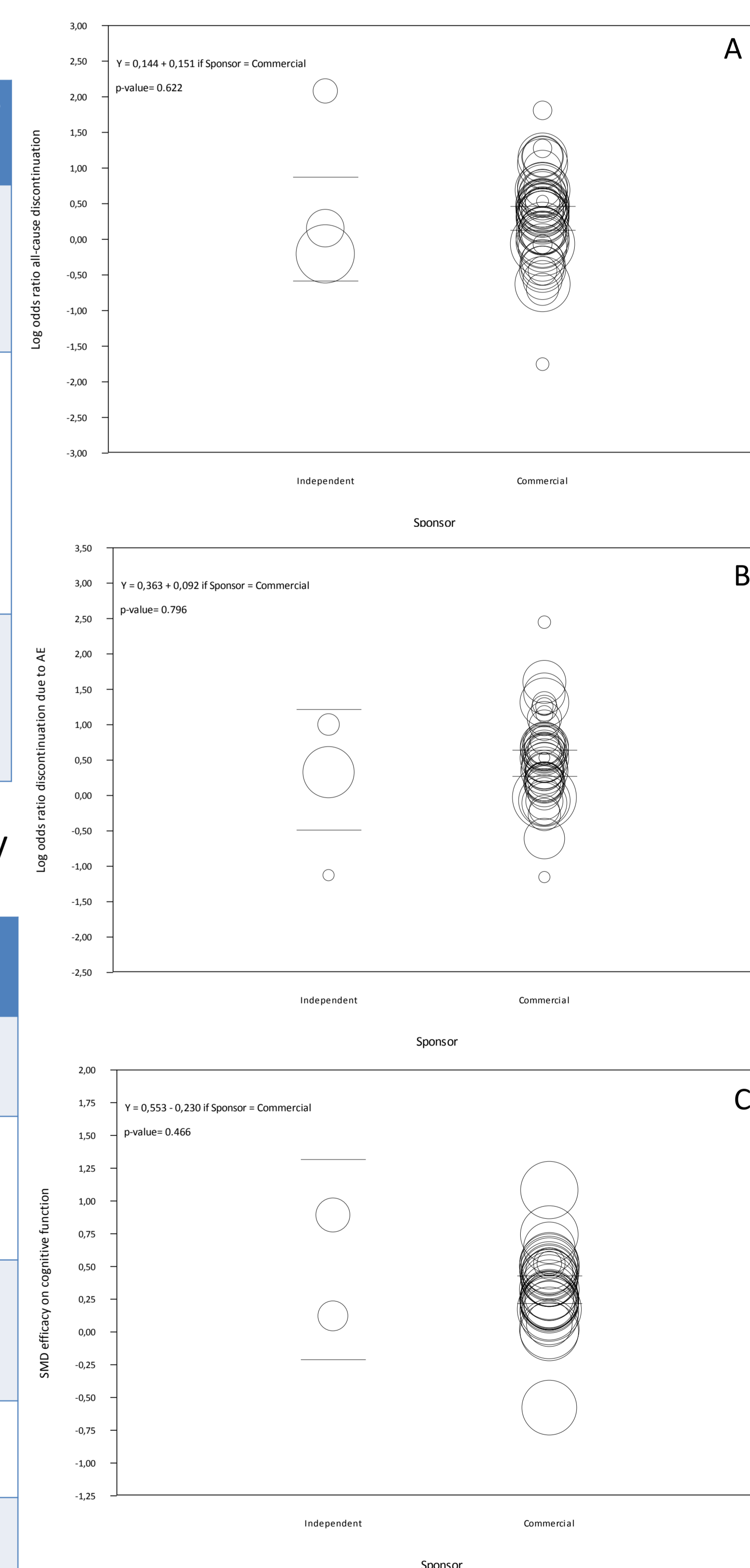


Figure 1. Scatter plots of the effect of sponsor on primary outcomes: all-cause discontinuation (A), discontinuation due to AE (B) and efficacy on cognitive function (C).

Conclusion

The vast majority of RPCCT that have investigated the efficacy and safety of ChEI for AD had a commercial sponsorship. Our results did not suggest an influence of sponsor on discontinuation, efficacy, and safety of ChEI for AD. However, the low number of independent trials does not allow reaching firm conclusions.

