

Tratamiento sintomático de la demencia: papel de la memantina

María José Gil Moreno¹ y María Sagrario Manzano Palomo²

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por cambios cognitivos y conductuales. En ella se produce una disfunción en las vías glutamatérgicas y colinérgicas. La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA (ácido N-metil-D-aspartato) de afinidad moderada y dependiente del voltaje que bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. La memantina ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada y grave. Es un fármaco generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión, y suelen ser generalmente leves. Su uso combinado con un inhibidor de la colinesterasa (IACE) en fase moderada y grave es más beneficioso que la monoterapia con IACE.

Palabras clave: Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Cognición. Alteración conductual. Actividades de la vida diaria. Memantina.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by cognitive and behavioral changes. There is a dysfunction in glutamatergic and cholinergic pathways. Memantine is a non-competitive antagonist of NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) glutamatergic receptors of moderate affinity and voltage dependent that blocks the effects of pathologically elevated glutamate tonic levels that can lead to neuronal dysfunction. Memantine has shown improvement in cognition, global clinical status, activities of daily living, and behavioral disturbances in moderate and severe AD. It is a generally well tolerated drug. The most common adverse reactions are vertigo, headache, and hallucinations, and are generally mild. Its combined use with a cholinesterase inhibitor (ChEI) in moderate and severe phase is more beneficial than monotherapy with ChEI.

Key words: Dementia. Alzheimer's disease. Cognition. Behavioral disturbance. Activities of daily living. Memantine.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa mundial de demencia neurodegenerativa y supone un problema sanitario de primer orden. El envejecimiento progresivo de la población expone a una proporción cada vez mayor de personas al ries-

go de desarrollar una demencia neurodegenerativa. Como consecuencia, se espera que la prevalencia de la demencia debida a la EA se doble en los próximos 20 años¹.

La EA tiene un elevado coste sociosanitario a nivel nacional y es esperable que este coste sea mayor en un futuro como consecuencia del aumen-

¹Unidad de Conducta y Demencias
Servicio de Neurología

Hospital Clínico San Carlos
²Unidad de Patología Cognitiva
Sección de Neurología
Hospital Infanta Leonor
Madrid

Dirección para correspondencia:

María José Gil Moreno
E-mail: mariajosemedcu@hotmail.com

to de la prevalencia. Los costes sociosanitarios atribuibles a la EA aumentan de forma paralela al deterioro funcional, el deterioro cognitivo, la comorbilidad y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos.

El diagnóstico precoz y tratamiento de la EA podría disminuir el coste socioeconómico de la enfermedad². En este sentido, el tratamiento de la EA se dirige a retrasar la presencia de los síntomas de la enfermedad, reducir el deterioro funcional, mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar la carga que soportan los familiares y cuidadores.

El impacto de los fármacos antidemencia, como la memantina, en cuanto a coste-efectividad, es medible desde diversos parámetros. Algunos son puramente economicistas (ingresos hospitalarios, retraso en institucionalización, costes de atención en urgencias, necesidad de cuidados más continuos, uso de psicofármacos), mientras que otros están más ligados a calidad de vida tanto del paciente como del cuidador.

En esta revisión se describe el papel de la memantina en la EA, abarcando desde sus indicaciones y contraindicaciones hasta la mejoría en síntomas cognitivos, conductuales y funcionales, así como la mejora en la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

GUÍAS CLÍNICAS SOBRE EL USO DE MEMANTINA EN LA DEMENCIA

Sociedad Española de Neurología

En España, las Guías de la Sociedad Española de Neurología (SEN), tanto del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias³ como del Grupo de Neurofarmacología⁴ recomiendan el tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada y grave probable o posible según criterios NINCDS-ADRA⁵ (*National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Se comenta también que su uso combinado con un inhibidor de la colinesterasa (IACE) en estas fases es más beneficioso que la monoterapia con IACE (nivel de evidencia II, grado de recomendación B)^{6,7}.

Guías NICE sobre el tratamiento de la demencia⁸

Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido recomiendan la monoterapia con memantina en pacientes con EA moderada que son intolerantes o tienen contraindicación para el uso de IACE y en pacientes con EA en fase grave de la enfermedad.

Para pacientes con diagnóstico establecido de EA que están tomando IACE se recoge lo siguiente: a) considerar añadir memantina al IACE si están en fase moderada; b) considerar añadir memantina al IACE si están en fase avanzada.

Su prescripción ha de efectuarse en las siguientes condiciones: a) prescripción efectuada por especialistas: neurólogos, geriatras y psiquiatras; b) otros profesionales de la salud, como médicos de atención primaria, si poseen título de experto en diagnóstico y tratamiento de la EA, y c) no suspender un tratamiento con IACE en personas con EA solo por el criterio de enfermedad avanzada.

COCHRANE: MEMANTINA COMO TRATAMIENTO PARA LA DEMENCIA

La memantina tiene un efecto beneficioso en los pacientes con EA de moderada a grave. Este beneficio afecta a la cognición, funcionalidad y síntomas psicológicos y conductuales. La asociación de memantina e IACE produce menos deterioro que un placebo. Sin embargo, en los pacientes con EA leve, la memantina probablemente no es mejor que placebo.

En general, la evidencia sobre memantina para la EA es de calidad alta y proviene de muchos ensayos en miles de pacientes. Se puede tener confianza en los resultados para la EA, no siendo así en pacientes con otros tipos de demencia⁹.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MEMANTINA. MODO DE EMPLEO

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA (ácido N-metil-D-aspartato). Estos receptores son canales de calcio y por medio de su acción se regulan los niveles elevados de glutamato, que son los responsables últimos de la disfunción y muerte neuronal.

Desde el punto de vista fisiológico, la memantina y el magnesio ocupan el mismo receptor NMDA y son mutuamente excluyentes, mientras el canal no esté bloqueado en la presencia de ambos compuestos. La amplitud y velocidad de bloqueo del receptor es dependiente de la dosis. Hay cada vez más datos que sugieren que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores de NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad en la demencia neurodegenerativa⁹.

Indicaciones de inicio de tratamiento

La memantina ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada

TABLA 1. Posología de memantina

Presentaciones	Posología
<ul style="list-style-type: none"> – Comprimidos 10 y 20 mg – Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg (envase de iniciación) – Comprimidos bucodispersables 10 y 20 mg – Solución oral 5 mg/pulsación 	5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg cada semana, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis (10 mg en caso de insuficiencia renal)

y grave^{10,11}. Al igual que los IACE, aunque el beneficio global es modesto, la respuesta interindividual a memantina es variable (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)¹².

Posología

La dosis diaria máxima es de 20 mg una vez al día. Para reducir el riesgo de reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras tres semanas de la siguiente manera: memantina 5 mg en el desayuno durante la primera semana; 10 mg en el desayuno durante la segunda semana, y 15 mg en el desayuno durante la tercera semana, para continuar con 20 mg en desayuno. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg al día. Existe la formulación líquida equivalente con 5 mg/pulsación, siendo la dosis de mantenimiento cuatro pulsaciones en el desayuno.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min/1,73 m²) la dosis diaria debe reducirse a 10 mg/día (Tabla 1).

Retirada del tratamiento

No existen guías basadas en la evidencia sobre cuándo retirar este fármaco. Se recomienda evaluar su efecto tras seis meses de tratamiento. Se recomienda suspender el tratamiento si aparece agitación, acatisia u otros síntomas neuropsiquiátricos, así como si el paciente empeora globalmente más rápido que sin tratamiento.

Principales contraindicaciones o precauciones

Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con efectos adversos similares a placebo en algunos estudios¹³. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, estreñimiento, somnolencia, cefalea, hipertensión y agitación. En pacientes con insuficiencia renal grave la dosis debe reducirse. No tiene con-

traindicaciones absolutas, pero hay que tener precaución en epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria (Tabla 2).

IMPACTO POSITIVO DEL USO DE MEMANTINA EN LOS PACIENTES CON DEMENCIA

Mejoría de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia y de los síntomas cognitivos

Los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia son muy frecuentes a lo largo de la enfermedad, llegando a aparecer hasta en un 80% de los pacientes en su evolución. En un metaanálisis se observa una mejora significativa en agitación, ilusiones, desinhibición y trastornos del ritmo vigilia-sueño frente a controles, siendo ligeramente superior en el manejo de alucinaciones e irritabilidad¹⁴. Por contra, presenta resultados similares a controles en el manejo de síntomas negativos (disforia, ansiedad/fobia, apatía, conducta motora aberrante y trastornos de la conducta alimentaria).

En cuanto a los síntomas cognitivos, un estudio reciente reveló que el mejor fármaco para combatir el deterioro cognitivo era la memantina, seguido de galantamina¹⁵.

Mejoría funcional de los pacientes y calidad de vida

El objetivo principal en los pacientes con demencia es mantener la autonomía funcional. La medicina basada en la evidencia recomienda la memantina, junto con los IACE, el ejercicio físico y la intervención diádica para prolongar la autonomía funcional y retrasar la institucionalización¹⁶. En los pacientes tratados con memantina en monoterapia o biterapia, se demuestra en análisis *post hoc* un mantenimiento de sus actividades de la vida diaria frente a placebo, con el consiguiente retraso de la institucionalización¹⁷.

Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con memantina reduce el estrés del cuidador y el tiempo de cuidado¹⁸. En los pocos estudios

TABLA 2. Reacciones adversas de memantina

Categoría	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Somnolencia Confusión Alucinaciones* Reacciones psicóticas†
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Vértigo Alteración del equilibrio Alteración de la marcha Convulsiones
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Trombosis venosa/tromboembolia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Estreñimiento Vómitos Pancreatitis†
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Frecuencia no conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Fatiga

*Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

†Se han notificado casos aislados en la experiencia poscomercialización.

Adaptada de la ficha técnica de memantina (AEMPS)¹³.

efectuados al respecto, la terapia combinada potencia aún más el concepto de calidad de vida. Es crucial una elección adecuada del tratamiento y de las expectativas terapéuticas, con objetivos reales tanto para el paciente como para el cuidador¹⁹.

En el estudio multicéntrico DOMINO-AD (*Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease study*)²⁰ se recogieron variables relacionadas con la interrupción de tratamiento con donepezilo o el inicio de tratamiento con memantina. Tanto los pacientes que continuaron tomando donepezilo como los que iniciaron memantina mostraron menor deterioro en el test Mini-Mental estandarizado (SMMSE; $p < 0,001$) y en la escala de actividades de la vida diaria de Bristol (BADLS; $p < 0,001$) que aquellos que discontinuaron donepezilo o no tomaron memantina. El tratamiento combinado (donepezilo y memantina) no fue significativamente superior a donepezilo en monoterapia respecto a los objetivos primarios o secundarios. El análisis *post hoc* de los datos del estudio mostró que la suspensión de donepezilo incrementaba el riesgo de ingreso en un centro

residencial durante las semanas de seguimiento del estudio, pero no se recogieron datos sobre qué sucede con memantina. Reconocen no disponer de datos sobre qué sucede una vez el paciente ingresa en una residencia y las actitudes terapéuticas que se toman, siendo este el momento más conflictivo y ligado a una peor calidad de vida percibida por sus cuidadores.

Impacto en términos de costes sanitarios

Hablar en términos económicos de la demencia siempre es algo no deseable. Sin embargo, la realidad es que supone una de las entidades clínicas que más gasto directo e indirecto provoca a nivel sociosanitario. La terapia combinada (IACE y memantina) sigue siendo la aproximación más coste-eficaz desde una perspectiva sanitaria y social, superior al tratamiento en monoterapia con IACE. Hay estudios que demuestran beneficios reales en términos económicos de las terapias anti-EA tanto a favor de cambiar IACE por memantina como de continuar con IACE (donepezilo).

Respecto a la prescripción de fármacos en pacientes ingresados en residencias existen pocos estudios. En análisis indirectos de costes sanitarios centrados en fármacos se ha observado que la combinación de terapias (IACEs y memantina) es lo más coste-efectivo al reducir los costes derivados de la institucionalización en un centro residencial¹⁹. Por tanto, su impacto es, no solo económico, sino en términos de estándares de salud.

PAPEL DE LA MEMANTINA EN OTRAS ENTIDADES NEURODEGENERATIVAS: DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Revisando publicaciones sobre la posibilidad de implementar un tratamiento sintomático en la demencia frontotemporal (DFT) con memantina²¹, un trabajo publicado en 2018 aglutina resultados de ensayos clínicos y estudios de casos al respecto²². El primero de ellos, publicado en 2008, incluye un caso familiar de DFT, variante conductual, tratado con memantina 10 mg dos veces al día. En este caso, con mutación patogénica (R406W) en el gen MAPT (*microtubule associated protein tau*), el autor sugiere que la memantina podría estabilizar la progresión de los síntomas de la enfermedad²³.

Por otro lado, el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo NCT00545974 evaluó la eficacia de memantina en DFT leve a moderada²⁴. Se concluyó que la memantina no lograba disminuir los síntomas en este tipo de demencia.

La última publicación Cochrane sobre el papel de la memantina en las demencias aborda su potencial uso en la DFT²⁵. Concluye que existe significativamente una baja certeza en la evidencia de su efecto clínico beneficioso en el CGR (*clinical global rating*) y en síntomas conductuales respecto al placebo. De igual manera, no existen diferencias en la función cognitiva. Sin embargo, para todos los resultados en términos de eficacia existe incertidumbre y el intervalo de confianza es consistente con más de una conclusión. Por otro lado, consideran que existe mucha discontinuidad en el grupo de memantina respecto al cumplimiento terapéutico (en comparación con placebo) y eso puede ser motivo de confusión.

INVESTIGACIÓN BÁSICA Y MEMANTINA

A pesar de que la memantina es un fármaco consolidado en el tratamiento sintomático de la demencia desde hace décadas, la investigación básica, imprescindible en la ciencia traslacional, sigue manteniendo su foco de atención en esta molécula, revelando resultados prometedores e interesantes en modelos animales y abriendo la posibilidad de una aprobación clínica diferente a la actual.

En un artículo muy reciente, de 2021, se pone de manifiesto esa capacidad de impacto sobre las bases biológicas de la EA que, hasta ahora, resulta un enigma²⁶. En este trabajo se evidencia un beneficio en el modelo de ratón transgénico preclínico (homocigoto Tg4-42) sometido a tratamiento crónico durante cuatro meses con memantina a nivel de su rendimiento cognitivo (tareas de aprendizaje y memoria), sintomatología conductual y correlato patológico, observando una reducción de la pérdida de neuronas en CA1 del hipocampo, así como disminuyendo el deterioro de la neurogénesis en el giro dentado. Este efecto, clave en los mecanismos de neurodegeneración, reabre el debate sobre la potencial utilidad de la memantina en fases más precoces de la EA, no solo por el beneficio clínico descrito, sino por la acción en la propia biología de la enfermedad, convirtiéndola en algo más que un tratamiento sintomático. Se precisan ensayos clínicos en humanos con diagnósticos fisiopatológicos basados en biomarcadores que puedan resolver definitivamente esta incógnita.

CONCLUSIONES

Se han revisado las indicaciones de uso de memantina según diferentes guías clínicas, centrandose la atención en las Guías de la Sociedad Española de Neurología. Se destaca el impacto positivo de la prescripción de este fármaco en monoterapia y biterapia en pacientes con EA según parámetros clásicos de la neurología conductual. Se han comentado posibles indicaciones en otras entidades, como la DFT. Se finaliza abriendo el debate, gracias a la ciencia básica actual, de su potencial efecto beneficioso en fases más precoces tanto a nivel clínico como biológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disabilities: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil*. 2011;32:419-36.
2. Farré M, Haro JM, Kostov B, Alvira C, Risco E, Miguel S, et al. Direct and indirect costs and resource use in dementia care: A cross-sectional study in patients living at home. *J Int J Nurs Stud*. 2016;55:39-49.
3. Guía oficial de práctica clínica en Demencia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018 [Internet]. Sociedad Española de Neurología, Ediciones SEN. Luzán5 Health Consulting; 2018. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf
4. Manual de práctica clínica en Neurofarmacología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Ediciones SEN. Luzán5 Health Consulting; 2019.
5. 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;7:263-9.
6. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Soucy on behalf of the CCCDT4 participants. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(Suppl 5):S1-S8.
7. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD003154.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (UK); junio de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011160/>

9. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1909-28.
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010.
11. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust*. 2016;204:191-3.
12. 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;22:889-98.
13. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS - CIMA). Ficha técnica de memantina [Internet]. AEMPS - CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78345/FichaTecnica_78345.html.pdf
14. Mathys M. Pharmacologic management of behavioral and psychological symptoms of major neurocognitive disorder. *Ment Health Clin*. 2018;8(6):284-93.
15. Wilkinson D. A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(8):769-76.
16. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg GT. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(15):1711-7.
17. Mossello E, Ballini E. Management of patients with Alzheimer's disease: pharmacological treatment and quality of life. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(4):183-93.
18. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al.; CCCDT4 participants. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(6 Suppl 5):S1-S8.
19. Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, Granghaud A, Rive B, Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur J Health Econ*. 2014;15(8):791-800.
20. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(12):1171-81.
21. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12:149-56.
22. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdager E, et al. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimers Dis*. 2018;62:1223-40.
23. Lindquist SG, Holm IE, Schwartz M, Law I, Stokholm J, Batbayli M, et al. Alzheimer disease-like clinical phenotype in a family with FTDP-17 caused by a MAPT R406W mutation. *Eur J Neurol*. 2008;15:377-85.
24. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonniere C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, et al.; French research network on Frontotemporal dementia. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: Negative results. *J Alzheimer Dis*. 2011;23:749-59.
25. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD003154.
26. Stazi M, Wirths O. Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits, neuron loss, and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2021;58:204-16.