

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Amantadin: PK MERZ (A, CH)

Donepezil: ARICEPT (A, CH)

gleich mit Captopril in den ersten sieben Monaten signifikant. Nach 2,7 Jahren besteht ein Trend zur Übersterblichkeit.

■ Die OPTIMAAL-Studie bestätigt den Verdacht aus älteren Studien, dass AT-II-Blocker den ACE-Hemmern bei Herzinsuffizienz nicht gleichwertig sind.

■ Ob Losartan bei Unverträglichkeit eines ACE-Hemmers als Zusatz zur Standardtherapie nach Herzinfarkt mehr bringt als die Standardtherapie allein, bleibt offen und bedarf der Prüfung. Hinweise auf ein schädigendes Potenzial der Kombination mit Betablockern, die zur Standardtherapie nach Herzinfarkt gehören, sprechen unseres Erachtens derzeit auch gegen Losartan als Reserve.

(R = randomisierte Studie)

- 1 RYAN, T.J. et al.: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction, 1999 Updated ACC/AHA AMI Guideline; <http://www.acc.org/clinical/guidelines/nov96/edits/amipdf99edits.pdf>
- R 2 DICKSTEIN, K. et al.: Lancet 2002; **360**: 752-60  
<http://image.thelancet.com/extras/02art6111web.pdf> (frei zugänglich)
- 3 „Arzneimittelkursebuch 2002/03“, A.V.I. Berlin 2002, Seite 750-1
- R 4 PITT, B. et al.: Lancet 2000; **355**: 1582-7
- R 5 McKELVIE, R.S. et al.: Circulation 1999; **100**: 1056-64

## Neu auf dem Markt

### UMGEWIDMET: MEMANTIN (AXURA, EBIXA)

Der so genannte NMDA-Rezeptorantagonist Memantin (AXURA, EBIXA) soll seit August 2002 der Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer ALZHEIMER-Krankheit dienen. Zuvor wurde er unter der Bezeichnung AKATINOL für den Einsatz bei spastischen Leiden, hirnorganischem Psychosyndrom, PARKINSON-Krankheit bzw. leichten und mittelschweren Hirnleistungsstörungen vermarktet.

Die mit der Umbenennung verbundene drastische Preiserhöhung ist auf Unverständnis gestoßen (a-t 2002; **33**: 86), ebenso die aufwändige Werbung: Im Juli ließ die Merz GmbH Ärzten rote Rosen per Zustellservice zukommen, aus dem – wie es im Begleitschreiben<sup>1</sup> heißt – „erfreulichen Anlass“ der Umwidmung des Altproduktes.

**EIGENSCHAFTEN:** Memantin soll neuronale Funktionsstörungen bei der ALZHEIMER-Krankheit durch Blockade von zentralen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, einer Untergruppe von Glutamat-bindenden Rezeptoren, günstig beeinflussen.

Memantin steht dem Amantadin (PK-MERZ u.a.) chemisch nahe, das NMDA-antagonistisch und vornehmlich als Dopamin-Agonist zentral erregend wirkt und bei PARKINSON-Krankheit verwendet wird.

**WIRKSAMKEIT:** Die europäische Zulassung beruht im Wesentlichen auf zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien.<sup>2</sup> Die wichtigste ist bisher nur als Abstract veröffentlicht.<sup>3</sup> 252 mindestens 50 Jahre alte Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Demenz wahrscheinlich vom ALZHEIMER-Typ nehmen nach Randomisierung zweimal täglich 10 mg Memantin oder Plazebo ein. Die 28-wöchige Behandlungsphase vollenden nur 181 Personen (72%). Die Aussagefähigkeit der Studie wird dadurch eingeschränkt. Von den 71 fehlenden Patienten geht aus dem Europäischen Beurteilungsbericht lediglich hervor, dass etwa die Hälfte wegen unerwünschter Ereignisse ausgeschieden ist.<sup>2</sup> Primäre Wirksamkeitsparameter sind die Beurteilung des globalen klinischen Zustands durch behandelnde Ärzte (CIBIC\*-plus) und die Einschätzung von Alltagsfähigkeiten durch Pflegekräfte (modified ADCS-ADL\* css inventory).

Bei Intention-to-treat-Analyse ergibt sich nach 28 Wochen in der Beurteilung durch die Ärzte kein signifikanter Unterschied. Nur wenn die vorzeitig ausgeschiedenen Patienten unberücksichtigt bleiben, lässt sich eine signifikante Differenz von 0,36 Punkten<sup>3</sup> zugunsten von Memantin auf einer Ordinalskala von 7 Punkten (von 1 „ausgeprägte Verbesserung“ bis 7 „ausgeprägte Verschlechterung“) berechnen. Ausmaß oder klinische Relevanz der unter Verum angeblich signifikant verbesserten Alltagsfähigkeit lassen sich anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilen. Am Ende haben sich Memantin- und Plazebogruppe in beiden primären Zielkriterien verschlechtert.

Die Werbeaussage „weniger Pflegeaufwand“<sup>1</sup> lässt sich mit der Studie nicht begründen: Zwar wird in einem sekundären Endpunkt die pro Patient aufzuwendende Pflegezeit untersucht. Ausgewertet werden aber nur diejenigen Patienten, die das Studienprotokoll bis zuletzt erfüllen (Per-Protokoll-Analyse). Da somit 32% der ursprünglich randomisierten Patienten unberücksichtigt bleiben, beruht die Angabe von monatlich eingesparten 42 Stunden auf selektierten Daten ohne allgemeingültige Aussagekraft.

Die zweite Studie<sup>4</sup> kann nicht für die Beurteilung herangezogen werden: Sie umfasst sowohl Patienten mit vaskulärer bedingter Demenz als auch ALZHEIMER-Kranke in jeweils geringer Zahl (87 bzw. 79 Patienten). Es wurde zudem nur mit der Hälfte der empfohlenen Dosis (10 mg statt 20 mg pro Tag) und nur zwölf Wochen lang behandelt, ein für eine chronische Erkrankung zu kurzer Zeitraum. Die EMEA fordert für die Dauer von Phase-III-Studien bei M. ALZHEIMER mindestens sechs Monate.<sup>5</sup> Die vom Hersteller beigebrachten Daten zu Memantin bei vaskulärer Demenz – darunter zwei sechsmonatige Phase-III-Studien – erachtet die Behörde insgesamt als „unzureichend“.<sup>2</sup>

**UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN:** Schwindel, Kopfschmerz, Halluzinationen (jeweils 5%), Erbrechen (3,7%) und Appetitlosigkeit (3,3%) kommen häufig vor. Verwirrtheit und Müdigkeit werden bei etwa 1% der Demenz-Kranken dem Arzneimittel zugeschrieben.<sup>2</sup>

Zwei PARKINSON-Patienten, die Memantin und Amantadin einnehmen, entwickeln psychotische Symptome.<sup>6</sup> Memantin soll daher nicht mit anderen NMDA-Antagonisten kombiniert werden.<sup>2</sup>

In tierexperimentellen Studien werden Vakuolenbildung in Nervengewebe und Lunge sowie Augenveränderungen beobachtet.<sup>2</sup> Die Unbedenklichkeit dieser Befunde ist nicht belegt.

**KOSTEN:** Bei einer Tagesdosis von zweimal täglich 10 mg sind für Memantin (AXURA, EBIXA) monatlich 142 € aufzuwenden – etwa 8% weniger als für den Cholinesterasehemmer Donepezil (ARICEPT; 10 mg pro Tag; monatlich 154 €), der für leichte bis mittelschwere ALZHEIMER-Demenz zugelassen ist. Bis Juli 2002 war Memantin als AKATINOL mehr als 40% billiger (monatliche Kosten: 81 €).

MEMANTIN IM KOSTENVERGLEICH (€)				OP	Monat	
Memantin	AXURA	Merz	20 mg/Tag	100 Tbl zu 10 mg	236,45	141,87
	EBIXA	Lundbeck	20 mg/Tag	100 Tbl zu 10 mg	236,45	141,87
Donepezil	ARICEPT	Eisai/Pfizer	10 mg/Tag	98 Tbl zu 10 mg	502,91	153,95

■ Der NMDA-Antagonist Memantin (AXURA, EBIXA) wird zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Demenz vom ALZHEIMER-Typ angeboten. Ein auch nur geringfügig verzögernder Effekt auf die Progredienz der Demenz wird durch die vorliegenden Daten nicht hinreichend belegt.

■ Langzeitstudien über mehrere Jahre und Vergleiche mit Cholinesterasehemmern fehlen.

■ Die angebliche Minderung des Pflegeaufwandes erachten wir als Spekulation.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Merz: Werbeschreiben vom 27. Juli 2002
- 2 EMEA: Europ. öff. Beurteilungsbericht (EPAR) AXURA, 4. Juli 2002  
<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/axura/axura.htm>
- 3 REISBERG, B. et al.: Neurobiol. Aging 2000; **21** (1S): S275 (Abstract)
- R 4 WINBLAD, B., PORITIS, N.: Int. J. Geriatr. Psychiatry 1999; **14**: 135-46
- 5 EMEA: Note for Guidance on Medicinal Products in the Treatment of Alzheimer's Disease;  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>
- 6 RIEDERER, P. et al.: Lancet 1991; **338**: 1022-3

\* ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperat. Study-Activities of Daily Living  
CIBIC: Clinician's Interview-Based Impression of Change