

- 8 Dt. Ärztebl. Online vom 11. Mai 2007;  
http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=28442
- 9 MAUGH, T.H., CHONG, J.-R.: Los Angeles Times vom 10. Mai 2007
- 10 Sanofi Pasteur MSD: Pressemitteilung vom 1. Juni 2007
- M 11 FUTURE II Study Group: Lancet 2007; **369**: 1861-8
- 12 DUNNE, E.-F. et al.: JAMA 2007; **297**: 813-9
- M 13 JOURA, E.A. et al.: Lancet 2007; **369**: 1693-702
- 14 Medical News Today vom 27. Febr. 2007;  
http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=64007
- R 15 BLOCK, S.L. et al.: Pediatrics 2007; **118**: 2135-45
- 16 Dt. Ärzteblatt Online vom 25. Mai 2007;  
http://www.aerzteblatt.de/v4/news/newsdruck.asp?id=28591
- 17 Canberra Times vom 23. Mai 2007; http://canberra.yourguide.com.au/  
printerFriendlyPage.asp?story\_id=587650
- 18 CHAPMAN, S., McKENZIE, R.: BMJ 2007; **334**: 1195

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Donepezil:  
ARICEPT  
(A, CH)

Memantin:  
EBIXA  
(A, CH)

## MEMANTIN (AXURA, EBIXA) BEI MORBUS ALZHEIMER: NEGATIVDATEN UNTERDRÜCKT

„Meine Mondlandung“ – so feiert Lundbeck in einer Werbung für EBIXA (Memantin) den auf einem Frühstücks-Toast zentrierten Marmeladenklecks eines Patienten mit ALZHEIMER-Demenz.<sup>1</sup> Tatsächlich ist Enthusiasmus jedoch fehl am Platz. Schon in den bislang veröffentlichten Studien sind die Daten zum Nutzen von Memantin (AXURA, EBIXA) wenig beeindruckend. Die europäische Zulassung des mit Amantadin verwandten „NMDA\*-Rezeptorantagonisten“ vor fünf Jahren beruht überwiegend auf einer einzigen 28-wöchigen Studie mit 252 Patienten, die nur in einem der beiden primären Endpunkte positiv ausfällt.<sup>2</sup> Diese und eine kleine mit zwölf Wochen zu kurze Studie,<sup>3</sup> die mehr Patienten mit vaskulärer Demenz als mit Morbus ALZHEIMER einschließt (a-t 2002; **33**: 91), reichten für die US-amerikanische Zulassung nicht aus.<sup>4</sup> Erst nach Einreichen einer weiteren 24-wöchigen Studie mit 404 Patienten, in der Memantin zusätzlich zu seit mindestens einem halben Jahr eingenommenem Donepezil (ARICEPT) mit Placebo verglichen wird,<sup>5</sup> erfolgte die Zulassung auch in den USA (a-t 2004; **35**: 18). Die amerikanische Zulassungsbehörde bewertet den Effekt jedoch in allen drei Studien als „gering“.<sup>6</sup>

Diesen drei publizierten Studien mit insgesamt 726 Patienten mit ALZHEIMER-Demenz stehen in der zugelassenen Indikation (moderate bis schwere ALZHEIMER-Demenz\*\*<sup>7,8</sup>) drei nicht veröffentlichte Negativstudien gegenüber, die sich über firmeneigene Studienregister auffinden lassen und insgesamt 873 Patienten umfassen:<sup>9,10</sup>

■ Bereits seit 2003 ist eine sechsmonatige amerikanische Phase-III-Studie mit 350 ambulanten Patienten (MEM-MD-01) abgeschlossen. Weder die jeweils primär erfassten Alltagsfunktionen (ADCS-ADL19\*\*\*, modifiziert) noch kognitive Funktionen, die mit einer speziell für schwere Beeinträchtigungen entworfenen Skala geprüft werden (SIB\*\*\*), fallen unter täglich 20 mg Memantin besser aus als unter Placebo.<sup>9</sup>

■ In einer ebenfalls sechsmonatigen amerikanischen Studie mit 265 Alten- und Pflegeheimbewohnern (MEM-MD-22) finden sich bei sämtlichen geprüften Skalen keine signifikanten Unterschiede zwischen täglich 20 mg Memantin und Placebo.<sup>9</sup>

■ Auch in einer 16-wöchigen dritten Studie (Nr. 10116) mit 258 Patienten unterscheiden sich die primär geprüften kognitiven Funktionen (SIB) in der Memantin- nicht von denen in der Placebogruppe.<sup>10</sup>

Obwohl nur eine der drei unveröffentlichten Negativstudien (MEM-MD-01) in die Analyse des britischen National Institute for Clinical Excellence (NICE) eingeht, kommt die-

\* NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; entsprechender Rezeptor gehört zu den Glutamatrezeptoren.

\*\* 2005 wurde die Indikation in Europa von „moderat schwer bis schwer“ (Mini Mental Test nach FOLSTEIN [MMSE] < 15 Punkte) auf „moderat bis schwer“ (MMSE < 20) erweitert, die beantragte Erweiterung auf leichte ALZHEIMER-Demenz dagegen ebenso wie in den USA zurückgewiesen.<sup>7,8</sup>

\*\*\* ADCS-ADL19 = Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living: Skala zur Erfassung der Alltagsaktivitäten. Modifizierte Form mit 19 items und maximal 54 Punkten. Höhere Punktzahl entspricht besserer Funktion.

SIB = Severe Impairment Battery; prüft kognitive Funktionen, geeignet vor allem bei MMSE-Werten < 15. Maximal erreichbar sind 100 Punkte.

ses für Memantin zu dem Resultat, dass „die absolute Größe der Unterschiede aller Ergebnisse bescheiden ist“ und die Evidenz nicht ausreicht, um eine klinisch relevante Wirksamkeit in der zugelassenen Indikation zu belegen.<sup>11</sup>

Auch das NICE erhält unveröffentlichte Daten in der Regel nicht. Wie in Deutschland gelten diese auch in Großbritannien als Betriebsgeheimnis des Herstellers. Da das Institut von der britischen Arzneimittelbehörde jedoch die Anzahl der Studienteilnehmer relevanter Studien erfährt, kann es den Anteil nicht publizierter Daten abschätzen. Für die meisten psychiatrischen Mittel wird deutlich, dass „weniger als die Hälfte, durchschnittlich möglicherweise nur ein Drittel der klinischen Studien veröffentlicht“ ist.<sup>12</sup> Nutzen und Schaden eines Arzneimittels können aber nur dann zuverlässig beurteilt werden, wenn alle Daten zugänglich sind. Tim KENDALL, Direktor des nationalen Zentrums für seelische Gesundheit in Großbritannien und maßgeblich an der Erstellung von Leitlinien des NICE beteiligt, beschreibt die Konsequenzen: Falls dieser Idealfall eines Tages erreicht werden sollte, könnte es sein, dass nicht viele Therapien übrig bleiben.<sup>12</sup>

■ Die Datenlage zur Wirksamkeit von Memantin (AXURA, EBIXA) bei moderater bis schwerer ALZHEIMER-Demenz ist auf der Basis der veröffentlichten Studien dürftig. Die gemessenen Effekte werden als „gering“ eingestuft.

■ Keine der Studien, in denen sich ein Nutzen nicht nachweisen lässt, ist publiziert. Die drei Negativstudien umfassen mehr als die Hälfte der Patienten aus Studien im zugelassenen Indikationsgebiet.

■ Unterdrückung von Negativdaten ist bei psychiatrischen Arzneimitteln verbreitet: Nicht einmal die Hälfte, durchschnittlich eher nur ein Drittel der klinischen Studien wird veröffentlicht. Eine seriöse Bewertung auf der Basis nur der veröffentlichten Daten ist nicht möglich.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Lundbeck: Werbung für EBIXA, Der Nervenarzt März 2007; **78**
- R 2 REISBERG, B. et al.: N. Engl. J. Med. 2003; **348**: 1333-41
- R 3 WINBLAD, B., PORITIS, N.: Int. J. Geriatr. Psychiatry 1999; **14**: 135-46
- 4 Scrip 2002; Nr. 2785: 26
- R 5 TARIOT, P.N. et al.: JAMA 2004; **291**: 317-24
- 6 FDA/CDER: Medical Review Memantine, Stand Jan. 2003; http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-487\_Namenda.htm
- 7 EMEA: Scientific discussion zu AXURA vom 15. Nov. 2005
- 8 Scrip 2005; Nr. 3076: 18
- 9 Forest Laboratories: http://www.forestclinicaltrials.com
- 10 Lundbeck Clinical Trial registry: http://www.lundbecktrials.com
- 11 NICE technology appraisal guidance 111, Nov. 2006
- 12 KENDALL, T., McGOEY, L.: Biosocieties 2007; **2**: 129-40

## Vorsicht Desinformation

### ENZYMTEST ▼ „M2-PK“ ÜBERLEGENER SCREENINGMARKER FÜR DARMKREBS?

„Blut im Stuhl-Test war gestern – Enzymtest M2-PK ist heute“<sup>1</sup>, titelt ein Schreiben der Firma ScheBo Biotech AG, die derzeit intensiv ihren Testkit zur Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchung bewirbt. Mit dem Stuhltest wird die von Darmtumorzellen exprimierte Tumor-M2-Pyruvatkinase nachgewiesen. Bereits 2005 kritisierten wir, dass aussagekräftige Studien fehlen, die den Test als Screeningmethode prüfen (a-t 2005; **36**: 29-30).

Anlass für die Werbekampagne ist eine aktuell unter Beteiligung von Mitarbeitern des Deutschen Krebsforschungszentrums veröffentlichte Diagnosestudie.<sup>2</sup> Neues bietet die Arbeit indes nicht: Wie in früheren Studien werden lediglich Messergebnisse von 65 Patienten mit kolorektalem Karzinom denen von 917 gesunden Teilnehmern einer epidemiologischen Erhebung gegenübergestellt und daraus die Testeigenschaften des ▼M2-PK-Kits errechnet.

Die Studie erlaubt keine Aussagen zur Anwendbarkeit des Tests unter Screeningbedingungen und ist zudem mit erheblichen methodischen Mängeln behaftet: Die Stuhlproben wer-