

# pharma-kritik

AZA 9500 Wil

ISSN 1010-5409

ZB MED

Jahrgang 23

Nummer 1/2001

<b>Galantamin</b> (A. de Luca) .....	1
Ein zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Demenz geeigneter Cholinesterasehemmer, der sich in seinen Wirkungen kaum von Donepezil und Rivastigmin unterscheidet.	
<b>Rizatriptan</b> (P. Ritzmann) .....	3
Das vierte in der Schweiz erhältliche Triptan ist bei Migräneanfällen gut und relativ rasch wirksam, aber teuer.	

## Synopsis

### Galantamin

A. de Luca

Galantamin (Reminyl®) ist ein weiterer Cholinesterasehemmer, der zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Demenz empfohlen wird.

#### Chemie/Pharmakologie

Galantamin ist ein tertiäres Alkaloid mit einer Codein-ähnlichen Struktur, das ursprünglich aus Zwiebeln der Familie der Amaryllidaceae extrahiert wurde. Es handelt sich um einen selektiven, kompetitiven und reversiblen Cholinesterasehemmer. Die Substanz ist früher in einzelnen Ländern z.B. zur Behandlung der Myasthenia gravis verwendet worden.<sup>1</sup> Es wird angenommen, dass zentral wirksame Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz die cholinerge Neurotransmission fördern, indem sie den Abbau der Acetylcholin-Moleküle verlangsamen, die von noch intakten cholinergen Neuronen in den synaptischen Spalt freigesetzt werden. Galantamin beeinflusst die cholinerge Übertragung noch auf andere Weise: es bindet sich auch an cholinerge Rezeptoren vom nikotinischen Typ, was zu einer Verstärkung der Wirkung physiologischer Agonisten an diesen Rezeptoren führt.<sup>2</sup>

#### Pharmakokinetik

Galantamin wird nach oraler Aufnahme rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel sind nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die biologische Verfügbarkeit beträgt knapp 90%, die Plasmahalbwertszeit ungefähr 10 Stunden. Galantamin wird zu etwa 75% durch hepatische Zytochrome metabolisiert; dabei sind CYP2D6 und CYP3A4 am wichtigsten.<sup>2</sup> Nach den bisher vorliegenden Daten hat Galantamin jedoch keine relevante hemmende oder induzierende Wirkung auf diese Zytochrome. Obwohl einzelne Metaboliten in vitro aktiv sind, soll diese Wirkung in vivo belanglos sein. Das Medikament und seine Metaboliten werden zu

mehr als 90% mit dem Urin eliminiert. Eine leichte bis mittelschwere Beeinträchtigung der Leber- oder der Nierenfunktion und eine reduzierte CYP2D6-Aktivität («slow metabolizers») haben einen mässigen Anstieg der Plasmaspiegel zur Folge, dem offenbar klinisch keine Bedeutung zukommt.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

In den bisher bekannten 7 Doppelblindstudien mit Galantamin wurden knapp 4000 Kranke behandelt.<sup>3</sup> Es handelte sich um Personen, die nach den NINCDS-ADDA-Kriterien eine *wahrscheinliche Alzheimer-Demenz leichten bis mittelschweren Grades* hatten (Abkürzungen vgl. Tabelle 1). Initial lagen die MMSE-Werte meistens zwischen 12 und 24. Die Beurteilung der Wirkung erfolgte in erster Linie anhand der zwei Skalen ADAS-cog und CIBIC-plus. Beide Skalen dienen vorwiegend dazu, kognitive Funktionen zu erfassen. Daneben wurden in einzelnen Studien auch andere Skalen verwendet, die u.a. Verhaltensstörungen und Alltagskompetenz erfassen.<sup>3</sup> Einzelheiten sind bisher zu den folgenden drei Studien veröffentlicht worden:

In einer fünfmonatigen amerikanischen Studie (*GAL-USA-10*) erhielten 978 Alzheimer-Kranke Placebo (n=286) oder Galantamin in einer Tagesdosis von 8 mg (n=140), 16 mg (n=279) oder 24 mg (n=273). Auch die letzteren beiden Gruppen erhielten initial 8 mg/Tag; die Dosis wurde dann über 4 bis 8 Wochen auf das geplante Niveau gesteigert. Der mittlere Anfangswert auf der ADAS-cog-Skala betrug 18 Punkte (eine maximale kognitive Beeinträchtigung entspräche 70 Punkten). Nach 5 Monaten lag der entsprechende Wert für Kranke, die mit 16 oder 32 mg täglich behandelt wurden, signifikant um durchschnittlich etwa 3 Punkte besser (tiefer) als für die Kranken der Placebogruppe. Die Zahl der Kranken, die gemäss der CIBIC-plus-Skala einen konstanten oder besseren Zustand hatten, war unter den beiden höheren Galantamin Dosen ebenfalls grösser (um 66%) als in den beiden Vergleichsgruppen (um 50%).<sup>4</sup>

In einer sechsmonatigen europäisch-kanadischen Studie (*GAL-INT-1*) wurden Alzheimer-Kranke einer Behandlung mit Placebo (n=215), mit täglich 24 mg Galantamin (n=220) oder mit täglich 32 mg Galantamin (n=218) zugeteilt. Auch in dieser Studie wurde nach 6 Monaten mit Galantamin im Vergleich zum Placebo ein signifikanter Behandlungseffekt von etwa 3 Punkten