

Die Fachgesellschaften halten es offensichtlich nicht für nötig, auch nur den Schein der Seriosität zu wahren. Durch die Voreiligkeit disqualifizieren sie ihre Empfehlungen und setzen sie dem Verdacht der Industrieabhängigkeit aus. Immerhin bestehen bei durchschnittlich 81% der Autoren von Leitlinien finanzielle Verflechtungen mit Herstellern.⁷

Die Val-HeFT-Studie sollte klären, ob Valsartan (DIOVAN) als Zusatz zur Standardtherapie die Prognose von Herzinsuffizienz-Patienten verbessert. Die Ergebnisse stärken den Verdacht aus vorangegangenen Studien (ELITE II* und RESOLVD*), dass AT-II-Blocker in Kombination mit einem Betablocker oder mit einem ACE-Hemmer die Mortalität steigern. Novartis will das schlechtere Abschneiden dieser Untergruppen ausschließlich durch die Schädigung der Kombination aller drei Wirkstoffe, unter der signifikant mehr Patienten sterben, erklärt wissen.¹ Da sich die Subgruppen mit Zweifach- und Dreifachkombinationen vor allem bei den Betablocker-Verwendern weitgehend überschneiden, lässt sich die Frage mit den Daten der Val-HeFT-Studie nicht abschließend beantworten. Die Empfehlung von Fachgesellschaften, AT-II-Blocker mit Betablockern zu kombinieren, basiert auf einer post hoc definierten Untergruppe von lediglich 140 Patienten (weniger als 3% aller Teilnehmer), die einen Betablocker, aber keinen ACE-Hemmer einnehmen und bei denen das Ergebnis zur Gesamtsterblichkeit nicht signifikant zu Gunsten von Valsartan ausfällt (relatives Risiko [RR] 0,8%). Das 95%ige Konfidenzintervall (CI) reicht von 0,37 bis 1,74. Betrachtet man dagegen *alle* Betablockerverwender, eine durch Stratifizierung prädefinierte Subgruppe, ergibt sich eine signifikante Mortalitätssteigerung durch zusätzliches Valsartan. Bei Kombination von Valsartan nur mit ACE-Hemmer (3.034 Patienten, 61%) beträgt das relative Mortalitätsrisiko 0,96 (95% CI 0,82 bis 1,11), in der Untergruppe *aller* ACE-Hemmer-Verwender steigt es tendenziell durch zusätzliches Valsartan auf 1,07 (95% CI 0,93-1,21).^{8,9}

FAZIT: Mit den Ergebnissen der Val-HeFT-Studie lässt sich die Anwendung eines AT-II-Blockers als Zusatz zu einem Betablocker und/oder einem ACE-Hemmer bei Herzinsuffizienz nicht begründen. Ein günstiger Einfluss auf die Sterblichkeit ist nicht belegt. Beim derzeitigen Kenntnisstand ist viel mehr von einem mortalitätssteigernden Effekt der Kombinationen auszugehen. Mehrere Fachgesellschaften empfehlen AT-II-Blocker, ohne die Daten vorher geprüft zu haben. Der Valsartan (DIOVAN)-Hersteller Novartis weist seine Mitarbeiter an, Valsartan für die nicht zugelassene Indikation zu bewerben. Dies ist nicht zulässig.

(R = randomisierte Studie)

- 1 DIOVAN/CODIOVAN-Team (Novartis): Rundschreiben DIOVAN/CODIOVAN, Thema: Val-HeFT im *arznei-telegramm* 1/2002, Jan. 2002
- 2 *Scrip* 2001; Nr. 2640: 24
- 3 COHN, J.N. et al.: *J. Cardiac Failure* 1999; 5: 155-60
- 4 Eur. Society of Cardiology: *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527-60
- 5 Deutsche Hochdruckliga/Deutsche Hypertonie-Gesellschaft: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Stand der letzten Aktualisierung: 25. Aug. 2001. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/ihyp01.htm>
- 6 ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult, Nov. 2001. http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm
- 7 CHOUDRY, N.K. et al.: *JAMA* 2002; 287: 612-7
- 8 COHN, J.N. et al.: *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1667-75
- 9 http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3793B1_03_MEDSTAT.pdf

Neu auf dem Markt

TRIPTAN NR. 6: ELETRIPTAN (RELPAK)

Das sechste Triptan, Eletriptan (RELPAK), kommt mit einer bemerkenswerten Literaturdokumentation in den Handel: Während nur eine einzige kontrollierte Therapiestudie

* ELITE = Evaluation of Losartan in the Elderly; RESOLVD = Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction

COCHRANE-REVIEW FÜR ELETRIPTAN?

Die COCHRANE-Collaboration ist eine internationale Organisation von Wissenschaftlern, die sich zum Ziel gesetzt hat, zu therapeutischen Fragen aus allen Bereichen der Medizin systematische Übersichten kontrollierter klinischer Untersuchungen zu erstellen. So soll eine solide Wissensbasis für Therapieentscheidungen geschaffen werden.

Die von Pfizer bezahlte Übersicht zu Eletriptan scheint uns ein eklatanter Missbrauch dieses wichtigen Instruments der evidenzbasierten Medizin zu sein, auch dann, wenn die finanzielle Abhängigkeit deklariert wird. Eine systematische Übersicht unveröffentlichter und damit nicht nachprüfbarer Daten zu einem einzigen Me-too-Präparat beantwortet keine therapeutische Fragestellung.

Einem anderen Zweck als die Förderung der Vermarktung mit Hilfe einer angesehenen Organisation sehen wir nicht.

veröffentlicht ist,¹ gibt es eine vom Hersteller gesponserte systematische Übersicht unveröffentlichter Studien zu Eletriptan aus der COCHRANE-Collaboration (siehe Kasten).²

Eletriptan hat wie alle neueren Triptane eine bessere orale Bioverfügbarkeit als Sumatriptan (IMIGRAN; 50% vs. 14%). Seine Plasmahalbwertszeit ist mit etwa 4 Stunden doppelt so lang.

Nach der einzigen veröffentlichten Studie mit 692 Migränapatienten wirkt nur die Tageshöchstdosis von 80 mg Eletriptan mit einer Ansprechrate von 77% innerhalb von zwei Stunden besser als 100 mg Sumatriptan per os (55%), wird aber auch schlechter vertragen.¹ Sumatriptan wird in dieser Studie allerdings als Kapsel eingenommen, nicht als handelsübliche Tablette. Die Bioäquivalenz der Studienzubereitungen mit dem Handelspräparat IMIGRAN wird bezweifelt.³

Mit den typischen **Störwirkungen** von Serotonin-Rezeptor-Agonisten wie Kribbeln, Wärmegefühl, Engegefühl oder Schmerz in der Brust, Schwindel, Kraftlosigkeit, aber auch ischämischen Ereignissen ist zu rechnen (a-t 1993; Nr. 8: 84). Wie andere Triptane ist Eletriptan bei kardialen und zerebrovaskulären Vorerkrankungen sowie bei Bluthochdruck kontraindiziert.

Eletriptan wird hauptsächlich über CYP 3A4 abgebaut. Es darf daher nicht gleichzeitig mit starken Hemmstoffen von CYP 3A4 wie Makrolidantibiotika, Proteasemhemmern oder den Azolantimykotika Itraconazol (SEMPERA) und Ketocozazol (NIZORAL) verwendet werden (vgl. a-t 2001; 32: 89-91).⁴

Bezogen auf die empfohlenen Initialdosierungen verteuern 40 mg Eletriptan gegenüber 50 mg Sumatriptan die Migränebehandlung in Deutschland um 23% (10,72 € vs. 8,71 €). In höherer Dosierung kostet Eletriptan (80 mg: 21,44 €) pro Tag 41% mehr als 100 mg Sumatriptan (15,17 €). In Österreich ist RELPAK preiswerter als IMIGRAN.

ELETRIPTAN			Deutschland	Österreich
IM KOSTENVERGLEICH (EURO)			OP* Dosis	OP* Dosis
Eletriptan	RELPAK 40 mg	Pfizer	64,32 10,72	52,15 8,69
Sumatriptan	IMIGRAN 50 mg	GlaxoWellcome	52,27 8,71	64,70 10,78
	IMIGRAN 100 mg	GlaxoWellcome	91,03 15,17	122,50 20,42

* Packungen zu 6 Tabletten

FAZIT: Einfache Analgetika in ausreichender Dosierung, zum Beispiel 1.000 mg Azetylsalicylsäure (ASPIRIN u.a.), bei Bedarf in Kombination mit Metoclopramid (PASPERTIN u.a.), sind Mittel der Wahl bei Migräne. Reservemittel ist Sumatriptan (IMIGRAN), das am besten erprobte Triptan. Ein klinischer Vorteil des neuen Eletriptan (RELPAK) gegenüber Sumatriptan ist nicht hinreichend belegt.

- 1 GOADSBY, P.J. et al.: *Neurology* 2000; 54: 156-63
- 2 SMITH, L.A. et al.: Eletriptan for acute migraine (COCHRANE Review). In: *The COCHRANE Library*, Issue 1, 2002
- 3 SPIERINGS, E.L.H. et al.: *Neurology* 2000; 55: 735-6
- 4 Pfizer, Mack: Fachinformation RELPAK, Stand Nov. 2001

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Azetylsalicylsäure: ASPIRIN (A, CH)

Eletriptan: RELPAK (A, CH)

Itraconazol: SPORANOX (A, CH)

Ketocozazol: NIZORAL (A, CH)

Metoclopramid: GASTROSIL (A, CH)

Sumatriptan: IMIGRAN (A, CH)

Valsartan: DIOVAN (A, CH)