

8 Wochen: 833 €). Die Zytokinhemmstoffe sind 80- bis 220fach teurer als Methotrexat (LANTAREL; wöchentlich 10 mg; 9,64 €/4 Wochen).

ANAKINRA IM KOSTENVERGLEICH (€)			Deutschland OP*		Österreich OP*	
			4 Wo.	4 Wo.	4 Wo.	4 Wo.
Anakinra	KINERET	Amgen	1.281,42	1.281,42	1.486,55	1.486,55
Etanercept	ENBREL	Wyeth	1.073,72	2.147,44	1.169,85	2.339,70
Infliximab	REMICADE	Essex/Aesca	1.666,92	833,46	1.821,00	910,50
Methotrexat	LANTAREL	Wyeth	72,29	9,64		
	METHOTREXAT	Lederle			23,70	12,64

\* Anakinra: 28 Fsp. zu 100 mg, Etanercept: 4 Inj.-Fl. zu 25 mg, Infliximab: 2 Amp. zu 100 mg, Methotrexat: 30 Tbl. zu 10 mg (D) bzw. zu 2,5 mg (A)

**FAZIT:** Der neue Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra (KINERET) scheint für Patienten mit rheumatoider Arthritis einen mäßigen zusätzlichen Nutzen in Kombination mit Methotrexat (LANTAREL u.a.) zu bringen. Anakinra muss täglich injiziert werden. Häufige schwere unerwünschte Wirkungen sind Blutschäden mit Neutropenie und Förderung schwerer Infektionen. Die Langzeitsicherheit ist nicht überschaubar. Der therapeutische Stellenwert im Vergleich mit den anderen toxischen Zytokinhemmstoffen Etanercept (ENBREL) und Infliximab (REMICADE) ist mangels Vergleichsstudien unklar, die Behandlungskosten sind hoch.

(R = randomisierte Studie)

- 1 EMEA: Europ. Bewertungsbericht KINERET, 15. April 2002
- 2 Med. Letter 2002; 44: 18-9
- 3 COHEN, S. et al.: Arthritis Rheum. 2002; 46: 614-24
- 4 BRESNIHAN, B. et al.: Arthritis Rheum. 1998; 41: 2196-204
- 5 WEINBLATT, M.E. et al.: N. Engl. J. Med. 1999; 340: 253-9
- 6 MAINI, R. et al.: Lancet 1999; 354: 1932-9
- 7 HEBEL, S. K. et al. (Hrsg.): „Drug Facts and Comparisons“, St. Louis (USA), Januar 2000, Seite 1580c-d, Jan. 2002

## ROFECOXIB (VIOXX DOLOR) MIT ERWEITERTER INDIKATION

Seit März 2002 wird der Cox-2-Hemmer Rofecoxib (VIOXX DOLOR) in Deutschland auch gegen akuten Schmerz und Dysmenorrhö angeboten. Der Hersteller MSD beansprucht für das Produkt einen „bedeutenden Fortschritt in der Therapie akuter Schmerzen“.<sup>1</sup>

**WIRKSAMKEIT:** Bei 114 Frauen mit Dysmenorrhö lindern 550 mg Naproxen (PROXEN u.a.) oder 25 mg bzw. 50 mg Rofecoxib die Beschwerden erwartungsgemäß besser als Placebo. Der Unterschied zum Scheinmedikament ist unter Naproxen bereits nach einer Stunde signifikant, unter Rofecoxib erst nach zwei Stunden.<sup>2</sup>

Wir finden drei veröffentlichte, randomisierte, herstellerassoziierte Studien, in denen die Wirkung von Rofecoxib nach Zahnextraktion untersucht wird. 50 mg Rofecoxib oder 400 mg Ibuprofen (BRUFEN u.a.) lindern die Schmerzen besser als Placebo.<sup>3,4</sup> Gleichwertigkeit von Rofecoxib und Naproxen oder Ibuprofen lässt sich mit den nicht auf Äquivalenz angelegten Studien<sup>2-4</sup> nicht beweisen.

Bei 393 Patienten wirken 50 mg Rofecoxib nach Zahnoperationen besser als eine Kombination aus 60 mg Kodein und 600 mg Paracetamol. Der tatsächliche klinische Unterschied ist anhand des unzureichend dargestellten primären Endpunktes (totale Schmerzlinderung zeitgewichtet über sechs Stunden) nicht nachvollziehbar.<sup>5</sup> Die signifikant niedrigere Rate von Störwirkungen wie Übelkeit u.a. unter dem Cox-2-Hemmer kann ihre Ursache in der unüblich hohen Kodein-Dosis haben.

Die in der Fachinformation beschriebene prä- und postoperative Einnahme von Rofecoxib erachten wir wegen des perioperativ erhöhten nephrotoxischen Potenzials von Prostaglandinsynthese-Hemmern als nicht empfehlenswert (vgl. a-t 2001; 32: 95). Die überwiegend als Placebovergleich durchgeführten Studien,<sup>6-8</sup> mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen, können ohnehin keinen Nutzen belegen.

**VERTRÄGLICHKEIT:** Häufige unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Oberbauchbeschwerden und Pruritus. Auch schwerwiegende Störwirkungen wie Hypertonie, Ödeme, Leberenzymhöhung sowie aseptische Meningitis kommen vor.<sup>9,10</sup>

**KOSTEN:** Mit Tageskosten von etwa 2 Euro verteuern 25 mg bzw. 50 mg Rofecoxib (VIOXX DOLOR) die Schmerztherapie im Vergleich zu erprobten nichtsteroidalen Antirheumatika wie Naproxen (NAPROXEN AL u.a.; 0,70 bis 1,08 € für zweimal 250 mg) auf das Zwei- bis Dreifache.

ROFECOXIB IM KOSTENVERGLEICH (€)			Deutschland OP		Österreich* OP	
			Tag	Tag	Tag	Tag
Rofecoxib	VIOXX DOLOR 25 mg	MSD	10 Tbl	19,96	2,00	
	VIOXX DOLOR 50 mg	MSD	5 Tbl	10,80	2,16	
Naproxen	MALEXIN 250	BC Bioch.	20 Tbl	10,83	1,08	
	NAPROXEN AL 250	Aliud	20 Tbl	6,99	0,70	
	NAPROBENE 250 mg	Ratioph.	30 Tbl			9,05 0,60

\* VIOXX DOLOR ist in Österreich noch nicht im Handel.

■ Rofecoxib (VIOXX DOLOR) lässt bei der Behandlung von Dysmenorrhö und akuten Schmerzen nach Zahnextraktion keine Vorteile gegenüber bewährten nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) erkennen.

■ Analgetikum der Wahl unter den NSAR bleibt Ibuprofen (BRUFEN u.a.), ferner Naproxen (PROXEN u.a.). Diese NSAR sind zudem deutlich preiswerter.

■ Die perioperative Anwendung von Rofecoxib ist unzureichend belegt. Prostaglandinsynthese-Hemmer erachten wir wegen der Gefahr einer Nierenschädigung bei dieser Indikation als kontraindiziert.

(R = randomisierte Studie)

- 1 MSD: Schreiben vom 8. Febr. 2002
- 2 MORRISON, B.W. et al.: Obstet. Gynecol. 1999; 94: 504-8
- 3 MORRISON, B.W. et al.: Clin. Ther. 1999; 21: 943-53
- 4 MALMSTROM, K. et al.: Clin. Ther. 1999; 21: 1653-63
- 5 CHANG, D.J. et al.: Clin. Ther. 2001; 23: 1446-55
- 6 REICIN, A. et al.: Am. J. Orthop. 2001; 30: 40-8
- 7 HUANG, J.J. et al.: J. Clin. Anaesth. 2001; 13: 94-7 (Abstract)
- 8 REUBEN, S.S. et al.: Anaesth. Analg. 2002; 94: 55-9 (Abstract)
- 9 MSD: Fachinformation VIOXX DOLOR (25 mg/50 mg), Stand Febr. 2002
- 10 BONNEL, R.A. et al.: Arch. Intern. Med. 2002; 162: 713-5

## TACROLIMUS-SALBE (PROTOPIC) BEI ATOPISCHEM EKZEM

Das Immunsuppressivum Tacrolimus (PROGRAF; a-t 2001; 32: 25-6) ist seit April als Salbe (PROTOPIC) zur kurzzeitigen, auf wenige Wochen beschränkten äußerlichen Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems erhältlich, wenn herkömmliche Therapien unzureichend ansprechen oder nicht vertragen werden.<sup>1</sup> Es wird bereits in Laienmedien als Alternative zu Kortikoiden propagiert – angeblich mit „erheblich geringeren Nebenwirkungen“.<sup>2</sup>

**EIGENSCHAFTEN:** Das Makrolid-Lakton Tacrolimus wird von geschädigter Haut stark absorbiert.<sup>3</sup> Immunsuppressiv wirksame Blutspiegel können dabei entstehen.<sup>4,6</sup> Der Wirkmechanismus in der Haut ist erst zum Teil geklärt: Tacrolimus soll in T-Lymphozyten an ein spezifisches Immunophilin binden und die Synthese von Zytokinen verhindern. Die stimulierende Wirkung von Langerhans-Zellen gegenüber T-Lymphozyten wird in vitro gehemmt. Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen, basophilen und eosinophilen Granulozyten soll ebenfalls inhibiert werden. Die klinische Relevanz dieser Mechanismen ist unklar.<sup>1</sup>

**WIRKSAMKEIT:** Bei Erwachsenen verringert 0,1%ige Tacrolimus-Salbe den Umfang des Hautbefalls und die Intensität weiterer Symptome der atopischen Dermatitis wie Erythem, Papelbildung und Pruritus genauso wie das mittelstarke Kortikoid Hydrocortisonbutyrat (0,1%; ALFASON u.a.). Bei Erwachsenen wirkt die 0,1%ige Zubereitung anscheinend besser: Sie soll bei 12% mehr Patienten zum Therapieerfolg führen als 0,03%iges Tacrolimus.<sup>3</sup>

Bei Kindern über zwei Jahren sind sowohl 0,1% als auch 0,03% Tacrolimus dem schwachen Kortikoid Hydrocortison-

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Hydrocortisonacetat: EKZEM-SALBE FAGEPHA (A)  
HYDROCORTISON STREULI (CH)

Hydrocortisonbutyrat: LOCO-IDON (A)  
LOCOID (CH)

Ibuprofen: BRUFEN (A, CH)

Naproxen: PROXEN (A, CH)

Rofecoxib als Antirheumatikum: VIOXX (A, CH)

Tacrolimus, extern: PROTOPIC (CH)

Tacrolimus: PROGRAF (A, CH)