

tacke (TIA), unter Etoricoxib auf. Beide werden übrigens von den Studienleitern als „definitiv nicht arzneimittelbedingt“ eingestuft, im Gegensatz zu Vorhofflimmern bei einem Patienten aus der Naproxen-Gruppe.⁹ In der zweiten veröffentlichten Studie bei rheumatoider Arthritis mit 891 Patienten gibt es drei thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse – zwei unter Etoricoxib (Angina pectoris und Lungenembolie) und eines unter Placebo (Thrombose). Ein möglicher Zusammenhang mit den Arzneimitteln wird wiederum verneint.¹⁰

Die Beurteilung der kardiovaskulären Verträglichkeit und die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Praxis werden dadurch erschwert, dass in beiden Studien Personen mit Herzinfarkt, Schlaganfall, Angina pectoris u.a. in der Vorgeschichte von vornherein ausgeschlossen waren. In den übrigen oben erwähnten Studien sollen schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse entweder nicht vorgekommen sein, oder es werden explizit nur solche erwähnt, die nach Bewertung der Studienleiter zumindest „möglicherweise“ auf die Arzneimitteltherapie zurückgeführt werden. Zu fordern sind daher ausreichend große randomisierte kontrollierte Studien, die die kardiovaskuläre Verträglichkeit von Etoricoxib prüfen.¹³

Eine bessere **Magen-Darm-Verträglichkeit** von Etoricoxib gegenüber herkömmlichen NSAR ist nicht hinreichend belegt. Auch hierfür bedarf es großer kontrollierter Studien, die primär darauf angelegt sind, die Häufigkeit klinisch relevanter gastrointestinaler Ereignisse zu untersuchen.

KOSTEN: Etoricoxib (ARCOXIA; 45 €/Monat für täglich 60 mg oder 90 mg) verdreifacht die Kosten einer Behandlung der Arthrose oder rheumatoiden Arthritis im Vergleich zu einem preiswerten Diclofenac-Nachfolger (z.B. von Aliud; 14 €/Monat bei 3 x tgl. 50 mg) und ist immer noch 75% teurer als das Hochpreisprodukt VOLTAREN (25 €/Monat).

ETORICOXIB IM KOSTENVERGLEICH (€)			OP	Monat*
Etoricoxib	ARCOXIA	MSD	100 Tbl zu 60 mg	148,71 44,61
Diclofenac	DICLOFENAC AL	Aliud	100 Tbl zu 50 mg	15,22 13,70
	VOLTAREN	Novartis	100 Drg zu 50 mg	28,22 25,40

* Berechnung für eine Tagesdosis von 150 mg Diclofenac/60 mg Etoricoxib.

■ **Der neue Cox-2-Hemmer Etoricoxib (ARCOXIA) kommt ohne belegten Nutzen- oder Verträglichkeitsvorteil auf den Markt.**

■ **Ob Etoricoxib, das Strukturmerkmale des soeben wegen Kardiotoxizität vom Markt genommenen Rofecoxib (VIOXX) besitzt, vermehrt thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich Herzinfarkt und Schlaganfall hervorruft, ist nicht hinreichend untersucht. Wir raten von der Anwendung ab.**

(R = randomisierte Studie)

- BRUNE, K., HINZ, B.: Scand. J. Rheumatol. 2004; **33**: 1-6
- MSD: ARCOXIA Werbung; Ärzte Ztg. vom 22. Sept. 2004
- Scrip 2004; Nr. 2915: 21
- Scrip 2003; Nr. 2887: 20
- Scrip 2002; Nr. 2755: 18
- MSD: ARCOXIA Fachinformation, Stand August 2004
- RUBIN, B.R. et al.: Arthritis Rheum. 2004; **50**: 598-606
- SCHUMACHER, H.R. et al.: BMJ 2002; **324**: 1488-92
- MATSUMOTO, A.K. et al.: J. Rheumatol. 2002; **29**: 1623-30
- COLLANTES, E. et al.: BMC Family Practice 2002; **3**: 10
- ZACHER, J. et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2003; **19**: 725-36
- LEUNG, A.T. et al.: Curr. Med. Res. Opin. 2002; **18**: 49-58
- DAY, R.: J. Rheumatol. 2002; **29**: 1581-2

ANTIPILEPTIKUM PREGABALIN (LYRICA)

Seit September bietet Pfizer eine Molekülvariante des nicht mehr patentgeschützten Antiepileptikums Gabapentin (NEURONTIN u.a.) an: Pregabalin (LYRICA), das zur Zusatztherapie bei fokalen Anfällen und zur Schmerzbehandlung bei peripherer Neuropathie zugelassen ist.¹ Die Werbung („Dem Schmerz das Feuer nehmen“²) zielt vorrangig auf diesen Markt. Obwohl der Nutzen nur bei diabetischer und postherpetischer Neuropathie geprüft ist, wurde Pregabalin uneingeschränkt bei peripheren neuropathischen Schmerzen zugelassen.³ In den USA hat Pfizer nur für die tatsächlich ge-

prüften Indikationen eine Zulassungszusage.⁴ Die Arzneimittelbehörde FDA hat darüber hinaus die beantragte Indikation generalisierte Angststörung abgelehnt.⁵ Bereits in der klinischen Prüfung hatte die FDA zwei Studien zur Neuropathie gestoppt, nachdem in Tierstudien unter Pregabalin Hämangiosarkome aufgetreten waren.³

EIGENSCHAFTEN: Wie Gabapentin ist auch Pregabalin ein Analog des hemmenden Botenstoffes Gammaaminobuttersäure (GABA). Pregabalin soll die zentralnervöse Erregbarkeit durch Bindung an bestimmte Untereinheiten spannungsabhängiger Kalziumkanäle mindern.³ Der genaue Wirkmechanismus ist unklar. Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa einer Stunde, ein Fließgleichgewicht nach 24 bis 48 Stunden erreicht. Pregabalin wird ohne nennenswerte Metabolisierung mit einer mittleren Halbwertszeit von 6,3 Stunden überwiegend renal ausgeschieden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis reduziert werden.¹

KLINISCHE WIRKSAMKEIT: An den zwölf zulassungsrelevanten Studien zur Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen nehmen ausschließlich Patienten mit mindestens ein Jahr bestehender **diabetischer** oder länger als drei Monate anhaltender **postherpetischer Neuropathie** teil. Insgesamt werden 3.200 durchschnittlich 56- bis 73-jährige Patienten randomisiert einer 5- bis 13-wöchigen Therapie mit täglich 75 mg bis 600 mg Pregabalin oder Placebo zugeteilt.³ Nach Angaben der veröffentlichten Studien sind Patienten, die früher nicht auf Gabapentin angesprochen haben, ausgeschlossen.^{6,7} Insgesamt mindert Pregabalin bei 35% der Teilnehmer Schmerzen um mehr als 50%, unter Placebo sprechen 18% an (Number needed to treat [NNT] 6). 75 mg sind nicht effektiv, für 150 mg sind die Ergebnisse nicht konsistent mit schlechterem Ansprechen bei diabetischer Neuropathie.³ Ein Vorteil von 600 mg gegenüber 300 mg ist nicht klar belegt.

Ein Vorteil gegenüber anderen bei neuropathischen Schmerzen verwendeten Mitteln wie trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) oder Gabapentin ist nicht belegt. Aussagekräftige direkte Vergleiche fehlen.

Die Wirksamkeit bei **therapierefraktären fokalen Anfällen** wird in drei multizentrischen placebokontrollierten Studien überprüft.^{3,8-10} 1.300 überwiegend 16- bis 65-jährige Patienten nehmen bis zu zwölf Wochen lang täglich 50 mg bis 600 mg Pregabalin als Zusatz zur bestehenden Medikation (meist Carbamazepin, Lamotrigin [LAMICTAL] oder deren Kombination) ein. Der Nutzen ist dosisabhängig. Bei Einnahme von 600 mg liegt die Responderate (mehr als 50%ige Reduktion der Anfallsrate) nach Abzug des Placeboeffekts bei 35%, unter 300 mg (nur 90 Patienten) bei 25% und in der 150-mg-Gruppe bei weniger als 20%.³ Die Wirksamkeit von 300 mg scheint ungefähr der von Gabapentin zu entsprechen. Wie bei neuropathischen Schmerzen fehlen auch bei Epilepsie Langzeitdaten aus randomisierten kontrollierten Studien.

STÖRWIRKUNGEN: Im Vordergrund stehen wie bei Gabapentin Schwindel und Somnolenz. Bei mittlerer Tagesdosis von 300 mg Pregabalin leiden 30% unter Schwindel und 21% unter Somnolenz, die bei bis zu 50% unter fortgesetzter Therapie unvermindert anhalten. Sehstörungen, Euphorie, Verwirrtheit, Aufmerksamkeitsstörungen, Ataxie und unfallbedingte Verletzungen sind mit 3% bis 8% weitere häufige ZNS-Effekte. Periphere Ödeme (8%), die bei mehr als der Hälfte persistieren, Mundtrockenheit (7%), Obstipation (4%) und Gewichtszunahme (5%) sowie verringerte Libido und erektile Dysfunktion kommen ebenfalls häufig vor.³

Kreatinkinaseanstieg über vom Studienprotokoll festgelegte, nicht angegebene Obergrenzen hinaus tritt bei 1,7% auf, potenziell lebensbedrohliche Myopathie/Rhabdomyolyse bei 2 (0,04%) von 5.232 Patienten. Bei mehreren Patienten ist unerklärter Gesichtsfeldausfall beschrieben.³ Häufige und irreversible Gesichtsfelddefekte unter dem strukturverwandten Vigabatrin (SABRIL; a-t 2000; **31**: 16), die überwiegend erst nach zweijähriger Behandlung entdeckt werden, mahnen bei fehlenden Langzeitdaten und einer im Tierversuch beobachteten retinalen Atrophie unter Pregabalin zur Vorsicht. Bei älteren Diabetikern werden vermehrt vorzeitig einfallende ventrikuläre Extrasystolen festgestellt,³ ein Risikofaktor für

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Carbamazepin:
TEGRETAL
(A, CH)

Gabapentin:
NEURONTIN
(A, CH)

Lamotrigin:
LAMICTAL
(A, CH)

Vigabatrin:
SABRIL
(A, CH)