

Waren-  
zeichen in  
Österreich  
und Schweiz  
(Beispiele)

Amitriptylin:  
SAROTEN  
(A, CH)

Loperamid:  
IMODIUM  
(A, CH)

plötzlichen Herztod bei koronarer Herzkrankheit. Zwei Patienten mit diabetischer Neuropathie und ein Epilepsiepatient erleiden einen plötzlichen Herztod.<sup>3</sup> Wie bei Gabapentin nimmt die Leukozytenzahl ab und die Infektionshäufigkeit zu.<sup>6,7</sup> Über häufige Myoklonien (bei 4 von 19 Patienten, 21%) berichtet ein deutsches Epilepsiezentrum.<sup>11</sup>

Im Tierversuch mit Mäusen ruft Pregabalin Hämangiosarkome hervor, bei einem Mäusestamm bereits im für die Therapie relevanten Dosierungsbereich.

Die ursprünglich angestrebte Zulassung für Jugendliche ab zwölf Jahren nahm Pfizer zurück, da klinische Daten fehlen und unter therapeutischen Dosierungen bei jungen Ratten ZNS-Toxizität und verzögerte Gewichtsentwicklung auftreten.<sup>3</sup> In der Fachinformation vermissen wir die klare Aussage: „Bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.“

**KOSTEN:** Mit 97 € monatlich für eine mittlere Tagesdosis von 2 mal täglich 150 mg muss für Pregabalin sechsmal mehr als für Amitriptylin (2 mal täglich 50 mg, SAROTEN: 15 €, AMINEURIN: 14 €) und 5% bis 20% weniger als für eine bei Neuropathie übliche, für Epilepsie eher niedrige Dosis von 3 mal täglich 600 mg Gabapentin (GABAPENTIN HEXAL: 103 €, NEURONTIN: 123 €) aufgewendet werden.

PREGABALIN IM KOSTENVERGLEICH (€)			OP	Monat	
Pregabalin	LYRICA	Pfizer	100 Kps zu 150 mg	161,82	97,09
Amitriptylin	SAROTEN	Bayer	100 Tbl zu 50 mg	24,63	14,78
	AMINEURIN	Hexal	100 Tbl zu 50 mg	22,61	13,57
Gabapentin	NEURONTIN	Pfizer	100 Tbl zu 600 mg	136,85	123,17
	GABAPENTIN HEXAL	Hexal	100 Tbl zu 600 mg	114,36	102,92

■ Das seit September erhältliche Pregabalin (LYRICA) vermindert in Tagesdosierungen bis 600 mg bei jedem sechsten Patienten durch diabetische oder postherpetische Neuropathie bedingten Schmerz um mindestens 50%. 75 mg täglich bleiben ohne Nutzen. Die Ergebnisse für 150 mg pro Tag sind nicht konsistent, mit deutlich schlechterem Abschneiden bei diabetischer Polyneuropathie. Ein Vorteil von täglich 600 mg gegenüber 300 mg lässt sich nicht erkennen.

■ In der mittleren Dosis von 300 mg senkt Pregabalin bei ungefähr jedem Vierten mit refraktären fokalen Anfällen die Anfallsrate, ähnlich wie Gabapentin (NEURONTIN u.a.).

■ Mit Nebenwirkungen wie Schwindel und Somnolenz ist unter 300 mg/Tag bei jedem Dritten bis Fünften zu rechnen. ZNS-Effekte nehmen oberhalb von 150 mg/Tag deutlich zu.

■ Randomisierte kontrollierte Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit fehlen. Die Klärung der Langzeitsicherheit ist besonders im Hinblick auf die im Tierversuch beobachteten Hämangiosarkome und die in klinischen Studien aufgetretenen Gesichtsfeldausfälle dringend erforderlich. Wir sehen beim derzeitigen Kenntnisstand keine Indikation für Pregabalin.

(R = randomisierte Studie)

- 1 Pfizer: Fachinformation LYRICA, Stand Juli 2004
- 2 Pfizer: Werbung für LYRICA, Ärzte Ztg, vom 8. Sept. 2004
- 3 EMEA: Europ. Bewertungsbericht LYRICA 6. Juli 2004, zu finden über <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
- 4 Scrip 2004; Nr. 2987: 22
- 5 Scrip 2004; Nr. 2985: 20
- 6 R SABATOWSKI, R. et al.: Pain 2004; 109: 26-35
- 7 R ROSENSTOCK, J. et al.: Pain 2004; 110: 628-38
- 8 R BRODIE, M.J.: Epilepsia 2004; 45 (Suppl. 6): 19-27
- 9 R FRENCH, J.A. et al.: Neurology 2003; 60: 1631-7
- 10 R ARROYO, S. et al.: Epilepsia 2004; 45: 20-7
- 11 HUPPERTZ, H.J. et al.: Epilepsia 2001; 42: 790-2

## RACECADOTRIL (TIORFAN) – EIN DURCHFALLMITTEL FÜR KINDER

Seit kurzem ist das antisekretorisch wirkende Racecadotril (TIORFAN) zur symptomatischen Behandlung des Durchfalls bei Kindern und Säuglingen ab drei Monaten auf dem

deutschen Markt. Die Zulassung ist beschränkt auf Situationen, in denen „orale Rehydratation und übliche unterstützende Maßnahmen ... nicht ausreichen, den klinischen Zustand zu kontrollieren“.<sup>1</sup>

Durchfälle im Säuglings- und Kindesalter stellen nach wie vor weltweit eine erhebliche gesundheitliche Bedrohung dar, auch wenn die Sterblichkeit nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) seit 1979 von 4,5 Millionen auf 1,6 Millionen Kinder unter fünf Jahren im Jahr 2002 zurückgegangen ist. Der Rückgang der Sterblichkeit wird der zunehmenden Verbreitung einer standardisierten oralen Rehydratationsbehandlung zugeschrieben. Aktuelle Empfehlungen von WHO und UNICEF raten generell von der Anwendung von Stopfmitteln ab.<sup>2</sup> Unter dem Opioidagonisten Loperamid (IMODIUM u.a.) werden neben Darmlähmung schwere neurologische Störwirkungen bei Kindern beschrieben (a-t 1990; Nr. 10: 91).

**EIGENSCHAFTEN:** Racecadotril wird im Gewebe zum biologisch aktiven Thiorphan umgewandelt. Der Metabolit blockiert membrangebundene Enkephalinasen und dadurch den Abbau von Peptiden, die die Sekretion von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen hemmen.

Obwohl sich die Wirkung durch Opioidantagonisten aufheben lässt und die frühere Wirkstoffbezeichnung Acetorphän an Opioid-eigenschaften denken lässt, soll die Darmmotilität nach tierexperimentellen Daten und Untersuchungen an gesunden Erwachsenen nicht beeinflusst werden.

**WIRKSAMKEIT:** In zwei randomisierten Studien aus Peru<sup>3</sup> und Frankreich<sup>4</sup> erhalten 307 Kinder zwischen drei Monaten und drei bzw. vier Jahren mit akuten Durchfällen zusätzlich zur standardisierten oralen Rehydratationstherapie täglich dreimal 1,5 mg Racecadotril pro kg Körpergewicht oder Placebo. Die Stuhlproduktion in den ersten 48 Stunden (primärer Endpunkt) wird durch Racecadotril verringert, die Dauer der Durchfälle von durchschnittlich zwei bis drei Tagen auf ca. einen Tag verkürzt.

In einer weiteren Studie aus Frankreich erhalten 166 Kinder im Alter von drei Monaten bis drei Jahren eine orale Rehydratation mit oder ohne zusätzliches Racecadotril.<sup>5</sup> Die Zahl erneuter Konsultationen nach Beginn der ambulanten Behandlung als Surrogatparameter für die Schwere des Verlaufs ist unter Verum geringer (18% versus 35%). Wegen mangelhafter Randomisierung und des offenen Designs ist die Studie methodisch unzureichend und nicht aussagekräftig.

Ein Vergleich mit Loperamid liegt bei 102 Kindern zwischen zwei und zehn Jahren vor.<sup>6</sup> Die durchschnittliche Dauer des Durchfalls (10,7 vs. 8,8 Stunden) und die mittlere Zahl der Durchfälle (2,7 vs. 2,1) bis zur Erholung (primärer Endpunkt) unterscheiden sich statistisch nicht. Nur zwei Kinder in der Loperamidgruppe erhalten eine orale Rehydratationstherapie, da diese in der Untersuchung nicht als Basisbehandlung vorgeschrieben ist.

Ob schwere Verläufe verhindert oder gemildert werden können, lässt sich aus den Studien nicht ableiten. Zudem fehlen Studien, in denen gezielt Kinder untersucht werden, bei denen die orale Rehydratation allein als nicht ausreichend erachtet wird. Nur für diese Situation gilt jedoch die Zulassung und nicht für die Verkürzung einer adäquat behandelten Diarrhöe.

Bedenken, dass Durchfallmittel das Krankheitsbild verschleiern, lassen sich nach derzeitigem Kenntnisstand auch für Racecadotril nicht ausräumen.

**STÖRWIRKUNGEN:** Häufig geht die Einnahme von Racecadotril mit Übelkeit und Erbrechen einher. Eine Abgrenzung vom natürlichen Krankheitsverlauf ist oft schwierig. Zwei Kinder werden wegen ausgeprägter Dehydratation aus einer Studie ausgeschlossen, bei einem Jungen entwickelt sich unter dem Durchfallmittel ein Ileus. Verstopfung ist zwar unter Loperamid häufiger (58%), sie tritt aber auch bei einem Drittel der Patienten unter Racecadotril auf (36,5%). In der wenig aussagekräftigen Fachinformation werden Ileus, Bronchospasmus und Hypokaliämie als gelegentliche (0,1% bis 1%) Nebenwirkung angegeben.<sup>1</sup>