

## Pregabalin (Lyrica® Hartkapseln)

### Indikation

Neuropathische Schmerzen\*

- ❑ Pregabalin ist, wie das chemisch verwandte Gabapentin, *kein* Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen. Andere Substanzgruppen (nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer wie Amitriptylin, retardierte Opioide, Carbamazepin) sind gleich wirksam, aber kostengünstiger.

### Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- ❑ Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer (NSMRI, früher: trizyklische Antidepressiva), retardierte Opioide und Carbamazepin sind ebenso wie Pregabalin bei schmerzhafter Neuropathie wirksam [1–8]. Direkte Vergleiche zwischen den Wirkstoffgruppen fehlen ebenso wie Vergleiche zur Wirksamkeit von Pregabalin bei Patienten, die nicht auf Gabapentin oder Amitriptylin angesprochen haben.
- ❑ Langzeitbeobachtungen zu Pregabalin, insbesondere zur Sicherheit, liegen für große Patientenkollektive bisher nicht vor [2]. Die Therapie sollte daher nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko erfolgen.
- ❑ Pregabalin muss einschleichend dosiert werden. Die Startdosis liegt bei 75–150 mg/Tag, nach einer Woche kann auf 300 mg/Tag erhöht werden. Pregabalin wird im Allgemeinen mit 300–600 mg/Tag dosiert [9]. Die zugelassene Maximaldosis von 600 mg/Tag bringt meist keinen Therapievorteil gegenüber 300 mg/Tag [8;9]. Die Therapie mit Pregabalin muss ausschleichend über einen Zeitraum von mindestens einer Woche beendet werden [10].
- ❑ Unter 300 mg/Tag zeigten drei von vier behandelten Patienten mit peripherer diabetischer Neuropathie [11] und fünf von sechs mit postherpetischer Neuralgie [12] *keinen* Behandlungserfolg (Number needed to treat [NNT] = 4 bzw. 6).
- ❑ Bei Therapieresistenz und bei Patienten mit den für die NSMRI, Opioide und Carbamazepin typischen Kontraindikationen (NSMRI: Glaukom, Prostatahypertrophie, kardiovaskuläre Risiken, hirnorganische Störungen; Opioide: Atemdepression, chronische Lungenerkrankungen; Carbamazepin: Knochenmarkschädigung, AV-Block) oder bei vorausgegangenem nebenwirkungsbedingtem Therapieabbruch kann Pregabalin Mittel der Reserve sein.
- ❑ Pregabalin sollte in der adjuvanten Schmerztherapie nur bei der *zugelassenen* Indikation „neuropathische Schmerzen“ eingesetzt werden.

### Kosten

Der Umsatz von Pregabalin betrug im Jahr 2005 innerhalb der GKV bereits 55 Mio. €, 89 % davon wurden durch den Einsatz bei der Indikation „periphere neuropathische

Schmerzen“ verursacht. Pregabalin ist dann ca. 7-fach teurer als kostengünstigere Alternativen. Auch aus diesem Grund sollte Pregabalin zurückhaltend verordnet werden.

Antikonvulsiva			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag)	Kosten 4 Wochen [€]
Pregabalin	Lyrica®	300 / 600	97,19 / 136,36
Gabapentin	Generikum	1200 / 2400	49,49 / 83,33
	Neurontin®	1200 / 2400	76,30 / 132,68
Carbamazepin retardiert <sup>1</sup>	Generikum	300 / 600	9,40 / 11,39
Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahmehemmer			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag)	Kosten 4 Wochen [€]
Amitriptylin	Generikum	75 / 150	13,85 / 17,84
Opioidanalgetika			
Wirkstoff	Präparat	Dosis (mg/Tag)	Kosten 4 Wochen [€]
Tramadol retardiert	Generikum	200	21,96

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.03.2007

<sup>1</sup> nur zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie zugelassen

\* weitere zugelassene Indikationen: Epilepsie, generalisierte Angststörungen

## Wirkungsweise

Pregabalin ist ein Analogon des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Die analgetischen Wirkungen resultieren aus der Bindung an eine bestimmte Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle und der damit verbundenen hemmenden Wirkung auf Neurone im ZNS. Pregabalin wird oral resorbiert und verhält sich linear hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung. Pregabalin wird nicht an Plasmaproteine gebunden und überwindet die Blut-Hirn-Schranke. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb einer Stunde erreicht. Die

Bioverfügbarkeit liegt bei 90 %, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6,3 Stunden. Nach wiederholter Gabe stellen sich innerhalb von 24 bis 48 Stunden Steady-State-Konzentrationen ein. Pregabalin wird nahezu vollständig unverändert renal eliminiert und praktisch nicht hepatisch metabolisiert (< 2 %). Die Elimination ist direkt proportional zur Kreatinin-Clearance. Patienten mit verminderter renaler Clearance benötigen deshalb eine Dosisanpassung mit kontinuierlicher Überwachung [9;10].

## Wirksamkeit

In insgesamt zwölf zulassungsrelevanten randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudien wurde die Wirksamkeit von Pregabalin bei peripheren neuropathischen Schmerzen untersucht [9;11–17]. Sechs der Studien prüften die Effektivität von Pregabalin bei peripherer diabetischer Neuropathie, fünf bei postherpetischer Neuralgie und eine bei beiden Indikationen. Die getesteten Dosen variierten von 75 bis 600 mg/Tag, beginnend mit einer Titrationsphase von 0 bis 2 Wochen und anschließend fixer Dosisgabe zwischen 4 und 12 Wochen. Insgesamt umfassten die Testperioden 5 bis 13 Wochen. Der primäre Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit war in allen Studien der mittlere Endpunkt-Schmerz-Score, der mit Hilfe einer 11-Punkte-Standard-Beurteilungsskala zur Schmerzintensität (0 = kein Schmerz bis 10 = schlimmstmöglicher Schmerz) beurteilt wurde. Die mittleren Differenzen bei der Reduktion der Schmerzintensität im Vergleich zu Placebo reichten von –0,18 bis –1,57 (300 mg/Tag) und von –0,64 bis –2,02 Punkten (600 mg/Tag).

Der Therapieerfolg wurde als eine Reduktion des Schmerzscores um 50 % gegenüber dem Ausgangswert festgelegt. Dosen von 300 oder 600 mg/Tag reduzierten gegenüber Placebo signifikant die Schmerzen bei Patienten mit diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie. Pregabalin erreichte eine Schmerzreduktion um 50 % bei 35 % der Patienten im Vergleich zu 18 % der Patienten bei Placebo. Nicht in allen Gruppen, die 150 mg/Tag erhielten, war die Schmerzreduktion signifikant gegenüber Placebo, Dosen von 75 mg/Tag waren nicht effektiv. In einer der Studien zeigten 600 mg/Tag keinen Wirksamkeitsunterschied gegenüber Placebo, Amitriptylin (75 mg/Tag) dagegen erwies sich als signifikant wirksam [9]. In einer weiteren Studie zu zentralen neuropathischen Schmerzen erhielten 137 Patienten nach Rückenmarksverletzung in einer 12-wöchigen Doppelblindphase aufsteigend dosiert 150, 300 respektive 600 mg Pregabalin. Nach 12 Wochen Therapie lag die Schmerzintensität unter Placebo bei 6,2 Punkten, unter Pregabalin bei 4,7 ( $p < 0,001$ ) [18].

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

- Somnolenz und Schwindel
- Ataxie und Koordinationsstörungen (sturzbedingte Verletzungen von älteren Menschen; Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen)
- Gewichtszunahme und periphere Ödeme
- Mundtrockenheit und Obstipation
- Einzelfälle von Rhabdomyolyse/Myopathie (CK-Kontrolle)
- Gehäuftes Auftreten von Hämangiosarkomen im Tierversuch
- Kontrolle der Nierenfunktion (Cave: Überdosierung)
- Regelmäßige augenärztliche Kontrolle (Diplopie, verschwommenes Sehen, Retinaatrophie im Tierversuch)
- Keine Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit
- Pregabalin ist ausschließlich für das Erwachsenenalter zugelassen

## Literatur

1. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z et al.: Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959-965.
2. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Leitlinie: Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen: [http://www.dgn.org/fileadmin/leit05/66neuropathischerSchmerz\\_mitTB.pdf](http://www.dgn.org/fileadmin/leit05/66neuropathischerSchmerz_mitTB.pdf). Zuletzt geprüft: 16. März 2007.
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft: Evidenzbasierte Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 (Aktualisierung 05/2004): [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie\\_neuropathie.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_neuropathie.pdf). Zuletzt geprüft: 16. März 2007.
4. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 2006: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl 1): S4-S42.
5. Saarto T, Wiffen PJ: Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005454.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al.: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.
7. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA: Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005451.
8. Diener HC: Medikamentöse Behandlung chronisch-neuropathischer Schmerzen. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2006; 33 (2): 30-31.
9. EMEA, Committee for proprietary medicinal products: Lyrica®: European Public Assessment Report: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm>. Zuletzt geprüft: 16. März 2007.
10. Pfizer: Fachinformation „Lyrica® Hartkapseln“. Stand: Januar 2007.
11. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U: Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-638.
12. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al.: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
13. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr et al.: Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
14. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al.: Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263.
15. Frampton JE, Scott LJ: Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004; 64: 2813-2820.
16. Frampton JE, Foster RH: Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2005; 65: 111-118.
17. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM: Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-2110.
18. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al.: Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800.