



## Ein Medikament für 48 Krankheiten: Gabapentin<sup>1</sup>

Etwa 0,5–1 % der Bevölkerung also einer von 150 Menschen leidet an wiederkehrender Epilepsie. Es stehen seit Jahrzehnten mehrere Medikamente zur Vorbeugung von Anfällen zur Verfügung. Als Mittel der 1. Wahl gilt abgesehen von jungen Frauen Valproat (Convulex®). Bei jedem 5. Patienten mit Epilepsie (also einem von 750 in der Bevölkerung) wirkt dieses Präparate aber nicht ausreichend. Nur für diese kleine Zahl von Erkrankten hat die 1995 neu zugelassene Substanz Gabapentin (Neurontin®) Vorteile

### Faktenbox Gabapentin als Zusatz zum bisherigen Epilepsiemedikament bei 100 Behandelten<sup>2</sup>

Vorteil Gabapentin	Bisheriges Medikament	Zusätzlich Gabapentin
Verringerung der Anfälle auf die Hälfte	Bei 9 von 100	Bei 22 von 100

### Unklare Risiken

Der genaue Wirkmechanismus von Gabapentin ist nicht bekannt. In Tierversuchen wurde die Auslösung von Bauchspeicheldrüsenkrebs beobachtet, beim Menschen reichert sich Gabapentin zwar geringer in der Bauchspeicheldrüse an, das Medikament kann jedoch den Blutzuckerspiegel verändern, Bauchspeicheldrüsenentzündungen (Pankreatitis) sind beobachtet worden, Patienten mit vorbestehender Entzündung der Bauchspeicheldrüse dürfen das Mittel nicht einnehmen.<sup>3</sup>

### Selbstmordrisiko unter Gabapentin?

Zuerst ein wortwörtlich übernommener Fallbericht aus dem Arzneitelegramm vom Mai 2005:

*Nach über einjähriger Einnahme des Antiepileptikums Gabapentin wegen neuropathischer Schmerzen erlebt eine 63-Jährige mit Zustand nach Rückenmarksverletzung und Colitis ulcerosa sich ihr unvermittelt aufdrängende, als wesensfremd erlebte Selbstmordgedanken bis zu zweimal täglich über jeweils zehn Minuten. "Es kommt wie ein Anfall. Wie ein Magnet fühle ich mich dann angezogen." Gedanken an Selbstmord treten auch beim Autofahren auf, insbesondere auf einer dafür geeigneten Straße. Die Symptomatik beunruhigt sie zunehmend über die letzten zweieinhalb Jahre hinweg. Der behandelnde Arzt verneint den Verdacht der Patientin, dass Gabapentin dafür verantwortlich sein könnte, und erhöht im Verlauf die Dosis (NETZWERK-Bericht 13.369).*

Die Schlussfolgerung des Arztes ist durchaus verständlich: Selbstmordgedanken wurden im Beipackzettel und in der Fachinformation 2005 bei Erscheinen dieses Artikels im Arzneitelegramm noch nicht als Störwirkung angegeben. Die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA veranlasste 2008 eine ausführliche Analyse. Erst dieses Ergebnis führte zu einem Warnhinweis: Aus 199

<sup>1</sup> Neurontin®, Gabatal®, zahlreiche „Gabapentin“-Generika

<sup>2</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/1995\\_05/9505051\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1995_05/9505051_01.html)

<sup>3</sup> Wie 3

plazebokontrollierten Studien zu elf Antiepileptika mit knapp 30.000 Patienten und 16.000 Vergleichspersonen unter Placebo ergibt sich ein doppelt so hohes Risiko für Selbstmordgedanken. Die Daten in der untenstehenden Tabelle sind aus zulassungsrelevanten klinischen Studien mit Gabapentin betreffen Patienten mit Epilepsie oder neuropathischen Schmerzen. Als Folge gezielter Marketingstrategien des Herstellers wird das Mittel jedoch bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen wie manisch depressivem Kranksein (bipolare Störung) angewendet, bei denen zum Teil ein hohes Selbstmordrisiko besteht und für die eine schlechtere Wirksamkeit als zum Beispiel unter Lithium (Quilonorm®) belegt sind (siehe weiter unten).

Nebenwirkungen Gabapentin <sup>45</sup>	Gabapentin	Placebo
Müdigkeit	20 von 100	
Schwindel <sup>6</sup>	20 von 100	
unkontrollierte und überschüssigen Bewegungen (Ataxie) <sup>7</sup>	15 von 100	
unfallbedingte Verletzungen	3 von 100	1 von 100
Kopfschmerzen, Müdigkeit, Drehschwindel, Doppelbilder und Zittern	5 von 100	
Depressionen nehmen bei Erwachsenen mit Epilepsie	2 von 100	1 von 100
Feindseligkeit/ aggressives Verhalten bei Kindern	8 von 100	2 von 100
Aggressivität, Verwirrtheit, Wahn und Halluzination Erwachsene, das Gefühl, high bzw. gedopt zu sein	0,1-1 von 100	
Selbstmordgedanken	4 von 1000	2 von 1000
Ausgeführter Selbstmord	4 von 1000	0 von 1000
Magen-Darm-Störungen, Gewichtszunahme, Muskelschmerzen, Blutbildschäden, Wassereinlagerung im Körper, Impotenz und Juckreiz	vereinzelt	
Hautausschläge	selten	

Von 100 Behandelten, die unter herkömmlichen Epilepsiemitteln nicht anfallsfrei wurden, verringert Gabapentin also bei 13 die Anfälle auf die Hälfte, das ist einer von 7 (NNT=7), die anderen 6 haben keinen Vorteil, müssen aber Nebenwirkungen in Kauf nehmen.

## Anwendung von Gabapentin bei anderen Erkrankungen

Wenn 0.5 – 1% der Bevölkerung an Epilepsie leiden ist das einer von 150, bei jedem 5. von diesen können herkömmliche Epilepsiemittel wie z.B. Valproat die Anfälle nicht verhindern, das wäre einer von 750 (150 x 5). Bei jedem 7. von 750 vermindert Gabapentin die Anfälle zumindest um die Hälfte. 750 x 7 = 5250. Somit kommt etwa eine von 5000 Personen für eine Behandlung mit Gabapentin in Frage.

Damit lässt sich nur wenig Umsatz erzielen, daher scheint es grundsätzlich legitim, dass der Hersteller sein Präparat auch für andere Krankheiten verkaufen möchte. Bei der Vermarktung

<sup>4</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/1995\\_05/9505051\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1995_05/9505051_01.html)

<sup>5</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/2005\\_05/0505050\\_04.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2005_05/0505050_04.html)

<sup>6</sup> Bei älteren sturzgefährdeten Menschen wiegt diese Nebenwirkung besonders schwer, könnte doch ein Schenkelhals- oder Beckenbruch die Folge sein

<sup>7</sup> Wie 4

scheute sich die Firma Pfizer jedoch leider nicht vor illegalen Praktiken. Manipulierte Studiendaten, gekaufte Experten, illegale Werbung für Anwendungen bei nicht weniger als 48 Krankheitsbildern für die noch keine Zulassung bestand führte dazu, dass sich die Firma in den USA mit einer Zahlung von 430 Millionen Dollar von einer Anklage freikaufen musste<sup>8</sup>. Die Anwendung bei Schmerzen und Depressionen ist bis heute weit verbreitet aber in den meisten Fällen nicht die bestmögliche Behandlung.

## Gabapentin bei Schmerzen

Bei manchen Patienten tritt im Zuge einer Gürtelrose ein starker Nervenschmerz (Neuralgie) auf. Neuropathische Schmerzen lassen sich nur schwer behandeln. Übliche Schmerzmittel reichen oft nicht aus. Es scheint logisch, Epilepsie-Mittel welche die Erregung von Nervenzellen hemmen, zu versuchen. Vor der Arzt das einfach ausprobiert sollte er sich eine wichtige Frage stellen:

### Wie sehen die Daten aus klinischen Studien aus?

Bei unzureichendem Erfolg von Schmerzmitteln wie Ibuprofen zur Behandlung der Neuralgie bei oder nach **Gürtelrose** (Herpes zoster) empfiehlt die angesehene Zeitschrift Arzneitelegamm zusätzlich zu Ibuprofen ältere Antidepressiva, in erster Linie Amitriptylin (Saroten®). Die Therapie beginnt mit einer geringen Dosis (10 mg bis 25 mg Amitriptylin), die nach Ansprechen und Verträglichkeit langsam erhöht wird. Damit wird zumindest einem von 3 geholfen.

Vorsicht ist bei herzkranken Patienten geboten. Bei ausgeprägten EKG-Anomalien (Erregungsleitungsstörungen vom Typ QT-Verlängerung) ist Saroten nicht erlaubt (kontraindiziert).

Auch Tramadol und Codidol sogenannte „Opiode“ haben einen nachgewiesenen Nutzen. Ein Teil der Patienten benötigt eine Kombination von Saroten mit Tramadol oder Codidol. Das Antiepileptikum Gabapentin scheint schwächer wirksam zu sein und hat nur Reservestatus<sup>9</sup>.

Manche **Diabetiker** leiden an Gefühlsstörungen der Beine, mitunter zusätzlich an Nervenschmerzen. Studien die Gabapentin direkt mit Amitriptylin vergleichen hat der Hersteller (wohl mit guten Grund) nicht durchgeführt. In kontrollierten Studien wirkt das Antiepileptikum Gabapentin in Dosierungen bis maximal 3.600 mg/Tag bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie im indirekten Vergleich nicht besser als Amitriptylin (Saroten®).

Amitriptylin hilft einem von 3, Gabapentin nur jedem 4.

Besserung von schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie <sup>10</sup>	
Gabapentin	Bei 27 von 100 Behandelten
Amitriptylin	Bei 37 von 100 Behandelten <sup>11</sup>

<sup>8</sup> Götzsche P. „Tödliche Medizin und organisierte Kriminalität“. Riva 2015 S:236

<sup>9</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/2003\\_01/0301003\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2003_01/0301003_01.html)

<sup>10</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/1999\\_01/9901018\\_05.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/1999_01/9901018_05.html)

<sup>11</sup> 37 von 100 sind ein Mittelwert, statistisch könnten nur 33 aber auch 43 von 100 Behandelten profitieren

## **Gabapentin bei Depressionen und zur Phasenprophylaxe bei manisch Depressiven (bipolare Störung)<sup>12</sup>**

Trotz der gut belegten Wirksamkeit von Lithium (Quilonorm®) zur Vorbeugung von wechselnden Hoch- und Tief-Phasen bei der bipolaren Störungen werden inzwischen bei diesem Krankheitsbild fast nur mehr Medikamente gegen Epilepsie (z.B. Gabapentin) verordnet. Schon seit Längerem ist aber nachgewiesen, dass Lithium besser vor Selbstmorden schützt (a-t 2004; 35: 2-4). Neuere Analysen bestätigen dies.<sup>1314</sup> Trotz der engen therapeutischen Breite von Lithium ist auch die Gesamtsterblichkeit bei Anwendern mit Depressionen einschließlich bipolarer Störung niedriger als unter Antiepileptika, Neuroleptika oder Plazebo

## **Des Kaisers neue Kleider: Pregabalin (Lyrica®)**

Rechtzeitig zum Ablauf des Patentschutzes von Gabapentin (Neurontin®) brachte der Hersteller eine Molekülvariante dieses Medikamentes auf den Markt. In solchen Situationen stellt sich die Frage, ob diese Molekülvariante nur den Preis verteuert, oder tatsächlich besser ist als die Vorläufersubstanz. Nach Angaben der veröffentlichten Studien wurden Patienten, die früher nicht auf Gabapentin angesprochen haben, aus den Studien für Pregabalin ausgeschlossen!!! Unter diesem Gesichtspunkt kann uns die Feststellung des Arzneitelegramms nicht mehr überraschen:

### **Wirksamkeit von Pregabalin (Lyrica®)**

*„Ein Vorteil gegenüber anderen bei neuropathischen Schmerzen verwendeten Mitteln wie trizyklischen Antidepressiva, Carbamazepin, oder Gabapentin ist nicht belegt. Aussagekräftige direkte Vergleiche fehlen.“<sup>15</sup>*

### **Nebenwirkungen von Pregabalin (Lyrica®)**

Die Liste der Nebenwirkungen von Pregabalin liest sich wie die von Gabapentin, unter **Schwindel** litt gar jeder dritte. Zusätzlich zu den von Gabapentin schon bekannten UAW's gibt es Hinweise auf **Sehstörungen, generalisierte Muskelkrämpfe**<sup>16</sup>

Im Januar 2011 berichtete die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) über Abhängigkeit von Pregabalin. Sie wies zudem darauf hin, dass für das vor allem zur Behandlung

---

<sup>12</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/2008\\_02/0802024\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2008_02/0802024_02.html)

<sup>13</sup> Baldessarini, R.J. et al: Bipolar Disord. 2006; 8: 625-39

<sup>14</sup> Cipriani, A. et al.: Am. J. Psychiatry 2005; 162: 1805-19

<sup>15</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/2004\\_10/0410104\\_01.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2004_10/0410104_01.html)

<sup>16</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/2005\\_01/0501014\\_04.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2005_01/0501014_04.html)

neuropathischer Schmerzen zunehmend verwendete Mittel keine bessere Wirksamkeit gegenüber Gabapentin ... belegt ist<sup>17</sup>.

Der Gebrauch von Pregabalin nimmt indes stetig zu. Lyrica® stieg auf Rang 7 der Liste der umsatzstärksten Arzneimittel Deutschlands auf. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte überblickt inzwischen 202 Verdachtsberichte zu **Abhängigkeit, Missbrauch** oder **Entzugserscheinungen** unter Pregabalin aus der BRD sowie 379 aus dem Ausland<sup>18</sup>. Das Arzneitelegramm meldet **Krampfanfälle nach dem Absetzen**<sup>19</sup>

Die europäische Arzneimittelbehörde EMA überblickt in Verbindung mit Pregabalin mindestens 31 Verdachtsberichte über Hepatitis sowie wenigstens 17 über **Leberversagen**<sup>20</sup>

### **Unklare Risiken**

Im Tierversuch traten schon bei normaler Dosierung vermehrt Hämangiosarkome (das sind bösartige Tumore der Blutgefäße) auf, bei heranwachsenden Labortieren zeigten sich toxische Wirkung auf das Gehirn<sup>21</sup>, der Hersteller hat deshalb den Antrag auf Zulassung für Kinder zurückgezogen.

---

<sup>17</sup> AkdÄ: Dtsch. Ärztebl. 2011; 108: A183

<sup>18</sup> BfArM: Schreiben vom 27. Juli 2012)

<sup>19</sup> [http://www.arznei-telegramm.de/html/2012\\_08/1208071\\_02.html](http://www.arznei-telegramm.de/html/2012_08/1208071_02.html)

<sup>20</sup> Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen zu Pregabalin, Stand Febr. 2014 <http://www.adrreports.eu>

<sup>21</sup> EMEA Bewertungsbericht Lyrica 06.07.2004 [www.emea.eu.int/index/indexhl.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexhl.htm)