

«SonntagsZeitung» vom 1.10.2006, Seite 87

Viele Rheumamittel sind nicht auf Herz und Nieren geprüft
Neben Vioxx erhöhen auch Medikamente wie Voltaren die Herzinfarktgefahr

VON CLAUDIA NIENTIT

Der neuste Verdächtige heisst Voltaren. Nachdem das Schmerz- und Rheumamittel Vioxx vor zwei Jahren wegen seines erhöhten Risikos für Herzinfarkte und Schlaganfälle vom Markt genommen wurde, fanden sich vergleichbare Nebenwirkungen jetzt auch beim Voltaren-Wirkstoff Diclofenac und weiteren älteren Rheumamitteln. Schon hat die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA alle entzündungshemmenden Schmerzmittel (NSAR) mit einem Warnhinweis versehen – die Arzneimittelzulassung Swissmedic arbeitet an einer ähnlichen Massnahme. Dass auch Vioxx-verwandte Wirkstoffe der Klasse der Cox-2-Hemmer das Herz gefährden, wird schon länger vermutet. Doch nun warnen Patricia McGettigan und David Henry im «Journal of the American Medical Association» vor Herzproblemen durch die seit langem etablierte Diclofenac. Die australischen Wissenschaftler hatten 23 Beobachtungsstudien mit den Daten von rund 450 000 NSAR-Patienten und 600 000 Vergleichspersonen analysiert. Abermals zeigte sich dabei, dass die Einnahme des Vioxx-Wirkstoffs Rofecoxib das Infarktrisiko vergrössert. Mit zusätzlichen 40 Prozent erhöhte aber Diclofenac die Herzgefahr fast ebenso stark. Bei Indometacin, das wegen massiver Nebenwirkungen ohnehin seltener verordnet wird, fanden sie 30 Prozent mehr Herzattacken.

Widersprüchliche Ergebnisse sorgen für Verunsicherung

Die Unsicherheit wächst: Immer neue Vergleiche – so genannte Metaanalysen – der vorhandenen Studiendaten führen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen. Bei den älteren Medikamenten sind zuverlässige Aussagen oft gar nicht möglich, weil deren Risiken schon bei der Einführung nicht ausreichend untersucht wurden.

Die Sicherheitsüberprüfungen neuerer Wirkstoffe sind zwar ausgiebiger, Vergleiche oder gar weitreichende Überblicke erlauben sie aber nicht. Denn die Fragestellungen und Methoden der von Herstellern finanzierten Studien sind einzig darauf ausgerichtet, die Behörden zur Zulassung der umsatzträchtigen Mittel zu bewegen – nicht mehr und nicht weniger. Drei weitere, ebenfalls unlängst veröffentlichte Untersuchungen ergänzen die Liste der möglicherweise risikoreichen Substanzen: Bei diesen Studien erhöhte Diclofenac das Herzrisiko in verschiedenen Patientengruppen um 35 bis 140 Prozent, Ibuprofen um 41 bis 51 Prozent. Unabhängig von der Wirkstoffklasse hätten sie bei allen NSAR einen klaren Zusammenhang zwischen der Medikamenteneinnahme und ersten Herzinfarkten gefunden, schlossen Arja Helin-Salmivaara und ihre Kollegen nach der Analyse der Daten finnischer Infarktpatienten. Begonnen hatte der Streit um die Rheumamittel mit der Einführung von Vioxx und seinen Verwandten. Die Idee hinter diesen neuen Medikamenten war bestechend einfach! Die alten

Angestrebte Wirkung macht Vioxx zum Infarktrisiko

Mit Rofecoxib brachte der Pharmahersteller MSD 1999 einen viel versprechenden Cox-2-Hemmer auf den Markt, ein wahres Glanzstück der Pharmaforschung. Das Medikament – als Vioxx vermarktet – hemmt Cox-2 gleich 35-mal stärker als Cox-1 und ist zudem sehr lange wirksam. Trotzdem führte gerade diese ambitionöse Substanz zu grossen Problemen. Schon kurz nach Einführung von Rofecoxib registrierten die Studienärzte ein fünffach erhöhtes Infarktrisiko, das sie aber mit dem Schutzeffekt der Vergleichssubstanz Naproxen abtaten. Die Beweise für das Herzrisiko wurden durch weitere Studien schliesslich so erdrückend, dass Pharmahersteller MSD das Medikament zurückzog.

Die Ursache für die Herzprobleme durch Vioxx, so vermuteten Experten, liegt nicht etwa in unerwarteten Effekten, sondern in der angestrebten, starken Cox-2-Hemmung selbst. Ist das Enzym doch neben der Schmerzentstehung in zahlreiche weitere Regelmechanismen des Körpers verwickelt. Werden diese gehemmt, können sich etwa die Gefässe verengen, Blutgerinnsel entstehen – oder die Nierentätigkeit kann abnehmen.

Ist die verstärkte Cox-2-Hemmung tatsächlich Ursache des Desasters, so der nahe liegende Schluss, existiert bei allen Coxiben ein ähnliches Risiko. Um dies zu überprüfen, nahmen sich Forscher weltweit die Daten der Vioxx-Verwandten vor – und wurden bei fast allen fündig. Erst im Juni dieses Jahres wurde im «British Medical Journal» eine Metaanalyse veröffentlicht, gemäss der sich das Infarktrisiko bei allen Cox-2-Hemmern erhöht – vom in der Schweiz zugelassenen Celecoxib (Markenname: Celebrex) über das bereits zurückgezogene Valdecoxib (Bextra) bis hin zu den erst in einigen Ländern eingeführten Wirkstoffen Lumiracoxib (Prexige) und Etoricoxib (Arcoxia).

Die Probleme betreffen mehr Rheumamittel als gedacht

Das Phänomen ist anscheinend jedoch viel weitreichender als ursprünglich angenommen. Teilweise Jahrzehnte nach ihrer Einführung wird bei bewährten Rheumamitteln nun ein Herzrisiko entdeckt – selbst wenn deren Cox-2-Wirkung relativ gering ist. Das Problem mit den alten Substanzen sei, sagt Epidemiologe Peter Jüni von der Universität Bern, dass diese weniger gründlich getestet wurden als die jüngeren Substanzen: «Nimmt man zum Beispiel Ponstan, das in der Schweiz massenweise verordnet wird, findet man darüber kaum verlässliche Daten.» Die Metaanalysen seien – abgesehen von dringend benötigten, unabhängigen Untersuchungen – derzeit die einzige Möglichkeit, um die Sicherheit der Substanzen zu überprüfen.

Jüni und seine Kollegen arbeiten selbst an einer umfassenden Analyse von Coxiben und NSAR. Zwar werden die Daten erst im nächsten Jahr veröffentlicht, doch: «Wir haben festgestellt, dass die Nebenwirkungen der einzelnen Substanzklassen nicht einheitlich sind», sagt Jüni. Neben der mehr oder weniger starken Cox-2-Hemmung spielten etliche andere Faktoren eine Rolle.

Wirkt ein Medikament zum Beispiel besonders lange, kann allein dieser Umstand Herzschäden oder Nierenprobleme begünstigen, welche bei vergleichbaren, aber kurz wirksamen Wirkstoffen ausbleiben. «Man muss die Risiken für jeden einzelnen Stoff abwägen», so Jüni.

Bis zu einer endgültigen Klärung der Sicherheitsfragen kann man bei der Arzneimittel-behörde Swissmedic jedoch nicht warten. «Swissmedic beurteilt das Risiko von Cox-2-Hemmern und nicht selektiven NSAR anders als die EU», sagt Samuel Vozeh, Geschäftsbereichsleiter Re!zept-pflichtige Arzneimittel. Im Ge-gensatz zur EU seien hier zu Lande neben Celecoxib keine wei-teren Coxibe zugelassen.

Zudem beurteile man auch die Sicherheitsprobleme herkömmlicher Rheumamittel anders: «Schon vor einem Jahr haben wir auf die Gefahren durch die NSAR hingewiesen.» Über 100 Präparate sollen laut Vozeh mit Warnhinweisen versehen werden, das dafür nötige Prüfverfahren sei bereits in vollem Gange.

Inzwischen, so Jüni, gibt es keinen Grund zur Panik: «Man sollte Rheumamittel aber nur einnehmen, wenn es wirklich notwendig ist – und dann auch nur so lange, wie nötig.»

ALLE RHEUMAMITTEL HABEN UNERWÜNSCHTE EFFEKTE

HERZINFARKTE:

Das erhöhte Risiko für Herzinfarkte war der Grund, warum Rofecoxib (Vioxx) im September 2004 vom Markt genommen wurde. Für fast alle Nicht-Steroidalen-Antirheumatika (NSAR) wurde in mehr oder weniger zuverlässigen Studien ein ähnliches Risiko gefunden.

MAGENBLUTUNG:

Die NSAR schwächen via Cox-1 den Schutz der Magenschleimhaut. Entzündungen, Magengeschwüre und Blutungen sind mögliche Folgen. Cox-2-Hemmer wurden entwickelt, um das Magenrisiko zu vermindern – beim weniger selektiven Wirkstoff Celecoxib (Celebrex) ist dies umstritten.

NIERENVERSAGEN:

Dass die herkömmlichen NSAR den Nieren schaden, ist seit langem bekannt. Die ursprüngliche Hoffnung, Cox-2-Hemmer könnten die Nieren schützen, haben sich nicht bestätigt.

HAUTAUSCHLAG:

Alle NSAR – ob selektiv oder nicht – lösen häufig Allergien aus, die von Hautausschlag bis zu Asthma und Schockzuständen reichen können. Der Cox-2-Hemmer Valdecoxib (Bextra) wurde wegen teilweise heftigen Hautreaktionen sogar vom Markt genommen.