

NSARs – Zeit zum Umdenken



Können Sie sich noch an den „Vioxx-Skandal“ erinnern? Am 30. September 2004 zog das amerikanische Pharmaunternehmen Merck sein Arzneimittel Rofecoxib/Vioxx® weltweit vom Markt.

Grundlage seiner Zulassung war 1999 eine halbjährige Untersuchung mit Patienten, die an rheumatoider Arthritis (RA) litten, aber nur ein niedriges kardio-

vaskuläres Risiko aufwiesen. Ein Jahr später erschien die VIGOR-Studie, in der 8.076 Patienten mit RA randomisiert entweder 2x50mg Rofecoxib oder 2x500mg Naproxen erhielten. Trotz Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Risiken war Rofecoxib mit einem statistisch signifikant erhöhten Auftreten von Myokardinfarkten belastet. Dieses Risiko, das sich bei einer späteren Nachprüfung als noch viel höher herausstellte, wurde von Merck mit einer Verzerrung der Daten durch die „herzschützende“ Vergleichssubstanz Naproxen erklärt. Dessen kardiovaskuläres Nebenwirkungsprofil war damals jedoch noch gar nicht angemessen untersucht worden. Dennoch gelang es dem Unternehmen, sein Mittel noch weitere vier Jahre auf dem Markt zu belassen. Nach Schätzungen sollen durch Vioxx® bis zu 144.000 Menschen an schwerer KHK erkrankt bzw. verstorben sein.

Wie wirken nichtsteroidale Entzündungshemmer? Trotz einiger Verständnislücken weiß man heute u.a. Folgendes:

- Im Körper des Menschen kommen zwei Formen des Enzyms Cyclooxygenase vor, COX-1 und COX-2. Die Hemmung der Cyclooxygenasen wirkt über die Blockade der Prostaglandinproduktion schmerzlindernd.
- COX-Hemmer werden eingeteilt in *traditionelle NSARs*, die überwiegend COX-1 hemmen (wie z.B. Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen) und *Coxibe* (Rofecoxib, Celecoxib, Etoricoxib), die selektiv bzw. vorzugsweise COX-2 hemmen.
- Für das Ausmaß der kardiovaskulären Nebenwirkungen werden Intensität und Dauer der COX-2-Hemmung verantwortlich gemacht (jüngste Daten widersprechen dem).
- Das weitgehend fehlende kardiovaskuläre Schädigungspotenzial von Naproxen kommt offenbar durch eine Hemmung der Thrombozytenaggregation zustande.
- In Bezug auf die unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen ist ein „Gegenmittel“ bis heute nicht bekannt. Bei der Schädigung der Magenschleimhaut hingegen kann man (bei bestimmten Indikationen) immerhin versuchen, durch die Gabe von Protonenpumpenhemmern gegenzusteuern. Dazu nimmt auch der EBM-Splitter „Magenschutz mit PPI bei NSAR-Therapie“ unseres Südtiroler Kollegen Simon Kostner auf den Seiten 99–102 Stellung.

Fast man diese Erkenntnisse zusammen, wird klar, dass COX-Hemmer nicht gleich COX-Hemmer ist – es kommt auf die jeweilige Substanz und deren Dosierung an.

Nun ist Rofecoxib/Vioxx® seit über acht Jahren vom Markt. Ist damit nun alles gut? Nichts ist gut ...

Metaanalysen und große Einzelstudien, insbesondere in den letzten 30 Monaten untersuchten das *kardiovaskuläre Schädigungspotenzial* aller verfügbaren COX-Hemmer (selektive Coxibe wie nichtselektive NSAR) und kamen unisono zu besorgniserregenden Schlussfolgerungen:

- Keine dieser Substanzen ist harmlos.
- Das niedrigste kardiovaskuläre Risiko weist Naproxen auf.
- Mit das höchste Schädigungspotenzial hat Diclofenac (ähnlich dem nicht mehr verfügbaren Rofecoxib sowie Etoricoxib [Arcoxia®], dem die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA vor kurzem die Zulassung in den USA versagte).

Trotzdem zählt Diclofenac in vielen Ländern immer noch zu den am häufigsten benutzten NSARs.

2011 wurden in Deutschland annähernd eine Milliarde Tagesdosen (DDD) Schmerz- und Entzündungshemmer verordnet. Das noch 2010 führende Diclofenac sank 2011 um rund 5 % auf 420 Mill. DDD ab und wurde von Ibuprofen mit 422 Mill. DDD knapp übertroffen. Von Naproxen wurden hingegen nur 16 Mill. DDD verschrieben.

In diesen Zahlen sind die freiverkäuflichen Formen noch nicht enthalten (in Deutschland wurden 2010 146,3 Millionen Packungen Schmerzmittel verkauft). Die Selbstmedikation (OTC) ist u.a. deswegen wichtig, weil von den unerwünschten Wirkungen nicht nur Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Risiken, sondern auch „ganz normale“ Personen betroffen sein können.

Was den OTC-Bereich anbetrifft, hat der Sachverständigenausschuss für Verschreibungspflicht am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Juni 2012 beschlossen, die Packungsgrößen für Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen und Acetylsalicylsäure für eine maximale Therapiedauer von vier Tagen zu begrenzen. Für ASS betrifft das nur Schmerzen und Fieber, nicht die Thrombozytenaggregationshemmung. Ob diese Maßnahmen dem besonders erhöhten kardiovaskulären Risiko von Diclofenac ausreichend Rechnung tragen?

Bleibt „nur“ noch das (haus)ärztliche Ordnungsverhalten. Hier sollten die wissenschaftlichen Erkenntnisse noch intensiver in die tägliche Praxis übertragen werden:

- *häufiger Naproxen verordnen,*
- *tunlichst kein Diclofenac verschreiben,*
- *jegliche NSAR so niedrig wie möglich dosieren,*
- *wenn es irgendwie geht, keine chronische Therapie bei älteren Patienten.*

Herzlich

Ihr

Michael M. Kochen