

Generalversammlung der APA

# Medikamentensicherheit: gestern – heute – morgen

**Im vergangenen Herbst wurde Rofecoxib (Vioxx®) vom Markt zurückgezogen, nachdem in weiterführenden Studien unter der Langzeittherapie mit diesem Präparat ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt worden war. Dieser Rückzug zeigt das Dilemma der Pharmaindustrie und der Zulassungsbehörden, einen neuen, innovativen Wirkstoff möglichst schnell den Patienten zur Verfügung zu stellen und gleichzeitig die grösstmögliche Sicherheit zu gewährleisten.**

Anlässlich der diesjährigen Generalversammlung der APA, die am 17. März 2005 im Bürgersaal der Stadt Frauenfeld stattfand, wurde wiederum eine von der SGIM und der SGAM anerkannte Fortbildungsveranstaltung der APA durchgeführt. Im Rahmen dieser Veranstaltung berichteten vier Referenten vor dem Hintergrund des freiwilligen Rückzugs von Rofecoxib (Vioxx®) über verschiedene Aspekte der Medikamentensicherheit, wobei gleichzeitig auch auf die Konsequenzen eines solchen Medikamentenrückrufes für die gängigen Behandlungsformen eingegangen wurde.

### Rückzug von Rofecoxib vom Markt

Dr. med. *Hans-Ulrich Kull*, Präsident der APA, fasste in seiner Einleitung die Geschichte von der Einführung der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren bis zum kürzlich erfolgten Rückzug von Rofecoxib zusammen. Dabei wies er einerseits auf die hohe Prävalenz der rheumatischen Erkrankungen und die dadurch bedingte weit verbreitete Anwendung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und andererseits auf die Häufigkeit von gastrointestinalen Komplikationen hin, die unter einer Therapie

mit NSAR hervorgerufen werden. In Anbetracht dieser Verträglichkeitsprobleme stellte die Einführung der Cyclooxygenase-2-Inhibitoren zweifellos einen grossen Fortschritt für die Therapie der rheumatischen Erkrankungen dar, was seinerzeit in den Medien ein sehr positives Echo hervorrief, das die wenigen kritischen Berichte bei weitem übertönte. Der Wirkstoff Rofecoxib wurde in den USA im Mai 1999 durch die FDA zugelassen, nachdem seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in mehreren klinischen Studien nachgewiesen worden war. Mit den Resultaten von weiterführenden klinischen Studien wurde jedoch für die Langzeittherapie mit Rofecoxib ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen und Schlaganfälle festgestellt, weshalb die Herstellerin MSD das Präparat im September 2004 freiwillig vom Markt zurückzog. Dieser Entscheid führte zu einem Umschwenken in den Medien, welche nun plötzlich von einem bereits seit langem bekannten kardiovaskulären Risiko der Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wissen wollten.

### Beurteilung der Medikamentensicherheit

Dr. pharm. *Klaus-Jörg Dogwiler*, damaliger Direktor der Swissmedic, betonte in seinem Vortrag, dass die Sicherheit eines Medikamentes nicht absolut, sondern immer nur relativ zu seinem therapeutischen Nutzen beurteilt werden kann. Aus diesem Grund steht die Swissmedic – wie auch alle anderen Zulassungsbehörden – vor dem grossen Dilemma, einerseits den Patienten einen möglichst schnellen Zugang zu neuen, wirksamen Medikamenten zu ermöglichen und andererseits die grösstmögliche Sicherheit dieser Medikamente zu gewährleisten. Die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines neuen Medikamentes erfolgt anhand der Daten von präklinischen Untersuchungen sowie von klinischen Studien, für welche eine beschränkte Anzahl von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung rekrutiert werden. Falls die klinische Erprobung ein positives Verhältnis zwischen dem therapeutischen Nutzen und den Risiken ergeben hat, wird die Zulassung des Wirkstoffes durch die zuständige Behörde erteilt.

Nach der Zulassung wird die Sicherheit des Medikamentes ständig weiter überprüft, indem Spontanmeldungen über unerwünschte Nebenwirkungen erfasst und gezielte Anwendungsbeobachtungen oder Studien der Phase IV durchgeführt werden. In diesem Zeitraum steigt die Anzahl der Anwender oftmals

## Medikamentensicherheit: gestern – heute – morgen

sprunghaft an, sodass bisher nicht beobachtete seltene Nebenwirkungen auftreten können. Gemäss dem Heilmittelgesetz müssen alle schwerwiegenden, bisher nicht bekannten Nebenwirkungen sowie Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter Nebenwirkungen durch die Fachpersonen beziehungsweise die Hersteller, die über ein internes Meldesystem verfügen müssen, gemeldet werden. Im Pharmacovigilance-Zentrum der Swissmedic werden die Meldungen aus der gesamten Schweiz gesammelt und mit Hilfe der im Aufbau befindlichen Datenbank «Vigibase-Online» erfasst, welche eine Bewertung der aufgetretenen Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der internationalen Datenlage erlaubt. Die aufgrund der gemeldeten Nebenwirkungen erforderlichen Massnahmen werden über die regionalen Pharmacovigilance-Zentren an die Fachpersonen weitergeleitet, welche die Behandlung anpassen und weiteren Nebenwirkungen vorbeugen können. In den vergangenen Jahren hat die Gesamtzahl der gemeldeten Nebenwirkungen stetig zugenommen, wobei dies jedoch vor allem auf ein erhöhtes Bewusstsein bezüglich der Medikamentensicherheit in den Fachkreisen und der pharmazeutischen Industrie und weniger auf einen tatsächlichen Anstieg von Nebenwirkungen zurückzuführen ist.

### Kommunikation eines Medikamentenrückrufs

Nach den Ausführungen von *Stefan Wild*, Direktor External Affairs von MSD, wurde Rofecoxib in den USA 1999 als Antirheumatikum zugelassen, nachdem dieser Wirkstoff in mehreren klinischen Studien bei rund 5000 Patienten einen signifikanten therapeutischen Nutzen bei vergleichsweise geringen gastrointestinalen Nebenwirkungen gezeigt hatte. In der von MSD veranlassten VIGOR-Studie, in welcher bei rund 8000 Patienten mit einer chronischen Polyarthrit die gastrointestinale Verträglichkeit der Langzeitbehandlung mit Rofecoxib im Vergleich zu Naproxen untersucht wurde, ergaben sich im Jahr 2000 erste Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Erkenntnis hatte zur Folge, dass die Produkteinformation in den USA angepasst und die Langzeittherapie mit 50 mg Rofecoxib nicht mehr empfohlen wurde. Ausserdem wurde in den noch laufenden klinischen Studien zur Erprobung von weiteren Indikationen die Überwachung der kardiovaskulären Nebenwirkungen verstärkt, und die FDA begann eine systematische Aufarbeitung von retrospektiven epidemiologischen Studien, die jedoch widersprüchliche Resultate lieferte.

Die prospektive plazebokontrollierte APROVe-Studie, in welcher bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom die präventive Wirkung von Rofecoxib bezüglich der Reduktion der Inzidenz von Polypen untersucht wurde, zeigte nach einer Behandlungsdauer von 18 Monaten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Neben-

wirkungen und Schlaganfälle, sodass MSD am 28. September 2004 Rofecoxib zunächst in den USA und in den folgenden Tagen weltweit freiwillig vom Markt zurückrief. Für MSD erforderte diese Rücknahme eine schnelle Kommunikation, wobei einerseits die zuständigen Behörden und die Fachkreise und andererseits die Öffentlichkeit über den Entscheid und die empfohlene Vorgehensweise informiert werden mussten. Der Rückzug von Rofecoxib weckte grosses öffentliches Interesse, und bereits nach wenigen Tagen wurde die Bevölkerung in den USA über Werbung zu Sammelklagen aufgefordert. Am 13. Oktober 2004 organisierte MSD eine Pressekonferenz, um über die wissenschaftlichen Hintergründe des Rückrufs zu informieren. In einem am 4. November 2004 in der Zeitschrift «The Lancet» veröffentlichten Artikel wurde der Vorwurf erhoben, Rofecoxib hätte bereits vor vier Jahren vom Markt zurückgezogen werden müssen. Im Dezember 2004 startete MSD eine Reputationskampagne mit drei offenen Briefen in den Medien, und inzwischen wird bereits wieder über die erneute Einführung von Rofecoxib diskutiert.

Der Rückzug von Rofecoxib wirft die grundsätzliche Frage auf, welche Risiken bezüglich der Medikamentensicherheit überhaupt vertretbar sind. Die Entwicklung von neuen Medikamenten hat in den vergangenen Jahren dazu beigetragen, dass mehrere schwere Erkrankungen inzwischen besser behandelt werden können. Diese neuen Medikamente wurden eingeführt, weil deren Wirksamkeit und Verträglichkeit aufgrund der Daten von umfangreichen klinischen Studien als erwiesen galt. Trotz der eingehenden klinischen Prüfung gibt es jedoch keine absolute Sicherheit für die Verträglichkeit eines Medikamentes, und nach der Markteinführung können wegen der zunehmenden Anzahl von Anwendern bisher nicht beobachtete Nebenwirkungen auftreten. Dieses Risiko muss aber immer im Vergleich zum Nutzen des Medikamentes beurteilt werden, und die heutige Null-Risiko-Mentalität und die Klagewut dürfen keinesfalls zu einer Beschränkung des medizinischen Fortschrittes führen.

### Wie weiter nach dem Rückzug von Rofecoxib?

Dr. med. *Stefan Bachmann*, leitender Arzt Rheumatologie an der Klinik Valens, erachtet das Konzept der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibition, wonach die für die Entzündung verantwortliche Cyclooxygenase-2 selektiv gehemmt und die Aktivität der für die Mukosaprotektion verantwortlichen Cyclooxygenase-1 erhalten bleibt, als interessanten therapeutischen Ansatz für eine gastrointestinal verträgliche Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Zur schmerzlindernden Wirksamkeit der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren zeigte eine klinische Studie für die Therapie mit Celecoxib (Celebrex®) bei Patienten mit einer Arthrose einen ähnlichen Rückgang der Schmerzen wie

## Medikamentensicherheit: gestern – heute – morgen

für die Behandlung mit Naproxen, während in einer anderen Studie Patienten mit einer chronischen Polyarthrit unter der Therapie mit Celecoxib eine ähnliche Besserung der Schmerzen erfahren wie unter der Behandlung mit Diclofenac. Darüber hinaus ergab eine weitere klinische Studie, dass die Therapie mit Rofecoxib bei einem grösseren Anteil der Patienten mit einer Arthrose eine ausgezeichnete oder gute Wirkung zeigte als die Behandlung mit Acetaminophen.

Die gegenüber den herkömmlichen NSAR verbesserte gastrointestinale Verträglichkeit der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren wird durch die Resultate von mehreren klinischen Studien belegt. So war in einer Studie aus dem Jahr 2000 die Inzidenz von Ulzerationen im oberen Magen-Darm-Trakt unter der Behandlung mit Celecoxib signifikant niedriger als unter der Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum, während in einer anderen Studie die kumulative Anzahl der Studienabbrüche unter der Therapie mit Rofecoxib wesentlich geringer war als unter der Behandlung mit Naproxen. Ausserdem ergab eine weitere klinische Studie, dass die Inzidenz von Ulzera nach einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen unter der Therapie mit Valdecoxib (Bextra®) signifikant kleiner war als unter den Behandlungen mit Ibuprofen und Diclofenac.

Die Häufigkeit von kardiovaskulären Ereignissen war in der CLASS-Studie unter der Therapie mit Celecoxib ähnlich wie unter der Behandlung mit einem NSAR, wobei das kardiovaskuläre Risiko bei den gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure behandelten Patienten wesentlich höher war als bei den Patienten, die keine Acetylsalicylsäure erhielten. Darüber hinaus wurde auch in der CAESAR-Studie kein Unterschied zwischen den mit Celecoxib und den mit einem NSAR behandelten Patienten bezüglich der Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen festgestellt, wogegen sich in der TARGET-Studie für die Behandlung mit Lumiracoxib im Vergleich zu Naproxen eine Tendenz zu einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten abzeichnete. Des Weiteren zeigten die Resultate der CABG-Surgery-Studie-035, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter der Therapie mit Parecoxib oder Valdecoxib im Vergleich zu Plazebo signifikant vergrössert war. Angesichts dieses erhöhten kardiovaskulären Risikos gelten die selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren bei Patienten mit Status nach einem Myokardinfarkt oder einem kardiovaskulären Ereignis als kontraindiziert, während bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ein selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitor nur nach eingehendem Abwägen des Verhältnisses zwischen dem therapeutischen Nutzen und den Risiken verabreicht werden sollte.

Mit der Erkenntnis des kardiovaskulären Risikos der selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitoren stellt sich die Frage, welche Bedeutung den klassischen NSAR bei der Behandlung von Erkrankungen des Bewegungsapparates zukommt. Die klassischen NSAR führen im Vergleich zu Plazebo zu einer Erhöhung der Inzidenz von Magen- und Duodenalulzera, wobei dieses Risiko aber durch die Verabreichung eines Protonenpumpeninhibitors in ungefähr denselben Bereich gesenkt werden kann wie bei der Behandlung mit einem selektiven Cyclooxygenase-2-Inhibitor. Allerdings gilt es zu bedenken, dass die Protonenpumpeninhibitoren im unteren Gastrointestinaltrakt keine protektiven Wirkungen entfalten. Ausserdem steigt das Risiko für einen akuten Myokardinfarkt oder den plötzlichen Herztod auch unter einer Behandlung mit den herkömmlichen NSAR an, und die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gehen ohnehin mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher.

Wie Dr. Bachmann festhielt, sind die NSAR aufgrund der heutigen Datenlage bei entzündlichen Erkrankungen und bei nozizeptiven Einwirkungen auf den Organismus indiziert, die zu einer vermehrten Prostaglandinsynthese führen. Dabei sind für Patienten mit einem geringen kardiovaskulären Risiko und ohne grössere gastrointestinale Probleme die klassischen NSAR – allenfalls in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor – angezeigt, wobei auf eine möglichst kurze Behandlungsdauer mit der tiefsten noch wirksamen Dosierung geachtet werden sollte. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für Komplikationen im oberen und insbesondere im unteren Gastrointestinaltrakt sollte unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und Vorsichtsmassnahmen bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse ein selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitor verwendet werden, wobei jedoch von einer Langzeittherapie abzusehen ist. Ausserdem können zur Behandlung von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen als Alternative zu den NSAR lokale oder systemische Steroide angewendet werden, während in Fällen ohne prominente Entzündung konventionelle Analgetika eingesetzt werden können. Bei degenerativen Erkrankungen und chronischen Schmerzen können als Alternativen zu den NSAR konventionelle Analgetika verabreicht werden, die als Monotherapien oder in Kombination mit weiteren Analgetika oder anderen Substanzen wie beispielsweise Chondroitin, Glycosamin oder Hyaluronsäure angewendet werden. ●

*Dr. med. Simon Otth, Horgen  
Vizepräsident der APA*