

Unter Diclofenac (z.B. Voltaren® von Novartis) ist das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen im Vergleich zu anderen NSAR höher. Dieses populäre nicht-steroidale Antirheumatikum (NSAR) sollte daher von der Liste der unverzichtbaren Arzneimittel (essential-medicines list - EML) der WHO gestrichen werden, fordern die Autoren eines Reviews zur Nutzung von NSAR.

Dr. David Henry, Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Kanada, und **Dr. Patricia McGettigan**, London School of Medicine and Dentistry, Großbritannien, haben die weltweite Nutzung verschiedener NSAR – unter anderem Diclofenac, Ibuprofen, Naproxen, Etoricoxib und Rofecoxib – sowie die Daten zur kardiovaskulären Risikoerhöhung unter der jeweiligen Therapie betrachtet [1].

Diclofenac in den untersuchten Ländern marktführend

In ihrem Review, der jetzt in *PLoS Medicine* erschienen ist, heben sie die weit verbreitete Nutzung und das gleichzeitig hohe kardiovaskuläre Risiko unter Diclofenac hervor: Der Wirkstoff, der bei zahlreichen Indikationen wie rheumatoider Arthritis, Arthrose, Prellungen und Zerrungen zur Schmerz- und Entzündungshemmung verwendet wird, steht in 74 Ländern auf der EML.

Er ist in den 15 im Review untersuchten Ländern das am häufigsten verwendete NSAR. Das gilt sowohl für Länder mit niedrigen und mittleren Einkommen als auch für solche mit hohen, auch für Deutschland.

Andererseits erhöht aber Diclofenac nach den verschiedenen von den Autoren analysierten Studien, zu denen sowohl randomisierte als auch epidemiologische gehören, das kardiovaskuläre Risiko um 38 bis 63%. Diese Risikosteigerung liege damit auf dem gleichen Niveau wie diejenige unter dem COX-2-Hemmer Rofecoxib (Vioxx® von Merck), der bekanntlich wegen seiner kardiovaskulären Toxizität 2005 weltweit vom Markt genommen worden ist.

Diclofenac und der Rofecoxib-Nachfolger Etoricoxib (Arcoxia® von MSD), die beide mit hohen kardiovaskulären Risiken behaftet sind, machen in den 15 Ländern, die Henry und McGettigan unter die Lupe genommen haben, immerhin ein Drittel des NSAR-Marktes aus.

Dagegen war die Therapie mit Naproxen in den analysierten Studien mit einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert. Naproxen findet sich jedoch nur in 27 Ländern auf der EML. „Die Indizien für die relative kardiovaskuläre Sicherheit dieses Medikaments spiegeln sich bisher nicht in der Auswahl für die EML oder in den Nutzungsraten wider“, bemängeln die Autoren.

„Die Sache mit Diclofenac ist: Selbst in niedrigen Dosierungen erhöht der Wirkstoff das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse“, betont Henry in einem Interview mit *Medscape Deutschland*. „Die mittlere verwendete und vermarktete Dosis ist zudem ziemlich hoch.“ Auf Basis seiner Analyse hat er die WHO nun schriftlich gebeten, den EML-Komitees weltweit Naproxen als das NSAR der ersten Wahl zu empfehlen.

Sturm im Wasserglas?

Prof. Dr. Kay Brune, Pharmakologe an der Universität Erlangen, will diese Forderung nicht teilen und ist skeptisch bezüglich der Studie: „Die Behauptung, eines dieser Medikamente besser als die anderen dastehen zu lassen, ist unredlich und unwissenschaftlich: Wir wissen weder die Indikation noch die genaue Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, noch die Dauer der Anwendung“, sagt er im Interview mit *Medscape Deutschland*.

„Daher führen uns die Ergebnisse dieses Reviews nicht weiter. Es handelt sich vielmehr um einen Sturm im Wasserglas mit alten Daten. Ich fordere erstens: Die Öffentlichkeit sollte fair informiert werden. Zweitens: Ärzte sollten ihre Patienten darauf hinweisen, dass es keine Schmerzlinderung zum Nulltarif gibt. Schmerz ist ein Warnsymptom und alle Wirkstoffe haben ihre Probleme, auch ASS und Paracetamol.“

In einem ebenfalls in *PLoS Medicine* erschienenen Kommentar zu der aktuellen Studie kritisieren die beiden indischen Wissenschaftler **Dr. K. Srinath Reddy**, Public Health Foundation of India, und **Dr. Ambuj Roy**, All India Institute of Medical Sciences, beide aus Neu Delhi, dass sich die lange bekannten kardiovaskulären Risiken bestimmter NSAR noch nicht in der Praxis und im Nutzungsverhalten widerspiegeln [2]. In vielen Ländern, egal ob mit hohem, mittlerem und niedrigem Einkommen, werde Diclofenac gegenüber Naproxen bevorzugt, trotz des seit fast 10 Jahren bekannten Risikoprofils.

„Wir glauben, dass es wichtige Argumente gibt, um Diclofenac von nationalen EMLs zu streichen, und dass die WHO nicht nur erklären sollte, was auf der EML stehen, sondern auch, warum andere NSAR (wie Diclofenac) nicht berücksichtigt werden sollten“, schreiben die Kommentatoren. Sie weisen auf die besondere Gefahr für Länder hin, in denen Diclofenac auch ohne Rezept erhältlich ist.

„Risiken, auch für nicht-verschreibungspflichtige Dosierungen, sind da. Doch dagegen lässt sich nichts machen“, sagt Brune. „Mit Paracetamol oder ASS kann man sich sogar umbringen – mit den moderneren Mitteln, Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen, geht das dagegen nicht, immerhin.“

Extreme Schmerzen, sagt er, verleite die Patienten dazu, diese Risiken in Kauf zu nehmen. „Wenn die Menschen Arthrose haben, dann besorgen sie sich diese Medizin, weil sie sonst den Alltag nicht bewältigen können.“ Dass Diclofenac in Deutschland auf Platz 1 der Liste, der am häufigsten verordneten NSAR steht, hat seiner Meinung nach traditionelle und psychologische Gründe. Das Mittel wurde in den 1960er Jahren in der Schweiz von der Firma Geigy entdeckt. Ibuprofen stammt aus England, Naproxen aus den USA.

Ärzte in der Pflicht

Reddy und Roy wollen nicht nur die Behörden, sondern auch die Ärzte in die Pflicht nehmen. Diese sollten sich regelmäßig über aktuelle Erkenntnisse zu Medikamenten, die sie verordnen, informieren. Kardiologen und Neurologen sollten über evidenz-basierte Empfehlungen hinsichtlich der Risiken verschiedener NSAR aufklären und „sich deutlich für die striktere Regulierung von NSAR mit schädlichem kardiovaskulären Profil aussprechen“.

Brune sieht ein Problem in der Dosierung: „NSAR werden generell auch in Deutschland häufig zu hoch dosiert. Die hohen Dosierungen werden oft bei Patienten mit schwerem Rheuma erprobt und dann auch entsprechend oft verschrieben. Inzwischen wissen wir, dass man auch mit geringeren Dosen auskommt. Jedoch müssen die Patienten erst umgewöhnt werden und sind zunächst skeptisch.“

Übrigens hat die European Medicines Agency (EMA) im Oktober 2012 eine Untersuchung zur kardiovaskulären Sicherheit von NSAR abgeschlossen und eine „konsistente, aber geringe Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Nebenwirkungen bei Diclofenac, verglichen mit anderen NSAR“, festgestellt [3].

Aktuell analysiert das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA alle verfügbaren Daten zu Diclofenac, um zu klären, ob eine Änderung der Behandlungsempfehlungen folgen sollte.

„Ärzte sollten ihre Patienten darauf hinweisen, dass es keine Schmerzlinderung zum Nulltarif gibt.“

Referenzen

1. McGettigan P, et al: PLoS Med. 2013;10(2):e1001388 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001388>
2. [2] Reddy KS, et al: PLoS Med. 2013;10(2):e1001389 <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001389>
3. [3] European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs. EMA, 19.10.2012. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/10/news_detail_001637.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Autoren und Angaben

Julia Rommelfanger

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Henry, McGettigan, Reddy und Roy: Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

Brune: Es liegen keine Erklärungen zu Interessenkonflikten vor.