

fraglich (a-t 2003; **34**: 87). Sicherheitsdaten fehlen bisher. Erstmals wird jetzt in einer Langzeitstudie der Einfluss von Phytoöstrogenen auf das Endometrium geprüft (UNFER, V. et al.: *Fertil. Steril.* 2004; **82**: 145-8). 376 gesunde Frauen im Klimakterium nehmen entweder 150 mg einer Isoflavon-Mischung oder Placebo ein. Nach fünf Jahren liegen auswertbare Daten von 66% der Frauen vor. Bei sechs Frauen (3,4%) der Verumgruppe finden sich Endometriumhyperplasien, hingegen bei keiner unter Placebo. Karzinome werden nicht festgestellt. Die Studie gibt erstmals Hinweise auf unerwünschte Östrogen-artige Effekte am Endometrium nach Langzeiteinnahme Flavonoid-haltiger Mittel. Angesichts der hieraus abzuleitenden Sicherheitsbedenken und fehlender Nutzenbelege sehen wir für Phytoöstrogene keine Indikation.

## Netzwerk aktuell

**Schwere Myopathie unter retardierter Nikotinsäure (NIASPAN):** Ein 43-Jähriger mit Hypercholesterinämie und massiver Hypertriglyceridämie reagiert auf verschiedene CSE-Hemmer jeweils mit Muskelschmerzen und wird daher auf die seit Mai 2004 erhältliche retardierte Nikotinsäure (NIASPAN; a-t 2004; **35**: 56) umgestellt. Darunter berichtet er über gelegentliche muskelkaterartige Beschwerden. Bei einer Laborkontrolle fällt ein Anstieg der vor Therapiebeginn im Normbereich liegenden Kreatinkinase (CK) auf 4.900 U/l auf (NETZWERK-Bericht 13.348). Myalgien und Myopathien sind als seltene Störwirkungen von NIASPAN beschrieben, Rhabdomyolysen bisher nur in Kombination mit CSE-Hemmern (Merck: Fachinformation NIASPAN, Stand März 2004). Schwere nächtliche Muskelschmerzen und -krämpfe, Anstieg der Kreatinkinase auf über das Zehnfache des oberen Normwertes sowie der Leberenzyme werden auch bei einem 61-Jährigen mit Alkoholabusus beschrieben, der als einziges Medikament Nikotinsäure einnimmt. Nach Absetzen bilden sich die Beschwerden ebenso wie die erhöhten Laborwerte zurück (LITIN, S.C., ANDERSON, C.F.: *Am. J. Med.* 1989; **86**: 481-3).

## Marktrücknahme

### Ⓜ\* KARDIOTOXISCH: ROFECOXIB (VIOXX)

Die Firma MSD stellt weltweit den Vertrieb von Rofecoxib (VIOXX, VIOXX DOLOR) ein und bricht sämtliche klinischen Studien mit dem Cox-2-Hemmer ab,<sup>1,2</sup> da sich in der vorzeitig gestoppten APPROVe\*\*-Studie dessen kardiovaskuläre Toxizität bestätigt hat. Die randomisierte, plazebokontrollierte Studie sollte den Einfluss der auch in der Rheumatherapie üblichen Tagesdosis von 25 mg Rofecoxib auf das Wiederauftreten von Dickdarmpolypen prüfen. Am 23. September – acht Wochen vor der planmäßigen Beendigung der dreijährigen Studie mit nahezu 2.600 Patienten – forderte das von der Firma unabhängige externe Safety Monitoring Board den Abbruch der Untersuchung. Ab dem 18. Einnahmemonat fällt in der Rofecoxib-Gruppe eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse auf, darunter Herzinfarkte und Schlaganfälle. Nach vorläufigen Auswertungen stehen 25 bestätigten kardiovaskulären Komplikationen pro 3.315 Patientenjahre unter Placebo (0,75 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) 45 kardiovaskuläre Komplikationen pro 3.041 Patientenjahre unter Rofecoxib (1,48 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) gegenüber. Das relative Risiko beträgt 1,96 (95% Konfidenzintervall 1,20 bis 3,19, p = 0,0071). Dies bedeutet eine Verdopplung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen.

Aus Daten, die im Zusammenhang mit der VIGOR\*-Studie erhoben wurden, ließ sich bereits vor vier Jahren eine Ver-

### A 4330 E Postvertriebsstück

Entgelt bezahlt

A.T.I. Arzneimittelinformation GmbH, Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin

Warenzeichen in Österreich und Schweiz (Beispiele)

Naproxen: PROXEN (A, CH)

Nikotinsäure: NIASPAN (A)

Rofecoxib: VIOXX (A, CH)

Valdecoxib: BEXTRA (A, CH)

doppelung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse insgesamt sowie eine vierfach erhöhte Herzinfarktrate im Vergleich zu Naproxen (PROXEN u.a.) erkennen. Die vollständigen Risikodaten werden der Öffentlichkeit jedoch vorenthalten (a-t 2000; **31**: 46 und 2001; **32**: 87-8). Die erhöhte Herzinfarktrate erklärt der Hersteller ohne Beleg durch aussagefähige Daten verharmlosend mit einer „kardioprotektiven“ Wirksamkeit von Naproxen (a-t 2001; **32**: 102-3). Die Daten der APPROVe-Studie lassen jetzt keinen Zweifel mehr am schädigenden Potenzial von Rofecoxib zu, da es sich um einen Placebovergleich handelt.

Die weltweite Marktrücknahme ist die richtige Entscheidung im Sinne des Verbraucherschutzes. Zudem dürfte MSD damit auch versuchen, kostspielige Schadenersatzforderungen gering zu halten. Die ersten Sammelklagen gegen die Firma wurden in den USA dennoch bereits Stunden nach dem Vertriebsstopp eingereicht.<sup>3</sup> In Deutschland trennt sich der Konzern durch die Maßnahme von einem Jahresumsatz von 115 Millionen (Mio.) Euro (Herstellerabgabepreise) für VIOXX und 5 Mio. Euro für VIOXX DOLOR (Daten für 2003). Hier war VIOXX mit mehr als einem Fünftel des Firmenumsatzes das umsatzstärkste MSD-Produkt.

**Die aktuellen Daten widerlegen erneut Behauptungen einer besonderen Verträglichkeit von Cox-2-Hemmern und erinnern mit Nachdruck daran, dass die Verträglichkeit von langfristig eingenommenen Arzneimitteln unbedingt durch Langzeitstudien abgesichert sein muss (vgl. Cerivastatin [LIPOBAY]; a-t 2001; **32**: 88-9). Die Sicherheit aller Cox-2-Hemmer ist erneut zu prüfen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse sind beispielsweise auch unter der Neuerung Etoricoxib (ARCOXIA, Seite 103) und unter Valdecoxib (BEXTRA) beschrieben (a-t 2003; **34**: 42). Wir sehen keinen Grund, unzureichend dokumentierte und möglicherweise riskante Cox-2-Hemmer zu verordnen, und raten zur Auswahl bewährter konventioneller nichtsteroidaler Antirheumatika.**

1 MSD: VIOXX, „Rote-Hand“-Brief, Okt. 2004

2 MSD: Freiwillige weltweite Rücknahme von VIOXX, 30. Sept. 2004 [http://www.msd.de/aktuelles/pm\\_040930\\_00165.html](http://www.msd.de/aktuelles/pm_040930_00165.html)

3 Süddt. Ztg. vom 2./3. Okt. 2004

\* VIGOR = VIOXX Gastrointestinal Outcome Research

arznei-telegramm (Institut für Arzneimittelinformation), Bergstr. 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, Email: [ati@berlin.snafu.de](mailto:ati@berlin.snafu.de)  
Im Internet: <http://www.arznei-telegramm.de>

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH  
Redaktion: W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), Dr. med. H.R. GIECK, Prof. Dr. med. H. GLOSSMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, B. KERN, Apothekerin, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, M. LELGEMANN, Ärztin, MSc (clin epi), Dr. med. A. von MAXEN, S. SCHENK, Ärztin, Prof. Dr. med. P. S. SCHÖNHÖFER, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Das **arznei-telegramm** erscheint monatlich und wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Jahresbezugspreis für Ärzte, Apotheker und andere Angehörige der Heilberufe 48 €, für Studenten (Nachweis erforderlich) 33 €.

Für Firmen, Behörden, Institutionen mit Mehrfachlesern 96 €.

Ausland: zzgl. 5,50 € Versand; bitte Zahlungen gebührenfrei für Empfänger vornehmen, ggf. anfallende Bankspesen werden nachberechnet.

Die im **arznei-telegramm** gewählten Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2004, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



\* Vorversion am 30. Sept. 2004 als blitz-a-t veröffentlicht.

\*\* APPROVe = Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX