

Schmerzmittel: Die Zeitbombe tickt weiter

Wissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg entdeckten krebserregende Substanzen in weit verbreiteten Schmerzmitteln. Die betroffenen Medikamente sind in vielen Ländern wegen anderer schwer-

wiegender Nebenwirkungen bereits seit langem verboten oder nur auf Rezept erhältlich. Die westdeutschen Pharma-Hersteller und das Bundesgesundheitsamt reagierten auch auf die jüngste Alarmmeldung nur zögernd.

Leicht zur Hand, im ersten Rollschrank hinterm Tresen, bewahren Deutschlands Apotheker die begehrten Arzneien auf — Allweltspillen wie „Pyramidon“, „Irgapyrin“ oder „Ilvico-Kinderzäpfchen“, gut gegen Fieber, Kater und Kopfschmerz, Rheuma und Reißen: Sie sind seit Jahrzehnten meist rezeptfrei im Handel, mit Namen von großer Suggestivkraft gestützt, dazu für Hersteller und Händler durch

üppige Gewinnspannen besonders liebenswert.

Um die ganze Welt, so rühmte Pyramidon-Produzent Hoechst noch vor wenigen Jahren seine Urgroßvater-Medizin, habe der „Siegzug“ des Pyramidon-Wirkstoffs Aminophenazon geführt. Allein in Deutschland ist das schon 1893 von Hoechst synthetisierte weiße Pulver in fast 200 verschiedenen Arzneimitteln enthalten.

Schätzungsweise zweihundert Millionen aminophenazonhaltiger Tabletten, Dragees und Kinderzäpfchen wurden allein im letzten Jahr in der Bundesrepublik verkauft. Was die braven Bürger unbesorgt schlucken, gilt freilich unter Wissenschaftlern seit langem als gefährliche Arznei, seit letzter Woche als eine Art Sprengsatz mit Zeitzünder.

Der „stark krebserzeugende Stoff Dimethylnitrosamin“, so meldeten Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg, sei in „allen“ aminophenazonhaltigen Arzneimitteln gefunden worden: Die Arbeitsgruppe „Umweltcarcinogene“ habe in einem jahrelangen Programm mit Hilfe in den letzten Jahren entwickelter „feinster Meßmethoden“ die krebserregenden Substanzen „in 100 verschiedenen Aminophenazon-Präparaten aus dem In- und Ausland nachgewiesen“.

Von nahezu 1000 Stoffen wissen oder vermuten die Chemiker mittlerweile, daß sie die Krebsauslösung fördern. Aber die Nitrosamine, so erläutert Professor Rudolf Preußmann, Leiter der Arbeitsgruppe Umweltcarcinogene in Heidelberg, „zählen zu den stärksten Krebserzeugern, die wir kennen“.

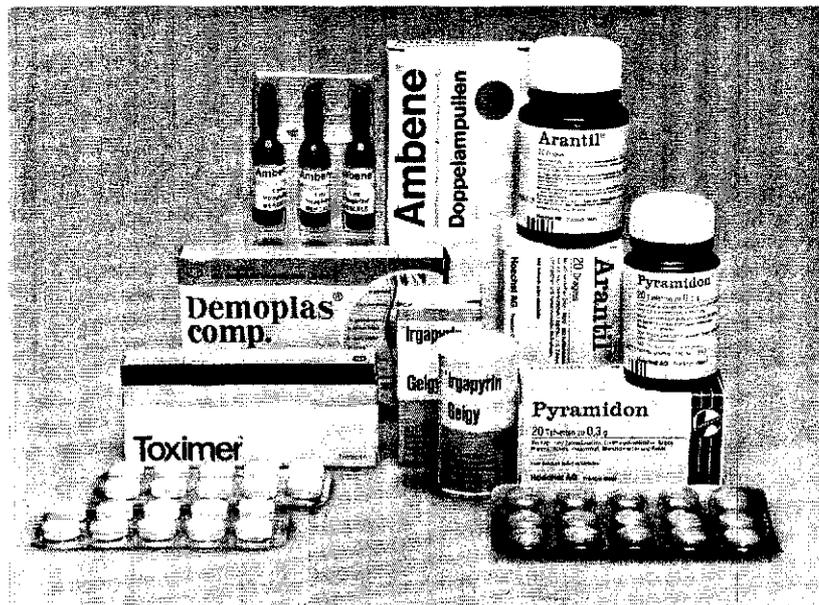
In Tierversuchen an nahezu 20 verschiedenen Arten — von der Forelle bis zum Schimpansen — konnte die Krebswirkung der Substanz nachgewiesen werden. Ihre besondere Bösartigkeit wird auch dadurch deutlich, daß sie „Tumore vom Scheitel bis zur Sohle auslösen können“, wie der Heidelberger Krebsexperte Professor Dietrich Schmähl formulierte, in dessen Institut die Untersuchungen vorgenommen wurden.

Aber das Bundesgesundheitsamt, das sich am Dienstag letzter Woche auf einer Expertensitzung mit den Schmerzmitteln befaßte, will die biologische Zeitbombe noch etwas länger ticken lassen. Der Pharmaindustrie wurde erlaubt, aminophenazonhaltige Arzneien noch bis zum 31. März nächsten Jahres in den Handel zu bringen.

Die Aminophenazon-Affäre ist typisch für die noch immer eher am Interesse der Pharmaindustrie denn am Interesse der Patienten ausgerichtete Arzneimittelpolitik in der Bundesrepublik. In angelsächsischen und nordischen Ländern sind Aminophenazon-Präparate wegen anderer schwerwiegender Nebenwirkungen seit vielen



Heidelberger Krebsforscher*: In hundert verschiedenen Präparaten ...



... krebserregende Substanzen: Aminophenazonhaltige Medikamente

* Professor Rudolf Preußmann, Professor Dietrich Schmähl, Dr. Gerhard Eisenbrand, Dr. Bertold Spiegelhalter.

Jahren verboten oder zumindest einer strengen Rezeptpflicht unterstellt.

Das Riesensortiment der aminophenazonhaltigen Tabletten, Dragees und Zäpfchen geht zurück auf ein Präparat, das zu den ältesten Erzeugnissen der Pharmaindustrie gehört — auf ein schmerzlinderndes und fiebersenkendes Mittel namens Antipyrin, das als Vorläufer des Pyramidons um 1887 auf den Markt kam.

Mit Antipyrin, Pyramidon (1893) und schließlich dem 1899 von Bayer eingeführten Aspirin (Acetylsalizylsäure) begann damals die Ära der Massenerstellung und des Massenkonsums von Heilmitteln, die nunmehr seit Generationen zur Standardausrüstung jeder Hausapotheke gehören — weltweit beliebt als Helfer gegen Grippe und Zahnschmerz, Migräne oder wetterbedingten Brummschädel.

Die Chemie-Firma „Meister, Lucius & Brüning“, später „Farbwerke Hoechst AG“, startete mit Antipyrin und Pyramidon ihre Karriere als Arzneimittelhersteller: Es waren die ersten beiden Medikamente, die in den Fabrihallen am Mainufer produziert wurden; bis dahin hatte sich das 1863 gegründete Unternehmen ausschließlich mit der Erzeugung synthetischer Farbstoffe beschäftigt.

Erst 1883 beschlossen die Firmengründer, ins Pharma-Geschäft einzusteigen: Sie wollten das Anti-Fieber-Mittel Chinin künstlich zusammenbrauen. Die Versuche mißlangen, doch fiel dabei ein Laborprodukt ab, das sich als fieberdämpfendes Analgetikum erwies — es bewährte sich erstmals 1888 beim Großeinsatz während einer Grippe-Epidemie.

Ein paar Jahre später verbesserte der Hoechst-Chemiker Friedrich Stolz das Antipyrin zum Pyramidon: Es begann der — im Hoechst-Jubiläumsband zum hundertjährigen Bestehen gerühmte — globale Siegeszug des Präparats: „Viele Jahrzehnte“, so der Chronist, „wird er anhalten, und in der ganzen Welt wird man diese Mittel aus Deutschland rühmen.“

Für Lobreden auf das Pyramidon und seine Pharma-Verwandten war das der letzte Termin; im Jahr darauf nämlich wurde der ruhmreiche Siegeszug der Aminophenazon-Präparate gestoppt. Wissenschaftler vor allem in den USA hatten einen seit langem bestehenden Verdacht gegen die Schmerzkiller zur Anklage verdichtet.

Durch Aminophenazon, so wiesen sie nach, könne ein schweres Krankheitsbild ausgelöst werden — das Leiden, Agranulozytose genannt, tritt bei 0,01 bis 0,9 Prozent aller Dauerkonsumenten auf und endet in 20 bis 50 Prozent der Erkrankungsfälle tödlich. Außer hohem Fieber ist bei den Patienten ein Schwund der weißen Blutkörperchen zu beobachten, der auf Veränderungen im Knochenmark be-



Contergangeschädigtes Kind (1977): Tausende von Mißbildungen ...



SPIEGEL-Titel 49/1962
... durch unnötiges Zögern

ruht und den Organismus gegen Krankheitskeime aller Art wehrlos macht.

Im November 1964 befaßte sich die US-Arzneimittelbehörde FDA mit den Vorwürfen; sie verfügte zunächst Warnaufschriften für die Aminophenazon-Packungen und empfahl den Ärzten, die Mittel nur kurzfristig und allenfalls solchen Patienten zu verordnen, die andere Analgetika nicht vertragen. Am besten wäre es, so rieten die Arzneimittel-Wächter, die gefährlichen Präparate ganz aus dem Handel zu ziehen.

Strenge Rezeptpflicht und Warnhinweise wie „Agranulozytose-Fälle mit tödlichem Ausgang sind sowohl nach kurzfristiger, wie nach mehrmaliger Einnahme oder bei Dauergebrauch dieser Mittel beobachtet worden“, ließen

die Aminophenazon-Präparate praktisch vom US-Markt verschwinden.

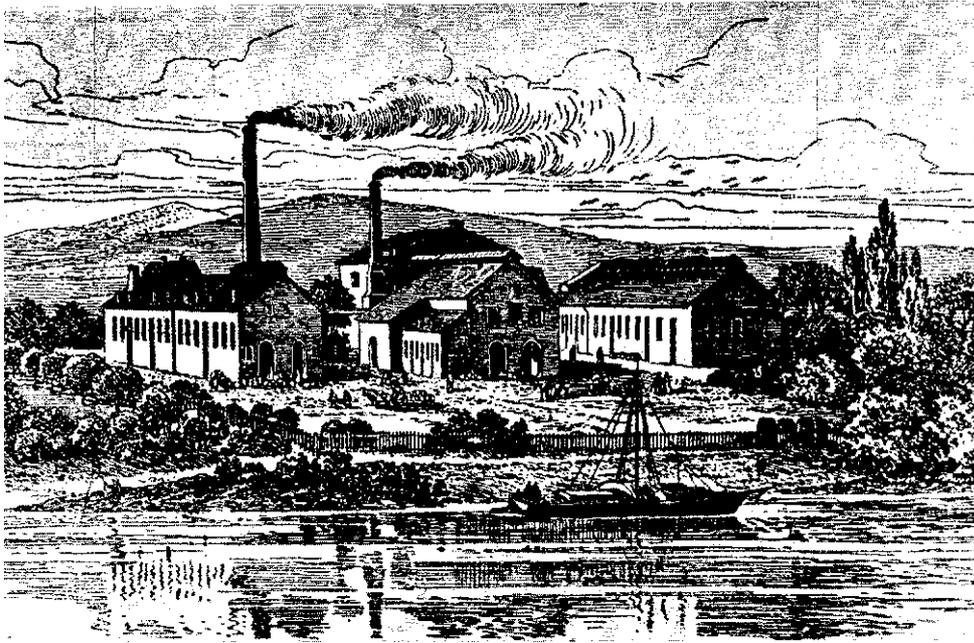
In Schweden wurden sie 1972 verboten, in den übrigen nordischen Ländern und Großbritannien stehen sie seit Jahrzehnten unter Rezeptpflicht. Für amerikanische Übersee-Touristen ließ die US-Arzneimittelbehörde (FDA) sicherheitshalber eine Liste mit den Markennamen europäischer Aminophenazon-Produkte anfertigen — denn in der Bundesrepublik, Frankreich und Italien blieben die meisten der diskreditierten Mittel frei verkäuflich.

Sie gingen auch dann noch rezeptfrei über die Apotheker-Tresen, als vor einigen Jahren ein weiterer schwerwiegender Verdacht gegen sie aufkam. Es sei sehr wahrscheinlich, so warnten erstmals Wissenschaftler, daß Aminophenazon auch zur Entstehung von Krebs beitragen könne.

Schon damals war es die Arbeitsgruppe um Professor Preußmann vom Institut für Toxikologie und Chemotherapie des Heidelberger Krebsforschungszentrums, die diesen Verdacht begründete. Preußmanns Mitarbeiter Dr. Gerhard Eisenbrand entdeckte, daß der Pyramidon-Wirkstoff unter bestimmten Bedingungen im menschlichen Magen in Nitrosamine umgewandelt werden kann.

Die giftige Wirkung dieser Stoffgruppe war erstmals bei britischen Industriearbeitern aufgefallen, die häufig mit diesen Substanzen gearbeitet hatten. Schon bei den ersten Tierversuchen zeigte sich, daß Nitrosaminverbindungen bei Verfütterung an Ratten rasch Leberkrebs verursachten.

Weitere Versuche mit einer Vielzahl anderer Tierarten — darunter Vögel, Igel, Affen, Hunde und Schweine — bestätigten, daß Nitrosamine eine große Zahl von Organkrebsen auslösen, etwa Lungen-, Magen-, Speiseröhren-,



Hoechst-Fabrikationsanlagen (1863): Aus der Farbenküche der Gründer...

Nieren- und Blasenkrebs, aber auch Tumore im Rückenmark und im Gehirn.

Zudem entdeckten die Forscher, daß die Krebsverursacher vielfach erst im Körper gebildet werden: Sie entstehen, wenn Nitrat oder Nitrit — Substanzen die in vielen Lebensmitteln enthalten sind — mit sogenannten Aminen (Ammoniak-Abkömmlingen) eine chemische Verbindung eingehen.

Schon 1974 bezeichnete Eisenbrand „Pyramidon“ und andere aminophenazonhaltige Mittel in dieser Hinsicht als „Sonderfall“. Eisenbrand letzte Woche: „Das Aminophenazon liegt in seiner Eigenschaft zur Nitrosierung um Größenordnungen über anderen Stoffen.“

Das Krebsgift erwies sich darüber hinaus als „transplazentar“ wirksam: Trächtige Ratten etwa, die mit Nitrosaminen gefüttert wurden, brachten Nachwuchs zur Welt, der später fast stets an bösartigen Tumoren des Gehirns und des Rückenmarks erkrankte oder mit Wasserköpfen geboren wurde.

Sehr bald hatten die Forscher auch erkannt, auf welche Weise der Pyramidon-Wirkstoff Aminophenazon die Nitrosamin-Bildung im Körper begünstigt: Die Schmerzmittel liefern die Amine für die gefährliche Verbindung. Das Aminophenazon, so Eisenbrand, „reagiert geradezu gierig“ mit Stickstoffverbindungen.

Doch die Entdeckung beeindruckte offenbar nur einige kleinere Pillenhersteller. Die Nürnberger Sandoz etwa („Optalidon“) oder die West-Berliner MED („Eu-Med“) ersetzten in ihren Schmerzmitteln das Aminophenazon durch andere Wirkstoffe. Großproduzenten wie Hoechst, die das Aminophenazon nicht nur in hauseigenen Mar-

ken verarbeiten, sondern darüber hinaus den Rohstoff auch an viele Kleinproduzenten liefern, mochten offenbar nicht so schnell davon lassen.

Statt den Old-Seller Pyramidon aus dem Markt zu nehmen, setzten sie dem Wirkstoff in annähernd gleicher Menge Vitamin C zu. Damit, so glaubten Chemiker, könnte die Nitrosaminbildung im Magen verhindert werden. Diese Technik war im Mai 1975 vom Bundesgesundheitsamt in Berlin als „Beitrag zur Arzneimittelsicherheit“ empfohlen worden.

Die Pharmaindustrie versäumte nicht, gleichzeitig auf ein ihrer Ansicht nach viel gefährlicheres Problem hinzuweisen: die gängige Praxis der Fleisch- und Wurstwarenhersteller, ih-

ren Erzeugnissen in großen Mengen Nitrit beizugeben — was den Würsten und Steaks ein bleibend frisches Aussehen verschafft. In den lecker anmutenden Lebensmitteln finde sich aber nicht nur Nitrit, sondern nach einiger Liegedauer auch Nitrosamin, das dann bereits fertig in den Magen gelange.

Genau der Vorwurf jedoch, den die Öffentlichkeitsarbeiter der Pharmaindustrie gegen das Schlachtergewerbe erhoben, trifft nun in offenbar weit stärkerem Maße auf die umstrittenen Schmerzmittel zu.

Bei ihren Feinstanalysen entdeckten die Heidelberger Krebsforscher, daß sich die Nitrosamine nicht nur nach der Einnahme der Medikamente im Magen bilden, sondern schon in der konfektionierten Ware enthalten sind.

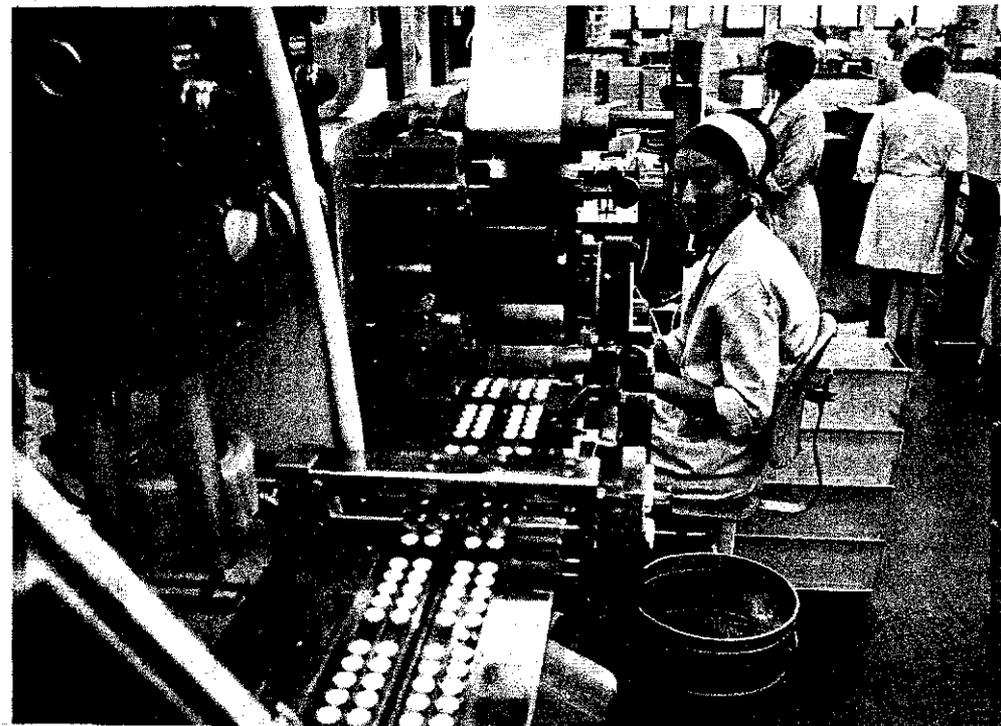
Zum einen läßt sich offenbar bei der großindustriellen Fertigung eine Restverunreinigung mit Nitrosaminen nicht verhindern, vor allem aber schützt auch der Vitamin-C-Zusatz nicht davor, daß sich während der Lagerung der Tabletten Nitrosamin-Moleküle bilden: zum Teil in erschreckender Menge.

Höchstens ein millionstel Gramm Nitrosamin pro Kilogramm (1 ppb*) Arzneistoff gilt den Krebsforschern als gerade noch vertretbare Giftbeimischung.

Aber in den von den Heidelbergern analysierten Aminophenazon-Tabletten war die zeh- bis 370fache Menge an krebserzeugenden Nitrosaminen enthalten.

Tabletten gar, die von den Heidelbergern zwölf Stunden lang der Luft einer westdeutschen Großstadtstraße ausgesetzt wurden, rissen in dieser Zeit so viel Stickstoffoxide an sich, daß ihr Nitrosamingehalt auf 5090 ppb anstieg. Die von den Krebsforschern gemesse-

... ein Weltbestseller unter den Schmerzmitteln: Tablettenherstellung bei Hoechst (1974)



* ppb = parts per billion.

nen Nitrosamin-Werte bei Käse und Wurstsorten schwankten dagegen nur zwischen null und sieben ppb.

Einig sind sich die Tumorexperthen, daß es unmöglich ist, die Nitrosamine gänzlich aus der Umwelt des Menschen zu verbannen. Die krebsmachenden Stickstoffverbindungen sind im Zigarettenrauch ebenso enthalten wie im Frühstücksspeck, in Pflanzenschutzmitteln oder Fischmehl. Aber da es sich „um derart gefährliche Stoffe handelt“, so kommentiert Krebs-Professor Schmähl, „sollte man da hinterher sein wie der Teufel hinter der armen Seele“.

Und wenn letztlich auch nie nachzuweisen sei, daß jemand wegen der Einnahme von Pyramidon oder eines anderen Schmerzmittels an Krebs sterbe, so sollte man sie nach Meinung der Heidelberger Forscher dennoch vom Markt nehmen. Professor Preußmann: „Wir sind nicht darauf angewiesen. Es gibt weniger gefährliche Ersatzstoffe.“

Die Pharma-Hersteller ließen freilich auch diesmal wieder ihre oft gerühmte „Bereitschaft zur Eigenverantwortung und Selbstkontrolle“ (Dr. Hans-Otto Scholl, Hauptgeschäftsführer des Pharma-Bundesverbandes) vermissen. Wie schon in früheren Arzneimittel-Skandalen und -Affären, ließen sie viel Zeit verstreichen und handelten erst, nachdem das industriefreundliche Bundesgesundheitsamt (BGA) in West-Berlin „Empfehlungen“ ausgearbeitet hatte.

Schon im vergangenen Mai informierten die Heidelberger das BGA von ihren wieder und wieder überprüften Resultaten. Das Bundesgesundheitsamt bat erst einmal alle Hersteller von aminophenazonhaltigen Präparaten, die Ergebnisse der Krebsforscher ihrerseits zu überprüfen. Doch nur eine einzige westdeutsche Firma, der Pharmariese Hoechst, war in der Lage, derartige Feinmessungen nachzuvollziehen.

Als die Vertreter von Industrie, Bundesgesundheitsamt, der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft und der Länderbehörden sich am Dienstag letzter Woche in Berlin trafen, mußte auch Hoechst die Messungen der Preußmann-Gruppe bestätigen. Trotz der „unbestrittenen Forschungsergebnisse“ (Eisenbrand) mochte sich das Bundesgesundheitsamt nicht entschließen, die Mittel nun sofort zu verbieten.

Solche Hinhaltetaktik hat auf dem westdeutschen Pharmamarkt Tradition:

▷ Über Jahre hinweg waren die durch Einnahme von Contergan ausgelösten Nervenschäden bekannt, ohne daß das Schlafmittel unter Rezeptpflicht gestellt wurde. Erst als die Einschlafdroge bei einigen tausend Neugeborenen Mißbildungen verursacht hatte, wurde sie zurückgezogen.

▷ Ebenfalls Monate nachdem Mediziner auf den Zusammenhang zwischen der Einnahme des Appetitzüg-

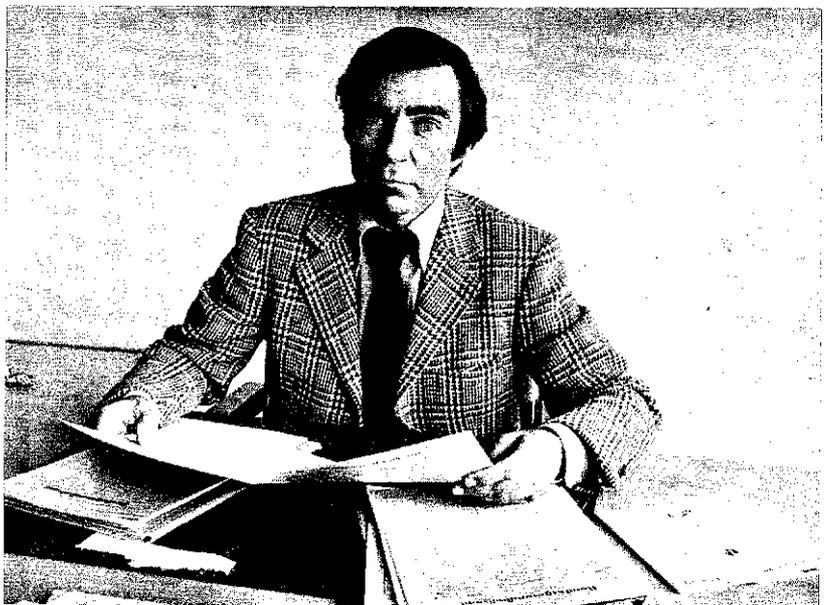
lers Menocil und einem meist tödlich endenden Lungenhochdruck („Cor pulmonale“) hingewiesen hatten, konnten Arzneimittelkommission und Bundesgesundheitsamt sich zu der Empfehlung durchringen, das Mittel vom Markt zu verbannen.

Doch die Contergan- und die Menocil-Katastrophe sind nur die spektakulärsten Arzneimitteltragödien der letzten Jahre. Seit langem, in manchen Fällen seit Jahrzehnten, ist unter Wissenschaftlern unumstritten, welche schädlichen Folgen der alltägliche Griff zu angeblich harmlosen oder angeblich lebensnotwendigen Pillen und Pulvern haben kann.

Der chronische Gebrauch von Abführpillen etwa, vor allem jener, die Isatin-Abkömmlinge als Wirkstoff enthalten, kann schwerste Leberschäden heraufbeschwören. Schmerzmittel wie etwa Thomapyrin oder Gelonida,

kaum besseren Schutz. Die vorletzte Arzneimittelaffäre der Bundesrepublik, das Bekanntwerden von Todesfällen nach regelmäßiger Einnahme blutzuckersenkender Biguanid-Präparate, war dafür nur das jüngste Indiz (SPIEGEL 32/1977).

Auch im Fall der Biguanide übrigens hatte sich das BGA — wie nun beim Aminophenazon — um die einzig mögliche Entscheidung gedrückt: Während in den USA die unter Umständen tödlichen Biguanide unverzüglich verboten wurden, nachdem sich der Verdacht erhärtet hatte, begnügte sich das Bundesgesundheitsamt mit einem Appell an die Ärzteschaft, die Biguanid-Antidiabetika nur zu verschreiben, wenn der Doktor „über besondere Erfahrungen“ bei der Behandlung der Zuckerkrankheit verfüge. Und dies obwohl das BGA andererseits zugestehen mußte, daß es „keine vitale Indikation“ für die Biguanide gebe.



BGA-Präsident Fülgraff: Schädigung juristisch nicht nachweisbar

in denen die Substanz Phenacetin enthalten ist, verursachen bei starkem Dauergebrauch unheilbare Nierenschädigungen.

Bromhaltige Schlafmittel, wie etwa Stauodorm oder Adalin, führen zu Bromvergiftungen, vor allem, wenn sie ständig und — um die bei Dauergebrauch zwangsläufig nachlassende Wirkung doch noch zu erreichen — in immer höheren Dosen geschluckt werden. Rund 1000 Westdeutsche starben 1976 im Zusammenhang mit diesen Schlafmitteln.

Die Anti-Kopfweg- und Anti-Kater-Droge Acetylsalicylsäure (Aspirin) kann zu Schwangerschaftsblutungen und zu erhöhter Sterblichkeit von Neugeborenen führen.

Auch die Verschreibungspflicht, die Tatsache, daß ein Medikament nur auf ärztliches Rezept zu haben ist, bietet

Das Bundesgesundheitsamt tat sich leicht: In „einigen Monaten“ will es prüfen, ob seiner „Empfehlung“ Folge geleistet wurde, und, unter Umständen, „weitere Maßnahmen“ ergreifen.

Diese freilich wären bei den Biguaniden wie bei den nitrosaminhaltigen Schmerzmitteln längst fällig. Nach Paragraph 6 des noch immer gültigen deutschen Arzneimittelgesetzes aus dem Jahre 1961 ist es „verboten, Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, wenn sie geeignet sind, bei bestimmungsgemäßem Gebrauch durch ihre Beschaffenheit die Gesundheit von Mensch oder Tier zu schädigen“.

Der Präsident des BGA, der Pharmakologe Professor Dr. med. Georges Fülgraff, allerdings sieht es so: „Der rein juristische Nachweis einer direkten Schädigung durch ein Medikament ist nicht zu führen.“ ◆