Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 29 (1973)

Artikel: Gibt es "problemlose" Medikamente?

Autor: Reuter, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307938

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 22.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Pharmakologisches Institut der Universität Bern

Gibt es «problemlose» Medikamente?

H. Reuter

Der Titel dieses Vortrags, «Gibt es 'problemlose' Medikamente?», bedarf einer Erklärung. Als ich zuerst über das gestellte Thema nachdachte, war meine Reaktion, den Vortrag auf die kürzestmögliche Form zu beschränken, nämlich auf das Wort «Nein». Aber das Wort «problemlos» im Zusammenhang mit Medikamenten ist ein unter verschiedenen Bedingungen benütztes Schlagwort, und darum sollte ich das «Nein» erläutern und darüber hinaus versuchen, zu umreissen, warum ich die Entwicklung von Arzneimitteln und den Umgang mit ihnen für ein erhebliches Problem halte. Ich will dies hauptsächlich unter drei Gesichtspunkten tun:

1. Warum ist aus der Sicht des Pharmakologen der Begriff des «problemlosen Medikaments» bei einem wirksamen Arzneimittel nicht gerechtfertigt?
2. Warum ist die Bezeichnung «problemlos» bei Fragen der Abklärung zur Neueinführung von Medikamenten unbrauchbar?
3. Ist der Begriff «problemlos» bei der therapeutischen Anwendung eines Medikaments gerechtfertigt?

1. Zur Beantwortung der ersten Frage möchte ich mit allgemein-pharmakologischen Gesichtspunkten beginnen. Die moderne Pharmakologie als Grundlagenwissenschaft geht von der Vorstellung aus, dass ein Arzneimittel im Körper mit meist unbekannten Molekülen, den sogenannten Rezeptoren, eine im allgemeinen reversible chemische Bindung eingeht. Diese Bindung eines Arzneimittels an einen Rezeptor kann z. B. eine Konformationsänderung des Rezeptormoleküls bewirken. Wenn das Rezeptormolekül ein normaler Bestandteil der Zelle ist und für die Funktion der Zelle eine bestimmte Aufgabe hat, so kann es geschehen, dass die Funktion der Zelle nach der Reaktion des Pharmakons mit dem Rezeptor geändert wird. Diese Funktionsänderung der Zelle kann direkt oder indirekt als Folge der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion auftreten. Nehmen wir an, das Rezeptormolekül für ein Pharmakon sei in der Zellmembran lokalisiert, dann kann die Reaktion des Pharmakons mit dem Rezeptor zu Änderungen der Membranpermeabilität oder der Transportleistungen der Membran führen. Das kann, wie im Falle der Lokalanästhetika, eine Hemmung der Erregbarkeit der Membran bewirken. Es kann aber auch, wie bei den Herzglykosiden, über

eine komplizierte Sequenz von Vorgängen am Herzen zur positiv inotropen Wirkung führen. Die Hemmung der Membranerregbarkeit durch die Lokalanästhetika ist erwünscht im Bereich der sensiblen Nervenfasern, denn darauf beruht der lokalanästhetische Effekt. An den erregbaren Membranen anderer Organe, z. B. des Herzens, ist der gleiche Effekt der Lokalanästhetika jedoch unerwünscht und kann unter Umständen bei Anwendung dieser Medikamente bei Patienten zu tödlichen Zwischenfällen führen.

Mit diesem Beispiel befinden wir uns bei einem der wichtigsten Probleme der Arzneimittelwirkung und der Arzneimittelentwicklung, nämlich bei der Spezifität der Wirkung. Im Bereich der molekularen Vorstellungen der Pharmakon-Rezeptor-Reaktion wäre die Wirkung eines Arzneimittels dann als spezifisch anzusehen, wenn es nur mit einer ganz bestimmten Art Rezeptormolekül reagieren kann. Das bedeutet, dass das Rezeptormolekül eine hohe Strukturspezifität in bezug auf die mit ihm reagierende chemische Substanz haben muss. Wir kennen solche Beispiele: Das von bestimmten Kugelfischen gewonnene Gift Tetrodotoxin blockiert selektiv die in erregbaren Membranen lokalisierten Na-Kanäle. Dies geschieht ausschliesslich an der Aussenseite der Membran und die für den Erregungsvorgang ebenfalls entscheidenden K-Kanäle bleiben von dem Gift ganz unbeeinflusst. Ein weiteres Beispiel: Die muskelrelaxierenden Mittel d-Tubokurarin oder Dekamethonium werden mit hoher Spezifität an ihrem Wirkungsort, der neuromuskulären Endplatte, angereichert durch Bindung an die nikotinischen Azetylcholinrezeptoren.

Trotzdem können von der Wirkung auf den gesamten Organismus her gesehen selbst diese Mittel nicht als spezifisch angesehen werden. Die für die Erregbarkeit wichtigen Na-Kanäle, die durch Lokalanästhetika oder Tetrodotoxin blockiert werden, befinden sich eben nicht auf ein bestimmtes Organ beschränkt, sondern sie sind im zentralen Nervensystem genau so vorhanden wie im peripheren Nervensystem oder in der Herz- und Skelettmuskulatur. Nikotinische Azetylcholinrezeptoren sind nicht nur in der Skelettmuskulatur der Extremitäten und des Rumpfs vorhanden, sondern auch in der Muskulatur, die für die periphere Atmung entscheidend ist, oder in ganglionären Synapsen. Obwohl also diese Arzneimittel unter dem Gesichtspunkt der Pharmakon-Rezeptor-Reaktion als einigermassen spezifisch angesehen werden können, werden sie bei Anwendung am Patienten oder beim Versuchstier ein sehr komplexes und unter Umständen uncharakteristisches Erscheinungsbild hervorrufen. Dies ist bedingt durch die unterschiedlichen Funktionen der einzelnen Organe, auf die die spezifischen Rezeptoren verteilt sind. Wesentlich komplizierter werden die Verhältnisse noch, wenn die Reaktion eines Arzneimittels mit einem Rezeptor nicht nur *einen* definierten biophysikalischen oder biochemischen Effekt hervorruft, sondern eine ganze Kaskade solcher Effekte, die von Organ zu Organ noch sehr verschieden sein können.

Bei den meisten Arzneimitteln ist jedoch nicht einmal damit zu rechnen, dass sie nur mit einem einzigen Typ von Rezeptor reagieren, sondern mit

einer Vielzahl von Rezeptorentypen, wodurch im Gesamtorganismus ganz unterschiedliche Effekte erzielt werden. Diese Vielzahl von Effekten werden sich in der grossen Mehrzahl bei Patienten als sogenannte Nebenwirkungen bemerkbar machen. Zudem kann bei krankhaft veränderten Organen die Arzneimittel-Rezeptor-Reaktion zu quantitativ oder qualitativ ganz anderen Effekten führen als beim gesunden Organ. Selbst bei einfachster Betrachtung der Arzneimittelwirkung auf Grund von Pharmakon-Rezeptor-Vorstellungen haben wir es also in bezug auf den Gesamtorganismus in jedem Fall mit höchst problematischen und komplizierten Vorgängen zu tun. Ganz ausser Betracht gelassen wurden hierbei unter andern noch Fragen der Aufnahme, der Verteilung, der Metabolisierung und der Ausscheidung eines Arzneimittels, kurz der Pharmakokinetik, die natürlich noch erheblich zur Komplexizität des Gesamtbildes der Wirkung beitragen.

Für die Arzneimittelentwicklung und -untersuchung spielen solche Überlegungen über die Pharmakon-Rezeptor-Interaktion eine grosse Rolle. Einerseits geht der Chemiker häufig von der Struktur bereits bekannter, im Körper wirksamer Substanzen aus, um zu einem Arzneimittel mit spezifischerer oder auch andersartiger Wirkung zu kommen; andererseits benützt der Pharmakologe die Rezeptorvorstellungen bei der biologischen Testung der vom Chemiker hergestellten Substanzen. Dabei zeigt sich, dass in vielen Fällen bereits geringe Änderungen im Arzneimittelmolekül zu sehr beträchtlichen Änderungen der biologischen Wirkung führen. Welche Bedeutung diese Tatsache für Abklärungsfragen bei der Neueinführung von Medikamenten hat, möchte ich später kurz streifen.

Nehmen wir in diesem Zusammenhang das Beispiel der Entwicklung der Sulfonamide. Als diese Substanzgruppe in die Chemotherapie bakterieller Erkrankungen eingeführt wurde, zeigte sich ausser der gewünschten antibakteriellen Wirkung unter anderm bei manchen Substanzen auch eine schwache diuretische und eine blutzuckersenkende Wirkung. Beide «Nebenwirkungen» wurden sozusagen «isoliert» durch Abwandlung des Sulfanilamidmoleküls. Die antibakterielle Wirkung ging dabei verloren. In dem einen Fall gelangte man über die Karboanhydrase-Hemmstoffe zu den Saluretika vom Benzothiadiazid-Typ, im anderen Fall zu den Sulfonylharnstoff-Verbindungen, die als orale Antidiabetika seit Ende der fünfziger Jahre Verwendung finden. Verfolgen wir das Schicksal dieser letzteren Gruppe weiter. Während etwa einem Dutzend Jahren wurden die Sulfonylharnstoffe, z. B. das Tolbutamid, mit anscheinend grossem Erfolg weltweit in der Therapie des Diabetes mellitus benutzt. Die blutzuckersenkende Wirksamkeit war nachgewiesen, der Mechanismus der Wirkung dieser Substanzen schien hinlänglich geklärt zu sein, Anwendung und Nebenwirkungen schienen abgegrenzt. Vor etwa zwei Jahren erschien dann die sogenannte UGDP-Studie [3] über orale Antidiabetika, wonach auf Grund einer grösseren statistischen Untersuchung Zweifel an der langzeitlichen Wirksamkeit von Tolbutamid erhoben wurde. Die Sekundärerscheinungen des Diabetes mellitus, vor allem die kardiovaskulären Erkrankungen, schienen nach dieser Untersuchung

durch Tolbutamid nicht günstig beeinflusst zu werden. Die Diskussionen über diese Studie sind noch nicht abgeschlossen. In dem speziellen Zusammenhang unseres Problems hier zeigt dieses Beispiel jedoch, dass selbst nach langjährigen experimentellen und klinischen Versuchen zur Abklärung ihrer Wirkungen diese Medikamente nicht als problemlos dargestellt werden können. Dies gilt sowohl im Hinblick auf die experimentell-pharmakologischen Grundlagen als auch für die sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen.

2. Wenn wir betrachten, was heute unter optimalen Bedingungen vor der Neueinführung eines Medikaments an experimentell-pharmakologischen und klinisch-pharmakologischen Grundlagen erarbeitet werden kann, so reicht das sicher nicht aus, um das Medikament nach seiner Einführung entweder als problematisch oder als problemlos zu klassifizieren. Hier bin ich beim zweiten Punkt meiner Ausführungen. Aus den allgemeinen pharmakologischen und therapeutischen Erfahrungen kann man sicherlich behaupten, dass das massgeschneiderte Medikament vom Reissbrett ein Wunschtraum ist. Wie ich bereits früher erwähnte, können selbst kleine Änderungen an einem Arzneimittelmolekül zu erheblichen Änderungen in der Wirkung führen. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Moleküls, die die Reaktion mit den Rezeptoren oder die Pharmakokinetik bestimmen, können bei der Abwandlung grundlegend verändert werden. Daraus folgt, dass bei jeder Neuentwicklung eines Medikaments, auch wenn es sich «nur» um eine Weiterentwicklung innerhalb einer bekannten Substanzgruppe handelt, jedesmal wieder eingehende experimentell-pharmakologische und klinisch-pharmakologische Untersuchungen notwendig sind. Andererseits kann man sich nicht darauf verlassen, dass selbst bei beträchtlicher Abwandlung eines Moleküls dessen ursprüngliche und vielleicht unerwünschte Wirkung verschwindet. So gibt es z. B. psychomotorisch wirksame Mittel, die in ihrer Struktur noch mehr oder weniger Ähnlichkeit mit dem Amphetamin haben und ebenfalls dem Amphetamin ähnliche Wirkungen besitzen. Erstaunlich und problematisch ist dabei, dass solche Substanzen im Gegensatz zum Amphetamin ohne Rezept in Apotheken erworben werden können, z. B. in der Bundesrepublik Deutschland das Medikament Amphetaminil oder AN-1. Schwierig werden Fragen der Abklärung dann, wenn ein Mittel wie das Vitamin C in exzessiven Dosen über lange Zeit hin eingenommen werden soll, z. B. als Prophylaxe gegen Erkältungskrankheiten. Eine solche Anregung des amerikanischen Nobelpreisträgers Pauling [2] hat in der Öffentlichkeit ein grosses Echo gefunden. Selbst im Hinblick auf die Tatsache, dass Askorbinsäure bemerkenswert untoxisch ist, würde ich mich hüten, ein solches Vorgehen als problemlos zu bezeichnen. Es ist nicht mit absoluter Sicherheit vorauszusagen, ob grosse Mengen Askorbinsäure, über lange Zeit hin eingenommen, nicht doch letztendlich schädlicher sind als gelegentliche Erkältungen, ganz abgesehen davon, dass die Wirksamkeit von Vitamin C bei Erkältungskrankheiten keineswegs erwiesen ist.

Ich glaube also, dass die Klassifizierung «problemlos» bei der Einführung

einer neuen Substanz oder bei Änderung der Anwendungsbedingungen einer alten Substanz in keinem Fall gerechtfertigt ist. Klare Bezeichnungen der erwünschten und unerwünschten Wirkungen einer Substanz, die auf Anwendungsvorschriften, Reklamen usw. verzeichnet sind, helfen Arzt und Patient in jedem Stadium einer Arzneimittelevaluation weiter.

Nach dem, was ich zuvor sagte, ist eine abschliessende Beurteilung der Wirkungen einer Substanz sowieso nur in seltenen Fällen möglich. Die experimentellen und klinischen Unterlagen bei der Neueinführung eines Arzneimittels können immer nur ein sehr vorläufiges Bild über sein Wirkungsspektrum geben.

3. Zum Schluss möchte ich in aller Kürze auf die dritte der oben gestellten Fragen eingehen. Ich kann hierzu als Theoretiker nur am Rande Stellung nehmen. Ausserdem wird auf diese Frage vermutlich noch an anderer Stelle dieses Symposiums eingegangen werden. Wie ich oben andeutete, ist vom pharmakologischen Standpunkt her gesehen die Wirkung eines Pharmakons im Organismus in jedem Fall ein kompliziertes Geschehen, bei dem zahlreiche Faktoren mitspielen. Wenn der Arzt einen Patienten mit Medikamenten behandeln will, so wird er sich die Zweckmässigkeit der Behandlung im Hinblick auf das zugrunde liegende Leiden überlegen müssen. Nach der oben angedeuteten Komplexizität der Wirkungen eines Arzneimittels kann der Arzt nicht ohne weiteres erwarten, dass seine Arzneimittelbehandlung vollständig komplikationslos verlaufen wird. In vielen Fällen wird es nicht einmal einfach sein, die Plazebo-Effekte der Arzneimittelbehandlung als solcher zu trennen von «echten» Nebenwirkungen der Substanz. Eine möglichst kritische Einstellung des Arztes gegenüber seiner medikamentösen Behandlung würde helfen, unerwartete Wirkungen eines Medikaments frühzeitiger zu erkennen. Schon allein unter diesem Gesichtspunkt erscheint es mir ungerechtfertigt, in der Arzneimitteltherapie von «problemlosen Medikamenten» zu sprechen.

Zusammenfassung

Die Frage nach dem «problemlosen Medikament» wird unter drei Gesichtspunkten betrachtet: 1. Aus der Sicht des experimentell tätigen Pharmakologen muss die Frage, ob ein wirksames Medikament als problemlos angesehen werden kann, verneint werden. Auch Arzneimittel, die in bezug auf die Pharmakon-Rezeptor-Reaktion als spezifisch angesehen werden können, verursachen im Gesamtorganismus sehr komplexe und unter Umständen uncharakteristische Erscheinungen. 2. Bei der Abklärung zur Neueinführung eines Medikaments ist der Begriff problemlos unbrauchbar. Das Untersuchungsmaterial über Wirkungen und Nebenwirkungen eines Medikaments ist zum Zeitpunkt der Einführung zwangsläufig unvollständig. 3. Auch im therapeutischen Bereich kann bei kritischer Einstellung zur Therapie das Wort «problemlos» nicht benutzt werden.

Résumé

C'est sous trois aspects différents qu'il faut examiner la question d'un médicament dit «sans problème»: 1. du point de vue du pharmacologue expérimental il faut répondre par la négative à la question, si un médicament actif peut être considéré comme «sans problème». Même des médicaments que l'on peut considérer comme spécifiques dans leur réaction agent pharmaceutique-récepteur, provoquent dans l'organisme entier des manifestations très complexes et souvent non caractéristiques. 2. Lors d'examens pour l'introduction d'un médicament nouveau l'on ne peut utiliser l'expression de «sans problème». En effet, au moment de l'introduction d'un médicament les rapports d'examen sur son action et ses réactions sont nécessairement incomplets. 3. Dans le domaine thérapeutique enfin, l'on ne peut parler de «sans problème» lorsqu'on garde son sens critique pour instituer une thérapie.

Riassunto

La questione di un «farmaco non problematico» viene considerata da tre diversi punti di vista: 1. Il farmacologo dedito ad una attività sperimentale deve rispondere negativamente alla domanda, se un farmaco attivo possa o meno venir considerato come non problematico. Anche i medicinali, il cui comportamento nell'ambito della reazione farmaco-ricettore può venir considerato come specifico, possono provocare nell'organismo in intero delle reazioni complesse ed in certi casi non caratteristiche. 2. Nel corso del processo di investigazione precedente l'introduzione in commercio di un prodotto farmaceutico, il concetto «non problematico» è inutilizzabile. Il materiale su cui le azioni ricercate e quelle concomitanti di un farmaco debbono venir precisate, è per forza incompleto al momento della sua messa in uso. 3. Anche nel campo terapeutico un atteggiamento critico impedirà l'uso del termine «privo di problemi».

Summary

The question of "unproblematic drugs" is considered under three headings: 1. From the point of view of experimental pharmacologists the question of whether an effective drug can be regarded as unproblematic must be answered in the negative. Also those drugs which can be regarded as specific in respect to their pharmacon/receptor reaction, may cause very complex and sometimes uncharacteristic symptoms in the whole organism. 2. In the complex question of introduction of a new drug, the concept of "unproblematic" is not to be used. The possibilities of examination of the action and side-effects of a drug are, at the moment of introduction, necessarily incomplete. 3. Also in the therapeutic field, for a critical judgement of the therapy, the term "unproblematic" cannot be used.

1. Goldstein A., Aronow L. und Kalman S. M.: Principles of Drug Action. Hoeber Med. Div., Harper & Row, Publ., New York 1969.

2. Pauling L.: Vitamin C and the common cold. W. H. Freeman Co., San Francisco 1970.
3. UGDP Report: Diabetes (N.Y.) *19*, Suppl. *1*, 374 (1970).

Adresse des Autors: Prof. Dr. H. Reuter, Pharmakologisches Institut, Friedbühlstrasse 49, CH-3008 Bern.