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: Unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln

Autor: Dengler, H.J.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307946

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: 02.10.2025

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

Medizinische Klinik der Universität Bonn

Unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln

H. J. Dengler

Bei der heute praktizierten Behandlung mit Arzneimitteln treten in einem bestimmten Prozentsatz Wirkungen auf, die wir im Hinblick auf das intendierte Therapieziel nicht für wünschenswert halten. Wir können sie als Nebenwirkungen bezeichnen. Dass jedoch eine exakte Definition dessen, worüber ich hier zu sprechen habe, gar nicht so einfach ist, ergibt sich schon aus der Vielzahl der Begriffe, die man im Laufe der Zeit geprägt hat. Man spricht im Deutschen von Nebenwirkungen, unerwünschten Nebenwirkungen, Begleitwirkungen, Begleiteffekten u. a. Im Englischen kennen wir die Begriffe «side effects», «adverse reactions», «untoward reactions» oder «drug reactions» ganz allgemein. Ohne uns zu sehr um die Theorie zu kümmern, die zum Teil in diesen Begriffen steckt, möchten wir hier unter Nebenwirkung jeglichen im Hinblick auf eine bestimmte Indikation unerwünschten Effekt im Verlauf einer medikamentösen Behandlung verstehen, sofern dieser mit vernünftiger Wahrscheinlichkeit auf das Medikament bezogen werden darf.

Über die Häufigkeit von Nebenwirkungen können nur sorgfältig geplante, meist prospektive Studien Auskunft geben. Selbstverständlich bleibt auch dann die gefundene Nebenwirkungsfrequenz von der Definition dessen abhängig, was man als Nebenwirkung sich zu bezeichnen entschliesst. Die Angaben aus angelsächsischen Untersuchungen, wonach 18–30% aller hospitalisierten Patienten an Arzneimittelnebenwirkungen leiden, erstaunten wegen ihrer Höhe. Dabei erwies sich die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen als abhängig vor allem von der Anzahl der verabreichten Medikamente und dem Alter der Patienten [3, 12, 14, 24]. Eine neuere Studie aus der Schweiz [16] ermittelte unter den Verhältnissen einer medizinischen Klinik eine Nebenwirkungshäufigkeit von nur 10,6%. Auch hinsichtlich der Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen finden sich divergierende Angaben, die möglicherweise nicht nur auf Fragen der Definition beruhen, sondern vielleicht doch auch gewisse Praktiken der Arzneimitteltherapie reflektieren. So werden in den angelsächsischen Arbeiten etwa 30% der Nebenwirkungen als schwer bezeichnet, während dieser Prozentsatz in der zitierten Schweizer Studie mit 9,4% angegeben wird. Von grosser sozial-

medizinischer Bedeutung erscheint die Feststellung, dass 3–5% aller Krankenhausaufnahmen auf Arzneimittelwirkungen beruhen [14, 24] und dass die mittlere Verweildauer im Krankenhaus, die unter amerikanischen Verhältnissen mit 11–12 Tagen angegeben wird, sich auf ca. 20 Tage verlängert, wenn im Verlauf des Krankenhausaufenthalts Arzneimittelnebenwirkungen auftraten [22].

Grossen Schwierigkeiten steht man beim Versuch einer rationalen Einteilung von Arzneimittelnebenwirkungen gegenüber. Das ist verständlich, da wir für eine Reihe von Nebenwirkungen die genaue Ursache noch nicht kennen. Trotzdem scheint uns ein System nötig zu sein, wenn man den behandelnden Arzt nicht hilflos der sehr grossen Zahl bekannter Nebenwirkungen gegenüberstellen will. Auch aus wissenschaftlichen Gründen ist der Versuch einer kausalen Klassifizierung gerechtfertigt.

Eine häufig getätigte Unterscheidung findet sich auch in dem bekannten Lehrbuch von MELMON und MORELLI [21], das von «classical drug reactions» und «preventable side effects» spricht. Dabei erstaunt die geringe Frequenz von etwa 25% bei der ersten Gruppe, die im wesentlichen Hypersensitivität und Idiosynkrasie umfasst. Andere Zahlen liegen bedeutend höher: KLEIN u. Mitarb. [16] 38,5%, WEBER u. Mitarb. [25] 53,5%.

Im folgenden soll der Versuch einer Aufgliederung von Nebenwirkungen nach den zu ihnen führenden Mechanismen unternommen werden, wobei sich der Autor des teilweise Spekulativen dieser Einteilung voll bewusst ist. Nebenwirkungen können demnach entstehen durch: 1. lokale Reizerscheinungen durch Einverleibung eines Fremdstoffes, 2. Wirkungsprofil des Pharmakons, 3. zu hohe Konzentration des Pharmakons im Blut und am Rezeptor, 4. Interferenz mit geregelten Systemen des Organismus, 5. kovalente Bindung mit Makromolekülen, 6. Arzneimittelinteraktionen, soweit sie nicht auf Punkt 3 beruhen, 7. genetische Faktoren unbekannter Art.

1. Lokale Reizerscheinungen durch Einverleibung eines Fremdstoffes. Es ist verständlich, dass am Ort der Applikation eine ausserordentlich hohe Konzentration des Arzneimittels herrscht. Da diese im wesentlichen auf einen lokalen Bezirk begrenzt ist, werden die hier zu besprechenden Nebenwirkungen nicht unter Mechanismus 3 eingereiht. Darüber hinaus muss man auch Bestandteile der galenischen Zubereitung wie Lösungsvermittler, Stabilizers usw. in Betracht ziehen.

Ein gutes Beispiel für die hier zu besprechenden Nebenwirkungen sind die Dünndarmulzera, wie sie nach der Verabreichung dünndarmlöslicher KCl-Zubereitungen beobachtet wurden. Es zeigt besonders gut, wie auch die Verabreichung einer körpereigenen Substanz zu schweren Schäden führen kann allein dadurch, dass lokal zu hohe Konzentrationen angeboten werden.

In allen Listen von Nebenwirkungen nehmen leichte gastrointestinale Störungen einen wichtigen Platz ein. Ihre Symptomatologie besteht meist in Inappetenz, Druck in der Magengegend, Völlegefühl und leichtem Brechreiz. Die Ursache dieser den Patienten insgesamt oft recht beeinträchtigen-

den Nebenwirkungen ist heute nur zum Teil bekannt. Insbesondere ist die Abgrenzung, inwieweit lokale Reizerscheinungen oder zentrale Effekte eine Rolle spielen, schwierig. Zudem wäre zu diskutieren, was man sich unter diesen sogenannten «lokalen Reizerscheinungen» vorzustellen hat. Neue Ansatzpunkte scheinen hier die Befunde von Hahn u. Mitarb. [9] zu geben. Diese Autoren wiesen nach oraler Verabreichung von Desmethylchlortetrazyklin beim Menschen schwere Mitochondrienschäden in den Darmepithelien nach. Diese waren mit durchaus im therapeutischen Bereich liegenden Dosen zu erreichen. Nach Salicylaten dagegen beobachteten sie vornehmlich Schädigungen der Lysosomen.

Auf diesem Gebiet lokaler Schleimhautschädigungen oder -reizung ist noch manche Forschung zu leisten. Hier sind nicht nur morphologische Gesichtspunkte wie die eben zitierten zu berücksichtigen, sondern auch neuere Erkenntnisse über die Sekretion gastrointestinaler Hormone und über die enterale Motorik einzubeziehen. Malabsorption (z. B. nach Neomyzin durch Störung der Mizellenbildung mit Gallensäuren) und gestörte Proteinsynthese in den Darmepithelien durch Antibiotika sind ebenso in Betracht zu ziehen wie die Bildung von Arzneimittelmetaboliten durch die Darmflora. Besonders schwierig zu beurteilen sind die gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Digitalistherapie, für die sowohl eine zentrale wie eine lokale Ursache zu diskutieren sind. Hier haben wir im übrigen die Erfahrung gemacht, dass Störungen des Befindens und des Appetits häufiger sind als das eigentliche digitalisinduzierte Erbrechen.

Auch die immer häufiger gesehenen Venenthrombosen nach intravenöser Verabreichung von Medikamenten dürften vor allem auf die hohe lokale Konzentration des Arzneimittels und der galenischen Begleitstoffe zurückzuführen sein. Hier sind Veränderungen des pH, der Osmolarität und Einflüsse von Lösungsvermittlern und Stabilisatoren ursächlich anzuschuldigen. Darüber hinaus spielt der lokale Einfluss intravenöser Katheter und Verweilkanülen eine immer grössere Rolle sowohl für die Venenreizung wie für die «Kathetersepsis».

Eine neue Art lokaler dermatologischer Nebenwirkungen sahen wir seit der Einführung von Einmal-Kanülen. Vor allem bei Frauen beobachtet man dann, wenn grosse Serien von Infusionen gegeben werden, Pigmentablagerungen in der Haut, die denen bei Tätowierung entsprechen und an den Stellen zu finden sind, wo im Verlauf der Vene die Einstiche erfolgten.

2. Wirkungsprofil. Ein pharmakodynamisch wirksames Agens hat in der Regel nicht nur *eine* Wirkung, sondern *mehrere*, die insgesamt sein Wirkungsprofil ausmachen. Es ist deswegen nicht verwunderlich, wenn bei der Anwendung wirksamer Substanzen neben der unmittelbar beabsichtigten Wirkung häufig auch noch andere, indifferente oder unerwünschte Teilwirkungen beobachtet werden. Wenn dem generell so wäre, dann müsste man nahezu regelhaft bei der Anwendung von Pharmaka auch nicht unmittelbar intendierte Wirkungen sehen.

Dies trifft in der Tat für eine Reihe von Substanzen zu. So lässt sich nach oraler Verabreichung von Salicylaten regelmäßig ein, wenn auch nur mit speziellen Methoden zu objektivierender Verlust von Erythrozyten im Magendarmtrakt nachweisen. Bei Verabreichung analgetisch wirksamer Dosen von Morphin findet sich ebenfalls regelhaft neben einer Atemdepression eine Beeinträchtigung der Darmmotorik und anderer glattmuskulärer Strukturen im Magendarmbereich. Die enterale Verabreichung von Neomyzin ist zwangsläufig mit einer durch eine Beeinträchtigung der Mizellenbildung durch Gallensäuren verursachte Störung der Fettresorption verbunden. Diese Beispiele liessen sich nahezu unbegrenzt vermehren.

Man muss sich deshalb fragen, warum für andere Medikamente die Beobachtung verschiedener Wirkkomponenten nicht derart zwangsläufig ist. Hier bieten sich mehrere Erklärungsmöglichkeiten an.

a) Die einzelnen das Wirkungsprofil konstituierenden Effekte haben eine verschiedene Dosis-(bzw. Konzentrations-)abhängigkeit. So ist das Auftreten parkinsonistischer Symptome eben erst bei *höheren* Dosen von Phenothiazinen zu beobachten. Zentrale Nebenwirkungen treten bei Lidokain erst bei Blutspiegelwerten auf, die zur Erzielung antiarrhythmischer Effekte nicht nötig sind. Hier ist ein Berührungspunkt zu Punkt 3 zu ziehen, wo der Einfluss zu hoher Konzentrationen eines Pharmakons diskutiert wird.

b) Die verschiedenen Effekte eines Pharmakons haben eine unterschiedliche Zeitstruktur, was ihr Auftreten anbetrifft. Kurzfristige Anwendung auch höherer Dosen von Prednison hat eine antiallergische Wirkung und prinzipiell auch einen Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel; klinisch relevante Osteoporosen dagegen sehen wir nur nach längerer Anwendung. Spironolakton zeigt schon nach kurzer Anwendung die erwünschte diuretische (und kaliumretinierende) Wirkung, während es zur Ausbildung der gar nicht seltenen Gynäkomastie beim Mann recht langer Behandlungsperioden bedarf. Auch das Auftreten eines pulmonalen Hochdrucks nach Aminorex (Menocil) war an eine bestimmte, wenn auch sicher kürzer als früher gedachte Anwendungsdauer dieser Substanz gebunden, während der appetithemmende Effekt bereits bei einmaliger Dosierung voll zu beobachten war.

c) Gelegentlich werden einzelne Effekte des Wirkungsprofils nur bei entsprechender genetischer Disposition des Patienten sichtbar. So dürfte das Auftreten eines manifesten Diabetes nach langzeitiger Verabreichung von Prednison und verwandten Steroiden sowie von Saluretika eine genetische Disposition zu Diabetes voraussetzen.

d) Auch der Zustand der Organ- und Regelsysteme des Organismus kann dafür verantwortlich sein, dass einzelne Wirkkomponenten zum Tragen kommen. Dies wird besonders evident am Beispiel des Karbenoxolons: Diese zur Behandlung des Ulcus ventriculi eingesetzte Substanz ruft neben der therapeutisch erwünschten Vermehrung und Veränderung des Magenschleims regelmässig eine Retention von Natrium und Wasser hervor. Ob diese toleriert wird oder nicht, hängt weitgehend vom Zustand des Herzens ab. Besteht bereits eine latente Herzinsuffizienz, kann es unter der Behand-

lung mit Karbenoxolon zu Herzvergrösserung, manifester Lungenstauung und Ödemen kommen. Diese Überlegungen sind nach unserer Erfahrung besonders bei der Behandlung älterer Menschen zu berücksichtigen. Auch das Auftreten orthostatischer Reaktionen bei der Behandlung mit manchen Antihypertensiva dürfte nicht nur von Art und Dosis der Mittel abhängen, sondern auch von der verbliebenen Regulationsfähigkeit des Kreislaufs, speziell der Autoregulation der Hirndurchblutung.

e) Der sozioökonomische Status des Patienten ist ebenfalls nicht ohne Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil. So werden die oft nur geringen zentral dämpfenden Effekte der Antihypertensiva von Geistesarbeitern schlecht toleriert, da diese sich in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt fühlen. Geringe Veränderungen der Stimmhöhe können bei Patienten mit Sprechberufen oder bei Sängern sehr schwerwiegende Nebenwirkungen von Anabolika darstellen. In diesen Zusammenhang gehört auch das Problem der beim Steuern eines Kraftfahrzeuges relevant werdenden Sedierung durch zahlreiche Pharmaka.

3. Die zu hohe Konzentration eines Arzneimittels im Blut und damit wahrscheinlich auch am Rezeptor ist eine der häufigsten Ursachen von Nebenwirkungen. Dabei können diese darin bestehen, dass die beabsichtigte Wirkung zu stark ist (z. B. bei Antikoagulantien, Antihypertensiva u. a.) oder dass zusätzliche unerwünschte Komponenten des Wirkungsprofils auftreten. Als Ursachen zu hoher Spiegel eines Arzneimittels kommen in Betracht:

a) Zu hohe Dosis bei intakter Absorption und Disposition. Hierher gehören Fälle von offensichtlicher Fehlmedikation. Diese beruht zum Teil auf Fehlern des Arztes, zum Teil zweifellos auf Irrtümern des Patienten, die auf Unachtsamkeit, viel häufiger jedoch auf Missverständnis und mangelnde Belehrung zurückzuführen sind (siehe z. B. Malahy [19]). In der Poliklinik begegnen uns häufig Digitalisüberdosierungen, die oft auf mangelndem Verständnis des Dosierungsschemas beruhen, obwohl dieses vom Arzt erläutert worden ist, Hypokaliämien nach Medikation mit Chlorthalidon, die die lange Wirkungsdauer dieser Substanz nicht berücksichtigt, und iatrogene Hyperthyreosen durch zu grosse oder meist zu häufig angewandte Dosen von Schilddrüsenhormonen. In diesem Zusammenhang erscheint immer wieder der Hinweis erlaubt, dass das übliche Schema «3mal täglich 1 Tablette» bei den modernen Arzneimitteln nicht mehr immer bedenkenlos ist.

b) Eine über die gewohnte Norm erhöhte enterale Absorption, die meist auf eine geänderte galenische Form und damit eine erhöhte «bio-availability» zurückzuführen ist. Bekannte Beispiele der letzten Jahre sind Überdigitalisierungserscheinungen nach Anwendung einer neuen Digoxincharge und schwere Vergiftungen durch Antiepileptika, ebenfalls auf einer anscheinend unbedeutenden Änderung der Galenik beruhend.

c) Defekte in der Disposition des Arzneimittels müssen bei normaler Dosis und Verfügbarkeit zu erhöhten Blutspiegeln führen. Dabei ist unter Disposition im Sinne von B. B. Brodie die Gesamtheit aller das Arzneimittel aus-

scheidender oder metabolisierender Prozesse verstanden. Auf die weitreichenden Konsequenzen einer insuffizienten renalen Ausscheidung hat L. DETTLI in seinem Referat hingewiesen. Störungen des Arzneimittelmetabolismus können auf Schädigungen der metabolisierenden Organe, speziell der Leber, zurückgeführt werden, auf genetische Faktoren sowie auf eine Interferenz mit anderen Arzneimitteln. Dieses weite Gebiet der sogenannten «drug interactions» ist im Referat von REMMER angesprochen. Der Zusammenhang zwischen einer nach klinischen Kriterien diagnostizierten Leberschädigung und einer Störung des Arzneimittelstoffwechsels ist nicht so eindeutig, wie dies teilweise dargestellt wird. Immerhin ist für eine Reihe von Substanzen der Nachweis erbracht, dass sie bei Vorliegen einer sogenannten Leberparenchymschädigung schlechter metabolisiert werden (siehe z. B. KUTT [17], HELD u. Mitarb. [10, 11]). Gerade bei chronischen Lebererkrankungen muss man neben einer verminderten Kapazität des arzneimittelabbauenden Enzymsystems der Leber auch eine verminderte Durchblutung dieses Organs, zu deren quantitativer Relevanz GILETTE [8] Berechnungen vorgelegt hat, diskutieren.

Die Kapazität der arzneimittelabbauenden Enzymsysteme ist offensichtlich auch genetisch determiniert. Hier sei weniger auf verhältnismässig seltene Konditionen hingewiesen, wie die verlängerte Apnoe nach Succinylcholin beim Vorliegen eines Pseudocholinestereasemangels, als vielmehr auf verbreitetere, wenn auch vielleicht weniger einschneidende Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels, wie sie in der kapazitätslimitierten Hydroxylierungsfähigkeit von Diphenylhydantoin [17] oder im Polymorphismus der Azetylierung von INH, Sulfametazin, Dapsone und Hydralazinen gegeben sind. Die genetische Determinierung der «steady-state»-Spiegel von Nortryptilin hat die Gruppe um SJÖQUIST und ALEXANDERSON [1] nachgewiesen.

Eine bislang unbekannte Störung des Arzneimittelstoffwechsels, nämlich die nahezu komplette Unfähigkeit, Spartein zu metabolisieren, wurde in unserem Laboratorium kürzlich entdeckt [6]. Da es sich hier wahrscheinlich um eine im Arzneimittelstoffwechsel weitverbreitete aliphatische Hydroxylierung handelt, die Abnormität bei sonst völlig gesunden Personen gefunden wurde und wahrscheinlich nicht selten ist (ca. 5%), könnte es sich hier um eine in ihren Konsequenzen sehr weitreichende Störung, deren genetische Grundlage allerdings noch nicht klar gestellt ist, handeln.

Der Wegfall einer Induktion des Arzneimittelstoffwechsels kann bei unverändert weitergegebener Dosis eines differenten Medikaments zu überhöhten Blutspiegeln führen. Diese Möglichkeit ist nicht nur deswegen zu diskutieren, weil zahlreiche Pharmaka zur Induktion befähigt sind (Literatur s. MANNERING [20]), sondern weil wir in zunehmendem Masse auch mit Induktion durch chemische Substanzen unserer Umwelt rechnen müssen [4]. In der Praxis ist das Auftreten hämorrhagischer Komplikationen unter Therapie mit Antikoagulantien bekannt, wenn induzierende Medikamente, speziell Barbiturate, weggelassen werden.

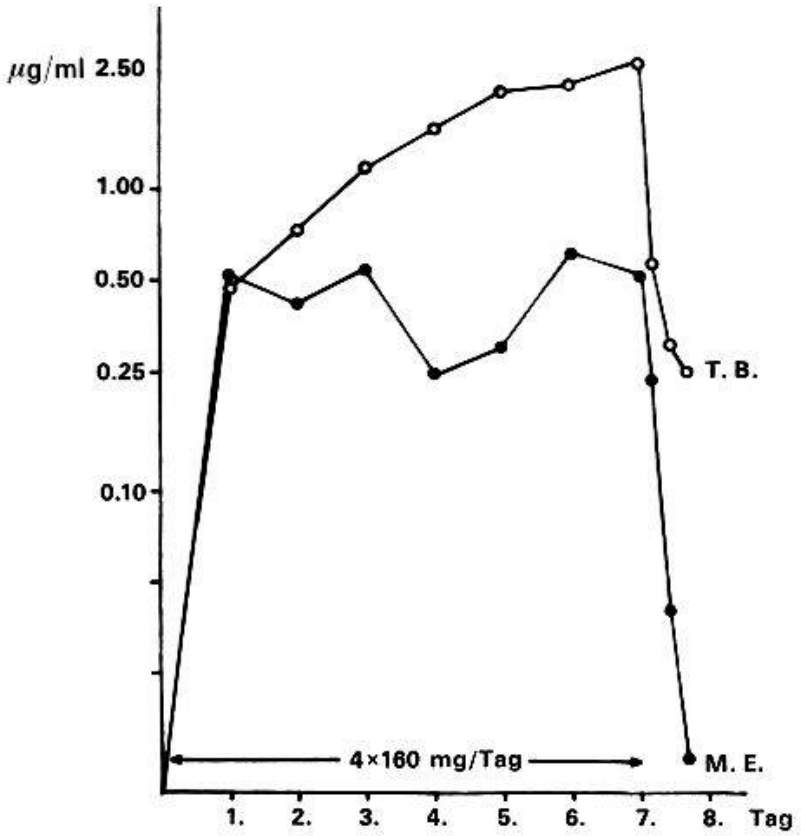

Abb. 1. Plasmaspiegel von Spartein bei wiederholter oraler Verabreichung von 4mal 160 mg/Tag. Die Signaturen M.E. und T.B. kennzeichnen zwei verschiedene Probanden, deren Stoffwechselmuster von Spartein in Abb. 2 dargestellt ist.

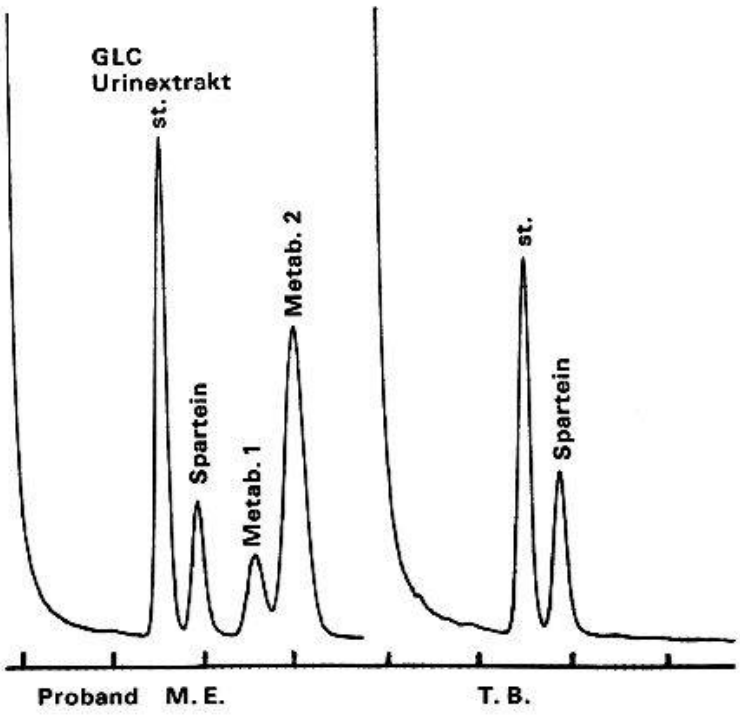

Abb. 2. Gaschromatographische Auftrennung eines Extraktes aus dem Urin der in Abb. 1 dargestellten beiden Probanden. Der mit st. gekennzeichnete «peak» entspricht dem inneren Standard. Man erkennt, dass bei dem Probanden T. B. die mit Metabolit 1 und 2 gekennzeichneten Fraktionen nahezu fehlen.

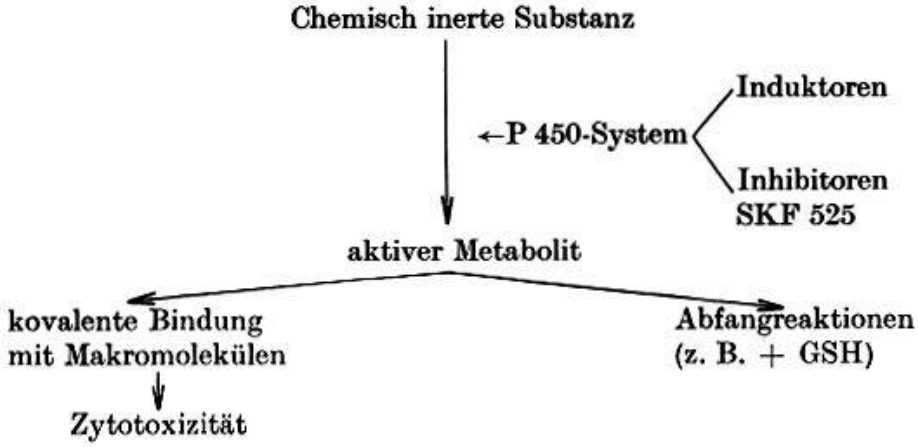

Abb. 3. Mechanismus der Toxizität durch die Bildung aktiver, zu kovalenter Bindung fähiger Metaboliten.

4. Die Interferenz mit geregelten Systemen des Organismus kann eine weitere Ursache von Nebenwirkungen sein, die primär nicht im Medikament, sondern eben in der Existenz von Regelsystemen begründet sind.

Ein klassisches Beispiel ist die strumigene Wirkung antithyreoidaler Substanzen. Diese muss nahezu als Beweis für ihre Effektivität angesehen werden; denn immer dann, wenn ein Thyreostatikum zu einer Behinderung der Synthese von Schilddrüsenhormonen und zu einem Absinken derselben im Blute führt, muss durch den via Hypothalamus/Hypophyse gehenden Regelmechanismus über die Ausschüttung von TSH ein Wachstumsreiz auf die Schilddrüse abgegeben werden. Dies ist schliesslich auch der Grund, warum wir bei chronischer Verabreichung antithyreoidaler Substanzen eine dem normalen Bedarf entsprechende Menge von Schilddrüsenhormonen zugeben müssen. Bei der hydropischen Herzinsuffizienz wird die vermehrte Natriumexkretion durch Saluretika nahezu regelmässig mit der Ausbildung eines sekundären Hyperaldosteronismus beantwortet. Ein erhöhter sympathischer «drive» ist bei der schweren Herzinsuffizienz ein Kompensationsmechanismus, der inotrope Reserven mobilisiert. Aus diesem Grunde führt die Anwendung β-blockierender Stoffe zu einer oft bedrohlichen Zunahme der Insuffizienzzeichen und ist somit kontraindiziert. Der Gesunde kann eine Dämpfung der CO_2-sensiblen Atemregulation durch Opiate und andere starke Analgetika ohne weiteres tolerieren. Werden jedoch dieselben Substanzen in der gleichen Dosis bei Patienten mit alveolärer Hypoventilation und erhöhtem pCO_2 verabreicht, kann es zu einem klinisch relevanten Anstieg des pCO_2 im Blut bis hin zur deletären CO_2-Narkose kommen [7].

Vielleicht ist es erlaubt, auch das ökologische Gleichgewicht der Keime im Darm und in den Körperhöhlen (Mundhöhle, Vagina) als Ausdruck eines Regelvorganges anzusehen. Die Störung desselben durch Antibiotika, durch Nebennierenrindensteroide und durch kontrazeptive Steroide ist die Ursache zahlreicher klinischer Störungen, wie Kandidavaginitis, Änderung der intestinalen Bakterienflora, Pathogenitätszunahme banaler Keime, Soor, Bakterien- und Pilzsepsis u. a.

5. Eine möglicherweise sehr wichtige Ursache von Arzneimittelwirkungen beruht auf der *kovalenten Bindung von Arzneimittel-(und Fremdstoff-)Metaboliten mit Makromolekülen* des Organismus. Diese neuerdings von BRODIE und seiner Schule [2] herausgestellten Gedankengänge sind in Abb. 3 schematisch dargestellt. Ein durch die Tätigkeit des fremdstoffhydroxylierenden Systems gebildeter Metabolit bindet kovalent mit Proteinen oder Nukleinsäuren des Organismus. Die Veränderung der chemischen Primärstruktur dieser Makromoleküle kann zu Degeneration und Nekrose in parenchymatösen Organen, speziell Leber, Niere und Lunge, führen, kann Anlass sein, dass diese veränderten Strukturen Haptencharakter gewinnen und Immunantworten herausfordern, erklärt möglicherweise degenerative Veränderungen des Knochenmarks und kann von mutagenen und karzinogenen Effekten gefolgt sein [5]. Wahrscheinlich finden sich erste humanpathologische Analoga zu den schweren Parenchymschäden, die die Brodiesche Arbeitsgruppe im Tierexperiment entdeckt hat, in der meist tödlichen Lebernekrose nach suizidaler Intoxikation mit Parazetamol. Die Entstehung eines reagiblen Intermediaten kann auch auf die Energie des Lichtes zurückzuführen sein, wie das Beispiel der Photoallergie [15] beweist.

Die Zusammenstellung derart zahlreicher und meist schwerer Nebenwirkungen unter dem Mechanismus der kovalenten Bindung enthält sicher ein spekulatives Element. Sie scheint uns jedoch ein heuristisches Prinzip zu beinhalten, das weite Aufmerksamkeit verdient, da hierin möglicherweise auch therapeutische Ansatzpunkte zur Verhütung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln oder ganz allgemein von Umweltchemikalien liegen.

6. Nebenwirkungen von Arzneimitteln können auch auf der *gegenseitigen Beeinflussung verschiedener therapeutisch gebrauchter Substanzen* beruhen (sogenannte «drug interactions»). Diese bildet den Gegenstand des Referates von H. REMMER. Diese Interaktionen können auf verschiedener Ebene vor sich gehen: Wechselseitige Beeinflussung der Absorption, Hemmung und Induktion des Arzneimittelstoffwechsels, kompetitive Hemmung der Arzneimittelausscheidung, Synergismus und Antagonismus am Rezeptor, Beeinflussung zwischengeschalteter Glieder u. a. m. Ein Beispiel für die letztere Möglichkeit ist die gesteigerte Digitalistoxizität bei Anwendung von Saluretika, die über den Kaliummangel zustande kommt.

Erlauben Sie mir zum Schluss drei Bemerkungen allgemeiner Art:

1. Es wird für die Zukunft wichtig sein, unsere Patienten objektiv und ohne Emotionen über den Nutzen und Schaden von Arzneimitteln zu informieren. Damit begegnen wir wirksam den beiden derzeit wichtigsten Fehlhaltungen, der Appetenz zum und dem Misstrauen gegenüber dem Arzneimittel. Die sensationelle Herausstellung von Nebenwirkungen in der Tagespresse ist nicht dazu angetan, diese objektive Aufklärung zu leisten. Wir sollen vor allem nicht vergessen, dass das moderne Arzneimittel zu einem nicht geringen Mass zur Erhöhung der mittleren Lebenserwartung des Menschen beigetragen und viel Leid gelindert hat.

2. Eine wenig beachtete Nebenwirkung eines Arzneimittels ist seine Wirkungslosigkeit. Diese Überlegung gilt besonders für die heute überwiegenden degenerativen Erkrankungen des kardiovaskulären Systems und der Leber, für die eine wirksame, wenngleich oft geliebten Gewohnheiten entsagende Mitarbeit des Patienten nötig ist (Gewichtsreduktion, Aufgabe des Rauchens und Einschränkung des Alkoholkonsums), jedoch keine unwirksamen Medikamente.

3. Zur richtigen Einschätzung des im Vortrag von R. PREISIG so richtig herausgestellten «benefit-to-risk»-Verhältnisses darf nicht nur auf das Arzneimittel Bezug genommen werden. Hier sind auch die Risiken unterlassener und zu weit getriebener Diagnostik, chirurgischer Eingriffe, strahlentherapeutischer Massnahmen und psychotherapeutischer Bemühungen einzubeziehen. Nur dann werden wir in der Lage sein, Nutzen und Schaden unserer medikamentösen Therapie auf dem Hintergrund der diagnostischen und therapeutischen Aspekte der Medizin unserer Tage zu sehen.

Zusammenfassung

Nebenwirkungen von Medikamenten werden pragmatisch definiert als unerwünschte Effekte, die während der Behandlung mit Arzneimitteln auftreten. Sie kommen im Krankengut einer Medizinischen Klinik in 10–30% der Fälle vor, wobei ca. ⅓ der Nebenwirkungen als schwer zu klassifizieren ist. Die Häufigkeit hängt von der Anzahl der verabreichten Medikamente und dem Alter der Patienten ab. Quantitativ im Vordergrund stehen allergische Erscheinungen durch antibiotische Substanzen.

Es wird versucht, eine Klassifizierung der zu Nebenwirkungen führenden Mechanismen vorzunehmen. Dabei kann man folgende Gründe diskutieren: 1. lokale Reizerscheinung durch Einverleibung eines Fremdstoffes; 2. Wirkungsprofil des Pharmakons; 3. zu hohe Konzentration des Pharmakons im Blut und am Rezeptor; 4. Interferenz mit geregelten Systemen des Organismus; 5. kovalente Bindung mit Makromolekülen des Organismus; 6. Arzneimittelinteraktionen, soweit sie nicht auf Punkt 3 beruhen; 7. genetische Faktoren unterschiedlichen Wirkungsmechanismus.

Die kovalente Bindung von Arzneimitteln und deren Metaboliten an Makromoleküle (Proteine, Nukleinsäuren) des Organismus ist eine in neuerer Zeit stark diskutierte Möglichkeit der Entstehung so verschiedener Nebenwirkungen, wie allergischer Phänomene, Knochenmarkschäden, Parenchymläsionen, Mutagenität und Karzinogenität.

Résumé

Une définition pragmatique des manifestations secondaires des médicaments peut se faire de la manière suivante: c'est l'accumulation des effets secondaires indésirables qui se manifestent lors d'un traitement. Dans une clinique médicale on les voit dans 10–30% des cas, et un tiers d'entre eux peuvent être considérés comme graves. Leur fréquence dépend du nombre

de médicaments appliqués et de l'âge des patients. Au premier plan et en plus grand nombre se trouvent les manifestations allergiques dues à des substances antibiotiques.

Si l'on essaie de faire une classification des mécanismes qui aboutissent à une manifestation secondaire, il faut discuter les points suivants: 1. irritation locale par l'absorption d'un produit étranger à l'organisme; 2. la courbe d'efficacité du produit pharmaceutique; 3. une concentration trop élevée du remède dans le sang et au niveau de l'organe récepteur; 4. interférence avec la régulation systémique de l'organisme; 5. fixation covalente avec des macromolécules de l'organisme; 6. interaction entre les médicaments, pour autant qu'elle n'est pas due à 3; 7. mécanisme d'action différent dû à des facteurs génétiques.

La fixation par covalence de médicaments et de leurs métabolites sur des macromolécules (protéines, acides nucléiniques) de l'organisme est fortement discutée ces derniers temps, en tant que possibilité pour provoquer des phénomènes secondaires aussi différents que des phénomènes allergiques, des lésions de la moelle osseuse, des lésions parenchymateuses, des mutations ou même dans la cancérogénèse.

Riassunto

Le azioni secondarie dei farmaci vengono definite in modo prammatico, come effetti indesiderati, sopravvenenti durante una cura con un prodotto farmaceutico. Esse si possono incontrare nel 10–30% dei casi curati in una clinica medica e devono per un terzo venir considerate come gravi. La loro frequenza dipende dal numero dei farmaci usati, come pure dall'età degli ammalati. Sul piano quantitativo, sono le reazioni allergiche agli antibiotici che sono in primo piano.

Si cerca di dare una classificazione dei meccanismi che sono responsabili degli effetti secondari ed a questo proposito si possono discutere i seguenti principi: 1. azioni irritative locali, causate dall'incorporazione di una sostanza estranea; 2. profilo d'azione del farmaco; 3. concentrazione troppo elevata del farmaco nel sangue ed a contatto con il ricettore; 4. interferenza con sistemi regolati dell'organismo; 5. legame covalente con macromolecole dell'organismo; 6. interazioni di farmaci, sempre che non siano dovute al meccanismo no. 3; 7. fattori genetici con meccanismo d'azione diverso.

Il legame covalente di un farmaco e dei suoi derivati metabolici con le macromolecole dell'organismo (proteine, acidi nucleici) è una possibilità apparsa di recente nella discussione sull'insorgere di azioni secondarie così diverse, come fenomeni allergici, danni al midollo osseo, lesioni del parenchima, fenomeni di mutazione ed effetti carcinogeni.

Summary

Side effects of drugs are pragmatically defined as all undesirable effects, which occur during the treatment with the drug. They occur in the case

histories of a medical clinic to the extent of 10–30% of cases, about one-third of the side effects being to classify as severe. The frequency depends on the number of drugs used and the age of the patient. Quantitatively, allergic symptoms produced by antibiotic drugs are predominant.

An attempt is made to classify the chief mechanisms which lead to side-effects. The following causes are discussed: 1. local stimulation upon application of a foreign substance; 2. action profile of drug; 3. too high concentration of the pharmacon in the blood and at the receptor; 4. interference with the kybernetic systems of the organism; 5. covalent bindings with the macromolecules of the organism; 6. interaction between drugs, insofar as they do not depend on 3; 7. genetic factors of different mechanisms of action.

The covalent binding of drugs and their metabolites to the macromolecules (proteins, nucleic acids) of the organism has recently become a much discussed possibility for the occurrence of such various side effects as allergic symptoms, bone marrow damage, parenchymal lesions, mutagenity and carcinogenity.

1. Alexanderson B., Evans D. A. P. und Sjöqvist F.: Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: influence of genetic factors and drug therapy. Brit. med. J. *1969*/IV, 764.
2. Brodie B. B., Reid W. D., Cho A. K., Sipes G., Krishna G. und Gilette J. R.: Possible mechanism of liver necrosis caused by aromatic organic compounds. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) *68*, 160 (1971).
3. Cluff L. E., Thornton G. F. und Seidl L. G.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. I. Methods of surveillance. J. Amer. med. Ass. *188*, 976 (1964).
4. Conney A. H. u. Mitarb.: Effects of environmental chemicals on the metabolism of drugs, carcinogens and normal body constituents in man. Ann. N.Y. Acad. Sci. *179*, 155 (1971).
5. Dengler H. J. und Eichelbaum M.: Mechanismen der Schädigung parenchymatöser Organe. Intensivmedizin (im Druck).
6. Eichelbaum M. und Dengler H. J.: Failure to metabolize sparteine in apparently healthy human subjects. In Vorbereitung.
7. Geisler L. und Rost D.: Hyperkapnie. Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
8. Gilette J. R.: Factors affecting drug metabolism. Ann. N.Y. Acad. Sci. *179*, 43 (1971).
9. Hahn K. J., Morgenstern E., Krischkofski D. und Weber E.: Fine structural findings in the gastrointestinal mucosa following the administration of phenylbutazone and acetylsalicylic acid. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. Suppl. zu *274*, R 48 (1972).
10. Held H. und v. Oldershausen H. F.: Zur Pharmakokinetik von Meprobamat bei chronischen Hepatopathien und Arzneimittelsucht. Klin. Wschr. *47*, 78 (1969).
11. Held H., von Oldershausen H. F. und Remmer H.: Der Abbau von Pentobarbital bei Leberschäden. Klin. Wschr. *58*, 565 (1970).
12. Hoddinott B. C., Gowdey C. W., Coulter W. K. und Parker J. M.: Drug reactions and errors in administration on a medical ward. Canad. med. Ass. J. (N.S.) *97*, 1001 (1967).
13. Hurwitz N.: 1. Predisposing factors in adverse reactions to drugs. 2. Admissions to hospital due to drugs. Brit. med. J. *1969*/I, 536, 539.
14. Hurwitz N. und Wade O. L.: Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. Brit. med. J. *1969*/I, 531.

15. Jung E. G.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr. Photoallergie *47*, 329 (1972).
16. Klein W., Gikalov J., Keller M. und Hoigné R.: «Drug monitoring» in der Medizinischen Abteilung eines Regionalspitals. Schweiz. med. Wschr. *102*, 1083 (1972).
17. Kutt H.: Biochemical and genetic factors regulating dilantin metabolism in man. Ann. N.Y. Acad. Sci. *179*, 704 (1971).
18. Lindholmer B., Nyman E. und Raf L.: Non specific stenosing ulceration of the small bowel. Acta chir. scand. *128*, 310 (1964).
19. Malahy B.: The effect of instruction and labelling on the number of medication errors made by patients at home. Amer. J. Hosp. Pharm. *23*, 283 (1966).
20. Mannering G. J.: Significance of stimulation and inhibition of drug metabolism in pharmacological testing, in: Selected pharmacological testing methods (hrsg. von A. Burger). Marcel Dekker, Inc., New York 1968.
21. Melmon K. L. und Morelli H. F. (Hrsg.): Clinical Pharmacology. The Macmillan Company, New York 1972.
22. Ogilvie R. J. und Ruedy J.: Adverse drug reactions during hospitalisation. Canad. med. Ass. J. *97*, 1445, 1450 (1967).
23. Schoene B., Fleischmann R. A., Remmer H. und von Oldershausen H. F.: Determination of drug metabolizing enzymes in needle biopsies of human liver. Europ. J. clin. Pharmacol. *4*, 65 (1972).
24. Seidl L. G., Thornton G. F., Smith J. W. und Cluff L. E.: Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. III. Reactions in patients on a general medical service. Bull. Johns Hopkins Hosp. *119*, 299 (1966).
25. Weber E., Gundert-Remy W., Hahn K. J., Schaumann E., Walter E., Nebel G., Didier W. und Deynet G.: Zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen in einer Medizinischen Universitätsklinik. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. *78*, 1574 (1972).

Adresse des Autors: Prof. Dr. M. J. Dengler, Medizinische Klinik der Universität Bonn, Venusberg, D-53 Bonn 1.