

# Wie sicher sind Medikamente

## 1. Einführung

Schon Hippokrates (460 – 375 v. Chr.) ermahnte, nach bestem Wissen und Gewissen nur Heilmittel zum Wohle, nicht aber zum Schaden des Patienten zu verschreiben.

Anscheinend war sich Hippokrates schon bewusst, dass Medikamente nicht nur günstige, sondern auch ungünstige Wirkungen auslösen können.

Man muß davon ausgehen, dass je wirksamer Medikamente werden, desto häufiger und schwerwiegender mit Nebenwirkungen gerechnet werden muß.

Der Fortschritt der Arzneimitteltherapie war in den letzten 50 Jahren sehr deutlich, aber auch gekennzeichnet durch katastrophale Nebenwirkungen. Es sei an die Contergan-Katastrophe erinnert, durch die etwa 5000 geborene Kinder schwere Missbildungen der Gliedmaßen (Dysmelie-Syndrom), aber auch der inneren Organe erlitten, an denen etwa 40% verstorben sind

Das als völlig ungiftig beschriebene Medikament wurde 1957 zugelassen. Schon früh zeigten sich Nervenschäden und 1961 wurde es vom Markt genommen, da der begründete Verdacht auf Missbildungen bei Neugeborenen entstand. Thalidomid erfährt z.Zt. eine Renaissance bei der Behandlung von dermatologischen, hämatologischen, onkologischen und immunologischen Erkrankungen.

Die Contergan-Katastrophe hat besonders bewusst gemacht, dass anscheinend ungiftige Substanzen doch zu katastrophalen Nebenwirkungen führen können und dass nicht nur die Wirksamkeit erforscht werden muß, sondern auch laufend auf die Nebenwirkungen geachtet werden muß.

Ein neues Gebiet der Pharmakologie hat sich etabliert, die Pharmakovigilanz, d.h. die ständige Beobachtung der Arzneimittelsicherheit. Nur so kommt es zu einer positiven Nutzen/Risiko-Relation der Medikamente.

## 2. Definition von Nebenwirkungen

Nach dem Arzneimittelgesetz werden Nebenwirkungen als unerwünschte Begleiterscheinungen definiert, die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch eines Arzneimittels auftreten.

Unter bestimmungsgemäßem Gebrauch versteht man die Anwendung nach dem zugelassenen Anwendungsgebiet, der in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführten Dosis, Dauer und Applikationsform des Arzneimittels.

Nach der Richtlinie der Europäischen Union sind Nebenwirkungen eine Reaktion, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.

Bei dieser Definition sind Überdosierungen und Intoxikationen in suizidaler Absicht ausgeschlossen, jedoch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln eingeschlossen. So kann z.B. die Wirkung eines blutgerinnungshemmenden Medikamentes (Phenprocoumon) durch andere Arzneimittel verstärkt, aber auch abgeschwächt werden, was beides gefährliche Folgen (Blutungen, Blutgerinnselbildung) haben kann.

Auch fehlende Wirksamkeit zählt nicht zur Definition der Nebenwirkung, obwohl sie sehr wohl die Nutzen/Risiko-Abwägung ungünstig beeinflussen kann.

### 3. Häufigkeit von Nebenwirkungen

Zum Zeitpunkt der Zulassung werden seltene Risiken unterschätzt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann nur geschätzt werden und die Angaben schwanken zwischen einem und 30%.

Krankenhauseinweisungen wegen Arzneimittelnebenwirkungen liegen zwischen drei und 7%, davon sind 1 – 2% schwerwiegend.

Man schätzt, dass 8000 bis 16000 Patienten an Nebenwirkungen von Arzneimitteln jährlich in der Bundesrepublik Deutschland sterben. Die Inzidenz von schweren Arzneimittelnebenwirkungen dürfte auf 1 : < 10 000 Anwendungen kommen.

In prospektiven Studien kam man auf eine Häufigkeit von 6,7% schwerer und tödlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei stationären Patienten.

Die Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen scheint in den letzten Jahrzehnten zuzunehmen. Die Gründe dafür sind die Zunahme verfügbarer Arzneimittel, eine Polypharmazie, besonders bedingt durch die Multimorbidität älterer Menschen.

So betrug die durchschnittliche Zahl der Medikamentendosen pro Tag und Patient bei <10jährigen Jungen und Mädchen 0,7 bzw. 0,5; bei den 10 bis 20Jährigen jeweils 0,3; bei den 20-30jährigen Männern und Frauen 0,3 bzw. 0,4; bei den 30 bis 40Jährigen 0,4 bzw. 0,5; um

dann bei 60-70Jährigen auf 1,7 bzw. 2,2 und bei  $\geq 70$ jährigen Männern und Frauen auf 2,6 bzw. 3,2 anzusteigen.

#### 4. Art der Nebenwirkungen

Man unterscheidet bei den Nebenwirkungen verschiedene Typen:

Bei den Typ A-Nebenwirkungen geht man von der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels aus. Ein Beispiel wäre die Verstopfung bei Morphin-Präparaten. Die Häufigkeit liegt bei  $>1\%$ . Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, ein zeitlicher Bezug zur Einnahme des Medikaments und die Nebenwirkung ist reproduzierbar. Dieser Typ der Nebenwirkung ist bei der Zulassung in der Regel bekannt und in der Fach- und Gebrauchsinformation beschrieben.

Beim Typ B einer Arzneimittelnebenwirkung liegt die Ursache in erster Linie in einer Reaktion des menschlichen Organismus. Es handelt sich dabei in erster Linie um allergische Reaktionen oder auch Unverträglichkeiten, die in der Besonderheit des Stoffwechsels des Patienten liegen. Dieser Typ B der Nebenwirkungen ist seltener und liegt bei  $0,1 - 0,2\text{‰}$ . Meist liegt ein Intervall zwischen der Einnahme und dem Auftreten der Nebenwirkung vor, in dem die Sensibilisierung stattfand. Es besteht keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Diese Typ B-Nebenwirkung ist bei Zulassung nie auszuschließen, wenn sie noch nicht aufgetreten ist. Typ B-Nebenwirkungen sind der häufigste Grund für die Marktrücknahme eines Arzneimittels.

Typ C-Nebenwirkungen werden meist erst nach längerer Laufzeit eines Arzneimittels anhand eines statistischen Zusammenhangs erkannt. Ein Beispiel ist der evtl. Zusammenhang des vermehrten Auftretens von Herz/Kreislauf-Erkrankungen bei oralen Antidiabetika. Diese Nebenwirkung ist untypisch für die pharmakologischen Einflüsse oder erst später wird ein pharmakologischer Mechanismus entdeckt.

#### 5. Klassifizierung der Nebenwirkungen

Nach ihrem kausalen Zusammenhang und Schweregrad werden die Nebenwirkungen eingeteilt in (a) unerwünschte Ereignisse, (b) unerwünschte Arzneimittelwirkungen, (c) schwerwiegende und nicht schwerwiegende Nebenwirkungen und (d) erwartete und unerwartete Nebenwirkungen.

Unter unerwünschten Ereignissen (UE) versteht man jedwede unerwünschte Begleiterscheinung, die bei einem Patienten auftritt, der mit einem pharmazeutischen Produkt

behandelt wird, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe vermutet wird oder nicht.

Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) geht man davon aus, dass ein Kausalzusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Arzneimittel besteht.

Als schwerwiegend werden Nebenwirkungen bezeichnet, wenn sie tödlich oder lebensbedrohlich verlaufen, zur Arbeitsunfähigkeit, Behinderung, stationärer Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung sowie bei Schwangeren zur Fruchtschädigung führen.

Unerwartet sind Nebenwirkungen, wenn sie in der Fach- und Gebrauchsinformation nicht aufgeführt sind.

Bei der Kausalitätsbewertung werden Zusammenhänge als gesichert, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich und nicht bewertbar unterschieden.

Als gesichert wird eine Kausalität angenommen, wenn ein zeitlicher Zusammenhang, keine andere Erklärung durch ein anderes Medikament oder die Krankheit besteht, beim Absetzen die Reaktion schwand, eine eindeutige pharmakologische oder pathophysiologische Ursache ermittelbar ist und ein Reexpositionsversuch positiv ausfällt.

Wahrscheinlich wird ein Zusammenhang dann gesehen, wenn bei den genannten Kriterien ein positiver Reexpositionsversuch nicht besteht oder durchgeführt werden kann.

Möglich wird ein Zusammenhang bewertet, wenn bei zeitlichem Bezug andere Ursachen bestehen.

Unwahrscheinlich ist ein Zusammenhang, wenn ein zeitlicher Bezug unwahrscheinlich ist und Erklärungen durch andere Ursachen bestehen.

Bei fehlenden Daten ist ein Zusammenhang nicht bewertbar.

## 6. Häufige Arzneimittel mit Nebenwirkungen

Nebenwirkungen traten am häufigsten bei Analgetika, Antirheumatika, Psychopharmaka, Antiarrhythmika, Magen-Darm-Medikamente, Sedativa, Hypnotika, Antibiotika, Röntgenkontrastmittel, Sexualhormone, Beta-Rezeptorenblocker und Antihypertonika auf. Viele dieser Substanzen gehören auch zu den am häufigsten verordneten Medikamenten wie z.B. die Analgetika, Antirheumatika, Psychopharmaka, Antihypertonika, Kontrazeptiva, Sedativa und Hypnotika.

## 7. Manifestationen der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen können sich am gesamten menschlichen Organismus äußern. Sie manifestieren sich häufig an der Haut und den Hautorganen. Am häufigsten kommt es dabei zu juckenden Hautausschlägen.

Im Bereich des Nervensystems sind Kopfschmerzen, Schwindel, oder Nervenentzündungen häufig.

Am Auge treten am häufigsten Veränderungen an den Lidern, an den Wimpern und an der Bindehaut auf.

Am Ohr sind Tinnitus und Ekzeme häufig.

Herzinsuffizienzen und Herzrhythmusstörungen werden häufig durch Arzneimittel hervorgerufen.

Bei den Atemwegen und der Lunge sind es hauptsächlich entzündliche Veränderungen als Folge von Arzneimittelnebenwirkungen.

Im Verdauungstrakt kommt es z.B. zu Geschmacksstörungen, Schwellung des Zahnfleisches oder Übelkeit und Erbrechen.

Typisch für Leberveränderungen sind Erhöhungen der Leberenzyme.

An der Bauchspeicheldrüse kann es zu Entzündungen kommen.

Ein Nierenversagen kann durch Antibiotika ausgelöst werden.

Diuretika können zur Verminderung des Kaliums führen und Schwellungen der Beine sind bei Ca-Antagonisten möglich.

Zahlreiche Störungen des Hormonsystems und des Stoffwechsels können durch Arzneimittel entstehen.

Auch die Blutbildung kann durch Arzneimittel gestört werden.

Das Immunsystem, wie auch Knochen, Gelenke und Muskeln können von Arzneimittelnebenwirkungen betroffen sein.

Manifestationen von Arzneimittelnebenwirkungen scheinen sich am häufigsten neurologisch, hepatisch und dermatologisch zu zeigen, obwohl nur geringe Unterschiede zur Häufigkeit zum Gebiet der Psychiatrie, Urologie und auch dem Herz-Kreislauf- und Magen-Darm-System bestehen.

Die Manifestationen von Nebenwirkungen von Medikamenten sind sehr vielfältig und lassen sich im Einzelnen nicht mehr darstellen, so dass man bei allen Veränderungen an die Manifestation einer Arzneimittelnebenwirkung denken muß.

Die häufigsten Todesfälle bei Arzneimittelnebenwirkungen entstehen durch Magen-Darm- und andere Blutungen, Blutbildungsstörungen, Leberschäden, Nierenversagen, Infektionen und Anaphylaxien.

8. Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen und Maßnahmen zur Verhinderung sowie zur Behandlung

Zur Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen dienen Spontanerfassungssysteme, die auch in Krankenhäusern und Kliniken etabliert sein können oder auf nationaler Ebene in Pharmakovigilanz-Zentren.

Um einen Vergleich der Häufigkeiten von Nebenwirkungen mit der Zahl der Verordnungen zu erhalten, können Verschreibungsuntersuchungen herangezogen werden.

Zur objektiven Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen sind klinische Studien und für die Aufklärung des Wirkungsmechanismus Tierversuche notwendig.

Ein Spontanerfassungssystem wurde bei der Bundesärztekammer errichtet. Dem Fachausschuß Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) gehen die Meldungen zu, die dort dokumentiert, analysiert und ausgewertet werden. Der AkdÄ gehören etwa 50 ordentliche und 150 außerordentliche Mitglieder an, die bei der Auswertung der Meldungen mithelfen. Die AkdÄ tritt mit den Ärzten in Kontakt, um die Zusammenhänge weiter aufzuklären und berichtet regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt über Auffälligkeiten. Die AkdÄ gibt die Meldungen und Bewertungen weiter an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und in einem gemeinsamen Ausschuß werden Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimittelsicherheit beraten. Von Seiten der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bestehen die Möglichkeiten, die Ärzte von Gefahren zu unterrichten und zu erhöhter Aufmerksamkeit aufzufordern. Von Seiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) kann ein Stufenplanverfahren eingeleitet werden, in dem Informationen vom pharmazeutischen Hersteller eingeholt werden, die zu Änderungen in der Fach- und Gebrauchsinformation und evtl. Marktrücknahme führen kann.

Der pharmazeutische Hersteller wird die Ärzte über den „Rote-Hand-Brief“ unterrichten.

Marktrücknahmen sind in der Vergangenheit immer wieder notwendig geworden wie z.B. von Thalidomid oder Practolol.

Spontanerfassungssysteme existieren auch bei der Arzneimittelkommission der deutschen Apotheker, sowie in verschiedenen Kliniken und Krankenhäusern, aber auch bei der

Weltgesundheitsorganisation, bei der jährlich 150 000 Berichte eingehen. Die Probleme der Spontanerfassungssysteme darf man jedoch nicht verkennen. Sie bestehen einmal in der zu geringen Meldefrequenz. Man geht davon aus, dass etwa 5% der auftretenden Arzneimittelnebenwirkungen gemeldet werden. Die Erkennungsschwelle dürfte bei 50 unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Jahr / 10 000 Patienten liegen.

Man weiß, dass jedoch 61,3% der Ärzte in ihrem Berufsleben Arzneimittelnebenwirkungen gemeldet haben. Gründe für Nicht-Meldungen sind unbedeutende, bekannte Nebenwirkungen, unsichere Kausalität, Zeitmangel und auch juristische Gründe.

Nach der Musterberufsordnung für deutsche Ärzte ist der Arzt verpflichtet, ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekannt werdende unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) mitzuteilen.

Klinik-basierte Erfassungssysteme haben den Vorteil, dass Nebenwirkungen vollständig erfasst werden können bei allerdings doch nur beschränkter Beobachtungszeit. Deshalb ist es notwendig, Patienten über längere Zeit zu beobachten. Dies ist durch Beobachtungsstudien, Anwendungsbeobachtungen und klinisch kontrollierte Studien möglich.

Aber auch die Unterrichtung von Studenten, Ärzten und Patienten über die Bedeutung der Pharmakovigilanz ist notwendig und dafür das hier Geschriebene.

Die Behandlung von Arzneimittelnebenwirkungen besteht natürlich in erster Linie im Absetzen des verdächtigen Medikamentes, Allgemeinmaßnahmen wie z.B. Erhaltung der vitalen Funktionen und einer speziellen medikamentösen Therapie.

## 9. Nutzen/Risiko-Relation

Es wäre sicherlich eine sehr einseitige Sicht, wenn man die Wirkungen von Arzneimitteln nur in ihren Nebenwirkungen sehen würde.

So weiß man z. B., dass bei der Sekundärprävention nach einem Herzinfarkt etwa jährlich in den USA 17 000 Patienten gerettet werden und dass besonders bei den bakteriellen Infektionskrankheiten durch Antibiotika in nahezu 100% eine Heilung erzielt werden kann.

Vergleicht man die Todesursachen aus der Jahrhundertwende 1899/1901 mit den heutigen Todesursachen, dann erkennt man, dass eine erhebliche Verschiebung zugunsten der Infektionskrankheiten wie Lungenentzündung, Tuberkulose, Enteritis und Diphtherie,

zuungunsten degenerativer Erkrankungen wie Herzkrankheiten oder bösartiger Tumore eingetreten ist. Hier ist sicher die Pharmakotherapie maßgeblich beteiligt.

So kann man heute davon ausgehen, dass durch die Tuberkulose nur noch ein Toter auf 90 000 Menschen kommt, man dagegen bei der koronaren Herzerkrankung unter 460 Menschen mit einem Todesfall rechnen muß.

Man kann heute davon ausgehen, dass bei der Behandlung von Symptomen durch Arzneimittel eine hohe Wirksamkeit erzielt wird. Bei Befunden ist eine deutliche Verbesserung durch Arzneimittel erzielbar, jedoch bei der Reduktion der Sterblichkeit sind die Erfolge der Pharmakotherapie bei den z.Zt. vorherrschenden degenerativen Erkrankungen erst am Anfang.

Diesem Nutzen durch Arzneimittel sind die Risiken durch Medikamente gegenüber zu stellen. Aufgrund verschiedener Untersuchungen und Berechnungen kann man von einem durchschnittlichen tödlichen Arzneimittelrisiko bei mehrjähriger Anwendung von 1: 100 000 bis 1 000 000 ausgehen. Berücksichtigt man nur die Anzahl der Nullen, kann man daraus einen Sicherheitsgrad von 5 - 6 definieren, wobei es natürlich Unterschiede zwischen den einzelnen Medikamenten gibt.

Dabei zeigte sich, dass der Sicherheitsgrad bei leichteren Erkrankungen höher ist als bei schwereren Krankheiten.

Gemessen an der Anzahl Toter pro Anzahl der Erkrankten kommt man z.B. bei der Tuberkulose auf einen Sicherheitsgrad von 5, bei AIDS auf 4,6, bei Leukämien von 4,1, bei der Leberverhärtung auf 3,7, bei Lungenkrebs auf 3,3 und bei Durchblutungsstörungen des Herzens auf 2,7.

Verglichen mit dem Sicherheitsgrad von 5 – 6 bei Arzneimitteln ist somit der Sicherheitsgrad bei vielen Krankheiten wesentlich niedriger.

Beträgt z.B. die Sterblichkeit einer Krankheit 33% und kann durch eine Arzneimitteltherapie die Sterblichkeit auf 5% gesenkt werden, spielt das Arzneimittelrisiko von 0,00055% nur noch eine geringe Rolle.

Bei schweren Krankheiten kann man davon ausgehen, dass durch die Pharmakotherapie der Sicherheitsgrad um 3 verbessert werden kann.

Bei den Krankheiten kann jedoch der Sicherheitsgrad durch Medikamente nur unterschiedlich beeinflusst werden. So lässt sich z.B. beim Wundstarrkrampf der



Sicherheitsgrad von 0,4 bis 7,0; bei der Hirnhautentzündung von 0,7 auf 5,6 und bei AIDS von 0 auf 4,6, jedoch bei der Zuckerkrankheit und den Krebskrankheiten nur um einen Sicherheitsgrad verbessern.

Aber auch eine Unterbrechung der Arzneimitteltherapie bei einem Teil der Patienten kann sich ungünstig auswirken. So kann z.B. bei einem Sterblichkeitsrisiko einer Krankheit von 1%, die bei einem Arzneimittelrisiko von 0,01% von 100 000 Patienten 990 Patienten rettet, die Einstellung der Therapie bei 20% der Patienten zu 198 Todesfällen mehr führen.

Man hat berechnet, daß die Streichung sämtlicher Medikamente durch Beseitigung der tödlichen Arzneimittelrisiken zu einem Lebensgewinn von 37 Minuten führen würde, für uns aber den Verlust von 15 Lebensjahren bedeuten würde.

Man muß somit den Nutzen von Medikamenten den Arzneimittelrisiken gegenüberstellen, um zu einer objektiven Beurteilung zu kommen.

Dabei spielt der Schweregrad der Krankheit eine wesentliche Rolle.

Geht man davon aus, dass das Risiko der Arzneimitteltherapie bei allen Schweregraden gleich ist, ist das Risiko der Nicht-Therapie natürlich mit zunehmendem Schweregrad erhöht. Der größte Nutzen ergibt sich damit bei lebensbedrohlichen Krankheiten, weniger deutlich ist er bei nicht-lebensbedrohlichen Erkrankungen und bei Befindlichkeitsstörungen können sich Nutzen und Risiko aufheben.

Wenn man annimmt, dass kein Medikament ohne Risiko ist, dann stellt doch jedes Arzneimittel eine Chance dar.

Vergleicht man die Arzneimittelrisiken mit den unfreiwilligen und freiwilligen Risiken des Lebens, dann stürzt gleichsam täglich ein Jumbo mit 300 übergewichtigen Trinkern und Rauchern ab, sterben 100 000 jährlich durch Krankheiten infolge von Genussmitteln und 700 000 an Krankheiten, Unfällen, Selbstmorden und Verbrechen.

Um das Nutzen/Risiko-Verhältnis der Arzneimitteltherapie günstig zu beeinflussen, ist ein sorgsamer Umgang mit Medikamenten notwendig, um Medikamente sicher zu machen. Es ist deshalb Paracelsus (1493-1541) zuzustimmen, dass „alle Substanzen sind Gifte, allein die Dosis entscheidet, ob eine Substanz kein Gift ist“ oder man kann sich Withering (1741-1799) anschließen: „Gifte in kleinen Dosen sind die beste Medizin, und nützliche Medizinen in zu hohen Dosen sind giftig.“

Man kann aus beiden Sätzen ableiten:

**„Arzneimittel sind nützliche Gifte.“**

**Zusammenfassung:**

- **Arzneimittel gehören zu den am strengsten geprüften und überwachten Produkten.**  
**Verglichen mit den meisten Gefahren, denen wir unfreiwillig ausgesetzt sind, aber auch freiwillig auf uns nehmen, sind Arzneimittelrisiken minimal.**
- **Arzneimittel bergen Chancen und Risiken.**
- **Der Nutzen ist bei schweren Krankheiten unbestritten, jedoch bei leichten Krankheiten und Befindlichkeitsstörungen können die Risiken überwiegen.**
- **Viele Arzneimittelnebenwirkungen beruhen auf Falschanwendungen; so**
- **machen höhere Dosen nicht unbedingt schneller gesund, vermehren aber in der Regel die Nebenwirkungen.**
- **Arzneimittel können im Einzelfall unvorhersehbare Nebenwirkungen auslösen, so daß Wachsamkeit stets vonnöten ist.**
- **Medikamente können das Reaktionsvermögen beeinträchtigen, insbesondere in Verbindung mit Alkohol.**
- **Medikamente können Wechselwirkungen auslösen, auch mit freiverkäuflichen Produkten.**
- **Medikamente müssen vor dem Zugriff von Kindern aber auch von Unzuverlässigen bewahrt werden.**
- **Auf das Haltbarkeitsdatum von Arzneimitteln ist zu achten.**
- **Auf dem Beipackzettel müssen alle Nebenwirkungen aufgeführt werden, die im Zusammenhang mit dem Medikament aufgetreten sind.**