



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sift Carter, R ; Stoller, R ; Russmann, S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-69947>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Sift Carter, R; Stoller, R; Russmann, S (2012). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. In: Kullak-Ublick, G A; Siepman, T; Kirch, W. Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung. Stuttgart: Thieme, 32-35.

1.3.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Rosemarie Sift Carter, Rudolf Stoller und Stefan Russmann

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind schädliche und unbeabsichtigte Effekte, die auch bei bestimmungsgemäsem Gebrauch eines Arzneimittels auftreten können. Im erweiterten Sinne werden auch Unwirksamkeit, Abhängigkeit, Medikationsfehler und schwerwiegender Missbrauch als UAW angesehen.

Häufigkeit und Kosten von UAW

Die meisten UAW sind Beeinträchtigungen im Sinne von Befindlichkeitsstörungen welche das Risiko-Nutzen-Verhältnis eines Arzneimittels kaum beeinflussen. Am häufigsten betroffene Organklassen sind der Gastrointestinaltrakt, die Haut, der Körper als Ganzes und der Elektrolythaushalt. Die Häufigkeit auch von schweren UAW und deren Bedeutung werden allerdings oft unterschätzt. UAW betreffen in Abhängigkeit von Definitionen, Schätzmethoden und Studienpopulation 2 bis 14% der Patienten und sind für 5 bis 9% der Krankenhauskosten verantwortlich. Das Risiko tödlich verlaufender UAW wird auf ca. 0.3% geschätzt, und UAW als Todesursache liegen in den USA nach Herzerkrankungen, Tumorerkrankungen, Schlaganfall, Lungenerkrankungen und Unfällen an sechster Stelle. In Deutschland ist mit mindestens 200'000 schwerwiegenden UAW und 16'000 bis 25'000 Todesfällen durch UAW pro Jahr zu rechnen, und etwa 3% aller Krankenhauseinweisungen wurden auf UAW zurückgeführt. Die Häufigkeit von UAW ist auch deshalb alarmierend, da mehr als die Hälfte aller UAW durch unsachgemäße Anwendung, das heisst fehlende Berücksichtigung von korrekter Dosierung, Kontraindikationen und Interaktionen bedingt und somit prinzipiell vermeidbar sind. Dabei verursacht eine schwerwiegende UAW im Schnitt 2'250 Euro Kosten und einen Krankenhausaufenthalt von durchschnittlich 9 Tagen. Auf das gesamte Bundesgebiet hochgerechnet kosten schwerwiegende Nebenwirkungen das Gesundheitswesen jährlich über 400 Millionen Euro.

Mechanismen und Klassifizierung von UAW

UAW können auf der Basis von verschiedenen Kriterien wie Mechanismus, Art der unerwünschten Effekte, Häufigkeit, Latenzzeit, oder Schweregrad eingeteilt werden. Eine häufig verwendete Unterteilung unterscheidet zumindest teilweise dosisabhängige,

reproduzierbare und somit auch zu einem gewissen Grad vorhersehbare UAW ("Typ A"), von seltenen und weitgehend dosisunabhängigen UAW ("Typ B").

Typ A UAW ("augmented effects") sind auf die pharmakologischen Eigenschaften eines Arzneimittels zurückzuführen. Sie können oft schon vor Markteinführung in klinischen Studien beobachtet werden. Zu diesem Nebenwirkungstyp gehören beispielsweise durch Insulin verursachte Hypoglykämien, durch Betablocker hervorgerufene Bradykardie, Haarausfall unter Zytostatika, Blutungen unter Antikoagulantien, oder Mundtrockenheit unter anticholinergen Antidepressiva. Typ A UAW machen etwa 80% aller Nebenwirkungen aus. Andererseits sind sie bei entsprechender Dosisreduktion typischerweise vermeidbar bzw. reversibel und stellen daher ein besonders geeignetes Ziel für präventive Massnahmen dar (siehe auch Kapitel 1.3.5).

Die Typ B Nebenwirkungen („bizarre effects“) sind hingegen unerwartete Reaktionen, die auch bei bestimmungsgemäsem Gebrauch eines Arzneimittels auftreten. Wegen ihrer Seltenheit können sie in klinischen Studien kaum identifiziert werden, sondern zeigen sich typischerweise erst nach Marktzulassung bei der Anwendung im größeren Rahmen unter Alltagsbedingungen. Mechanismus für Typ B UAW sind oft allergische Reaktionen im eigentlichen Sinn denen eine Sensibilisierung des Immunsystems zugrunde liegt. Das klassische Beispiel ist die Anaphylaxie auf Penicilline, aber auch arzneimittelinduzierte Autoimmunreaktionen z.B. auf Halothan zählen dazu. Immunologisch vermittelte Typ B Nebenwirkungen betreffen oft mehrere Organe. Sie können an den Atemwegen als Alveolitis, Pneumonitis, an der Haut als Lyell- und Stevens-Johnson-Syndrom, als hämatologische UAW (Hämolyse, Leukopenie, Thrombocytopenie, Pancytopenie), als Hepatitis, Nephritis und andere schwerwiegende Komplikationen auftreten. Die Pseudoallergien ohne immunologische Sensibilisierung imitieren klinisch allergische Soforttypreaktionen. Dazu gehören beispielsweise pseudoallergische Reaktionen auf jodhaltige Röntgenkontrastmittel oder auf nichtsteroidale Entzündungshemmer.

Typ B UAW sind kaum vorhersehbar, und der genaue Mechanismus und Risikofaktoren bleiben oft unbekannt. Aufgrund ihrer Seltenheit sind Spontanerfassungssysteme (siehe Kapitel 1.3.3) und gegebenenfalls auch spezielle Register, z.B. für Hautreaktionen oder Teratogenität, die wichtigsten Instrumente für ihre Identifikation. Bei gehäuftem Auftreten von lebensbedrohenden Fällen können strenge Anwendungseinschränkungen oder sogar die Marktrücknahme erforderlich werden.

Über die Einteilung in UAW der Typen A und B hinaus wurden auch noch weitere Kategorien vorgeschlagen, welche beispielsweise Tumorentstehung nach jahrelanger Einnahme,

Rebound-Effekte nach Absetzen, oder Therapieversagen beschreiben: Typ C für „Chronic effects“, D für „Delayed effects“, E für „End of treatment effects“ und F für „Failure of therapy“. Weitere z.B. streng nach Mechanismus oder betroffenem Organsystem eingeteilte Klassifikationen kommen je nach Bedarf ebenfalls zum Einsatz.

Risikofaktoren für UAW

Aus der Seltenheit von UAW lässt sich direkt ableiten, dass Risikofaktoren eine zentrale Rolle für ihr Auftreten spielen, und diese stehen in enger Verbindung mit dem Mechanismus. Insbesondere bei Typ A UAW stellen aufgrund ihrer Dosisabhängigkeit, neben hoher Dosis und langer Therapiedauer, pharmakokinetische Faktoren welche die Konzentration erhöhen wichtige Risikofaktoren dar. Dies sind insbesondere eingeschränkte Nierenfunktion, genetische Polymorphismen, welche eine verminderte Metabolisierung bedingen (insbesondere des Cytochrom P450 Enzymsystems), oder pharmakokinetische Interaktionen mit anderen Medikamenten. Sowohl notwendige Dosisanpassungen an eingeschränkte Nierenfunktion als auch Interaktionen werden in der Praxis allerdings oft nicht ausreichend beachtet. Beispiele sind vermeidbare Epilepsien durch relative Überdosierung von Cefepim bei Niereninsuffizienz, respektive der Rückzug des Lipidsenkers Cerivastatin wegen zahlreicher Fälle von Rhabdomyolyse bei unbeachteter Interaktion mit Fibraten. Bei immunologisch vermittelten Typ B UAW können insbesondere genetische Varianten des Major Histocompatibility Complex (MHC) mit einem erhöhten Risiko von UAW assoziiert sein. Eine so starke Assoziation, dass sich daraus die universelle Empfehlung zum genetischen Screening vor Therapiebeginn ergibt, ist bisher allerdings nur für die Variante HLA-B*5701 und Hypersensitivität auf Abacavir etabliert. Somit bleibt bei Typ B UAW die aktive Anamneseerhebung auf frühere Unverträglichkeiten die wichtigste präventive Massnahme.

Eine ganze Anzahl weiterer Faktoren sind zwar nicht die direkte Ursache für ein erhöhtes Risiko von UAW, sie sind aber mit den eigentlich ursächlichen Faktoren oder besonders schwerem Verlauf von UAW assoziiert und haben daher im klinischen Alltag als einfach identifizierbare Risikoindikatoren eine wichtige Bedeutung. Dazu gehören insbesondere hohes Alter, eingeschränkte Compliance, weibliches Geschlecht, Polymorbidität und Polypharmazie. Diese Faktoren können mit erhöhtem Risiko für eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion, veränderter Pharmakodynamik im Sinne von verstärktem Ansprechen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen, oder eingeschränkten Kompensationsmechanismen von UAW in Verbindung stehen.

Darüber hinaus sind im erweiterten Sinne auch systembedingte Risikofaktoren erwähnenswert. Dazu gehören beispielsweise Bedingungen, welche Übertragungsfehler,

Verwechslungen, unsachgemäße Einnahme oder Mehrfachverschreibungen ermöglichen.
Diese Risikofaktoren können und müssen durch Systemänderungen verhindert werden
(siehe auch Kapitel 1.3.5).