

Medikamentensicherheit – und wie alle dazu beitragen können

An der Paracelsus Universität und am Salzburger Universitätsklinikum werden Wirkung und unerwünschte Wirkungen von Arzneistoffen erforscht.

Bis zur Zulassung ist es ein weiter Weg, Achtsamkeit bei Nebenwirkungen ist auch danach gefordert.

ILSE SPADLINEK

Dem Prozess zur Zulassung eines Medikaments kann man grundsätzlich vertrauen.

Jochen Schuler, Internist

W „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“ lautet ein Zitat des Arztes und experimentellen Pharmakologen Rudolph Buchheim im 19. Jahrhundert, er gilt als Mitbegründer der biologisch-medizinischen Pharmakologie als selbstständiges medizinisch-biologisches Fach. Zwei Fragen waren ihm schon damals wichtig, nämlich: „Was macht der Wirkstoff mit dem Körper?“ und „Was macht der Körper mit dem Wirkstoff?“, in der modernen Pharmakologie nennt man das die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik. Antonio Sarikas, Vorstand des PMU-Instituts für Pharmakologie und Toxikologie, zur Entwicklung eines Medikaments heute: „Ganz am Anfang steht die präklinische Grundlagenforschung im Labor, mit dem Ziel, molekulare Krankheitsmechanismen aufzuklären, um körpereigene Zielmoleküle (Targets) für einen Wirkstoff zu identifizieren – das ist meistens ein Enzym, Rezeptor oder Ionenkanal. Dieser erste Schritt der Arzneistoffentwicklung erfolgt häufig an universitären Forschungsinstituten. Wir untersuchen beispielsweise in unserem Institut potenzielle Arzneistofftargets bei Kindern mit angeborener Schwerhörigkeit.“

Noch bevor jedoch ein Wirkstoffkandidat an Menschen eingesetzt wird, erfolgen weitere präklinische Studien im Labor, bei denen bereits mögliche unerwünschte Wirkungen (UAW) in Zell- oder Gewebekulturen oder an Tiermodellen untersucht werden. Reaktionen also auf den Wirkstoff, die schädlich und unbeabsichtigt sind. Antonio Sarikas: „Bei diesen präklinischen Studien geht es vor allem um pharmakologische Fragen, wie ein Wirkstoff resorbiert und ausgeschieden wird beispielsweise, oder wie er sich im Organismus verteilt.“ Aber auch

Giftigkeit (Toxizität) soll in präklinischen Studien beantwortet werden. So wird untersucht, ob die Testsubstanz auf Zellen toxisch wirkt, das Erbgut verändert oder Embryo und Fetus schädigt. Nur die Wirkstoffkandidaten, die alle Sicherheitsprüfungen bestanden haben, werden weiter im Rahmen klinischer Studien an Menschen untersucht. „Letztlich ist die Abwägung zwischen erwünschten und unerwünschten Arzneimittelwirkungen das entscheidende Kriterium für die Marktzulassung eines neuen Medikaments“, so Sarikas.

„Diesem langwierigen und aufwendigen Prozess kann man grundsätzlich vertrauen“, sagt der Salzburger Internist Jochen Schuler. Er lehrt Allgemeinmedizin und Public Health an der Paracelsus Universität, ist Medikamentenbeauftragter der Österreichischen Ärztekammer und Mitherausgeber einer Zeitschrift zur Arzneimitteltherapie. „Um dieses Vertrauen zu rechtfertigen, müssen sich die Hersteller an die Regeln der guten klinischen und pharmazeutischen Praxis halten, die Zulassungsbehörden befähigt und unabhängig und alle Prozesse und Daten transparent sein. Die Prüfung eines Arzneimittels ist aber mit dessen Zulassung noch längst nicht abgeschlossen. Trotz umfangreicher Untersuchungen und strenger behördlicher Überwachung bedarf es vor allem auch einer stetigen Achtsamkeit informierter Ärzte und Ärztinnen.“

Eine große Herausforderung besteht in genetisch bedingten individuellen Unterschieden bei Patienten – hier sind Wissen und Möglichkeiten der Pharmakogenetik gefragt. Der Dekan für die Humanmedizin-Lehre an der PMU und leitende Oberarzt an der Salzburger Universitätsklinik für Innere Medizin I, Elmar Aigner, beschreibt ein Beispiel: „Bei einer 47-jährigen gesunden Frau stellten wir nach einer Mandeloperation unerwartet hohe Leberwerte fest, das wiederholte sich bei Harnwegsinfektionen bis hin zum Leberversagen. Die üblichen Lebererkrankungen konnten wir ausschließen, eine Leberbiopsie zeigte toxische Schädi-

gung. Dafür schienen am ehesten Antibiotika verantwortlich. Eine pharmakogenetische Testung ergab, dass das Entgiftungssystem in der Leber der Patientin nur mangelhaft funktioniert, ein bestimmtes Enzym war komplett ausgefallen. Es spielt bei der Verstoffwechselung des Wirkstoffs Metamizol eine zentrale Rolle, ein Schmerzmittel, das die Patientin wiederholt eingenommen hat. So liegt der Verdacht nahe, dass ein kausaler Zusammenhang des genetischen Befundes mit dem wiederholten Leberversagen besteht.“ Das Beispiel zeige auch, betont Aigner, wie wichtig eine pharmakogenetische Untersuchung als diagnostisches Tool neben der klinischen und anamnestischen Einschätzung von Patienten in der weiteren Behandlung sein kann.

Auch am PMU-Institut für Pharmazie geht es in mehreren Projekten und Publikationen um Wirkung und unerwünschte Wirkungen. Institutsvorständin Johanna Pachmayr berichtet von einem wichtigen Projekt in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde: „Kinder sind bei der Einnahme von Medikamenten auch einer erhöhten Exposition von Hilfsstoffen ausgesetzt. Wir analysieren diese Exposition, eine mögliche Korrelation mit Nebenwirkungen und versuchen so, die Therapien zu optimieren.“ Hilfsstoffe, auch Trägerstoffe genannt, sind neben den pharmakologischen Wirkstoffen in allen Arzneimitteln enthalten und dort für Stabilität, Geschmack, Aussehen und Bioverfügbarkeit (Umfang, Zeit und Ort der Arzneimittelwirkung im Körper nach der Einnahme) verantwortlich. „Vor allem bei jungen Patienten und Patientinnen mit noch nicht ausgereiften Organen wie der Leber können Hilfsstoffe unerwünschte Wirkungen verursachen“, so Pachmayr.

Für mehr Sicherheit bei der medizinischen Versorgung von Kindern und Jugendlichen sorgt die evidenzbasierte Informationsplattform www.kindermedika.at, ein Projekt der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. An der Entwicklung hat auch PMU-Rektor Wolfgang Sperl, Kinderarzt und damals Präsident der Gesellschaft, wesentlichen Anteil. Arztkollege Florian Lagler, heute im Leitungsteam des Expertengremiums von kindermedika und Leiter des Instituts für angeborene Stoffwechselerkrankungen: „Kinder werden oft zu Recht als therapeutische Waisen bezeichnet, weil Forschungserkenntnisse lange nur für Therapie von Erwachsenen vorlagen. Die Plattform bietet kostenlos aktuelle Informationen zu 200 Medikamenten an, die am häufigsten für Kinder und Jugendliche verschrieben werden, samt Warnung vor möglichen unerwünschten Wirkungen.“

Auch nach der Zulassung ist die Überwachung von Wirkung und Nebenwirkung bei Arzneimitteln von großer Bedeutung. Zur Achtsamkeit aufgerufen sind aber nicht nur alle Angehörigen der Gesundheitsberufe (die auch zur Meldung verpflichtet sind), es können und sollen auch Patienten und deren Angehörige zur Arzneimittelsicherheit beitragen. Jochen Schuler: „Auch wenn es in Zeiten der Pandemie so viele Meldungen an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) gab wie noch nie zuvor – es waren vor allem Impfreaktionen –, wir müssen noch besser werden. Die Sicherheit bei der Arzneimitteltherapie liegt nicht nur in der Verantwortung von Herstellern und Behörden, sie geht uns alle an. Seit 2021 besteht in Europa auch die Möglichkeit, dass Patienten und Patientinnen und deren Angehörige Nebenwirkungen selbst melden können.“

[HTTPS://NEBENWIRKUNG.BASG.GV.AT/](https://NEBENWIRKUNG.BASG.GV.AT/)



Doktorin Petra Huber-Cantonati bei der Substanzprüfung im PMU-Institut für Pharmazie.

BILD: SN/PMU