

4. Püschel K, Mohsenian F, Bornemann R et al (1990) HIV-1-Prävalenz bei Drogenorten in verschiedenen Großstädten der Bundesrepublik Deutschland und in Westberlin zwischen 1985 und 1988. *Z Rechtsmed* 103: 407–414
5. Robin S, Michelson JB (1988) *Illustrated handbook of drug abuse. Recognition and diagnosis*. Year Book Medical Publishers, Chicago London Boca Raton
6. Staak M (Hrsg) (1988) *Betäubungsmittelmißbrauch*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
7. Wessel J (1987) Epidemiologische Aspekte bei Drogenodesfällen. *Suchtgefahren* 33: 47–56

Arzneimittelbedingte Todesfälle

J. BIOLLAZ, J. NUSSBERGER, J.-L. SCHELLING

Einführung

Die Chemotherapie hat ungeahnte Behandlungserfolge mit sich gebracht für früher unheilbare Krankheiten, gleichzeitig aber auch Arzneimittelunfälle, die tödlich sein können. Der ungezügelte Drang hin zu hochwirksamen Heilmitteln ohne Rücksicht auf vernünftige therapeutische Breiten und Verträglichkeit zeugt von mangelnder Wissenschaftlichkeit in Forschung und klinischer Praxis [33].

Selbstverständlich darf das Risiko einer Behandlung nie jenes der zu behandelnden Krankheit übersteigen. Andererseits dürfen wir nicht Arzneimittel auf dem Altar der Sicherheit opfern ohne ihre Wirksamkeit zu bedenken, nur weil sie gefährlich sein können. Die Entdeckung, daß reines O₂ bei Neugeborenen eine retrolentale Fibroplasie bewirken kann, führte nach 1953 zu übertriebener Ablehnung jeglicher O₂-Behandlung und verursachte so zahlreiche Todesfälle durch Ersticken. Es wurde berechnet, daß in den 20 Jahren nach dieser Entdeckung die übertriebene Einschränkung der O₂-Behandlung in England und Wales ungefähr 20 000 Neugeborenen das Leben gekostet hat, und daß mehr als 180 000 Neugeborene in den USA deswegen erstickt sind [3, 9].

Häufigkeit der Arzneimittelunfälle

Um das Risiko einer Arzneimittelbehandlung zu ermessen, müßte man das Auftreten (Inzidenz) jeder Nebenwirkung bei der behandelten Bevölkerung mit der entsprechenden Häufigkeit in einer unbehandelten Bevölkerung vergleichen. Vergleichende Untersuchungen dieser Art sind in beschränktem Rahmen durchgeführt worden, aber die tatsächliche, wahrscheinlich geringe, Häufigkeit schwerer oder tödlicher Arzneimittelunfälle wurde nur sehr selten genügend abgeklärt. Die Bedeutung der Arzneimittelunfälle außerhalb der Krankenhäuser wird deutlich, wenn man die Gründe aufschlüsselt, die zu Einweisungen ins Krankenhaus führen [32]: Arzneimittelunfälle stehen für 4–7% der intern-medizinisch bedingten Aufnahmen ins Krankenhaus. Arzneimittel töten einen von tausend Kranken in medizinischen Krankenhausaufteilungen [5, 37], jedoch 4mal so viele in den Wiederbelebungscentren [1, 6].

Zu Arzneimittelzwischenfällen kommt es in 1–9% der Krankenhausaufenthalte. In einer älteren Untersuchung bei 9557 Krankenhausinsassen wurden 98 Arzneimittelunfälle (1%) beschrieben, wovon 7 tödlich verliefen [34]. In einer prospektiven Untersuchung bei 1014 Kranken eines amerikanischen Vorstadtkrankenhauses wurden 14 schwere Arzneimittelunfälle (1,4%) einschließlich 4 Todesfälle beschrieben [39]. Neulich wurden auf der allgemeinmedizinischen Abteilung eines amerikanischen Universitätskrankenhauses 815 Kranke untersucht: von diesen zeigten 76, das heißt 9%, schwere Arzneimittelfolgen, an denen jeder fünfte starb. Arzneimittel verursachen ungefähr 0,9 von 1000 Todesfällen im Nordosten der USA und 1,4 von 1000 Todesfällen in Neuseeland [37].

Man bleibe sich immerhin bewußt, daß die Zahl der Todesfälle, die auf Arzneimittel zurückzuführen sind, wahrscheinlich unterschätzt wird [30]. Um sich davon zu überzeugen, braucht man sich nur die Todesfälle zu vergegenwärtigen, die übertriebener

Aerosolgebrauch zur Atemwegserweiterung bewirkt [21], oder die tödlichen Thromboembolien nach hochdosierten Schwangerschaftsverhütungsmitteln [2]. Für die Unterschätzung gibt es viele Gründe: Einige sind methodischer Art: die Statistiken sind oft lückenhaft und es gibt zahlreiche Unklarheiten bezüglich der Kausalität, d.h. der Beziehung zwischen der Einnahme eines Arzneimittels und dem Ereignis beim Schwerekranken. Andere Unterschätzungsgründe sind auf den überlasteten Arzt zurückzuführen oder auf die Unsicherheit darüber, wer eigentlich einen Arzneimittelunfall zu melden hat (ist es im Krankenhaus der Assistenzarzt, der Oberarzt, der klinische Pharmakologe oder der beizugegebene Ratgeber?). Im übrigen ist das eingegangene Risiko oft – zum mindesten vermeintlich – bekannt. Schließlich ist es möglich, daß der Arzt um sein Ansehen bangt, wenn die Öffentlichkeit seine Unwissenheit erühne oder über seine ungenügende medizinische Nachbehandlung unterrichtet würde, oder aber er fürchtet gerichtliche Folgen (Kunstfehler, Malpractice, Adventure therapeutic). Ein unerwarteter Todesfall aufgrund eines Arzneimittelzwischenfalls ist eine erschütternde Erfahrung, die mit Schuldgefühlen einhergeht, und die der Arzt so schnell wie möglich zu vergessen sucht. Das Wissen um seine Verantwortlichkeit, sei sie auch noch so gering, wird es ihm oft verunmöglichen, der Familie Trost zu spenden, was zusätzliche Schwierigkeiten schafft. Noch mehr Mut als zur Meldung an die Behörden braucht es für die Veröffentlichung tödlicher Arzneimittelunfälle. Es ist deshalb leicht verständlich, weshalb die schriftlichen Berichte über tödliche Arzneimittelunfälle nur die Spitze eines Eisbergs darstellen.

Behandlungsrisiko

Zunächst müssen wir Behandlungsfehler und Nachlässigkeit abgrenzen von der unerwünschten Wirkung im eigentlichen Sinn, die bei kunstgerechter Verwendung eines Arzneimittels auftritt. Das Behandlungsrisiko entspricht der Gesamtheit der möglichen Nebenwirkungen, die bei üblicher kunstgerechter Behandlung auftreten können. Man kann wohl nicht nur den Nutzen einer Behandlung beibehalten und gleichzeitig das Behandlungsrisiko gänzlich ausmerzen, aber man sollte dies wenigstens anstreben.

Jeder Arzt sollte das Behandlungsrisiko kennen und sehr genau abwägen, welche Mittel er einsetzen will, um einer Krankheit vorzubeugen oder sie zu heilen. Zu diesem Zweck muß er sich bemühen, Personen mit erhöhtem Behandlungsrisiko festzustellen, d.h. jene, die empfindlicher auf angreifige Arzneimittel ansprechen, sei es wegen ihrer Grunderkrankung oder sei es wegen krankhafter Begleitumstände, auch erbliche Veranlagung zur Überempfindlichkeit (Pharmakogenetik) oder begünstigende Umstände wie hohes Alter oder Begleitarzneien müssen beachtet werden. Das Verhältnis zwischen Risiko und Nutzen (Nebenwirkungen/Hauptwirksamkeit) muß aufmerksam und streng beurteilt werden. Dies erheischt eine klare Anzeigestellung (Indikation), eine im einzelnen angepaßte Dosierung, Kenntnis der Gegenanzeigen (Kontraindikationen), einwandfreie Verschreibung sowie verständliche und vollständige Aufklärung des Kranken.

Dennoch kann ein Arzneimittelunfall vorkommen, selbst wenn eine Verschreibung weder ungeschickt noch unüberlegt und auch nicht massiv oder unangepaßt ist. Es

gibt eine Grenze für die Absehbarkeit von Verwicklungen und für die Anpassung einer Behandlung, weil sehr viele Gegebenheiten zu berücksichtigten sind, die sowohl den Kranken (physische und biochemische Eigenheiten) als auch die Krankheit und das Arzneimittel betreffen (physikalisch-chemische und kinetische Eigenheiten).

Behandlungsfehler und Nachlässigkeit

Das Arzneimittel ist häufiger Mittäter als Hauptschuldiger bei Arzneimittelunfällen. Üblicherweise versagt der Verschreiber, weil er den Behandlungsvorgang nicht kennt oder ihn nicht beherrscht. Arzneimittelunfälle können in Behandlungsfehlern wurzeln bei:

- Nichtbeachtung von Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen;
- Vernachlässigung der Grunderkrankung, aus der das behandlungsbedürftige Leiden erwächst;
- ungeeigneter Indikation für ein bestimmtes Arzneimittel;
- Verschreibung übertriebener Mengen, die dem Kranken nicht angepaßt sind;
- Paarung mit anderen Arzneimitteln unter Inkaufnahme gefährlichen Zusammenwirkens (Interaktion).

Nachlässigkeit spielt in folgenden Fällen eine Rolle:

- unleserliche oder überladene Verschreibung, die mangelhaft gelesen und schließlich schlecht ausgeführt wird, was zu fehlerhafter Zuteilung von Arzneimitteln führt [10, 20, 38];
- Verschreibungsrhythmus (Ein Allgemeinarzt unterzeichnet einen Verschreibungszettel, der von seiner Gehilfin ausgefüllt worden ist. Er verschreibt dabei Gerinnungshemmer, z.B. Warfarin, zu 5 mg statt wie bisher zu 1 mg. Dieser Irrtum führt zum Tod des Behandelten [36]);
- ungenügende Aufklärung des Kranken: Fehlende oder ungenügende Warnung vor gefährlichem Zusammenwirken von Arzneimitteln und Nahrungsmitteln (Tödliche Hirnblutung bei Käsegenuß nach Behandlungsbeginn mit Mononitroxydasehemmer [35]);
- Nichtberücksichtigung der Höchstdosis (Tödliche Kolchizinvergiftung);
- irrtümliche Verabreichung (durch Arzt, Pflegepersonal oder Kranke) (i.v. statt intramuskuläre Verabreichung; Verwechslung ähnlich aussehender Tabletten; irrtümliche Einspritzung intrathekal [41]. Irrtümer der Kranken selbst sind nicht zu unterschätzen, irren sich doch 25–50% der Kranken bei der Selbstverabreichung einwandfrei verschriebener Arzneimittel [4];
- unvollständige Krankengeschichte infolge ärztlichen Versäumnisses (verpaßte Arzneimittelallergie) [8] oder absichtliches Verschweigen von Kenntnissen durch den Kranken [11];
- Fehldiagnose oder Fehlbehandlung: Kreislaufversagen infolge O₂-Mangels nach neuroleptisch behandelter Überaktivität;
- Verpackungs- oder Beschriftungsangel.

Unter Arzneimittelunfällen oder Arzneimittelzwischenfällen im engeren Sinn versteht man das Auftreten unerwünschter (Neben-)Wirkungen, die vollständig oder teilweise durch Arzneimittel verursacht sind. Der Begriff „unerwünschte Wirkung“ bedeutet soviel wie „schädliches oder ungewolltes Ansprechen auf die Verabreichung eines Arzneimittels zu diagnostischen, prophylaktischen oder therapeutischen Zwecken“. Die Einnahme einer Überdosis eines Arzneimittels in selbstmörderischer Absicht gehört nicht dazu.

Der Begriff „Arzneimittelinteraktion“ bedeutet eine Veränderung einer Arzneimittelwirkung infolge Verabreichung eines anderen Arzneimittels oder eines Nahrungsmittels. Diese Interaktion kann Haupt- oder Nebenwirkungen einer oder beider Arzneimittel verstärken oder aber neue Nebenwirkungen hervorrufen; im entgegengesetzten Fall, wenn die Interaktion die Wirkung einer Behandlung abschwächt, spricht man nicht mehr von einem Arzneimittelunfall im engeren Sinn. Eine Arzneimittelinteraktion kann pharmakokinetisch bedingt sein (veränderte Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsellumbau und -abbau oder Ausscheidung eines Arzneimittels) oder aber pharmakodynamisch (beispielsweise Interaktion zwischen Rezeptoragonisten und -antagonisten).

Differentialdiagnose und Anrechenbarkeit (die Frage der Ursächlichkeit)

Nach Syphilis und Tuberkulose sind heute die Arzneimittel die großen Nachahmer von Krankheiten. Die meisten Arzneimittelunfälle erscheinen unter Zeichen und Betonungen, die aus der medizinischen Krankheitslehre bekannt sind. Nur in Ausnahmefällen ist ein Arzneimittelunfall typisch und als solcher zu erkennen. Die Differentialdiagnose der meisten Krankheitsbilder muß den Arzneimittelunfall einschließen, sei es als Alleinursache oder als Begleitumstand.

Die Differentialdiagnose wird natürlich vom niedergelassenen Arzt, der seinen Kranken behandelt, weniger eingehend überprüft als vom klinischen Pharmakologen, der die eigentliche Rolle des Arzneimittels abklärt, oder vom Gesetzeshüter, der die Verantwortlichkeit des Arztes feststellt. Im Unterschied zum Strafrecht darf für ein Arzneimittel nicht zunächst einmal die „Unbetheiligkeit“ angenommen werden. Eine Nebenwirkung darf nur ausgeschlossen werden, wenn alle bekannten Tatsachen abgewogen sind und eine andere endgültige Diagnose feststeht.

- Die Differentialdiagnose eines Arzneimittelunfalls stützt sich auf:
1. das übliche wohlbeschriebene Vorgehen der medizinischen Diagnostik [13];
 2. eine systematische Aufschlüsselung (Entscheidungsanalyse), die zum Entschluß führt trotz Unsicherheiten [47];
 3. das Vorgehen nach Bayes, das eine nachträgliche Wahrscheinlichkeitsrechnung erlaubt [18].

Der Begriff der Anrechenbarkeit stammt aus der medizinischen Differentialdiagnostik. Er wird hier auf die unerwünschten Wirkungen angewandt. Der ursächliche Zusammenhang zwischen Arzneimittelinnahme und fraglicher Wirkung wird erwogen: Man schließt die Befunde gemäß einem bestimmten Verfahren auf, um die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhanges festzulegen.

Um dies tun zu können, sind 3 Schritte notwendig: Man erhebt die Befunde, wertet sie aus und folgt schließlich, inwiefern eine unerwünschte Wirkung einem Arzneimittel anzurechnen ist.

- Folgende 3 Fragen sind zu beantworten:
- a) Ist die unerwünschte Wirkung auf Arzneimittel zurückzuführen?
 - b) Wenn ja, welche Arzneimittel kommen in Frage?
 - c) Im Todesfall: Ist der Tod auf die unerwünschte Arzneimittelwirkung zurückzuführen?
- Zahlreiche Verfahren zur Festlegung der Anrechenbarkeit sind beschrieben worden. 22 solche Verfahren sind im Werk von Stephens [46] auf ihre Vorteile hin untersucht worden. Für die tödlichen Arzneimittelunfälle zeigt die Abb. 1 den Kausalitätsalgorithmus von Dr. A. Raskin.

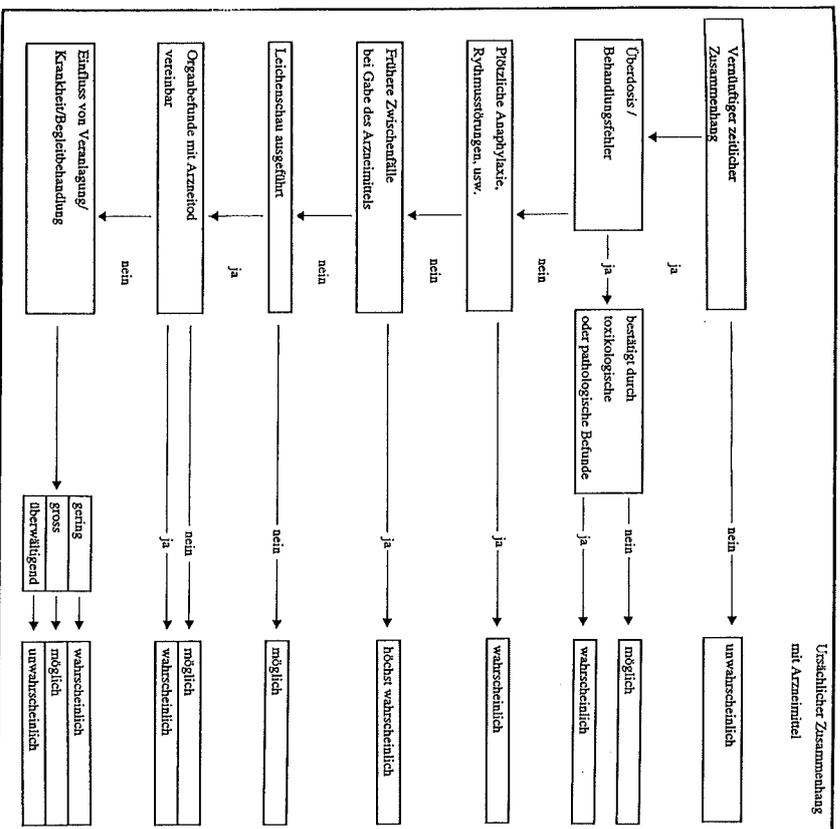


Abb. 1. Raskin-Kausalitätsalgorithmus; Vorgehen zur Festlegung eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen Arzneimittel und Todesfall

Ein möglicherweise arzneimittelbedingter Todesfall kann zu einem Zeitpunkt eintreten, da ein Ableben ohnehin voraussehbar ist, beispielsweise in Anbetracht des Schweregrades eines Zustandes oder seines Verlaufs. Unter diesen Umständen ist es viel weniger wahrscheinlich, daß ein Arzneimittel als Todesursache vermutet wird, und ebensowenig wahrscheinlich ist es, daß eine solche Vermutung festgehalten wür-

de. Andererseits verschleiert ein Ableben – v.a. unter der Behandlung – die Anrechenbarkeit, weil es nicht mehr möglich ist, den Verlauf einer krankhaften Erscheinung nach Absetzen der Behandlung zu beobachten. Ein erneutes Aussetzen gegenüber dem Arzneimittel („rechallenge“) als Entscheidungsgrundlage ist ja nicht mehr möglich. Der Fall bleibt zweifelhaft, weil ungenügend abgesichert. Zahlreiche Fachleute nehmen diese Haltung ein gegenüber Abklärungen, die sie gemessen an ihren wissenschaftlichen Kenntnissen als ungenügend betrachten. Es ist daher sehr einfach, die im Kauf genommenen Gefahren einer Arzneimittelbehandlung im nachhinein herunterzuspielen.

Obwohl die Möglichkeiten von Arzneimittelinteraktionen wegen der vielen Arzneimittel auf dem Markt heute fast unbegrenzt sind, gibt es nur einige wenige Interaktionen, die so gravierend sind, daß sie das Leben des Kranken aufs Spiel setzen. Arzneimittelinteraktionen sind lediglich zusätzliche Spielformen des Ansprechens auf ein Arzneimittel. Es ist meistens schwierig zu beweisen, daß eine Arzneimittelinteraktion einen Todesfall verursacht hat. Ein solches Beispiel lieferte die Untersuchung des Zusammenhangs von Chloralhydrat mit dem oral wirksamen Gerinnungshemmer Warfarin. Diese Interaktion kann tödlich sein [29]. Trotzdem konnte eine verstärkte Gerinnungshemmung nur bei 22 von 237 prospektiv untersuchten Behandlungen nachgewiesen werden.

Tödliche Arzneimittelwirkungen

Tödliche Wirkungen können alle Organe oder Organsysteme betreffen. In einer alten Untersuchung [24] von 827 Autopsien in den USA wurden 220 tödliche Arzneimittelwirkungen wie folgt aufgeschlüsselt:

1. Anaphylaxie (23%) (die Plötzlichkeit des Geschehens, der zeitliche Zusammenhang und das Krankheitsbild erleichtern Erkennung und Anrechnung),
2. Leberbefall (21%),
3. Blutveränderungen (18%),
4. Nierenstörungen (12%),
5. nichtanaphylaktische akute Arzneimittelvergiftung (7%),
6. Blutungsneigung ohne Blutveränderungen (3%).

Dieselbe Untersuchung ordnete die Arzneimittelklassen nach der Häufigkeit, mit der sie tödliche Zwischenfälle verursacht hatten:

1. Antibiotika (35%),
2. Anästhetika (19%),
3. Kortikosteroide und Analgetika (13%),
4. Beruhigungsmittel (8%),
5. Diagnostika (5%),
6. Zytostatika (5%),
7. Gerinnungshemmer (3%),
8. Antiepileptika (2%).

Derart ausgedehnte Untersuchungen, die Arzneimittelzwischenfälle nicht nur in klinischer und biochemischer Hinsicht, sondern auch in bezug auf Organveränderungen abklären, gibt es in Europa leider nicht. Solche Angaben wären nützlich, um Begleitumstände aufzudecken, die Arzneimittelzwischenfälle entstehen lassen. Man könnte damit möglicherweise diese Begleitumstände verbessern.

Lebensbedrohliche Arzneimittelwirkungen

Zur Klasse der möglicherweise todringenden Arzneimittel sollte man heute auch die *Antiarhythmika* zählen, die alle eben jene lebensbedrohende Störung heraufbeschwören können, die sie eigentlich verhindern sollten. Das Ergebnis einer neueren Untersuchung hat den medizinischen Betreuern das Wagnis derartiger Behandlungen in Erinnerung gerufen [7].

Die *β -mimetischen Bronchodilatoren*, die in Aerosolform zur Asthmabehandlung eingesetzt werden, gehören ebenfalls und seit mehr als 30 Jahren zu den überwachungsbedürftigen Arzneimittelklassen. In den 60er Jahren hat eine Häufung plötzlicher Todesfälle bei Leuten, die Druckluftaerosole zur Atemwegserweiterung brauchten [42], ebenso wie eine zweite solche Epidemie in den 70er Jahren [25] einen Meinungsstreit ausbrechen lassen, weil die Rolle des Arzneimittels als Giftstoff nicht endgültig bewiesen war. Es ist nicht ausgeschlossen, daß zahlreiche dieser Todesfälle eintraten, weil ungenügende Behandlungsmaßnahmen ergriffen wurden zu dem Zeitpunkt, da sich die Betroffenen in einem Asthmazustand befanden, der nicht auf die erwähnten Arzneimittel ansprach [14].

Das Wagnis gewisser Behandlungsarten ist nicht immer offenkundig. So werden die Verschlimmerung und die mögliche Häufung akuter anaphylaktischer Erscheinungen bei Kranken, die mit *β -Rezeptorhemmern* behandelt werden, noch häufig verkannt. Bei diesen Leuten kann eine Anaphylaxie nach Insektenstichen, Einnahme von Nahrung- oder Arzneimitteln, nach Einspritzung von Kontrastmitteln, Antiserum oder Antigenen einer Impfung, schwer und verlängert verlaufen und der üblichen Behandlung widerstehen, weil eben die β -Rezeptoren gesperrt sind; Stephens berichtete über 2 entsprechende Todesfälle [46]; (vgl. auch Kap. III/1: Beitrag Schneider/Kunkel, S. 62).

Das Risiko der Behandlungen mit *Neuroleptika* ist wohl bekannt [48], weniger jenes von Seiten der *Phenothiazine*, die verschreibungsfrei an Kinder abgegeben werden als Beruhigungs- und Hustenmittel [27, 28].

Zusammenwirken von Arzneimitteln (Interaktion)

Die schlimmste Arzneimittelinteraktion ist jene, die die Ausscheidung eines Stoffes von geringer Behandlungsbreite verzögert. Deshalb müssen alle Enzymhemmer als mögliche Quellen von Schwierigkeiten angesehen werden. Einige dieser Enzymhemmer sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt.

Hemmstoffe für den menschlichen Stoffwechsel:

– Allopurinol	– Metoprolol
– Amitriptylin	– Metronidazol
– Äthanol	– Monoaminoxidasehemmer
– Äthynyl-Östradiol + d,l-Norgesterol	– Nadolol
– Chloramphenicol	– Noräthynodril + Mestranol
– Cimetidin	– Phenylbutazon
– Delta-9-tetrahydrocannabinol	– Propranolol
– Dicinnarol	– Sulfinpyrazon
– Disulfiram	– Sulphaphenazol
– Isoniazid	– Thiabendazol
– Ketoconazol	– Thioridazin
– L-Dopa	– Trimehoprimsulfamethoxazol
– Makrolidantibiotika	– Valproinsäure
– Methyldopa	

Auch bei den H_2 -Antihistaminika sind die Nebenwirkungen weniger gefährlich als ihre möglichen Interaktionen: Verhinderung oder Einschränkung der Aufnahme lebenswichtiger Heilmittel aus den Verdauungswegen (z. B. Hemmung der Ketokonazolaufnahme); Hemmung in den Lebermikrosomen (Zytrichom P450), eine Hemmung, die nicht über die Sperrung der H_2 -Bindungsstellen zustande kommt, sondern mit dem chemischen Bau gewisser Moleküle zusammenhängt. Eine Hemmung des oxidativen Um- und Abbaus zahlreicher Arzneimittel wurde bei Cimetidinverabreichung beobachtet, was zu giftigen Anhäufungen von Stoffen wie den oral wirksamen Gerinnungshemmern, β -Rezeptorhemmern, Antikonvulsiva, Benzodiazepinen und Xanthenen führen kann.

Überdies werden gewisse H_2 -Hemmer im Nierentubulus ausgeschieden und treten damit in Wettbewerb mit anderen Arzneimitteln, die diese Kationentransportmechanismen benutzen: Damit vermindert sich deren Ausscheidung durch die Nieren und ihre Anhäufung im Plasma kann giftig werden (Cimetidin oder Ranitidin zusammen mit Procainamid oder Chinidin).

Beispiel fraglicher Anrechenbarkeit

Kürzlich wurde in unserem Krankenhaus ein 6monatiger Säugling mit undifferenziertem paratestikulärem Sarkom im Abstand von 2 Wochen 2 Halothannarkosen unterworfen und 2 Chemotherapiezyklen wurden durchgeführt (Aktinomycin D und Vincristin). Am Tag nach der zweiten Vincristinkur (6 Tage nach der zweiten Narkose) wurde das Kind notfallmässig im Schockzustand ins Krankenhaus aufgenommen. Man fand eine große Leber und eine ausgedehnte Auflösung der Leberzellen. Das Leberversagen verschlimmerte sich, es kam bald ein Nierenversagen hinzu sowie eine ausgebreitete Gerinnung in den Blutgefäßen (disseminierte intravasculäre Gerinnung) und der Herz-Kreislauf-Zustand wurde unbeständig. Das Kind starb 4 Tage später.

Das Halothan kann Leberzellnekrosen hervorrufen, v.a. wenn es wiederholt verabreicht wird [22, 23]. Das Aktinomycin ist bekanntlich giftig für Leber und Nieren. Das Vincristin ist nicht in erhöhtem Maße leberschädlich.

Muß der Einsatz von Halothan für 2 Narkosen im Abstand von 2 Wochen als Nachlässigkeit oder Irrtum eingestuft werden? Gehört die Leberzellnekrose im Zusammenhang mit der Aktinomycinbehandlung zum Behandlungsrisiko? Ist dieser Arzneimittelunfall einem Zusammenwirken von Halothannarkose und Chemotherapie zuzuschreiben [17, 43]?

Schlussfolgerungen

Tödliche Arzneimittelunfälle kommen vor. Ihre fortwährende Unterschätzung verteidert dazu, Arzneimittel auf dem Markt zu belassen, deren Gefährlichkeit zu groß ist im Vergleich zu ihrem Nutzen. Dies bezeugt der späte Rückzug zahlreicher Arzneimittel vom Markt, manchmal erst nach sehr langem Gebrauch (vgl. gewisse schmerzlindernde Pyrazole und nichtsteroidale Entzündungshemmer).

Die meisten Störungen, die bei schweren oder gar tödlichen Arzneimittelunfällen auftreten, lassen sich nicht von solchen unterscheiden, die auch in Abwesenheit eines Arzneimittels vorkommen. Deshalb muß ein umfangreiches Verdachtsregister für alle Arzneimittel geführt werden ohne deshalb einem therapeutischen Nihilismus zu verfallen.

Den Arzt ziemt eine rührige Rolle im Suchen, Aufspüren und Melden an die Gesundheitsbehörden von jeglichem Arzneimittelzwischenfall, sei er nun tödlich oder nicht. Um dies tun zu können, muß er zu erwartende und mögliche Wirkungen der Arzneimittel, die er verschreibt, gut kennen. Er braucht einen offenen Geist, um fähig zu sein, beim Auftreten mehr oder weniger gewohnter Wirkungen sowohl die eingesetzten Arzneimittel als auch die behandelte Krankheit im Auge zu behalten. Selbstverständlich ist dabei eine angemessene Beobachtung des Kranken unabdingbar.

Literatur

1. Auzépy PH, Durocher A, Gay R et al. (1979) Accidents médicamenteux graves chez l'adulte: incidence actuelle dans le recrutement des unités de réanimation. *Nouv Presse Med* 8: 1315–1318
2. Beral V et al. (1985) Mortality among oral contraceptive users. *Lancet* II: 727–731.
3. Bolton DPG, Cross KW (1974) Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet*: 445–448
4. Bureau of the Census (1986) Statistical abstracts of the United States, 106th edn. Washington DC
5. Caranasos GJ, Stewart RB, Cuff LE (1974) Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* 228: 713–717
6. Carpenter F, Mingat J, Canonica JN et al. (1986) Etude des accidents thérapeutiques médicamenteux dans un service d'urgences médicales. *Thérapie* 41: 353–356
7. CAST (1989) The cardiac arrhythmia suppression trial investigators (1989). Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 321: 406–412

8. Chib Keow (1967) Government of Malaysia.
9. Cross KW (1973) Cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet* II: 954-956
10. Crosson TW, Kriegl RL (1980) Hypoglycemia from the inadvertent use of oral hypoglycemic agents. *Ann Intern Med* 92: 134
11. Darragh A, Kenny M, Lamb R, Brick I (1985) Sudden death of a volunteer. *Lancet* I: 93-94
12. Dukes MNG (1988) Meyler's side effects of drugs. An encyclopedia of adverse reactions and interactions, 11th edn. Elsevier, Amsterdam
13. Eddy DM, Clanton CH (1982) The art of diagnosis. *N Engl J Med* 306: 1263-1268
14. Elwood JM (1989) Prescribed fenoterol and deaths from asthma in New Zealand: 2nd report. Department of Preventive and Social Medicine, University of Otago Dunedin
15. Fine SN, Eisdorfer RM, Miskovitz PF, Jacobson IM (1990) Losec or lasix? *N Engl J Med* 322: 1674
16. Girwood RH (1974) Deaths after taking medications. *Br Med J* I: 501-504
17. Gonnor R, Perret-Poulat H, Métrafiot H, Pouyan G, Freycon F, Cortier M, Ollagnier M (1984) Hépatite postanesthésique. Responsabilité de l'association halothane-antimitotiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 3: 212-215
18. Hall GH (1967) The clinical application of Bayes' theorem. *Lancet* II: 555-557
19. Hooper PL, Tello RJ, Burstein PJ, Abrams RS (1990) Pseudoinsulinoma - the diamox-diazine switch. *N Engl J Med* 323: 488
20. Huseby JS, Anderson P (1991) Confusion about drug names. *N Engl J Med* 325: 588
21. Inman WHW, Adelman AM (1969) Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to pressurised aerosols. *Lancet* II: 279-285
22. Inman WHW, Mushin WW (1974) Jaundice after repeated exposure to halothane: an analysis of reports to the Committee on Safety of Medicines. *Br Med J* I: 5-10
23. Inman WHW, Mushin WW (1978) Jaundice after repeated exposure to halothane: a further analysis. *Br Med J* II: 1453-1456
24. Irey NS (1976) Adverse drug reactions and death. A review of 827 cases. *JAMA* 236: 575-578
25. Jackson R, Beaglehole R, Rea HH, Sutherland DC (1982) Mortality from asthma: a new epidemic in New Zealand. *Br Med J* 285: 771-774
26. Jick H, Meintinen OS, Shapiro S et al. (1970) Comprehensive drug surveillance. *JAMA* 213: 1455-1460
27. Khan A, Blum D (1982) Phenothiazines and sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 70: 75-78
28. Khan A, Blum D (1985) Phenothiazine-induced sleep apneas in normal infants. *Pediatrics* 75: 844-847
29. Koch-Weser J (1973) Hemorrhagic reactions and drug interactions in 500 warfarin-treated patients. *Clin Pharmacol Ther* 14: 139-146
30. Koch-Weser J (1974) Fatal reactions to drug therapy. *N Engl J Med* 291: 302-303
31. Kurth MC, Langston JW, Tetrud JW (1990) „Stelazine“ vs. „selegiline“ - a hazard in prescription writing. *N Engl J Med* 323: 1776
32. Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslan D (1986) Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern Med* 146: 1931-1934
33. Lasagna L (1989) Pharmacometry in man: the state of the art. In: Lasagna L, Erill S, Naranjo CA (eds) Dose-response relationships in clinical pharmacology. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 1-10
34. MacDonald MG, Mackay BR (1964) Adverse drug reactions. *JAMA* 190: 1071-1074
35. Medical defence Union Annual Report (1971) p 47 (London)
36. Medical protection Society Annual Report (1978) p 37 (London)
37. Meyer PJ (1985) Alkohol, Alkoholismus und Arzneimittel. *Schweiz Med Wochenschr* 115: 1792-1803
38. Porter J, Jick H (1977) Drug-related deaths among medical in-patients. *JAMA* 237: 879
39. Raab EL (1979) Substitution of acetohexamide for acetazolamide. *Am J Ophthalmol* 87: 848-849
40. Schimmel E (1964) The hazards of hospitalization. *Ann Intern Med* 60: 100
41. Shukla S et al. (1984) Syncope and sudden unexpected death attributed to carbamazepine in a 20 years old epileptic. *Am J Psychol* 141: 1604-1606
42. Syter H, Litwicz B, Herrick MK, Mason R (1980) Fatal myeloencephalopathy caused by intrathecal vincristine. *Neurology* 30(8): 867-871
43. Speizer FE, Doll R, Heaf P (1968) Observations on recent increase in mortality from asthma. *Br Med J* I: 335-339
44. Spiegel RI, Pizzo PA, Fantone JC, Zimmerman HJ (1980) Fatal hepatic necrosis after high-dose chemotherapy following halothane anaesthesia. *Cancer Treat Rep* 64: 1023-1029
45. Steé K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J (1981) Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 304: 638
46. Stephens MDB (1988) The detection of a new adverse drug reactions, 2nd edn. Stockton, New York 366 p.p
47. Toogwood JH (1987) Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 136: 929-933
48. Ziporyn T (1983) Medical decision making: analysing options in the face of uncertainty. *JAMA* 249: 2133-2141
49. Zungbe FT (1980) Sudden death related to the use of psychotropic drugs. *Leg Med*: 75-90