

Medical Tribune

Internationale Wochenzeitung - Ausgabe für Deutschland

Jahrgang 5, Nr. 32

Wiesbaden

Freitag, 7. August 1970

© 1970, Medical Tribune GmbH

Chefredakteur: Dr. med. Kurt M. Oswald
 Stellvertretende Chefredakteure: Dr. med. Peter Heidler, Dr. med. Klaus Vogel

Exklusiv assoziiert: Medical Tribune (Schweiz), Medical Tribune (Österreich), Tribune Médicale (Frankreich), Medical Tribune (Großbritannien), Medical Tribune (Scandinavian Edition), Medical Tribune (USA), Medical Tribune (Japan), Medical Tribune (African Edition)

Gastkommentar:

Professor Dr. K. E. Hampel, Leiter der Gastroenterologischen Abteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend

Nil nocere: Genetische Schäden durch Pharmaka

Untersuchungen über die Schädigung des Menschen durch Umwelteinflüsse dürften in dem Maße an Aktualität gewinnen, in dem wir im Rahmen der technischen Entwicklung immer mehr von einer ehemals natürlichen Umwelt in eine künstliche hineinwachsen, deren biologische Auswirkungen wir nur dann zu steuern vermögen, wenn uns genügend Informationen zur Verfügung gestellt werden.

Hierzu gehört auch die Kenntnis möglicher Nebenwirkungen von Pharmaka. Der Arzt würde seiner Verantwortung besser gerecht werden können, wenn diese Nebenwirkungen vollständig und zentral erfaßt und publiziert würden und wenn statt phantasievoll klingender Prä-



Prof. Dr. K. E. Hampel

paratebezeichnungen von verwirrender Vielfalt eine einheitliche, international verbindliche Nomenklatur zur Verfügung stände. Die Schädigung des menschlichen Erbgutes stellen einen Teil dieser Nebenwirkungen dar, sie lassen sich durch Mutagenitätsprüfungen an verschiedenen Testobjekten im allgemeinen erfassen. Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe beschränken sich auf den direkten Nachweis von Chromosomenveränderungen durch Leukozytenkulturen, die mit mutagenen Stoffen behandelt wurden. Verwandt wurde eine modifizierte Methode nach Moorhead u. Mitarbeitern. In jeder Kultur wurde u. a. der Prozentsatz der von Chromosomenveränderungen betroffenen Metaphasen bewertet. Folgende Aberrationstypen wurden zur quantitativen Bewertung herangezogen: (siehe Abbildung) Chromatid- und Isochromatidbrüche, Fragmente, Ringchromosomen, dizentrische Chromosomen und Translokationen.

Ergebnisse:

In Abhängigkeit von der Konzentration induzierten folgende Zytostatika chromosomale Schädigungen: Trenimon, TEM, Thio-tepa, A 2 (ringoffenes Spalt-

produkt des Endoxans), die Endoxanabkömmlinge Z 4828 und Z 4942, FUDR, Purinethol sowie Imurel. Endoxan war nicht wirksam. Erst die in vivo nach Leberpassage entstehenden Spaltprodukte führten zu einer chromosomalen Schädigung. Diese Spaltprodukte wurden wie folgt gewonnen:

1. durch Endoxan-behandelte Ratten, deren Plasma den Kulturen zugesetzt wurde, und 2. durch Aktivierung des Endoxans an Leberschnitten im Warburg-Ansatz. Imurel (Azathioprin) und Purinethol (6-Mercaptopurin) waren nur in Verbindung mit Lösungsvermittlern, die die Lipidlöslichkeit beeinflussen, mutagen. Methotrexat und Natulan induzierten in dem benutzten Testsystem keine Chromosomenschäden. Dies schließt deren Mutagenität aber keinesfalls aus, da die Ergebnisse der Leukozytenkulturen bei negativem Ausfall nicht auf die Verhältnisse in vivo übertragen werden können. Die durch den Thymidylatsynthetasehemmer FUDR induzierten Chromosomenaberrationen ließen sich durch gleichzeitigen Thymidinzusatz verhindern. Da FUDR den Übergang von Desoxyuridinmonophosphat zu Desoxythymidinmonophosphat und damit die DNS-Synthese blockiert, war dies zu erwarten. Einmal eingetretene Chromosomenmutationen lassen sich durch Thymidinzusatz jedoch nicht mehr beeinflussen. Nimmt man als Maßstab für die zytostatische Wirkung eines Präparates die mittlere therapeutische Einzeldosis beim Menschen und als Maßstab der chromosomalen Schädigung diejenige errechnete Konzentration in vitro, die im Mittel 2 Brüche pro Metaphase hervorruft, so kann man nachweisen, daß eine enge Korrelation zwischen therapeutischer Dosis und chromosomaler Schädigung besteht. Das bedeutet: je intensiver die zytostatische Therapie, desto ausgeprägter die Chromosomenschädigung! Auch folgende Karzinogene erwiesen sich in der benutzten Versuchsanordnung als mutagen: 7,12-Dimethylbenzanthrazen, 20-Methylcholanthren und das Abbauprodukt des Buttergelbs p-Phenylendiammoniumdichlorid, während Buttergelb selbst keine chromosomale Schädigung erkennen ließ. Dies galt auch für die nichtkarzinogene Vergleichssubstanz Phenanthren.

Als einen Beitrag zur Diskussion über die Nebenwirkungen von Chloramphenicol kann unsere Beobachtung angesehen werden, wonach diese Substanz bei Trägern eines angeborenen Enzymdefekts: Glutathionreduktosemangel (Vorkommen nach den Untersuchungen der



„Aber gnädiges Fräulein – Ihrer Kinderlosigkeit ist doch abzuhelpen . . .“

Arbeitsgruppe Löhr in Freiburg in der Bevölkerung ca. 1%) ebenfalls zu einer Schädigung der menschlichen Chromosomen führen kann. Es handelte sich um einen inzwischen verstorbenen Probanden mit bereits seit dem Kleinkindesalter bestehender Panzytopenie und um seine klinisch unauffällige Mutter, bei der der Enzymdefekt erst durch die Familienuntersuchung aufgedeckt wurde. Durch Chloramphenicolzusatz zu den Leukozytenkulturen beider Individuen wurde die bereits erhöhte Spontanmutationsrate um das Doppelte bis Dreifache erhöht. Es bleibt abzuwarten, ob eine Chromosomenschädigung aller Träger dieses Enzymdefekts zu erwarten ist. Bei gesunden Kontroll-Personen konnte durch Chloramphenicol eine derartige Schädigung der Chromosomen nicht nachgewiesen werden. Auf die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen, die bei einer Anzahl weiterer Substanzen eine Schädigung des menschlichen Erbgutes nachweisen konnten, kann in diesem Rahmen nicht eingegangen werden.

Letale Mutationen

Zwar lassen sich aus den Ergebnissen der Leukozytenkulturen keine quantitativen Schlüsse auf die Verhältnisse beim behandelten Patienten ziehen, jedoch ist es durch eigene und viele andere Untersuchungen beim behandelten Patienten gesichert, daß es auch in vivo zu den beschriebenen chromosomalen Veränderungen kommt. Über die beobachteten relativ groben Chromosomenveränderungen hinaus sind Punktmutationen (nicht sichtbar, auf molekularer Basis) zu erwarten, deren Ausmaß nach Untersuchungen an Drosophila von Fahmy um mindestens 1 bis 2 Zehnerpotenzen höher angesetzt werden muß. Beim behandelten Patienten kann es durch die genannten Substanzen zu Veränderungen der Erbsubstanz männlicher Spermazellen und der Eizellen kommen, deren Mutationen auf die Nachkommenschaft übertragen werden können. Vielfach dürfte es sich dabei um letale Mutationen handeln. Die Gefahr wird auch dadurch vermindert, daß es nach längerer zytostatischer Therapie zu einer Amenorrhoe und Azoospermie und damit zur Unfruchtbarkeit kommt. Eine weitere Gefahr ist jedoch durch das Auftreten von rezessiven Mutationen gegeben, die unerkannt bleiben können und auf die Nachkommenschaft übertragen werden. Erst beim zufälligen Zusammentreffen zweier Partner mit der gleichen Mutation kann bei der Nachkommenschaft ein Erleiden auftreten. Eine derartige Wahrscheinlichkeit ist derzeit sehr gering, denkt man aber in größeren Zeiträumen, kann man sich durchaus vorstellen, daß eine derartige Schädigung

des menschlichen Erbgutes eine Rolle spielen kann.

Darüber hinaus sind teratogene Effekte, d. h. eine Schädigung des Fetus, zu erwarten und auch beschrieben, da die genannten Substanzen die Plazenta passieren. Bei geeigneter Dosierung können bestimmte Zytostatika geradezu als Abortiva gelten. Bei Patienten in fortpflanzungsfähigem Alter besteht eine Aufklärungspflicht über die Nebenwirkungen einer zytostatischen Behandlung von seiten des betreffenden Arztes. In besonderem Umfang gilt dies für Pharmaka mit sehr breiter Indikation. Als Beispiel mag das Zytostatikum Azathioprin (Imurel) gelten, welches bei folgenden Erkrankungen u. a. heute verwendet wird: Lupus erythematodes disseminatus, Sklerodermie, rheumatisches Fieber, primär-chronische Polyarthrit, Periarteriitis, nodosa, Wegener'sche Granulo-



Chromosomenmutationen durch Thio-tepa

- A: Gaps und Chromatidbrüche
- B: Isochromatidbrüche
- C: Translokationen

matose, nephrotisches Syndrom, hämatologische Immunerkrankungen (hämolytische Anämien, u. a.), aggressive Form der chronischen Hepatitis sowie nach Organtransplantationen. Wir können auf die segensreiche Wirkung von immunsuppressiven Medikamenten derzeit nicht verzichten. Nach dem alten Grundsatz des Nil nocere sollten wir uns aber davor hüten, derartige Substanzen, bei denen es zu einer Schädigung des menschlichen Erbgutes kommt, unkritisch bei Patienten in fortpflanzungsfähigem Alter anzuwenden.

Berichtigung

In unserer Ausgabe vom 12. Juni 1970, Verlegerbeilage, Seite 6, ist uns bei den Angaben zur Person des Autors in dem Artikel „Operative und konservative Therapie der Aneurysma-Blutung gleichwertig“ ein Fehler unterlaufen: Prof. Dr. Günther Wolf ist Oberarzt an der Universitäts-Nervenambulanz Homburg Saar, nicht, wie irrtümlich berichtet, Leiter der Universitätsklinik.