

Die Arzneimittelkommission (AKZ) der BZÄK/KZBV informiert

Nebenwirkungsmeldungen im Jahr 2004

Christoph Schindler, Wilhelm Kirch

Die Entdeckung und Bewertung seltener unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln (UAW) ist oft erst nach der Zulassung eines Medikaments – wenn ausreichend Anwendungserfahrung vorliegt – möglich. Es ist daher notwendig, Einzelberichte zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung in der klinischen Praxis bekannt werden, von zentraler Stelle systematisch zu erfassen und auszuwerten. Für den zahnärztlichen Bereich ist dafür die Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer (AKZ) zuständig.



Foto: ABDA

Packungsbeilagen sind für Laien oft zum Fürchten. Aber sie sollen genau gelesen und befolgt werden.

Seit 1995 schwankt die Anzahl der von Zahnärzten bundesweit gemeldeten Nebenwirkungen zwischen 37 (1995) und 97 (2004) Meldungen. Im vergangenen Jahr wurde somit seit 1995 die insgesamt höchste Gesamtanzahl an Nebenwirkungsmeldungen bei der Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer registriert. Dies täuscht jedoch nicht über die insgesamt immer noch ausgesprochen niedrige Anzahl an Meldungen von Zahnärzten hinweg. In Deutschland praktizieren insgesamt 54 931 niedergelassene Zahnärzte (Quelle: Statistik der BZÄK 2002). Die Anzahl meldender

Zahnärzte (89 Praxen, davon acht mehrfach meldende 2004) steht somit in einem auffallenden Missverhältnis zur Anzahl der insgesamt praktizierenden Zahnärzte. Auf diesen Sachverhalt wurde von der Arzneimittelkommission der BZÄK in der Vergangenheit bereits mehrfach hingewiesen [1].

Der vorliegende Beitrag fasst die Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Jahres 2004 zusammen.

Meldungen in 2004

Nach dem so genannten Stufenplanverfahren sind die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe – so auch die Zahnärzte der BZÄK und der KZBV – aufgerufen, Nebenwirkungsmeldungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) weiterzuleiten, um so eine Risikominimierung beziehungsweise ein Höchst-

maß an Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten. Im Rahmen dieser Anforderungen bietet die Arzneimittelkommission der BZÄK und der KZBV seit langem allen Zahnärzten in Klinik und Praxis einen fachspezifischen Beratungsdienst über das Institut für Klinische Pharmakologie der TU Dresden an, welcher auch eine interne Sammlung und Auswertung der gemeldeten UAWs beinhaltet. Wie bereits in den Vorjahren geschehen, wird im Folgenden eine Zusammenstellung aller im Jahr 2004 an die AKZ-BZÄK/KZBV von zumeist niedergelassenen Zahnärzten gemeldeten Fälle zu beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gegeben.

Nebenwirkungsvergleich 1995 bis 2004

Im Jahr 2004 gingen insgesamt 97 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein. Somit wird seit 1995 die höchste Anzahl an Meldungen registriert. Teilweise wurden als mögliche Ursachen der beobachteten Nebenwirkung mehrere Arzneimittel angegeben. Betrachtet man den Zeitraum der letzten Jahre von 1995 bis 2004, so werden jährlich von Zahnärzten durchschnittlich nur 71 Meldungen zu UAWs abgegeben (Abb.1).

Der Anteil der Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Antibiotika steigt seit 1998 kontinuierlich an und macht inzwischen fast zwei Drittel der insgesamt bundesweit abgegebenen Nebenwirkungsmeldungen von Zahnärzten aus. Positiv hingegen ist das kontinuierliche Sinken der An-

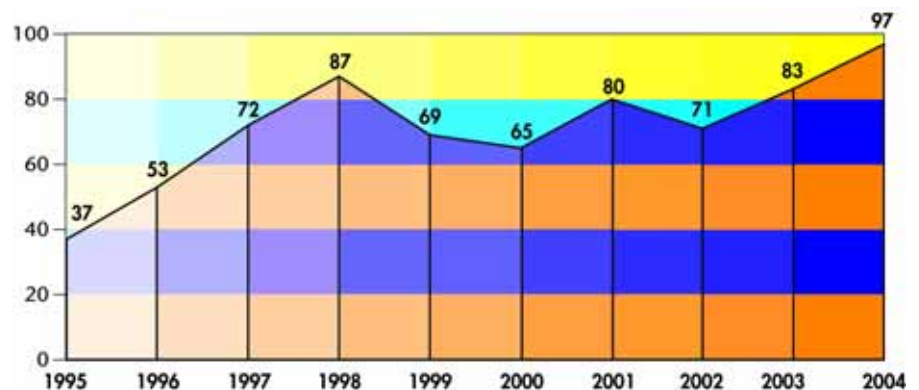


Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen 1995 bis 2004

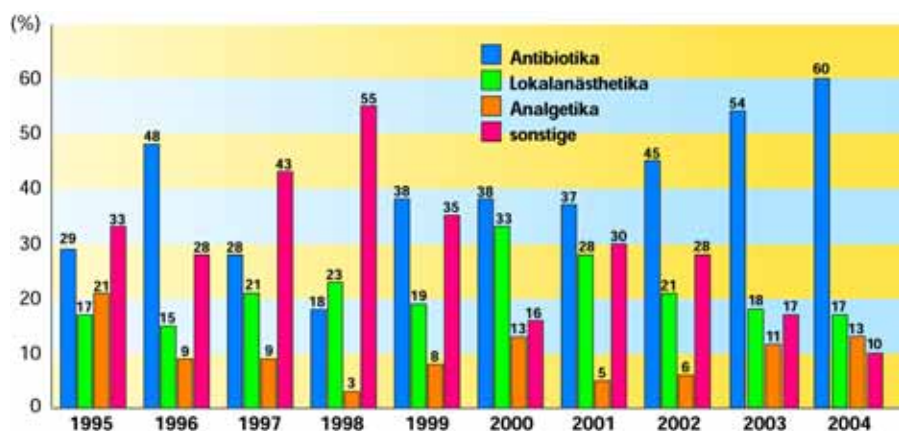


Abbildung 2: Vergleich der Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu den einzelnen Wirkstoffgruppen in den Jahren 1995 bis 2004

zahl der Meldungen zu Lokalanästhetika zu verzeichnen (Abb. 2). Mit nur 17 Prozent gemeldeten Nebenwirkungen gegenüber 18 Prozent im Jahr 2003 und 21 Prozent und 28 Prozent in den Jahren 2002 und 2001 ist hier im Vergleich zu den Vorjahren ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen. Die Anzahl der Meldungen zu Analgetika steigt hingegen seit 2001 wieder langsam aber kontinuierlich an. Der Anteil der Meldungen in der Gruppe „Sonstige“ (zehn Prozent gegenüber 17 Prozent im Vorjahr) ist seit 2001 ebenfalls kontinuierlich deutlich zurückgegangen. In dieser inhomogenen Gruppe sind Präparate enthalten, die primär nicht vom Zahnarzt verordnet wurden (Tab. 1). Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass eine vom Zahnarzt beobachtete unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht immer eindeutig dem vom Zahnarzt applizierten Präparat zuzuordnen ist und daher die vom Haus- oder Facharzt verschriebene Medikation ebenfalls gemeldet wird.

In der Gruppe der Lokalanästhetika wurden 2004 wie bereits schon in den Vorjahren vor allem Meldungen zu Articain registriert, was sicher auf die breite Anwendung des Präparates zurückzuführen ist (Tab. 1). In der Gruppe der Antibiotika hat sich der in den vergangenen Jahren abzeichnende Trend zur steigenden Anzahl der Meldungen zu Clindamycin weiter fortgesetzt. Diese Fälle von unerwünschten Wirkungen zu Clindamycin umfassten vor allem Symptome des Gastrointestinaltraktes (vor allem Ösophagitis, Diarrhoe, Übelkeit, Koli-

ken bis hin zu Colitis) sowie der Haut und Schleimhaut (Exanthem, Juckreiz), aber auch des Herz-Kreislaufsystems (Kreislaufschwäche, RR-Abfall). Die gastrointestinale Verträglichkeit von Clindamycin kann durch die Einnahme nach den beziehungsweise während der Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit deutlich verbessert werden. Allergische Reaktionen vor allem der Haut und Schleimhäute wurden auch vermehrt nach Gabe von Präparaten mit dem Wirkstoff Amoxicillin registriert.

Besonders auffällig ist die seit Ende 2004 plötzlich ansteigende Anzahl von Nebenwirkungsmeldungen zur Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate. Bisphosphonate werden zunehmend zur Therapie der Osteoporose, bei osteolytischen Knochenmetastasen von soliden Tumoren beziehungs-

weise Osteolysen bei multiplen Myelomen oder bei Hyperkalzämie im Rahmen maligner Erkrankungen eingesetzt. Im Jahr 2004 sind drei Meldungen zu dem Bisphosphonat Zoledronat eingegangen. Im Zeitraum 1.1.05 bis 31.3.05 wurden bereits 17 weitere Meldungen zu Knochennekrosen im Kieferbereich und Wundheilungsstörungen unter Bisphosphonattherapie registriert. Der Zahnarzt sieht typischerweise nicht heilende Extraktionswunden beziehungsweise freiliegende Kieferknochen, die jeweils refraktär gegenüber konservativem Debridement oder antibiotischer Behandlung sind. Die AKZ der BZÄK hatte bereits im Januar in den zm über diese Problematik berichtet [2]. Neben der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [3] warnt nun auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM [4] vor Knochennekrosen des Kiefers in Verbindung mit Bisphosphonaten. Unter Therapie mit den Bisphosphonaten Pamidronat (Aredia®), Risedronat (Actonel®) und Zoledronat (Zometa®) sind Knochennekrosen des Kiefers bisher beschrieben worden. Es handelt sich offenbar um einen Klasseneffekt. Vor der Anwendung eines Bisphosphonats sollte daher eine zahnärztliche Untersuchung und gegebenenfalls Sanierung erfolgen. Während der Behandlung sind zahnmedizinische Eingriffe möglichst zu vermeiden, die Ausbildung weiterer Nekrosen wurde jedoch auch nach Absetzen in Einzelfällen beschrieben. Ursächlich für die Knochenne-

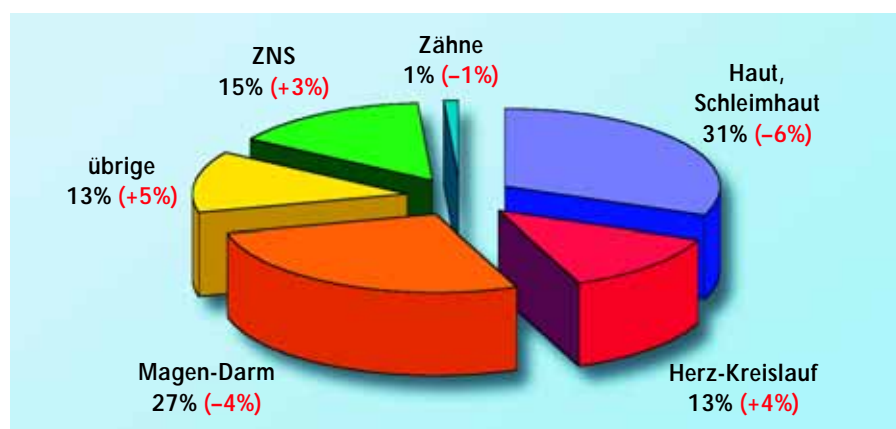


Abbildung 3: Gesamtprofil der 2004 an die Arzneimittelkommission der BZÄK gemeldeten Nebenwirkungen nach Organsystemen (in Klammern: prozentuale Änderung im Vergleich zum Vorjahr 2003)

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Analgetika	Acetylsalicylsäure	4	Erbrechen (1) Erbrechen, Atemnot (1) kolikartige Oberbauchbeschwerden (1)	Rötung, Juckreiz (1)		Kreislaufdepression (1)		
	Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Codein	1	Magenschmerzen (1)				Hyperventilationstetanie (1)	
	Codein	1	Erbrechen, Atemnot (1)					
	Coffein	1	Erbrechen (1) kolikartige Oberbauchbeschwerden (1)			Kreislaufdepression (1)		
	Diclofenac	1				anaphylaktischer Schock (1)		
	Ibuprofen	2	Übelkeit, Diarrhoe (1)				Schwindel (1)	Konjunktivitis (1)
	Metamizol	1		Jucken, Lippenödem (1)			Bewusstseinsverlust (1)	
	Paracetamol	4	Erbrechen (1) Erbrechen, Atemnot (1) kolikartige Oberbauchbeschwerden (1)	Urtikaria (1)		Kreislaufdepression (1)		
	Paracetamol, Codein	1					Atemnot, Schwindel, Schweißausbruch (1)	
	Rofecoxib	1						Osteonekrosen Kieferbereich, Abszess (1)
Triamcinolon	2		Jucken, Lippenödem (1) Pusteln, Hautrötung (1)			Bewusstseinsverlust (1)		
Antibiotika	Amoxicillin	6	Diarrhoe (1)	Exanthem (1); Hautausschlag (2); juckendes Exanthem am ganzen Körper (1); Unterarmödem, juckende Pickel (1)			Kopfschmerzen (1)	
	Clindamycin	46	Bauchkrämpfe (1); Colitis, Diarrhoe (2); Diarrhoe (6); Diarrhoe, Geschmacksirritationen (1); Diarrhoe, Magenschmerzen, Ösophagitis (1); Durchfall (1); Magenbeschwerden (1); Magenkrämpfe (1); Magenschmerzen, Durchfall (1); Juckreiz, Exanthem (2); metallischer Geschmack (1); Meteorismus (1); pseudomembranöse Colitis (1); Übelkeit (1); Übelkeit, Appetitlosigkeit (1)	Exanthem (3); Exanthem ganzer Körper (2); Exanthem mit Juckreiz (1); Gesicht- u. intraorale Schwellung, Rötung, Pusteln (1); Hautausschlag (3); Hautausschlag, Exanthem (1); Hautrötung mit Bläschenbildung (1); Juckreiz, Exanthem (2); Masernexanthem (1); Masernexanthem und Juckreiz (1); Masernexanthem, Juckreiz (1); Rötung, Brennen Zunge u. Schleimhaut (1); Rötung, Juckreiz (1); Schleimhaut-Ödem (1); Urtikaria (3)		anaphylaktischer Schock, Atemnot, Bewusstlosigkeit (1); Anaphylaxie, Kreislaufversagen (1); Atemnot, Anaphylaxie (1); Herzrasen, Schock (1); Kreislaufkollaps, V.a. Herzinfarkt (1)	Atemnot, Schwindel, Schweißausbruch (1); Kopfschmerzen (1); Müdigkeit (1); Schwindel (1)	Atemnot, Anaphylaxie (1); Brennen, Ausfluss vaginal, Pollakisurie (1); Gelenkentzündung Zehengrundgelenk (1); Ödeme (1); Vaginalausfluss (1)
	Demethylchlor-tetrazyklin	2		Jucken, Lippenödem (1); Pusteln, Hautrötung (1)			Bewusstseinsverlust (1)	
	Metronidazol	4	Diarrhoe (1); pelzige Zunge, Geschmacksirritation, Durchfall (1)	Exanthem (1); juckendes Exanthem am ganzen Körper (1)		Migräne, Erbrechen (1)		
	Phenoxymethylpenicillin	1						Wangenabszess (1)
	Propicillin	3	Erbrechen, Diarrhoe (1); Magenbeschwerden (1); Übelkeit (1)				Benommenheit, Verschwommensehen (1)	Fieber, Müdigkeit (1)
Lokalanästhetika	Articain	1				Kreislaufdepression (1)	Kopfschmerzen (1)	
	Articain, Epinephrin	16	Erbrechen, Durchfall (1); Erbrechen, Übelkeit (1); Übelkeit, Erbrechen (1)	Exanthem (1); Exanthem ganzer Körper (1); lokales Erythem mit Ödem (1); Rötung, Juckreiz (1); Wangenschwellung mit Ödem (1)		Herzschmerzen u. -stolpern (1); RR-Abfall nach Abklingen der Anästhesie (1); RR-Anstieg, Kopfschmerzen, Kaltschweißigkeit (1); RR-Anstieg, Herzrasen (1); RR-Erhöhung (1); Tachykardie, Schock (1)	Bewusstlosigkeit (1); Kopf- und Nackenschmerzen (1); Lichtempfindlichkeit, unscharfes Sehen (1); Ohnmacht (1); Schmerzen im Gesicht (1); Schwindel, Kopfschmerzen (1); Verwirrtheit (1)	Augenlidlähmung intermittierend (1); Brennen im Auge (1); Brennen in der Wange (1)
	Mepivacain	1				Bluthochdruck, „Rasseln“ über der Lunge (1)		

Tabelle 1: Gesamtübersicht der an die BZÄK gemeldeten UAW-Meldungen im Jahr 2004

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
sonstige	Aminophyllin	1		lange Nachblutung (1)				
	Carvedilol	1	Magenschmerzen (1)				Hyperventilationstetanie (1)	
	Chlorhexidinguconat	1					Müdigkeit (1)	Zahnfleischschwellung, Blutung, Fieber (1)
	Diazepam	1	Übelkeit, Erbrechen (1)				Schlafstörungen (1)	
	Esomeprazol	1						Osteonekrosen Kieferbereich, Abszess (1)
	Jod	1						Hypersalivation (1)
	L-Thyroxin	1		lange Nachblutung (1)				
	Methylphenidat	1			festhaftende dunkle Zahnbeläge (1)			
	Methylprednisolon	1		lange Nachblutung (1)				
	Molsidomin	1	Magenschmerzen (1)				Hyperventilationstetanie (1)	
	Natriumalendronat	1		Schwellung Oberlippe und Gingiva (1)				
	Ramipril, HCT	1	Magenschmerzen (1);				Hyperventilationstetanie (1)	
	Verapamil	1		lange Nachblutung (1)				
Zoledronat	3						Knochennekrosen (1); Knochenschmerzen (1); Osteonekrosen Kieferbereich (1); Osteonekrosen Kieferbereich, Abszess (1)	

Tabelle 1: Gesamtübersicht der an die BZÄK gemeldeten UAW-Meldungen im Jahr 2004

krosen könnten eine Hemmung des physiologischen Knochenumbaus sowie antiangiogenetische Eigenschaften sein. Bisphosphonate verweilen Monate bis Jahre, eventuell sogar lebenslang im Knochen und werden nicht verstoffwechselt.

Organbezogenheit der Nebenwirkungen

Auch 2004 manifestierten sich die meisten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen an Haut und Schleimhäuten (31 Prozent) meist in Form allergischer Exantheme, sowie im Gastrointestinaltrakt (27 Prozent) in Form von Übelkeit und Diarrhoe (Abb. 3). Im Vergleich zum Vorjahr 2003 ist der prozentuale Anteil der Meldungen zu Nebenwirkungen, die das Herz-Kreislauf-System und das ZNS betreffen, leicht angestiegen. Insgesamt wurden im Vergleich zum Vorjahr deutlich mehr nicht zahnärztliche Arzneimittel gemeldet. Gravierende Ereignisse vonseiten der Haut und Schleimhäute, zum Beispiel das Erythrodermie-

oder Lyell-Syndrom, wurden nicht registriert. Allergisch bedingte Hautreaktionen sind insbesondere bei der Applikation von Antibiotika (hier vor allem Clindamycin und Amoxicillin) zu beachten. Anaphylaktische Reaktionen mit protrahiertem Verlauf wurden nicht gesehen. Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltraktes wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit Antibiotika- und Analgetikatherapie beobachtet. Hierbei bezog sich der Hauptanteil an Meldungen auf das Präparat Clindamycin. Diese waren zumeist leicht bis mittelgradig ausgeprägt. Über ZNS-Störungen wurde in 15 Prozent der gemeldeten Fälle berichtet, wobei meist Schwindel und Kopfschmerzen nach Articain-Anwendung aber auch nach Analgetikagabe gesehen wurden.

Resümee

Im Jahr 2004 wurden der AKZ der BZÄK/KZBV insgesamt 97 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) mitgeteilt. 60 Prozent der angezeig-

ten Präparategruppen betrafen Antibiotika (davon in über der Hälfte der Fälle Clindamycin), 17 Prozent Lokalanästhetika, 13 Prozent Analgetika und zehn Prozent sonstige Arzneistoffe. Die gemeldeten Nebenwirkungen waren meist leicht bis mittelgradig ausgeprägt.

*Dr. med. Christoph Schindler
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch
Institut für Klinische Pharmakologie
Technische Universität Dresden
Fiedlerstraße 27
01307 Dresden*

Literatur

1. Schindler C., Kirch W.: Nebenwirkungsmeldungen im Jahr 2003. *zm 2004; 94 Nr. 6: 44-48*
2. Schindler C., Kirch W.: Osteonekrosen des Kiefers unter Therapie mit Bisphosphonaten. *zm 2005; 95 Nr. 1, 38*
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Dt. Ärzteblatt 2004; 101: A-2203
4. BfArM: Arzneimittelschnellinformation „Bisphosphonate und Knochennekrosen“.