

Die Arzneimittelkommission Zahnärzte informiert

## Diese Nebenwirkungen wurden 2008 gemeldet

**Die Entdeckung und Bewertung unerwünschter Wirkungen von Arzneimitteln 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. Der vorliegende Beitrag fasst die Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Jahres 2008 zusammen.**

Seit 1995 schwankt die Anzahl der von Zahnärzten bundesweit gemeldeten Nebenwirkungen zwischen minimal 37 (1995) und maximal 158 (2005) Meldungen. Im Jahr 2008 gingen bei der AKZ insgesamt 117 Meldungen meist von niedergelassenen Zahnärzten ein. Nach wie vor ist der Anteil der von Zahnärzten in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) sehr gering: Beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn wurden allein in den ersten vier Monaten des Jahres 2008 insgesamt 6 780 Berichte über UAWs registriert.

Die AKZ weist an dieser Stelle nochmals darauf hin, dass insbesondere unerwartete UAWs, UAWs zu neuen Arzneimitteln sowie

klinisch besonders schwere Verläufe gemeldet werden sollten. Hierzu ist lediglich das Absenden des im Internet unter <http://www.bzaek.de/za-inneu.asp> zum Download bereitstehenden Formulars erforderlich. Wichtig ist dabei, dass unbedingt der Handelsname, der Wirkstoff, die angewendete Dosis des verdächtigten Präparats und die Dauer der Anwendung in diesem Formular, sowie in Stichworten die beobachtete unerwünschte Symptomatik des Patienten, angegeben werden. Der Name und die Praxisadresse als Absender müssen zudem vermerkt sein. Der Meldebogen ist so ausgelegt, dass der für den Zahnarzt erforderliche Zeitaufwand für das Ausfüllen des Formulars drei bis fünf Minuten nicht überschreiten sollte.

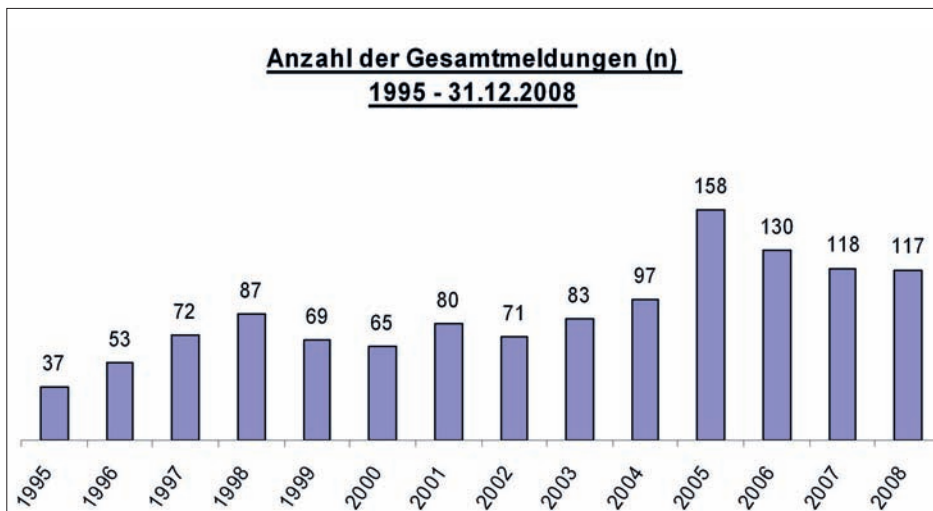


Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen 1995 – 2008



Foto: ABDA

Table (rechts): Gesamtübersicht der an die BZÄK gemeldeten UAW-Meldungen im Jahr 2008

Nach dem so genannten Stufenplanverfahren sind die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe – so auch die Zahnärzte der BZÄK und der KZBV – aufgerufen, Nebenwirkungsmeldungen an das BfArM weiterzuleiten, um so eine Risikominimierung beziehungsweise ein Höchstmaß an Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten. Insbesondere seltene UAWs von Arzneimitteln werden meist erst im Zeitraum nach der Zulassung in Phase IV der Arzneimittelentwicklung – der so genannten Post Marketing Surveillance – durch Auswertung und Überwachung von Spontanmeldungen verschreibender Ärzte erfasst. Im Rahmen dieser Anforderungen bietet die Arzneimittelkommission von BZÄK und KZBV seit Langem allen Zahnärzten in Klinik und Praxis einen fachspezifischen Beratungsdienst über das Institut für Klinische Pharmakologie der Technischen Universität Dresden an, welcher auch eine

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
<b>Analgetika</b>	Bufexamac	1		Exanthem ganzer Körper, Abgeschlagenheit (1);				
	Dexketoprofen	1	massive Diarrhoe (1);					
	Ibuprofen	3		Quincke-Ödem (1); starker Juckreiz, Rötung, Urtikaria, Blasenbildung (1);		Herzrasen (1);		
	Metamizol	1		Zuschwellen der Augen, Jucken an Hand- und Fussinnenflächen (1);				
	Oxaceprol	2	aufgeblähter Bauch (1);	Hautausschlag Auge und Hals (1);				Rückenschmerzen (1);
	Paracetamol	1		phototoxische Reaktion (1);				
	Paracetamol, Codein	1		Zuschwellen der Augen, Jucken an Hand- und Fussinnenflächen (1);				
<b>Antibiotika</b>	Amoxicillin	7	Blähbauch, Diarrhoe (1);	Exanthem Hände und Füße (1); Exanthem Oberkörper (1); Ganzkörper-exanthem (1); Hautausschlag, Juckreiz (1);	Gingivitis und Zahnverfärbung (1);			Fieber, Abgeschlagenheit (1); massive Depressionen mit Suizidgedanken (1);
	Ciprofloxacin	1						Schmerzen Achillessehne (1);
	Clindamycin	52	allergische Reaktion GIT mit Leber- und Milzbeteiligung (1); Aufstossen, Schluckauf, Diarrhoe (1); Diarrhoe (4); Diarrhoe, Erbrechen (1); Diarrhoe, Magenkrämpfe (1); Durchfall (1); Durchfall, Magenkrämpfe, Würgereiz (1); Emesis, Diarrhoe (1); Enteritis (1); Magenschmerzen, Übelkeit, extreme Diarrhoe (1); massive Diarrhoe, Übelkeit, Schwindel (1); Ösophagitis (1); Parästhesie harter Gaumen (1); Schluckbeschwerden (1); starke Diarrhoe (1); starker Brechreiz (1); starker Metallgeschmack im Mund (1); Übelkeit (1); Übelkeit, Magenschmerzen, Luft im Magen, Aufstoßen (1);	Ausschlag, Juckreiz (1); Erythem im Dekolteebereich (1); Erythem Stamm und Extremitäten (1); Erythema exsudativum multiforme (1); Exanthem (3); Exanthem am ganzen Körper (2); Exanthem Bauch und Hals (1); Exanthem ganzer Körper, Quincke-Ödem (1); Exanthem Körperstamm (1); Exanthem mit roten juckenden Flecken (1); Ganzkörperexanthem (1); Hautausschlag, Urtikaria (1); Hautausschläge (1); Hautexanthem Körper, Arme und Beine (1); juckende Hauteffloreszenzen (1); Juckreiz, Ausschlag Hals und Brust (1); Juckreiz, Hautausschlag (1); makulopapulöses Exanthem ganzer Körper (1); Pusteln am ganzen Körper (1); Schwellungen Gesicht, Exanthem, Jucken (1); Urticaria (1); Urtikaria ganzer Körper (1); Urtikaria, Exanthem Körper und Gesicht (1);		anaphylaktische Reaktion (Klinkeinweisung) (1); Herzrasen (2); Kreislaufkollaps (1)	Angstzustände (1); Kopfschmerzen (1); Ohnmacht (1); starker Migräneanfall (1);	Lymphknotenschwellung (1); Anämie (1); Anschwellen der Augenlider (1); Anschwellen von Gelenken: Knie; Beschwerden beim Laufen (1); Hüftgelenkschmerzen (1); körperliche Abgeschlagenheit (1); Ödem des linken Knies (1); Polyarthrit an Händen und am Knie (1); Rhinitis (1); Schwellung hintere Rachenwand (1); Schwellung rechter Arm (1); Thrombozytopenie (1); Zungenbrennen (1);
	Metronidazol	3		allergische Reaktion Lippenbereich, Zahnfleischschwellung (1); Hautbrennen (1);				Schmerzen Achillessehne (1); Unruhe, Schüttelfrost, Notarzttruf (1);
	Penicillin	1		Allergie, Exanthem ganzer Körper, Quinckeödem (1);				

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
	Phenoxymethylpenicillin	2			Gingivitis und Zahnverfärbung (1);			Schwellung rechtes Schienbein (1);
	Turimycin	1	starke Diarrhoen 4–5x/d (1);					
<b>Lokalanästhetika</b>	Articain	1						Schwellung und Brennen (1);
	Articain, Adrenalin	2					Ohnmacht (1); totale Verwirrtheit (1);	Anämie (1); Brennen (1); extreme Schmerzen im Bereich der Extraktionswunde (1);
	Articain, Epinephrin	8	Übelkeit (1); Übelkeit, Erbrechen (2);	Exanthem Dekoltéebereich, lokale Rötung (1); Gesichtsrötung, Schwellung (1); Hautexanthem (1);		Kreislaufkollaps (2);	Schwindel, Kälte, Zittern, fast Ohnmacht (1);	Augenkomplikation re. bei Infiltration links (1); Augentränen, permanenter dünnflüssiger Sekretausfluss Nase (1); Brennen Foramen Infraorbitale, Entfärbung 2.Trigeminusast (1);
	Lidocain	2		Exanthem ganzer Körper, Abgeschlagenheit (1); Schwellung, Rötung, Schmerz, Brennen Unterlippe (1);				
	Lidocain, Prilocain	1						Schüttelfrost und Zittern in mehreren Schüben (1);
	Ubistesin	1	Erbrechen (1);				vasovagale Synkope mit Schläfrigkeit (1);	
<b>Sonstige</b>		1						
	Amlodipin	1						Gingivahyperplasie (1);
	Amphotericin	1		Zungenödem (1);				
	Beclometason	1		Rötung der Zunge, starke Pigmentierung Gingivasaum, Schmerzen (1);				
	Bis-Acryl	1						Schwellung und Brennen (1);
	Bisoprolol	1						2–3-tägiges Nachbluten im Sulcusbereich bei INR 2,5 (1);
	Bisphosphonat	1						Wundheilungsstörung, Kiefernekrose nach Extraktion (1);
	Bondronat	1						Knochennekrose nach Vestibulumplastik (1);
	Captopril	1						Gingivahyperplasie (1);

Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Chlorhexidin	4	Übelkeit (1);	desquamative Veränderungen Schleimhaut und Gingiva (1); Rötung, Schwellung, Schmerzen im Mund, Allergie (1);		RR-Anstieg (1);	Kopfschmerzen (1);	Schleimhautschwellung mit Atemnot, Husten, Fieber (1);
Doxepin	1	Erbrechen (1);			vasovagale Synkope mit Schläfrigkeit (1);		
Formoterol	1		Rötung der Zunge, starke Pigmentierung Gingivasaum, Schmerzen (1);				
Hefepilze	1				Herzrasen (1);		
homöopath.	1		phototoxische Reaktion (1);				
Hydroxyethylmethacrylat	1				Hypertonie (1);		allergische Reaktion (1);
Hydroxyethylmethacrylat, Glutaral	1		Rötung und Schwellung Wange (1);				
Ibandronat	1						Mehrfache Absonderung Knochensplitter nach Zahnextraktion (1);
Imatinib	1						Wundheilungsstörung und Sequesterbildung (1);
Itraconazol	1						Ödeme Fußgelenk, Achillessehne, Schienbein, Augen (1);
Lidocain, Prilocain, Poloxamer, HCl	1						Schüttelfrost und Zittern in mehreren Schüben (1);
Octenidindihydrochlorid, Phenoxyethanol	1						Schmerzen beim Aufsprühen auf Wunde (1);
Opipramol	1						Gingivitis ulcerosa, braune Zahnfleischverfärbung (1);
Paraformaldehyd	1						keine Angabe trotz mehrfacher Nachfrage (1);
Prednisolon	1	Übelkeit, Erbrechen (1)					
Risedronat	1						Abszess Kieferknochen (1);
Trijodmethan	1		Hautausschlag Corpus, Hals, Gesicht (1);				
Warfarin	1						2-3-tägiges Nachbluten im Sulcusbereich bei INR 2,5 (1);
Zoledronat	3						Kiefernekrose (1); Nekrose UK-Knochen (1); Unterkieferknochen liegt frei (1);

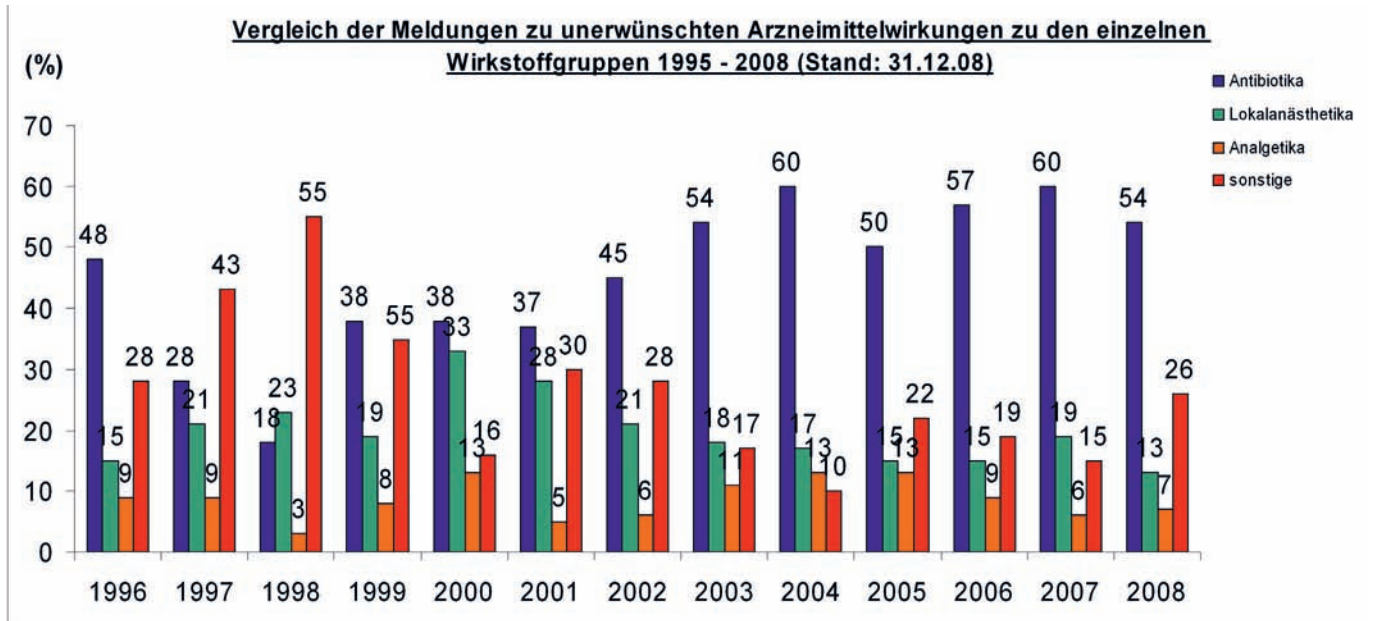


Abbildung 2: Vergleich der Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu den einzelnen Wirkstoffgruppen in den Jahren 1995 – 2008

interne Sammlung und Auswertung aller gemeldeten UAWs beinhaltet. Wie bereits in den Vorjahren geschehen, wird im Folgenden eine Zusammenstellung aller im Jahr 2008 an die AKZ-BZÄK/KZBV von zumeist niedergelassenen Zahnärzten gemeldeten Fälle zu beobachteten UAWs gegeben.

## Nebenwirkungsvergleich 1995 bis 2008

Im Jahr 2008 gingen insgesamt 117 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein. Die Gesamtanzahl an UAW-Meldungen ist somit im Vergleich zu 158 Meldungen im Jahr 2005 und 130 Meldungen im Jahr 2006 weiterhin rückläufig. Teilweise wurden als mögliche Ursachen der beobachteten Nebenwirkungen mehrere Arzneimittel in einer Meldung angegeben. Betrachtet man den Zeitraum von 1995 bis 2008, so werden jährlich von Zahnärzten durchschnittlich nur 88 Meldungen zu UAWs abgegeben (Abbildung 1).

Der Anteil der Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von **Antibiotika** ist im Zeitraum 1998 bis 2004 kontinuierlich angestiegen und pendelte sich im Zeitraum 2004 bis 2008 bei einem Anteil von etwa 55 Prozent aller Meldungen ein. Im Jahr 2008 ging der

Anteil von UAW-Meldungen zu Antibiotika wieder leicht auf 54 Prozent aller abgegebenen Meldungen zurück. Auch die Anzahl der Meldungen zu Lokalanästhetika war im Jahr 2008 leicht rückläufig auf nun insgesamt 13 Prozent (Abbildung 2). Mit insgesamt 52 Meldungen ist das Präparat Clindamycin erneut Spitzenreiter der UAW-Statistik im Bereich Antibiotika. Alle anderen antibiotisch wirksamen Substanzen spielen in der Statistik keine nennenswerte Rolle. Am häufigsten werden gastrointestinale

Unverträglichkeitsreaktionen wie Übelkeit, Erbrechen, Magendrücken, Durchfälle und allergische Hautreaktionen berichtet. Trotz seines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils kann auf Clindamycin in der Zahnmedizin insbesondere aufgrund seiner guten Knochengängigkeit nicht verzichtet werden. Die AKZ weist aber darauf hin, dass die Indikation streng gestellt werden sollte. Die gastrointestinale Verträglichkeit kann deutlich verbessert werden, wenn das Präparat während der Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit

## Nebenwirkungen nach Organsystemen bis 31.12.2008

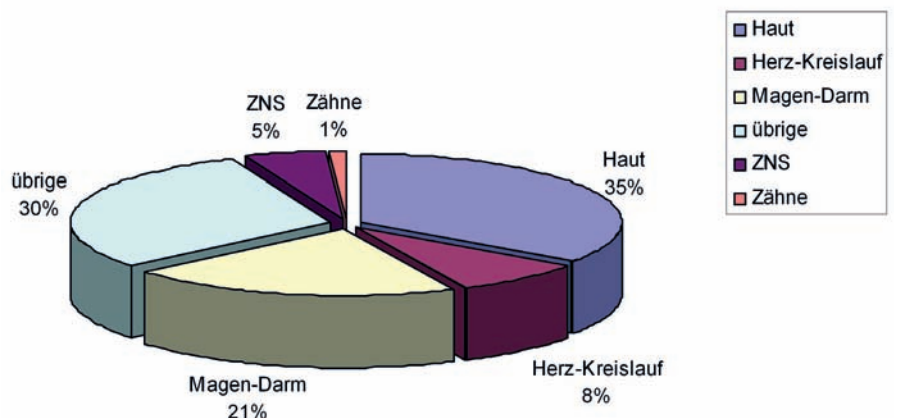


Abbildung 3: Gesamtprofil der 2008 an die Arzneimittelkommission der BZÄK gemeldeten Nebenwirkungen nach Organsystemen

eingegenommen wird. Nach dem Absetzen sind die Symptome im Allgemeinen rasch rückläufig.

Die Anzahl der Meldungen zu **Analgetika** ist seit dem Jahr 2005 kontinuierlich rückläufig auf einen Anteil von 7 Prozent im Jahr 2008, nachdem in den Vorjahren ein leichter aber kontinuierlicher Anstieg auf 13 Prozent im Jahr 2005 verzeichnet worden war. Hauptsächlich werden UAWs des bereits gut bekannten Nebenwirkungsspektrums peripherer Analgetika auf Haut und Schleimhäute mit allergischen Reaktionen, aber auch mit gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen wie Diarrhoe gemeldet.

In der Gruppe der **Lokalanästhetika** wurden



Foto: MEV

auch 2008 wie bereits schon in den Vorjahren vor allem Meldungen zu Articain, meist in Kombination mit dem Vasokonstringens Epinephrin registriert, was sicher auf die breite Anwendung des Präparates zurückzuführen ist (Tabelle). Am häufigsten werden allergische Symptome sowie meist leichte und intermittierend auftretende Kreislaufreaktionen wie Kreislaufkollaps und vasovagale Synkope beschrieben. Gelegentlich werden auch zentralnervöse Wirkungen wie Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Angst, Unruhe, Ohnmacht, Schwindelgefühl und vegetative Dysregulation beobachtet. Diese können mit der Gabe von Lokalanästhetika

in Zusammenhang stehen und am ehesten für einen Dosis abhängigen, zentralnervös toxischen Effekt des Präparats sprechen, der oftmals auf eine akzidentelle intravasale Applikation beziehungsweise auf eine erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit des Lokalanästhetikums zurückzuführen ist. Auch bei absolut korrekter Injektionstechnik nach Aspiration und Dosierung im therapeutischen Bereich können in sehr seltenen Fällen solche Komplikationen auftreten und sind auch schon mehrfach in ähnlicher Form an die AKZ berichtet worden. Möglicherweise reagieren bestimmte prädisponierte Patienten auch auf die Gabe therapeutischer Dosierungen von Articain empfindlicher und

schneller mit Schwindelgefühl. Wir empfehlen, bei einem erneuten zahnärztlichen Eingriff bei betroffenen Patienten die zu applizierende Gesamtdosis niedriger zu wählen.

Im Unterschied zu den Jahren 2006 und 2007 ist der Anteil der Meldungen in der Gruppe „Sonstige“ 2008 auf 26 Prozent angestiegen. In dieser inhomogenen Gruppe sind Präparate enthalten, die primär meist nicht vom Zahnarzt verordnet wurden (Tabelle).

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. Die gemeldeten Gingivahyperplasien sind nur mit dem Calciumantagonisten Amlodipin in einem kausalen Zusammenhang zu interpretieren. Es ist aber völlig richtig, im Falle einer beobachteten UAW alle zum fraglichen Zeitpunkt vom Patienten eingenommenen Arzneimittel an die AKZ zu melden, was deren Erwähnung in der Statistik (siehe Tabelle) erklärt.

## Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen

Auch die unter Bisphosphonattherapie gemeldeten Osteonekrosen sind in der Gruppe „Sonstige“ subsumiert. Im Jahr 2008 wurden insgesamt nur sieben Fälle von Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen an die AKZ gemeldet (1 x Risedronat, 3 x Zoledronat, 2 x Ibandronat und 1 x ohne genaue Wirkstoffangabe). Demgegenüber wurden 2008 bei der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKDÄ) insgesamt 155 Fälle registriert, davon in 113 Fällen Zoledronat, in 23 Fällen Pamidronat, in 16 Fällen Ibandronat, in zwei Fällen Risedronat und in einem Fall Alendronat. Die AKDÄ-Datenbank enthält insgesamt seit 2004 bis heute 650 Fälle zu Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen. Die AKZ hatte bereits ausführlich über diese Problematik berichtet [1]. An dieser Stelle sei nochmals ausdrücklich auf die im Internet verfügbare AWMF-Leitlinie zu Diagnostik und Therapie der „Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose“ in der derzeitigen Entwicklungsstufe 1 verwiesen [2]. Derzeit wird diese Leitlinie von

einem nationalen Expertenkomitee unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz aus Wiesbaden zu einer AWMF-DGMK-S3-Leitlinie weiterentwickelt.

## Organbezogenheit der Nebenwirkungen

Auch 2008 manifestierten sich die meisten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen an Haut und Schleimhäuten (35 Prozent) meist in Form allergischer Exantheme, sowie im Gastrointestinaltrakt (21 Prozent) in Form von Übelkeit und Diarrhoe (Abbildung 3). Gravierende Ereignisse vonseiten der Haut und Schleimhäute wie zum Beispiel 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, werden aber auch nach Gabe von Metronidazol gesehen. Anaphylaktische Reaktionen mit protrahiertem Verlauf wurden nicht berichtet. In allen gemeldeten Fällen kam es nach Absetzen des auslösenden Präparats zu einer restitutio ad integrum. Beeinträchti-

gungen des Gastrointestinaltraktes wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit Antibiotikatherapie und hier insbesondere unter Behandlung mit Clindamycin beobachtet. Diese waren zumeist leicht bis mittelgradig ausgeprägt. Über ZNS-Störungen wurde in fünf Prozent der gemeldeten Fälle berichtet, wobei diese am häufigsten im Zusammenhang mit antibiotischer Therapie gemeldet wurden. Insbesondere Clindamycin verursachte Angstzustände, Kopfschmerzen und Ohnmachtsanfälle. Unerwünschte Herzkreislauffekte machten einen Anteil von acht Prozent am Gesamtanteil aller UAW-Meldungen aus.

## Resümee

Im Jahr 2008 wurden der AKZ der BZÄK/KZBV insgesamt 117 Meldungen zu UAWs mitgeteilt. 54 Prozent der angezeigten Präparategruppen betrafen Antibiotika (davon in 79 Prozent der Fälle Clindamycin, 10 Prozent Amoxicillin), 13 Prozent Lokalanästhetika, 7 Prozent Analgetika und 26 Prozent sonstige Arzneistoffe. Die gemeldeten Nebenwirkungen waren meist leicht bis mittelgradig ausgeprägt. Schwere Verläufe wurden nicht berichtet.

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schindler  
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch  
Institut für Klinische Pharmakologie  
Medizinische Fakultät der TU Dresden  
Fiedlerstr. 27  
D - 01307 Dresden  
Telefon: +49 351 458-2027  
Fax: +49 351 458-8918

## Literatur:

1. Schindler C., Kirch W.: Tumor und Osteoporose: So soll der Zahnarzt bei Bisphosphonatgabe verfahren. *zm*2008; 98: S.44-46
2. AWMF-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen“, AWMF-Leitlinienregister Nr. 007/091: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/007-091.htm>



Foto: stockDisc