

Die Arzneimittelkommission Zahnärzte informiert

Diese Nebenwirkungen wurden 2010 gemeldet

Christoph Schindler, Ralf Stahlmann, Wilhelm Kirch

Um die Arzneimittelsicherheit auch nach der Zulassung eines Arzneimittels gewährleisten zu können, ist es notwendig, Einzelberichte zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) und Wechselwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels in der klinischen Praxis bekannt werden, von zentraler Stelle systematisch zu erfassen und auszuwerten. Für den zahnärztlichen Bereich ist dafür die Arzneimittelkommission (AKZ) der Bundeszahnärztekammer und der KZBV zuständig. Nun liegt die statistische Übersicht der Meldungen des letzten Kalenderjahres vor.

Seit 1995 schwankt die Anzahl der von Zahnärzten bundesweit gemeldeten Nebenwirkungen zwischen minimal 37 (1995) und maximal 158 (2005) Meldungen. Im Jahr 2010 gingen bei der AKZ insgesamt 94 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 im Vergleich dazu alleine im Zeitraum 1.1.2010 bis zum 30.6.2010 insgesamt 25 841 Berichte über UAWs registriert. Die Endauswertung des BfArM für das gesamte Jahr 2010 liegt zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vor.

Der vorliegende Beitrag fasst die Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Jahres 2010 aus dem zahnärztlichen Bereich zusammen. Nach dem sogenannten Stufenplanverfahren sind die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe – so auch die AKZ – 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 sogenannten „Post Marketing Surveillance“ – durch Auswertung und Überwachung von Spontanmeldungen verschreibender Ärzte erfasst. 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 Technischen Universität Dresden an, der auch eine Sammlung und Auswertung aller bundesweit von Zahnärzten gemeldeten UAWs beinhaltet. Wie bereits in den Vorjahren geschehen, wird im

INFO

Allgemeines zum Melden von Nebenwirkungen

Die Verpflichtung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch den Zahnarzt ergibt sich nicht wie oft fälschlicherweise angenommen wird aus dem Arzneimittelgesetz (AMG), sondern aus der zahnärztlichen Berufsordnung. Gemäß § 2 Absatz 6 der Musterberufsordnung der Bundeszahnärztekammer in der aktuellen Fassung vom 19. Mai 2010 ist der Zahnarzt verpflichtet, die ihm aus seiner zahnärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Zahnärzteschaft (AKZ) mitzuteilen. Insbesondere unerwartete UAWs, UAWs zu neuen Arzneimitteln sowie klinisch besonders schwere beziehungsweise prolongierte Verläufe sollten gemeldet werden. Hierzu ist lediglich das Absenden des im Internet unter <http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/Meldebogen%20UAW%20Stand%202004.pdf> zum Download bereitstehenden Formulars zur Meldung von UAWs an die AKZ erforderlich. Die Meldebögen werden auch regelmäßig in Papierform in den zahnärztlichen Mitteilungen (zm) abgedruckt und

können direkt verwendet werden. Die Handelsnamen sowie der Wirkstoff und die angewendete Dosis beziehungsweise die Applikationsart (zum Beispiel oral, s.c., i.v.) des verdächtigten Präparats und die Dauer der Anwendung sollten unbedingt in diesem Formular vermerkt werden. Ebenso muss die beobachtete unerwünschte Symptomatik des Patienten in kurzen Stichworten dokumentiert werden. Unbedingt müssen der Name und die Praxisadresse als Absender vermerkt werden. Der Meldebogen ist so ausgelegt, dass der für den Zahnarzt erforderliche Zeitaufwand für das Ausfüllen des Formulars 3,5 Minuten nicht überschreiten sollte. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, den individuellen gemeldeten Fall in Form eines kurzen Beratungsbriefs unabhängig durch die AKZ bewerten zu lassen. Im Jahr 2010 hat die AKZ zwei anonyme Meldungen ohne Absender erhalten. Bei einer dieser anonymen Meldungen wurde zwar ein Medikament gemeldet, neben der Adresse der Praxis fehlte aber zusätzlich noch das beobachtete Symptom. Derartige Meldungen sind leider völlig wertlos. ■

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Analgetika	ASS, Paracetamol, Codein	1	Magenkrämpfe (1);					
	Ibuprofen	3	Bauchschmerzen (1); Darmbluten (1);	Purpura Schönlein-Henoch, Exanthem, Lidödem (1); starke Hautrötung, extremer Juckreiz (1);				Blut in Stuhl und Urin (1); Hodenschwellung (1);
	Oxaceprol	1					körperliches Unwohlsein, Kopf- und Gliederschmerzen (1);	
	Paracetamol	1	Übelkeit (1);				verstärkte Kopfschmerzen, Schwindel (1);	
	Propyphenazon	1		starke Hautrötung, extremer Juckreiz (1);				
Antibiotika	Amoxicillin	11	Magenkrämpfe, Gallenschmerzen, Durchfall, Übelkeit (1);	chronisches Hautjucken, sistierende rötelnartige Maculae (1); Exanthem an Stamm, Armen, Hals, Kopf mit kleinen Eiterpusteln (1); Exanthem ganzer Körper, Jucken und Schwellungen ab 5. Tag (1); Hautausschlag mit Juckreiz an Armen (1); Niesreiz, Juckreiz an Brust und Dekolleté (1); Rötungen Bauch und Arme (1); starke Hautrötung, Schwellung Finger, Juckreiz, Pusteln ganzer Körper (1); systemische Rötung, Mikropusteln (1); Urtikaria ganzer Körper, Quinckeödem Gesicht (1);			Schwindel, Benommenheit (1); Schwindel, Nackenschmerzen (1);	
	Cephalexin	1		makulöses Exanthem von Hals bis Fuss (1);				
	Clindamycin	38	Blähungen, Diarrhoen, Appetitlosigkeit (1); blutig schleimige Diarrhoe, schwere Krämpfe (1); Diarrhoe (1); Durchfall (1); Durchfall, starkes Erbrechen (1); heftige Diarrhoe (1); heftige Diarrhoen (1); Magen-Darm-Beschwerden (2); retrosternale Beschwerden beim Schlucken (1); Sodbrennen, Magenbeschwerden (1); starke Diarrhoe und Bauchschmerzen, schlechter AZ (1);	allergische Reaktion, Juckreiz, Exanthem Beine und Füße (1); allergisches Exanthem ganzer Körper (1); Exanthem an Armen, Beinen, Oberkörper (1); Exanthem ganzer Körper (2); Exanthem ganzer Körper mit Juckreiz (1); Exanthem Hals und Dekolleté, Pusteln (1); Exanthem Kopf, Hals, Rumpf, Oberschenkel (1); flächige Hautrötung, starker Juckreiz ganzer Körper (1); Hautexanthem (1); Hautexanthem Rücken und Waden (1); Hautödem,	Herzrasen, Bluthochdruck (1); Kreislaufbeschwerden (1); Kreislaufkollaps, Exsikkose (1); Kreislaufprobleme, Herzflattern, wackelige Beine (1);	generalisierte Verkrampfung, neuromuskuläre Blockade (1); Kopfschmerzen (1); Schwindel (1); starke Kopfschmerzen, Benommenheit (1); Unruhe (2);	Schwächegefühl (1); Wadenkrämpfe verstärkt (1);	

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Antibiotika	Clindamycin (Fortsetzung)		Übelkeit, Erbrechen (1); wässriger Durchfall (1);	Hautekzem an Extremitäten (1); Hautrötung, Exanthem (1); juckender Ausschlag (1); masernartiges Exanthem Oberkörper und Arme (1); Pickel, Quaddeln (1); Pusteln, Rötung, schuppiger Hautausschlag (1); rote Flecken mit Juckreiz, Zungenödem (1); stark juckendes Exanthem Rumpf Extremitäten 6. Tag nach Einnahme (1); Urtikaria am ganzen Körper (1); Urtikaria ganzer Körper (2); Urtikaria, Juckreiz, Fieber (1);				
	Doxycyclin	3	starkes Erbrechen (1);	Jucken an Händen und Füßen (1);			keine Angaben (1);	
	Metronidazol	7	Magenkrämpfe, Gallenschmerzen, Durchfall, Übelkeit (1); starke Übelkeit (1);	chronisches Hautjucken, sistierende rötelnartige Maculae (1); Niesreiz, Juckreiz an Brust und Dekolleté (1); starke Hautrötung, Schwellung Finger, Juckreiz, Pusteln ganzer Körper (1); Urtikaria ganzer Körper, Quinckeödem Gesicht (1);		Herzrasen, Kreislaufbeschwerden (1);	Schwindel, Nackenschmerzen (1);	
	Phenoxymethylpenicillin	3		Exanthem ganzer Körper, starker Juckreiz (1); Hautausschlag gesamter Oberkörper (1); lokales Ödem Zunge (1);				
	Spiramycin	1		Schwellung im Gesicht (1);		Atemnot (1);		
Lokalanästhetika	Articain, Epinephrin	10	Übelkeit (1);	annuläre Erytheme Schulter, Gesäß, Knie (1); Hautrötung, Jucken (1); Schwellung von Jochbein bis Mundwinkel (1); Urtikaria ganzer Körper, Exanthem bis Hals mit Juckreiz und Brennen (1);		Herzrasen (1); Kreislaufprobleme (1); schwere allergische Reaktion, Lungenödem, Stridor (1);	blitzartiges Stechen, anämische Zone infraorbital (1); kurze Bewusstlosigkeit, niedriger Puls (1); Schmerzen im Liegen Ober- bis Unterschenkel (1); starke migräneartige Kopfschmerzen (1);	Schmerzen in allen Gelenken (1); Schweissausbrüche, Muskelschmerzen, Schwäche, Schüttelfrost (1);
	Lidocain	1		Brennen der Oberlippe (1);			Schlafstörungen (1);	
	Mepivacain	1		Haarausfall am Hinterkopf (wiederholt) (1);				
	Prilocain	1				paroxysmale Tachykardie (1);		

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Sonsige	Amlodipin	1						diffuse entzündliche Gingivahyperplasie, extreme Mundtrockenheit (1);
	Amlodipin, Valsartan	1						diffuse entzündliche Gingivahyperplasie, extreme Mundtrockenheit (1);
	Amphotericin	1	Übelkeit (1);					
	Amphotericin B	1	Magenschmerzen, Übelkeit, Appetitlosigkeit (1);					
	Bisphosphonat	1						avitale Knochen (1);
	Bromelain	1				Tachykardie 1/2 h nach Einnahme (1);		
	Chlorhexidin	2					starke innere Unruhe (1);	Kitzeln am Gaumen (1); starke Schmerzen Ober- und Unterkiefer (1); starker Druckschmerz und Blutung (1); Tonsillitis (1);
	Digitoxin	1		allergisches Exanthem (1);				
	Ezetimib	1	Durchfall, Übelkeit, Darmschmerzen (1);					Muskelkrämpfe, Missempfindungen Beine und Waden (1);
	Hyaluronsäure	1		starke Schwellung Mittelgesicht, Lidschwellung, Rhinitis nach Spraygebrauch (1);				
	Hydrochlorothiazid	1						avitale Knochen (1);
	Lisinopril	1		Schwellung Ober- und Unterlippe (1);				
	L-Thyroxin	1						avitale Knochen (1);
Mesalazin	1				multiple Schmelzdysplasien aller Milchzähne bei 2-jährigem Kind (1);			

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Zähne	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Sonstige	Methocarbamol	1					depressive Zustände (1);	
	Natrium-cromoglicat	1		starke Schwellung Mittelgesicht, Lidschwellung, Rhinitis nach Spraygebrauch (1);				
	Pantoprazol	1						avitale Knochen (1);
	Paraformaldehyd	1						Taubheitsgefühl und Bewegungseinschränkung linke Gesichtshälfte (1);
	Simvastatin	1						avitale Knochen (1);
	Zoledronat	1						Denudierung linguale Knochen mit Parodontalgeschehen (1);

Folgenden eine Zusammenstellung aller im Jahr 2010 an die AKZ-BZÄK/KZBV gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Form einer kurzen Übersicht gegeben.

Nebenwirkungsvergleich 1995 bis 2010

Im Jahr 2010 gingen insgesamt 94 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein. Die Gesamtanzahl an UAW-Meldungen ist somit im Vergleich zu 114 Meldungen im Jahr 2009 und 117 Meldungen im Jahr 2008 leicht rückläufig. Teilweise wurden als mögliche Ursachen der beobachteten Nebenwirkung mehrere Arzneimittel in einer Meldung angegeben. Betrachtet man den Zeitraum der letzten Jahre von 1995 bis 2010, so werden jährlich von Zahnärzten durchschnittlich nur 90 Meldungen zu UAWs abgegeben (Abbildung 1). Der Anteil der Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Antibiotika liegt 2010 mit 63 Prozent in etwa auf Vorjahresniveau. Am häufigsten werden nach wie vor unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu Clindamycin ($n = 38$; 60 Prozent), gefolgt von Amoxicillin ($n = 11$; 17 Prozent, Kombinationspräparate mit Clavulansäure mitgezählt)

gemeldet. Mit deutlichem Abstand folgt Metronidazol ($n = 7$; 11 Prozent). Phenoxy-methylpenicillin ($n = 3$; 5 Prozent), Doxycyclin ($n = 3$; 5 Prozent), Makrolide ($n = 1$; 1 Prozent) und Cephalosporine ($n = 1$; 1 Prozent) spielen in der UAW-Statistik praktisch keine Rolle. Bezüglich der berichteten Beschwerden überwiegen vor allem allergische Hautreaktionen sowie gastrointestinale Beschwerden und Unverträglichkeitsreaktionen.

Clindamycineinsatz in der Zahnmedizin

Die therapeutische Stellung von Clindamycin in der Zahnmedizin unter Berücksichtigung seiner Rolle als Spitzenreiter der UAW-Statistik:

Mit insgesamt 38 Meldungen ist das Präparat Clindamycin erneut Spitzenreiter der zahnärztlichen UAW-Statistik aller gemeldeten Präparate, wobei die Anzahl der Mel-

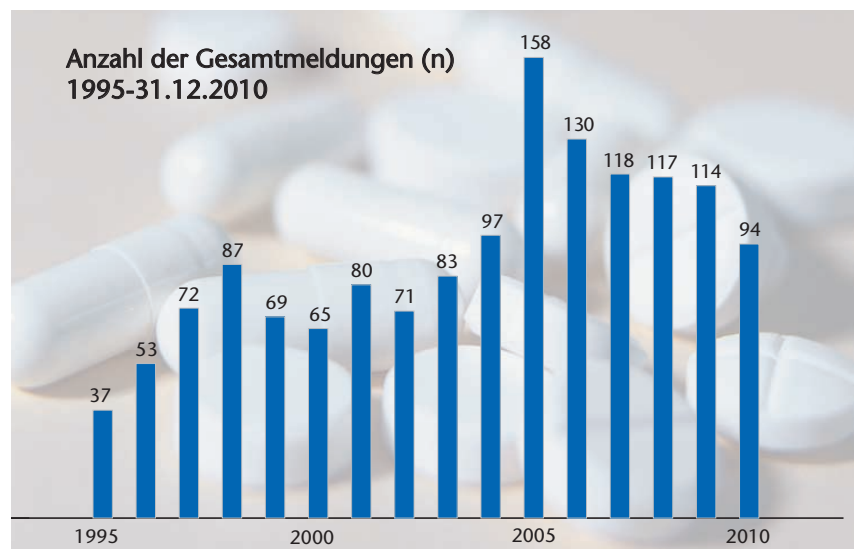


Abbildung 1: Die Nebenwirkungsmeldungen im Bereich Zahnmedizin nehmen seit 2005 ab.

dungen zu Clindamycin auch im Jahr 2010 erneut rückläufig war (n = 44 im Vorjahr).

Hierzu ist aus Sicht der AKZ anzumerken:

Bereits im Jahr 2002 berichteten wir erstmals über die hohe Anzahl von Clindamycin-Meldungen, insbesondere in Relation zur insgesamt relativ niedrigen Anzahl von Gesamtmeldungen aus dem zahnärztlichen Bereich [Schindler und Kirch, 2002]. Diese überproportional hohe Anzahl zahnärztlicher Meldungen zu Clindamycin ist seitdem in der Statistik unverändert auffällig. Clindamycin weist eine gute antimikrobielle Aktivität gegen die Erreger odontogener Infektionen auf. Die Wirksamkeit gegen diese Keime, insbesondere bei unvorbehandelten Infektionen, ist gut belegt [Al-Nawas, 2009]. Als wesentliches Argument für den Einsatz in der Zahnmedizin werden immer wieder vor allem die gut dokumentierten hohen Knochen- und Gewebespiegel angeführt [Mueller et al.,

1999; Zetner et al., 2003], sowie das breite Wirkspektrum, das Anaerobier mit einschließt, die bei dentoalveolären Infektionen pathogenetisch bedeutsam sind [Addy und Martin, 2005]. Das Risiko, unter einer Clindamycintherapie eine prinzipiell lebensbedrohliche pseudomembranöse Colitis zu entwickeln, ist schon lange bekannt [Job und Jacobs, 1997] und spiegelt sich auch in den UAW-Meldungen an die AKZ wider. In den letzten zehn Jahren, also von 2001 bis heute, wurden bei der AKZ insgesamt zehn UAW-Meldungen „Clindamycin“ und „pseudomembranöse Colitis“ registriert. Im selben Zeitraum gingen zu Amoxicillin/Clavulanäure nur zwei Meldungen über eine pseudomembranöse Colitis ein. Diese Daten deuten im zahnärztlichen Bereich auf eine höhere Inzidenz dieser UAW unter Behandlung mit Clindamycin hin. Addy und Kollegen beziffern das Risiko hingegen unter Clindamycin in einer Publikation im

British Dental Journal als nicht höher im direkten Vergleich mit anderen in der Zahnmedizin angewendeten Antibiotika [Addy und Martin, 2005]. Aus pharmakoepidemiologischer Sicht ist die Betrachtung der Verordnungssituation von Clindamycin in Deutschland im direkten Vergleich zu europäischen Nachbarländern beziehungsweise zu Kanada sehr interessant: Im Gegensatz zu anderen Fachgruppen dominiert bei den zahnärztlichen Verordnungen in Deutschland Clindamycin sehr auffällig mit einem Anteil von 50,3 Prozent [Halling, 2010]. Amoxicillin kommt lediglich auf 19,6 Prozent. Schmalspektrumpenicilline umfassen einen Anteil von 22,4 Prozent. In einer kürzlich vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in 1 800 Zahnarztpraxen in Norddeutschland durchgeführten Erhebung zum zahnärztlichen Ordnungsverhalten von Antibiotika war ebenfalls Clindamycin, gefolgt von Amoxicillin und Metronidazol, das

meistverordnete zahnärztliche Antibiotikum [von Luebcke, 2009]. In dieser Studie fiel ferner auf, dass kürzer approbierte Zahnärzte mehr Clindamycin und weniger Penicilline verordneten als bereits länger approbierte Kolleginnen und Kollegen. Zahnärztinnen

lansäure ist gegenüber diesen Keimen als gut wirksam dokumentiert und sollte zum Einsatz kommen, wenn eine erhöhte Resistenzquote zu befürchten ist. Leider existieren in der ambulanten Zahnmedizin nach wie vor keine validen Resistenzdaten.

wiegend bei männlichen Patienten und bei älteren Patienten beschrieben und können vor allem bei einer längerfristigen Behandlung auftreten.

Clindamycin: Dieser Wirkstoff wird aufgrund seines ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils explizit als Mittel der zweiten Wahl empfohlen, so auch bei einer vorliegenden Penicillin-Allergie [(AKZ), 2006]. Es gibt keinen hinreichenden Grund, Clindamycin gegenüber der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure zu bevorzugen. Das Risiko unerwünschter Wirkungen ist anhand des individuellen Patienten kritisch abzuwägen. Es soll darauf hingewiesen werden, dass umfangreiche klinische Vergleichsstudien, wie sie von neueren Antibiotika heute für die Zulassung gefordert werden, mit älteren Substanzen nicht vorliegen. Dies erschwert grundsätzlich die Beurteilung des therapeutischen Stellenwerts eines Arzneimittels.

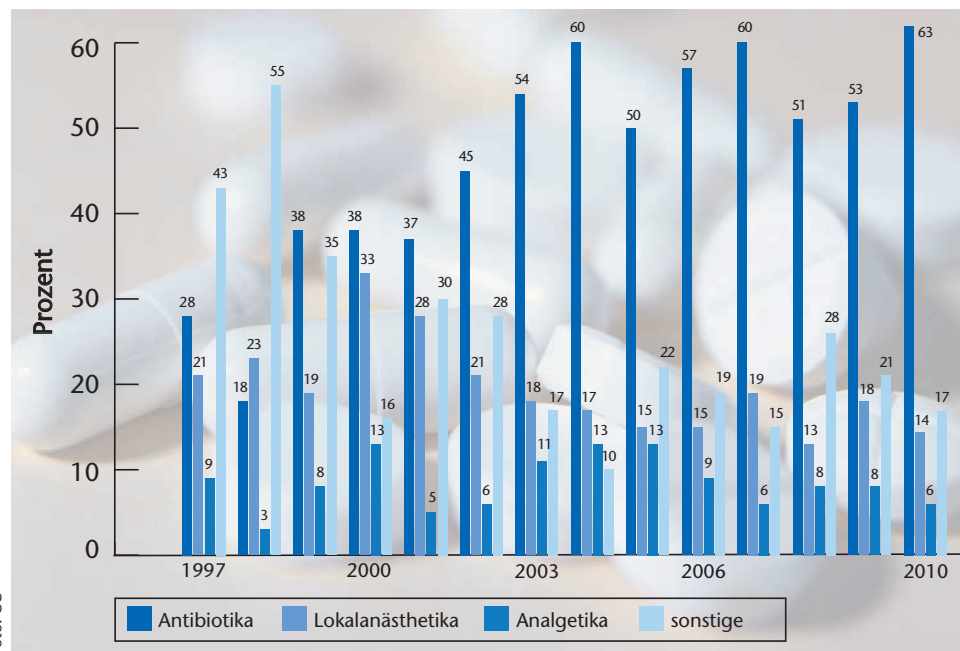


Abbildung 2: Antibiotika vom Zahnarzt sind die Medikamente mit der höchsten Nebenwirkungsrate.

verordneten signifikant häufiger Clindamycin (63,6 Prozent) als Zahnärzte (55,4 Prozent) [von Luebcke, 2009]. In anderen Ländern wie England, Spanien, Norwegen und Kanada spielt Clindamycin hingegen nur eine untergeordnete Rolle [Halling, 2010]. In diesen Ländern dominiert Amoxicillin meist in Kombination mit Clavulansäure als Spitzenreiter zahnärztlicher Antibiotika-Verordnungen, ohne dass in diesen Ländern höhere Komplikationsraten aufgrund von Infektionen berichtet werden.

Zahnärztliche Empfehlung zum Antibiotikaeinsatz

In der Zahnmedizin werden nach wie vor primär **Betalactamantibiotika** aufgrund guter Wirksamkeit auf die bakteriellen Erreger odontogener Infektionen und hoher therapeutischer Breite als Mittel der ersten Wahl empfohlen [Piesold et al., 2008, Al-Nawas, 2009]. Die Kombination Amoxicillin/Clavu-

Al-Nawas schlussfolgert in einer sehr lesenswerten Übersichtsarbeit zur verfügbaren Datenlage im Hinblick auf Resistenzlage und -entwicklung, dass im ambulanten Bereich von einer nahezu vollständigen Wirksamkeit der geschützten Penicilline (wie Amoxicillin/Clavulansäure) gegen relevante Keime auszugehen ist [Al-Nawas, 2009]. Ferner ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass auch mit Penicillinen ausreichend hohe Wirkstoffkonzentrationen im Knochen erzielt werden [Al-Nawas, 2009]. Die Risiken für unerwünschte Wirkungen bei einer Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure müssen berücksichtigt werden. Hinzuweisen ist insbesondere auf allergische Unverträglichkeitsreaktionen aller Schweregrade, meist Hautreaktionen, und auf die besonders für Clavulansäure beschriebene Leberunverträglichkeit mit ausgeprägten Transaminasenerhöhungen [Gresser, 2001]. Hepatische Ereignisse wurden bei Behandlung mit Amoxicillin/Clavulansäure in der Literatur bisher vor-

Chinolone: Eine weitere mögliche Alternative besteht in einer Therapie mit Chinolonen (frühere Bezeichnung: Gyrasehemmerstoffe). Eine kürzlich publizierte Vergleichsstudie zwischen Clindamycin und Moxifloxacin

bei 40 Patienten mit Infiltraten und 31 mit Abszessen als zusätzliche Therapie zur chirurgischen Intervention zeigte bei den Patienten mit Infiltraten ein signifikant besseres Ergebnis hinsichtlich der Schmerzreduktion unter Moxifloxacin-Behandlung [Zeitschrift für Chemotherapie 2011].

Insgesamt zeigte sich auch eine raschere Heilung der Infektionen bei den mit Moxifloxacin behandelten Patienten [Cachovan et al., 2011]. Diese günstigen Ergebnisse einer Behandlung mit Moxifloxacin bestätigen eine frühere Studie, in der das Chinolon mit einer Kombination von Amoxicillin und Clavulansäure bei Patienten mit schweren odontogenen Abszessen verglichen worden war [Al-Nawas et al., 2009]. Prinzipiell wird allerdings in der Zahnmedizin noch keine Indikation zum routinemäßigen Einsatz

neuerer Substanzen aus der Gruppe der Chinolone, zu der auch Moxifloxacin gehört, gesehen [(AKZ), 2006]. Aufgrund der guten Wirksamkeit gegen anaerobe Erreger [Al-Nawas et al., 2009] sowie der günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften mit hohen Gewebespiegeln [Cachovan et al., 2009] kommt angesichts der aktuellen Datenlage der Einsatz eines Chinolons in der Zahnmedizin nur in Ausnahmefällen bei schweren Infektionen und sorgfältiger Indikationsstellung infrage.

Antibiotika in der Schwangerschaft: Über die Empfehlungen zum zahnärztlichen Einsatz von Antibiotika in der Schwangerschaft hatte die AKZ erst kürzlich ausführlich berichtet [Schindler, 2010]. Wie beschrieben, sollten Makrolide von Zahnärzten in der Schwangerschaft nach Möglichkeit nicht verordnet werden. Bei Vorliegen einer **Penicillinallergie** sollte individuell geprüft werden, ob ein Cephalosporin gegeben werden kann (zum Beispiel Cefuroxim). Kreuzallergien zwischen Penicillinen und Cephalosporinen wurden früher mit zwei bis zehn Prozent eher überschätzt, man geht heute davon aus, dass bei leichter Penicillinallergie (ohne anaphylaktische Symptome) Kreuzallergien mit Cephalosporinen mit etwa ein Prozent selten sind [Pichichero, 2006]. Bei anamnestisch nachweislich erlittenem anaphylaktischen Schock nach Penicillingabe wird jedoch definitiv davon abgeraten. Ebenso sollten Cephalosporine bei vorliegender Penicillinallergie nicht gegeben werden, wenn die Wirkstoffe ähnliche Seitenketten wie Aminopenicilline aufweisen (wie Cephalexin, Cefadroxil). Kommt bei Penicillinallergie auch der Einsatz eines Cephalosporins nicht in Frage, so ist in Ausnahmen der zahnärztliche Einsatz eines Makrolids bei strenger Indikationsstellung in der Schwangerschaft möglich. Aufgrund seiner Hepatotoxizität sollte jedoch speziell das Erythromycinestolat im zweiten und im dritten Trimenon nicht gegeben werden [Schaefer et al., 2006]. Clindamycin oder auch Lincomycin sollten in der Schwangerschaft nur bei Versagen von Penicillinen, Cephalosporinen und anderen Makrolidantibiotika eingesetzt werden [Schaefer et al., 2006].

Clindamycin oder auch Lincomycin sollten in der Schwangerschaft nur bei Versagen von Penicillinen, Cephalosporinen und anderen Makrolidantibiotika eingesetzt werden.

Die Anzahl der Meldungen zu **Analgetika** ist seit dem Jahr 2005 kontinuierlich rückläufig auf einen Anteil von sechs Prozent im Jahr 2007, nachdem in den Vorjahren ein leichter, aber kontinuierlicher Anstieg auf 13 Prozent im Jahr 2005 verzeichnet worden war. In den Jahren 2008 und 2009 bezogen sich nur jeweils acht Prozent der Gesamtmeldungen auf Analgetika. Im Jahr 2010 betrafen sogar nur noch sechs Prozent der UAW-Meldungen ein Analgetikum (Abbildung 2). Hauptsächlich werden UAWs des bereits gut bekannten Nebenwirkungsspektrums peripherer Analgetika auf den Magen-Darm-Trakt gemeldet, allergische Reaktionen, die sich an Haut und Schleimhäuten manifestieren, und Kopfschmerzen sowie Schwindel. In einem Fall wurde bei einem sechsjährigen Jungen nach Einnahme von Dolormin (Wirkstoff: Ibuprofen) eine sehr seltene Purpura Schönlein-Henoch beschrieben. Dabei handelt es sich um eine immunologisch bedingte Entzündung der kleinen und der mittleren Blutgefäße (Vaskulitis), einschließlich der Kapillaren. Sie betrifft vor allem Kinder und Jugendliche und tritt zwei bis drei Wochen nach Infekten der oberen Luftwege, oder auch nach Medikamenteneinnahme auf. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von Ibuprofen erscheint somit durchaus möglich. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist aber bisher weitestgehend ungeklärt.

Das Krankheitsgeschehen spielt sich vor allem an der Haut mit Hauteinblutungen und an den Gelenken mit schmerzhaften Gelenkschwellungen ab. Seltener sind auch der Darm mit kolik-artigen Bauchschmerzen und blutigem Stuhl und die Nieren mit einer Nierenentzündung beteiligt. Zumeist heilt die Purpura Schoenlein-Henoch ohne Folgen ab, in seltenen Fällen kann die begleitende Nierenschädigung jedoch einen chronischen Verlauf nehmen.

In der Gruppe der **Lokalanästhetika** ist die Anzahl von Berichten zu UAWs im Jahr 2010 rückläufig. Wie bereits schon in den Vorjahren wurden vor allem Meldungen zu Articain (n = 10), meist in Kombination mit dem Vasokonstringens Epinephrin registriert, was auf die breite Anwendung des Präparats zurückzuführen ist (Tabelle 1). Am häufigsten werden allergische Symptome sowie meist leichte und intermittierend auftretende Kreislaufreaktionen beschrieben. Nur sehr vereinzelt und seltener als in den Vorjahren werden unerwünschte zentralnervöse Wirkungen wie Kopfschmerzen und Bewusstlosigkeit gemeldet, die mit der Gabe von Lokalanästhetika in Zusammenhang stehen können und am ehesten für einen Dosis-abhängigen, zentralnervös toxischen



Medikamente sollten in der Schwangerschaft nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Analyse verordnet werden.

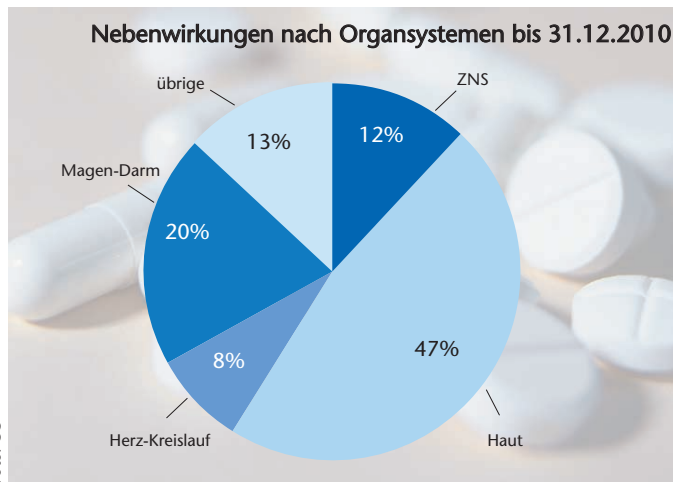


Abbildung 3:
Die Grafik zeigt, dass knapp die Hälfte aller gemeldeten Nebenwirkungen die Haut betreffen, nur ein Fünftel „befällt“ den Magen-Darm-Trakt.

plasie“ ist kausal eindeutig dem Calciumantagonisten Amlodipin zuzuordnen. Valsartan ist ein AT_1 -Rezeptorantagonist und wurde bisher noch nie mit dieser unerwünschten Wirkung in Zusammenhang gebracht. Das Auftreten einer Gingivahyperplasie unter Behandlung mit einem Calciumantagonisten wird in der Fachinformation mit „gelegentlich“ angegeben, was einer Häufigkeit von größer gleich 1/1000 Patienten entspricht. AM-induzierte Gingivahypertrophie ist eine häufige Nebenwirkung nach Behandlung mit Phenytoin, Ciclosporin und Kalziumkanalblockern. Sie tritt unter chronischer Therapie mit diesen Medikamenten auf und ist direkt mit der Anzahl der vorhandenen Plaques und mit Periodontitis assoziiert. Fibroblasten in nicht entzündeter Gingiva reagieren schwächer auf systemisch applizierte Medikamente, wohingegen Fibroblasten in entzündeten Geweben sehr empfindlich reagieren. Die pathophysiologischen Prozesse für Phenytoin, Ciclosporin und Kalziumkanalblocker variieren geringfügig [Schindler et al., 2008]. Phenytoin-induzierte Gingivahypertrophie wird durch mastzellvermittelte Androgenaktivität in der Gingiva vermittelt, während Ciclosporin die Kollagen- und Matrixproduktion zu erhöhen scheint, während die Kollagenaseaktivität abnimmt. Nifedipin und andere Kalziumkanalblocker scheinen die Adhärenz von Fibroblasten zu inhibieren. Gingivahyperplasie ist ausgeprägter bei Patienten mit schlechter Mundhygiene und manifestiert sich meist innerhalb von sechs Monaten nach Therapiebeginn. Nach Absetzen des auslösenden Medikaments ist die Gingivahyperplasie in der Mehrheit der Fälle allerdings leider nicht rückläufig. Eine chi-

Effekt des Präparats sprechen, der oftmals auf eine – trotz sorgfältiger Aspiration unbemerkte – akzidentelle intravasale Applikation beziehungsweise auf eine erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit des Lokalanästhetikums zurückzuführen sein kann. Zentralnervöse Effekte nach Lokalanästhetikaapplikation sind Dosis-abhängig: Zunächst kommt es zu exzitatorischen zentralen Symptomen wie Erregung, Unruhe, Schwindel, akustischen und visuellen Störungen, perioralem Kribbeln, verwaschener Sprache, Übelkeit, Erbrechen, Zittern und Muskelzuckungen als Vorzeichen eines drohenden Krampfanfalls. Wir empfehlen, bei einem erneuten zahnärztlichen Eingriff bei betroffenen Patienten die zu applizierende Gesamtdosis niedriger zu wählen.

Ein im Zusammenhang mit der Anwendung von Articain gemeldetes Erythema anulare, aufgetreten an Schulter, Gesäß und Knie, wurde bisher in der Literatur nicht im Zusammenhang mit der Applikation von Articain beschrieben. Das Erythema anulare centrifugum ist eine seltene Erkrankung mit individuell nicht vorhersagbarer Bestehensdauer. Eine Abheilung erfolgt, wenn ein Auslösefaktor eruierbar ist. Leider ist dies in der Mehrzahl der Fälle unmöglich. Die Diagnose wird daher klinisch gestellt. Die Ätiopathogenese ist uneinheitlich. Möglicherweise liegt der Erkrankung eine entzündliche Reaktion auf in ihrer Genese sehr unterschiedliche Faktoren zugrunde. Eine Infekt-medierte, paraneoplastische, immun-medierte, hormonell-induzierte und auch medikamentös induzierte Auslösung des

Krankheitsbildes ist in der Literatur beschrieben [Mahboob and Haroon, 1998]. Als medikamentöse Auslöser kommen zum Beispiel nichtsteroidale Antiphlogistika infrage [Hogan and Blocka, 1985].

Im Vergleich zu den Vorjahren mit 28 Prozent und 21 Prozent war der Anteil der Meldungen in der Gruppe „Sonstige“ im Jahr 2010 weiterhin rückläufig auf 17 Prozent. In dieser inhomogenen Gruppe sind Präparate enthalten, die primär nicht vom Zahnarzt verordnet wurden (Tabelle S. 46). Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass eine vom Zahnarzt beobachtete, unerwünschte Arzneimittelwirkung nicht immer eindeutig einem vom Zahnarzt applizierten Präparat zuzuordnen ist und daher die vom Haus- oder Facharzt verschriebene Medikation ebenfalls mitgemeldet wird, was formal auch absolut richtig ist.

Gingivahyperplasie

Die beispielsweise unter Amlodipin und Valsartan gemeldete unerwünschte Wirkung „diffuse entzündliche Gingivahyper-

Deutliche Gingivahyperplasie mit desolatem Parodontalzustand (aus zm 20, 2010)



Foto: U. Mauß

urgische Exzision (Gingivektomie oder Gingivoplastie) wird daher meist erforderlich. Strikte Oralhygiene und regelmäßige zahnärztliche Kontrolle sind die wichtigsten Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe. Als erste therapeutische Maßnahme sollte die antihypertensive Therapie ohne Einsatz von Calciumantagonisten fortgeführt werden.

Bisphosphonat-assoziierte Nekrosen

Ein weiteres Beispiel für eine eindeutige kausale Zuordnung ist die Meldung „Bisphosphonat“ und „avitale Knochen“. Hier handelt es sich zweifelsohne um eine Bisphosphonat-assoziierte Nekrose des Kieferknochens. Leider wurde in diesem Fall ohne weitere Differenzierung nur pauschal „Bisphosphonat“ gemeldet und nicht der genaue Wirkstoff beziehungsweise Handels-



Darstellung des Alveolarfortsatzes mit Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrose (aus zm 21, 2009)

Foto: Sven Otto/MKG Uni München

name des entsprechenden Präparats. Auch die Applikationsart des Bisphosphonats – oral oder i.v. – wurde leider nicht angegeben. Das Symptom avitaler Knochen wurde ebenfalls für die Präparate Hydrochlorothiazid, L-Thyroxin, Pantoprazol und Simvastatin gemeldet. Hier handelt es sich um die Begleitmedikation des betroffenen Patienten

ohne kausalen Zusammenhang zur beobachteten unerwünschten Wirkung „avitale Knochen“. Die AKZ hatte zuletzt in einem ausführlichen Beitrag auf die Problematik zahnärztlicher Eingriffe unter Bisphosphonattherapie hingewiesen [Schindler und Kirch, 2008]. Bei der AKZ sind im Jahr 2010 insgesamt nur zwei UAW-Meldungen zu Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrosen eingegangen. In diesem Rückgang könnte sich einerseits ein erster Erfolg der intensiven Aufklärungsarbeit der letzten zwei Jahre durch die Fachgesellschaften insbesondere auch im zahnärztlichen Bereich zu diesem spezifischen Problem widerspiegeln. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass das Problem von Zahnmedizinern mittlerweile als sehr gut bekannt eingestuft wird und deshalb nicht mehr so häufig gemeldet wird. Es ist ebenfalls davon auszugehen, dass insbeson-

dere von Hochschulen zum Teil Meldungen zurückgehalten beziehungsweise nicht weitergeleitet werden, um eigene Forschung damit zu betreiben. Die AKZ weist darauf hin, dass die Inzidenz Bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen in aktuellen Fachpublikationen auch weiterhin mit 0,6 bis 6,2 Prozent bei Brustkrebspatientinnen und 1,7 bis 15 Prozent bei Patienten mit Multiplem Myelom angegeben wird [Hoff et al., 2010]. Bei Patienten mit Prostatakarzinom wird eine Inzidenz von 18,6 Prozent beschrieben [Walter et al., 2008]. Es ist nach wie vor davon auszugehen, dass Patienten mit Prostatakarzinom ein besonders hohes Risiko für eine Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose haben [Berruti et al., 2009]. Darüber hinaus liegen erste Berichte vor, die auch Denosumab mit Kiefernekrosen in Zusammenhang bringen [Taylor et al., 2010]. Denosumab ist ein Nicht-Bisphosphonat und humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel die Effekte von Osteoprotegerin (OPG) imitiert und dadurch ebenso wie die Bisphosphonate die Knochenresorption inhibiert. Es ist daher aus heutiger Sicht zu befürchten, dass Osteonekrosen des Kiefers keine spezifische unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten darstellen, sondern vielmehr ein unspezifisches Problem aller pharmakologischen Eingriffe in die Osteoklastenaktivität im Kieferknochen widerspiegeln.

» Aus Sicht der heutigen Erkenntnisse ist zu befürchten, dass Osteonekrosen des Kiefers keine spezifische unerwünschte Wirkung von Bisphosphonaten darstellen, sondern vielmehr ein unspezifisches Problem aller pharmakologischen Eingriffe in die Osteoklastenaktivität im Kieferknochen widerspiegeln. Derzeit ist ein Expertenkomitee unter Koordination von Prof. Knut A. Grötz aus Wiesbaden damit beschäftigt, im Konsensusverfahren eine von AWMF und DGMKG unterstützte S3-Leitlinie „Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose“ als Upgrade der existierenden S1-Leitlinie zu erstellen, deren Fertigstellung für den 30.6.2011 geplant ist. Die AKZ wird nach Verabschiedung dieser Leitlinie in den zm berichten.

Organbezogenheit der Nebenwirkungen

Im Jahr 2010 manifestierten sich mit 47 Prozent fast die Hälfte der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen an Haut und Schleimhäuten (im Vergleich zu 33 Prozent im Jahr 2009 und 35 Prozent in 2008), meist in Form allergischer Exantheme, gefolgt von 20 Prozent im Gastrointestinaltrakt (verglichen mit 26 Prozent im Jahr 2009 und 21 Prozent im Jahr 2008) in Form von Übelkeit und Diarrhoe (Abbildung 3). Gravierende oder gar lebensbedrohliche Ereignisse vonseiten der Haut und Schleimhäute wie zum Beispiel Erythrodermie oder ein Lyell-Syndrom wurden nicht registriert. Der schwerste klinische Verlauf wurde bei einem sechsjährigen Kind mit Purpura Schönlein-Henoch berichtet (siehe oben). Allergisch bedingte Hautreaktionen sind insbesondere bei der Applikation von Antibiotika (hier vor allem Clindamycin, Amoxicillin aber auch Metronidazol) zu beachten. Auch nach Gabe von Phenoxyethylpenicillin wurde eine schwere allergische Reaktion mit Zungenödem und Atemnot berichtet. In allen gemeldeten Fällen kam es nach Absetzen des auslösenden Präparats zu einer restitutio ad integrum. Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltrakts wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit Antibiotikatherapie und hier insbesondere unter Behandlung mit Clindamycin, aber häufig auch nach Gabe von Amoxicillin beobachtet. Diese waren zumeist leicht bis mittelgradig ausgeprägt. Über ZNS-Störungen wurde in zwölf Prozent der Fälle berichtet (im Vergleich zu elf Prozent im Jahr 2009 und fünf Prozent im Jahr 2008), wobei diese am häufigsten im Zusammenhang mit antibiotischer Therapie, aber auch nach Gabe von Lokalanästhetika gemeldet wurden. Unerwünschte Herz-Kreislauf-Effekte machten einen Anteil von acht Prozent (2009 11 Prozent und 2008 acht Prozent) am Gesamtanteil aller UAW-Meldungen aus, wobei eine leichte Kreislaufschwäche mit Tachykardie und Hypo-, aber auch Hypertonie am häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Lokalanästhetika beziehungsweise der Gabe eines Antibio-

tikums berichtet wurde. Tachykardien beziehungsweise Herz-Kreislauf-Reaktionen unter Antibiotikatherapie können oftmals mit Elektrolytverschiebungen (vor allem Kaliumverlust) aufgrund des Flüssigkeitsverlusts bei oft begleitenden, leichten bis mittelschweren Diarrhoen unter Antibiotikaeinnahme in Verbindung stehen. Diese Patienten sollten daher bereits bei der Verordnung eines Antibiotikums dazu aufgefordert werden regelmäßig zu trinken.

Resümee

Im Jahr 2010 wurden der AKZ der BZÄK/KZBV insgesamt 94 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) mitgeteilt. 63 Prozent der angezeigten Präparategruppen betrafen Antibiotika, 14 Prozent Lokalanästhetika, sechs Prozent Analgetika und 17 Prozent sonstige Arzneistoffe. Die gemeldeten Nebenwirkungen waren meist leicht bis mittelgradig ausgeprägt. Schwere beziehungsweise lebensbedrohliche Verläufe wurden nicht berichtet.

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schindler
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch
Institut für Klinische Pharmakologie
Technische Universität Dresden
Fiedlerstr. 27
1307 Dresden
Christoph.schindler@tu-dresden.de

Prof. Dr. med. Ralf Stahlmann
Institut für Klinische Pharmakologie Charité
Universitätsmedizin Berlin
Luisenstr. 7
10117 Berlin

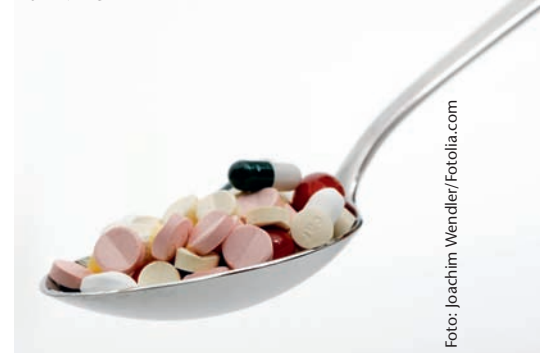


Foto: Joachim Wendler/Fotolia.com

zm Leser service

Die Literaturliste kann im Bereich Download auf www.zm-online.de abgerufen oder in der Redaktion angefordert werden.