

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

**INHALT** Ausgabe 4 | Dezember 2015

## ARZNEIMITTEL IM BLICK

Osteonekrosen des Kiefers und Osteonekrosen des äußeren Gehörgangs unter der Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab – neue risikominimierende Maßnahmen	03
Kein Hinweis auf Zusammenhang zwischen HPV-Impfung und zwei seltenen Syndromen	10
Überempfindlichkeitsreaktionen auf verschreibungspflichtige Arzneimittel in der ambulanten Verordnung	16

## PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT

10. Deutscher Pharmakovigilanz-Tag	28
------------------------------------	----

## FORSCHUNG

EEG-Biomarker in der Früherkennung und Verlaufskontrolle der Alzheimer-Demenz	37
---	----

## NEUES IN KÜRZE

Meldungen aus BfArM und PEI	42
-----------------------------	----

## AKTUELLE RISIKOINFORMATIONEN

Rote-Hand-Briefe und Sicherheitsinformationen	44
---	----

### Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

### Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinärimpfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargenprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

### ZIEL

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

### MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist ein wichtiges Früherkennungssystem im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Insbesondere bei Meldungen im Zusammenhang mit der Anwendung biologischer Arzneimittel (arzneilich wirksame Bestandteile, die aus Ausgangsmaterial biologischen Ursprungs gewonnen werden) sollte die Chargennummer mit angegeben werden, um die Rückverfolgbarkeit zu erleichtern. Für die Meldung von Impfreaktionen nach § 11 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) sowie von unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Blutprodukten und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen nach § 16 Abs. 2 des Transfusionsgesetzes (TFG) ist die Angabe der Chargennummer gesetzlich vorgeschrieben.

## // Überempfindlichkeitsreaktionen auf verschreibungspflichtige Arzneimittel in der ambulanten Verordnung //

B. SACHS

W. FISCHER-BARTH

(BfArM)

**Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel lassen sich in Bezug auf die Latenzzeit bis zum Auftreten in Soforttyp- und verzögerte Reaktionen unterteilen. Für bestimmte Wirkstoffe wird in der Literatur ein größeres Risiko bei der Anwendung beschrieben. In einer aktuellen Studie, über die hier berichtet wird,<sup>1</sup> wurde der Frage nachgegangen, welche ambulant verschriebenen Wirkstoffe in einer Nebenwirkungs-Datenbank bezogen auf ihre Verordnungszahlen am häufigsten als Auslöser dieser Reaktionen gemeldet wurden.**

**Dabei zeigte sich, dass sowohl für Soforttypreaktionen als auch für schwere Hautreaktionen Antibiotika sehr häufig als Auslöser berichtet werden. Bei der Bewertung der Ergebnisse müssen allerdings methodenimmanente Einschränkungen der Datenbankrecherche beachtet werden. Die Autoren weisen auch ausdrücklich darauf hin, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, wie z. B. nicht steroidale Analgetika nicht berücksichtigt wurden. In diesem Beitrag werden wichtige Aspekte der publizierten Studie vorgestellt.**

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel werden in Bezug auf die Latenzzeit bis zum Auftreten der Reaktion nach Einnahme des Arzneimittels in Soforttyp- und verzögerte Reaktionen unterteilt. Zu den Maximalvarianten der Soforttypreaktionen zählen anaphylaktische Reaktionen, die in Deutschland in vier Schweregrade unterteilt werden. Die toxisch-epidermale Nekrolyse sowie das Stevens-Johnson-Syndrom stellen Maximalvarianten der verzögerten Reaktionen dar.<sup>2,3</sup> In der hier vorgestellten Untersuchung<sup>1</sup> wurde der Frage nachgegangen, welche ambulant verschriebenen Wirkstoffe in einer Nebenwirkungs-Datenbank über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW-Datenbank), bezogen auf ihre Verordnungszahlen, am häufigsten als Auslöser dieser Reaktionen gemeldet wurden. Zu diesem Zweck führten die Autoren eine Analyse der Nebenwirkungsberichte in der UAW-Datenbank des BfArM durch und verknüpften die Meldezahlen mit öffentlich verfügbaren Angaben zur Verordnungshäufigkeit.<sup>4</sup> Darüber hinaus verfolgte die Arbeit das Ziel, den Leser auf die öffentlich zugänglichen Quellen zu UAW-Verdachtsmeldungen sowie zu Verordnungszahlen aufmerksam zu machen und für die Besonderheiten bei der Interpretation dieser Daten zu sensibilisieren.

Die UAW-Datenbank des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) enthielt zum Zeitpunkt der Recherche (Stand: 10.12.2013) ca. 310.000 Meldungen über UAW-Verdachtsfälle, sogenannte Spontanberichte, aus Deutschland, die im Wesentlichen von Ärzten oder pharmazeutischen Unternehmen aufgrund ihrer Meldeverpflichtung berichtet wurden. Die in den Meldungen berichteten Nebenwirkungen werden in der UAW-Datenbank mit international standardisierten medizinischen Begriffen (MedDRA<sup>5</sup>) verschlagwortet, um eine Recherche der Fälle innerhalb der Datenbank zu ermöglichen. In Bezug auf die UAW-Datenbank des BfArM und Limitierungen des Spontanberichtssystems wird auf die Literatur verwiesen.<sup>6,7</sup>

### **WELCHE BERICHTE WURDEN BERÜCKSICHTIGT?**

In die Analyse wurden nur solche Berichte eingeschlossen, in denen mindestens ein Arzneimittel als verdächtig angegeben wurde. Berichte, die z. B. lediglich Interaktionen meldeten, wurden ausgeschlossen.

Es erfolgte keine Einschränkung in Bezug auf die Darreichungsform.

Aufgrund der großen Fallzahl der identifizierten Berichte (s. u.) konnte keine Analyse der einzelnen Berichte in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhanges zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der beobachteten Nebenwirkung oder in Bezug auf die Richtigkeit der gemeldeten Diagnose erfolgen. Das bedeutet, dass die Gesamtmenge der identifizierten Berichte der Erfahrung nach auch Berichte enthält, in denen ein kausaler Zusammenhang unwahrscheinlich oder nicht beurteilbar ist. Verdachtsfälle aus klinischen Prüfungen und solche, die in der wissenschaftlichen Literatur publiziert worden sind, wurden nicht berücksichtigt.

Zunächst wurden alle Verdachtsmeldungen über anaphylaktische Reaktionen und schwere Hautreaktionen innerhalb der UAW-Datenbank von 1/1998 bis 12/2012 identifiziert und nach ihrer Häufigkeit in Bezug auf den mutmaßlich auslösenden Wirkstoff geordnet. Dafür wurde ein international standardisiertes Suchprofil (sogenannte standardised MedDRA query; SMQ<sup>8</sup>) verwendet. Prinzipiell kann ein enges (enthält die Kerndiagnosen) oder ein breites SMQ-Suchprofil ausgewählt werden. In Bezug auf die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ wurde zusätzlich ein algorithmischer Suchansatz nachgeschaltet, der Suchbegriffe aus der engen und breiten Suchabfrage mit einem Algorithmus kombiniert.<sup>9</sup> Die Anwendung des Algorithmus kann die Identifikation von relevanten Fällen verbessern, wenn mehr als ein MedDRA-Term der SMQ in einem Einzelfall kodiert wurde.

Da im Gegensatz zur SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ kein standardisierter Algorithmus zur Verfügung steht, wurde bezüglich der schweren Hautreaktionen eine breite Suche durchgeführt. In dem breiten Suchprofil sind neben der Diagnose „toxisch epidermale Nekrolyse“ noch weitere medizinische Symptome enthalten, die bei dieser Diagnose auftreten können und diese Diagnose daher nahelegen, auch wenn die Diagnose toxisch epidermale Nekrolyse als solche nicht berichtet wird. Aus diesem Grund wurden mit dem breiten Suchansatz zu einem gewissen Teil Fälle identifiziert, die milderen klinischen Varianten und nicht dem Vollbild z. B. der schweren Hautreaktion im Sinne einer toxisch epidermalen Nekrolyse entsprachen.

Die Abbildung auf Seite 18 veranschaulicht, wie die Spontanberichte ausgewählt und dann mit den Expositionsdaten verknüpft wurden.

### **WELCHE WIRKSTOFFE WURDEN AUSGEWÄHLT?**

Für die Analyse wurden die 35 Wirkstoffe (s. u.) mit der höchsten absoluten Anzahl von Verdachtsmeldungen für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ bzw. die 20 Wirkstoffe mit der höchsten absoluten Anzahl von Verdachtsmeldungen für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ in der UAW-Datenbank im beschriebenen Zeitraum berücksichtigt. Um die zehn Wirkstoffe mit der höchsten Berichtsrate (Anzahl Verdachtsmeldungen / definierte Tagesdosen) zu benennen, wurde die Suche auf insgesamt 35 Wirkstoffe erweitert (Tabelle 1, Seite 20). Dies war notwendig, weil aufgrund der unten genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien (Verschreibungspflicht der Wirkstoffe bzw. keine Anwendung in relevantem Umfang im Krankenhaus) keine ausreichende Anzahl von Wirkstoffen unter den 20 Wirkstoffen mit der höchsten absoluten Anzahl von UAW-Meldungen zu anaphylaktischen Reaktionen generiert werden konnte.

### **WARUM WURDEN OTC-ARZNEIMITTEL AUSGESCHLOSSEN?**

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf verschreibungspflichtige Wirkstoffe fokussiert, da nur für diese Verordnungshäufigkeiten öffentlich verfügbar waren.

Verdachtsmeldungen über anaphylaktische Reaktionen für die Wirkstoffe Diclofenac (n=333 Berichte)

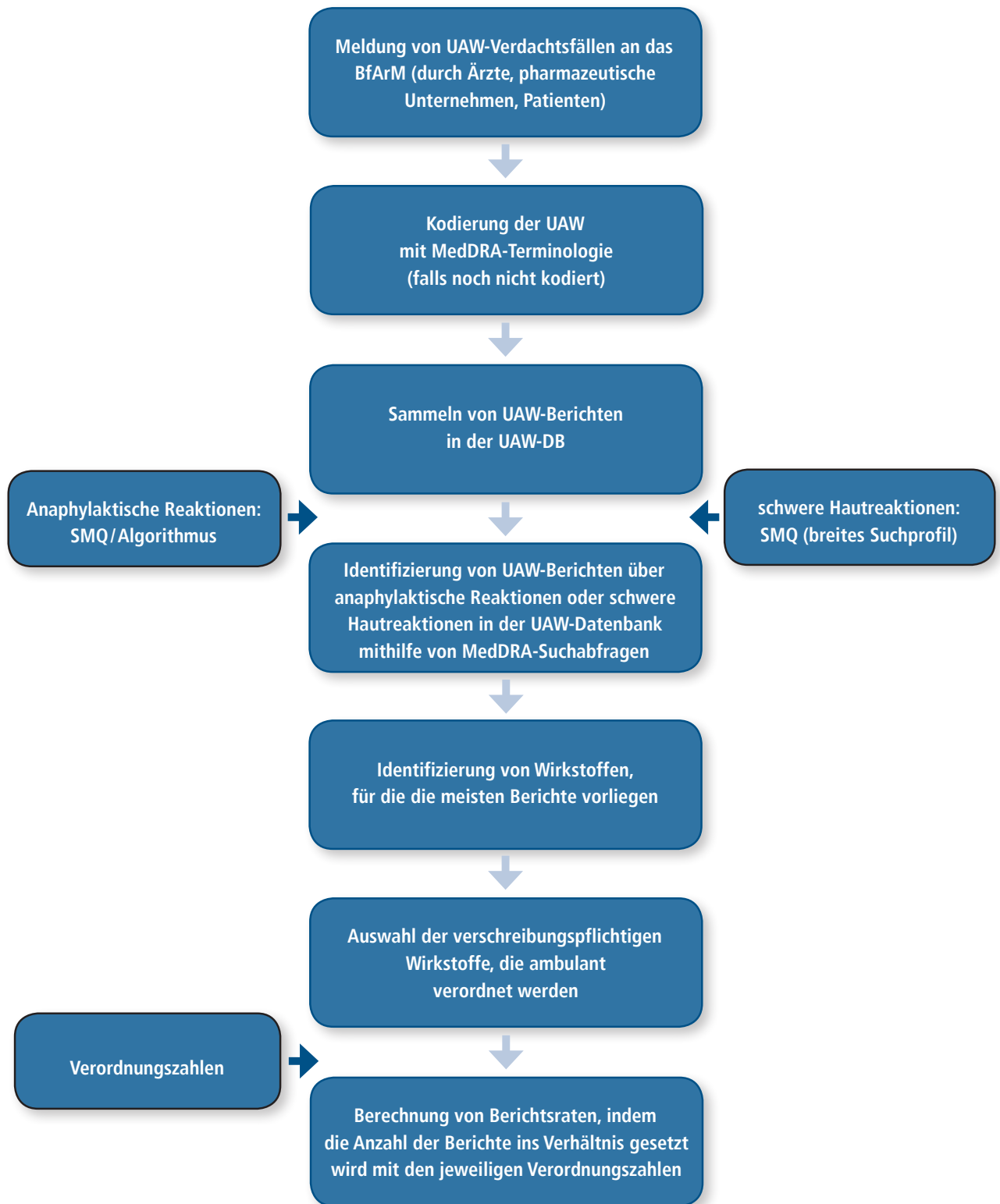


Abbildung:  
Workflow des methodischen Vorgehens in Bezug auf die Identifizierung der UAW-Berichte und die Verknüpfung mit Verordnungszahlen

und Ibuprofen (n=99 Berichte) wurden daher nicht berücksichtigt, obwohl diese Wirkstoffe bezogen auf die absolute Häufigkeit der Verdachtsmeldungen auf Platz 2 (Diclofenac) bzw. Platz 16 (Ibuprofen) lagen (Tabelle 1, Seite 20). Analog wurden in Bezug auf schwere Hautreaktionen Verdachtsmeldungen zu den Wirkstoffen Paracetamol (Platz 2; n=213 Berichte), Acetylsalicylsäure (ASS) (Platz 5; n=201 Berichte), Diclofenac (Platz 6; n=189 Berichte), Ibuprofen (Platz 15; n=100 Berichte) sowie Acetylcystein (Platz 16; n=97 Berichte) nicht berücksichtigt (Tabelle 1).

Wirkstoffe, die vorzugsweise bzw. in relevantem Umfang im Krankenhaus gegeben wurden und für die ebenfalls keine belastbaren Expositionszahlen öffentlich zugänglich waren, konnten aus demselben Grund nicht berücksichtigt werden. Dazu zählten in Bezug auf anaphylaktische Reaktionen beispielsweise die Wirkstoffe Paclitaxel (Platz 3; n=289 Berichte) und Iopromid (Platz 4; n=269 Berichte) und in Bezug auf schwere Hautreaktionen Pantoprazol (Platz 13; n=101 Berichte) und Heparin (Platz 17; n=96 Berichte) (Tabelle 1).

Zusätzlich wurden folgende Wirkstoffe nicht berücksichtigt: Terbinafin (da sowohl verschreibungs- als auch apothekenpflichtig; Platz 12 bei schweren Hautreaktionen; n=101 Berichte) und Rofecoxib (Marktrücknahme 2004; Platz 12 bei anaphylaktischen Reaktionen; n=101 Berichte) (Tabelle 1).

### ZAHNÄRZTLICHE VERORDNUNGEN

Zahnärztliche Verschreibungen wurden im Arzneiverordnungsreport erstmals für das Jahr 2012 veröffentlicht und konnten daher auch nur für dieses Jahr berücksichtigt werden.<sup>4</sup> Die Tatsache, dass für Clindamycin für das Jahr 2011 eine Exposition von 6,3 Millionen DDD (defined daily dose), für 2012 inklusive der zahnärztlichen Verschreibungen aber eine Exposition von 19,1 Millionen DDD angegeben wird, legt nahe, dass die tatsächliche Exposition mit Clindamycin im Zeitraum 1998 bis 2012 deutlich höher liegt. Als Konsequenz ist davon auszugehen, dass die Berichtsrate kleiner wird. Zum Umfang der Abweichung konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden, da den Autoren die zahnärztlichen Verordnungen für die Jahre 1998 bis 2011 nicht vorlagen. Die Verschreibungen für Amoxicillin im Jahr 2011 betragen 71,8 Millionen DDD und 2012 (mit zahnärztlichen Verschreibungen) 81,3 Millionen DDD,<sup>4</sup> sodass sich auch für Amoxicillin wahrscheinlich eine kleinere Berichtsrate ergibt, mutmaßlich aber mit geringerer Abweichung als für Clindamycin.

Diese Einschätzungen werden von einer Analyse der Antibiotikaverordnungen im Jahr 2011 durch Zahnärzte bei der Barmer Ersatzkasse gestützt.<sup>10</sup> Ca. zehn Prozent aller Antibiotikaverordnungen entfielen auf Zahnärzte. Innerhalb der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen war Clindamycin mit einem Anteil von über 50 Prozent der am häufigsten verordnete Wirkstoff, die Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum (zu 99% Amoxicillin) und die Schmalspektrumpenicilline folgten an zweiter (23,3%) und dritter (16,4%) Stelle. Makrolide, Fluorochinolone, Cephalosporine und Metronidazol zusammen hatten bei den Zahnärzten lediglich einen Anteil von 3,7 Prozent aller Verordnungen. Daher wird ein möglicher Einfluss auf die Berichtsrate von Fluorochinolonen und Cefuroxim durch die Nichtberücksichtigung zahnärztlicher Verschreibungen als gering angesehen.

Zahnärztliche Verschreibungen umfassen neben Antibiotika auch Analgetika.<sup>10</sup> Dem Arzneimittelreport der Barmer Ersatzkasse kann entnommen werden, dass zahnärztliche Metamizolverordnungen im Jahr 2011 nur 1,3 Prozent aller Metamizolverordnungen (Monopräparate) ausmachten. Die zahnärztliche Verordnung von Metamizol wurde im Arzneimittelverordnungsreport für das Jahr 2012 mit 0,69 Millionen DDD angegeben, im Vergleich zu 142,2 Millionen DDD ärztlicher Verordnungen (0,5%). Die Nichtberücksichtigung zahnärztlicher Metamizolverordnungen hat daher wahrscheinlich für die Berechnung der Berichtsrate nur eine sehr geringe Bedeutung.

**Tabelle 1:**  
35 Wirkstoffe mit der höchsten absoluten Anzahl von UAW-Meldungen zu den SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ bzw. „Schwere Hautreaktionen“ in der UAW-Datenbank des BfArM für den Zeitraum vom 1.1.1998 bis 31.12.2012

SMQ: standardised MedDRA query

\* Kombination SMQ plus Algorithmus

\*\* breite Suche

Einzelwirkstoffe nach höchster absoluter Anzahl von UAW-Meldungen	SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“*	SMQ „Schwere Hautreaktionen“**
1	Moxifloxacin (481)	Allopurinol (276)
2	Diclofenac (333)	Paracetamol (213)
3	Paclitaxel (289)	Metamizol (205)
4	Iopromid (269)	Sulfamethoxazol + Trimethoprim (202)
5	Gadopentetat (199)	ASS (201)
6	Lomeprol (191)	Diclofenac (189)
7	Metamizol (190)	Furosemid (183)
8	Glatiramer (164)	Carbamazepin (173)
9	Oxaliplatin (146)	Lamotrigin (133)
10	Gadoteridol (125)	Amoxicillin (118)
11	Levofloxacin (109)	Ciprofloxacin (110)
12	Rofecoxib (101)	Terbinafin (101)
13	Gadobensäure (100)	Pantoprazol (101)
14	Carboplatin (99)	Docetaxel (100)
15	ASS (99)	Ibuprofen (100)
16	Ibuprofen (99)	Acetylcystein (97)
17	Gadubutrol (93)	Heparin (96)
18	Ibiditol (91)	Clindamycin (94)
19	Ramipril (90)	Methotrexat (94)
20	Docetaxel (79)	Phenytoin (93)
21	Amoxicillin (61)	Tramadol (88)
22	Articainhydrochlorid + Epinephrinhydrochlorid (61)	Prednisolon (81)
23	Heparin (61)	Ambroxol (80)
24	Prednisolon (60)	Moxifloxacin (70)
25	Clindamycin (59)	Clarithromycin (64)
26	Hydroxyethylstärke + Natriumchlorid (58)	Metoclopramid (63)
27	Iopamidol (58)	Dexamethason (62)
28	Cefuroxim (57)	Doxycyclin (62)
29	Iohexol (55)	Phenprocoumon (61)
30	Ciprofloxacin (54)	Enoxaparin (60)
31	Pantoprazol (54)	Metoprolol (59)
32	Certoparin (52)	Omeprazol (57)
33	Enalapril (52)	Levofloxacin (53)
34	Gelatinepolysuccinat (52)	Ramipril (50)
35	Propofol (52)	Oxazepam (48)

### WELCHE EXPOSITIONSANGABEN WURDEN VERWENDET?

Der relevante Parameter im Spontanberichtswesen ist nach Ansicht der Autoren nicht die absolute Anzahl der UAW-Verdachtsmeldungen für einen Wirkstoff, sondern seine Berichtsrate, d.h. der Quotient aus der Anzahl der Meldungen bezogen auf die Verordnungshäufigkeit dieses Wirkstoffs.

Während die absolute Zahl der UAW-Verdachtsmeldungen für einen Wirkstoff mit steigender Exposition typischerweise ebenfalls ansteigt (mehr Meldungen), kann die Berichtsrate unverändert bleiben.

Die Anzahl der UAW-Verdachtsmeldungen zu anaphylaktischen Reaktionen bzw. schweren Hautreaktionen für die im ersten Schritt identifizierten Wirkstoffe wurde zu diesem Zweck mit den kumulierten Verordnungszahlen in demselben Zeitraum (1/1998 bis 12/2012) ins Verhältnis gesetzt und so die Berichtsrate berechnet (Anzahl der Verdachtsmeldungen/definierte Tagesdosen in Millionen) (Tabellen 2 und 3, Seite 22). Die Verordnungszahlen wurden den öffentlich zugänglichen Arzneimittelverordnungsberichten für die Jahre 1998 bis 2012 entnommen.<sup>4</sup>

### ANZAHL GEMELDETER VERDACHTSFÄLLE ANAPHYLAKTISCHER REAKTIONEN UND SCHWERER HAUTREAKTIONEN ALS NEBENWIRKUNG

Im Zeitraum 1/1998 bis 12/2012 wurden dem BfArM 190.971 UAW-Verdachtsfälle gemeldet. Von diesen erfüllten 9.992 Berichte (5,2 %) den Algorithmus für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“. In 5.526 Meldungen (2,9 %) wurde mindestens eine UAW berichtet, die in der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ enthalten ist.

### BERICHTSRATEN ZU ANAPHYLAKTISCHEN REAKTIONEN

Die zehn verschreibungspflichtigen, nicht im relevanten Umfang im Krankenhaus angewendeten Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate (Verdachtsmeldungen pro eine Million definierter Tagesdosen) zu der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ sind in Tabelle 2 aufgeführt. Dabei umfassten die Berichtsrate einen Bereich von 7,18 (Moxifloxacin) bis 0,004 (Ramipril) und unterschieden sich somit um den Faktor 1.700. Moxifloxacin stand sowohl in Bezug auf die höchste Anzahl an Verdachtsmeldungen (481

**Tabelle 2:**  
**Zehn Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“**

(Anzahl der Berichte pro eine Million DDD; Zeitraum 1.1.1998 bis 31.12.2012)

\* Kombination SMQ plus Algorithmus

\*\* Berichtsrate gerundet

\*\*\* Zahnärztliche Verschreibungen konnten nur für das Jahr 2012 berücksichtigt werden.

Da insbesondere Clindamycin, aber auch Amoxicillin häufig von Zahnärzten verschrieben werden, lag die tatsächliche Exposition mit diesen beiden Wirkstoffen höher. Als Konsequenz wird die tatsächliche Berichtsrate geringer sein. Um auf diese Besonderheiten aufmerksam zu machen, sind die Zeilen zu diesen beiden Wirkstoffen in der Tabelle farbig hervorgehoben.

Platzierung nach höchster Berichtsrate	Wirkstoff	Kumulative Anzahl Berichte zur SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ *	Kumulative Exposition in Millionen DDD lt. AVP	Berichtsrate** zur SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (Berichte pro 1 Million DDD)
1	Moxifloxacin	481	67	7,18
2	Glatiramer	164	39,3	4,57
3	Levofloxacin	109	112,5	0,97
4 ***	Clindamycin	59	101,6	0,58
5	Ciprofloxacin	54	179,7	0,30
6	Cefuroxim	57	259,8	0,22
7	Metamizol	190	1123,9	0,17
8 ***	Amoxicillin	61	1064,7	0,06
9	Enalapril	52	8561,8	0,01
10	Ramipril	90	21 344,8	0,00 (0,004216484)

Berichte) als auch bezogen auf die Berichtsrate an erster Stelle. Bei den folgenden neun Wirkstoffen lag die absolute Anzahl an Verdachtsmeldungen zwischen 190 (Metamizol) und 52 (Enalapril), also nicht sehr weit auseinander (ca. Faktor 4). Die zum Teil deutlichen Unterschiede zwischen den Berichtsrate ergaben sich hier im Wesentlichen aus den merklichen Unterschieden in der Verordnungshäufigkeit (39,3 Millionen (Glatiramer) bis 21 344,8 Millionen DDD (Ramipril); ca. Faktor 600).

Vier der ersten fünf Wirkstoffe (80 %) und sechs der ersten zehn Wirkstoffe (60 %) waren Antibiotika (Moxifloxacin, Levofloxacin, Clindamycin, Ciprofloxacin, Cefuroxim, Amoxicillin), drei davon Fluorochinolone. Zwei der zehn Wirkstoffe waren ACE-Hemmer (Enalapril, Ramipril) (Platz 9 und 10). Einzelne Vertreter ihrer Wirkstoffklasse waren der Immunmodulator Glatirameracetat (Platz 2 aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl an Meldungen bei geringer Anwendungshäufigkeit) sowie das Analgetikum Metamizol (Platz 7 aufgrund einer vergleichsweise hohen Anzahl an Meldungen bei hoher Anwendungshäufigkeit).

### BERICHTSRATEN ZU SCHWEREN HAUTREAKTIONEN

Die zehn verschreibungspflichtigen, nicht im relevanten Umfang im Krankenhaus angewendeten Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate zu der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ sind in Tabelle 3 aufgeführt. Dabei umfassten die Berichtsrate (Verdachtsmeldungen pro eine Million DDD) einen Bereich von 0,93 (Clindamycin) bis 0,06 (Allopurinol) und unterschieden sich somit ca. um den Faktor 15. Der Bereich war damit deutlich geringer als bei den Berichtsrate zu anaphylaktischen Reaktionen, wobei die große Spannweite bei den anaphylaktischen Reaktionen auf die niedrige Berichtsrate zu Ramipril zurückzuführen war.

Die absoluten Berichtszahlen für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ lagen zwischen 93 und 276 (ca. Faktor 3), die Spannweite der Exposition reichte von 101,6 bis 4.350 Millionen DDD (ca. Faktor 43), sodass auch hier die Berichtsrate wesentlich von der Verordnungshäufigkeit bestimmt wurde.

**Tabelle 3:**  
**Zehn Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsrate für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“**

(Anzahl der Berichte pro eine Million DDD; Zeitraum 1.1.1998 bis 31.12.2012)

\* breite Suche

\*\* Berichtsrate gerundet

\*\*\* Zahnärztliche Verschreibungen konnten nur für das Jahr 2012 berücksichtigt werden.

Da insbesondere Clindamycin, aber auch Amoxicillin häufig von Zahnärzten verschrieben werden, lag die tatsächliche Exposition mit diesen beiden Wirkstoffen höher. Als Konsequenz wird die tatsächliche Berichtsrate geringer sein. Um auf diese Besonderheiten aufmerksam zu machen, sind die Zeilen zu diesen beiden Wirkstoffen in der Tabelle farbig hervorgehoben.

Platzierung nach höchster Berichtsrate	Wirkstoff	Kumulative Anzahl Berichte zur SMQ „Schwere Hautreaktionen“ *	Kumulative Exposition in Millionen DDD lt. AVP	Berichtsrate** zur SMQ „Schwere Hautreaktionen“ (Berichte pro 1 Million DDD)
1***	Clindamycin	94	101,6	0,93
2	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	202	318,6	0,63 (0,6340)
3	Lamotrigin	133	212,5	0,63 (0,62588)
4	Ciprofloxacin	110	179,7	0,61
5	Phenytoin	93	237,7	0,39
6	Carbamazepin	173	914,5	0,19
7	Metamizol	205	1123,9	0,18
8	Methotrexat	94	755,99	0,12
9***	Amoxicillin	118	1064,7	0,11
10	Allopurinol	276	4350	0,06



Vier der zehn Wirkstoffe (40 %) gehörten zu der Gruppe der Antibiotika (Clindamycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, Ciprofloxacin, Amoxicillin), drei weitere (33 %) zu der Gruppe der zentral wirksamen Arzneimittel (Lamotrigin, Phenytoin, Carbamazepin). Einzelne Vertreter ihrer Wirkstoffgruppe waren Metamizol (Analgetikum), Methotrexat (Immunsuppressivum) sowie Allopurinol (Gichttherapeutikum). Die absoluten Häufigkeiten der UAW-Meldungen für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ lagen zwischen 93 (Phenytoin) und 276 (Allopurinol) und damit in einer ähnlichen Dimension wie bei der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (52 für Enalapril bis 481 für Moxifloxacin). Die höchste Berichtsrate für die SMQ „Schwere Hautreaktionen“ (0,93 für Clindamycin) lag um den Faktor 8 unter der höchsten Berichtsrate für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ (7,18 für Moxifloxacin).

Einige Wirkstoffe waren sowohl in der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ als auch in der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ unter den zehn Wirkstoffen mit der höchsten Berichtsrate vertreten, nämlich: Clindamycin, Ciprofloxacin, Amoxicillin und Metamizol.

## DISKUSSION

### BERICHTSRATEN FÜR ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN

Der prozentuale Anteil der Berichte zu anaphylaktischen Reaktionen unter allen UAW-Berichten betrug in dem von den Autoren betrachteten Zeitraum 5,2 Prozent, was vergleichbar mit Daten aus Portugal (6 %) und Italien (2,7 %) ist.<sup>11, 12</sup> In Deutschland werden Arzneimittel als zweithäufigste Auslöser nach Insektenstichen unter den an ein Anaphylaxie-Register berichteten Fällen für Erwachsene gemeldet.<sup>13</sup> Allerdings liegen zur absoluten Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen auf Arzneimittel nur orientierende Angaben in der Literatur vor. So berechnete eine Studie in der Schweiz die Inzidenz für das Auftreten einer arzneimittelassoziierten Anaphylaxie mit kardiovaskulärer Beteiligung mit 1,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr.<sup>14</sup> Anaphylaxien treten demnach ca. zehnmal häufiger in der Bevölkerung auf als die Maximalvarianten schwerer Hautreaktionen, Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse, für die eine populationsbezogene Inzidenz von ca. einem pro eine Million Einwohner/Jahr beschrieben wird.<sup>15</sup>

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Fluorochinolone manifestieren sich in der Mehrzahl der Fälle als Soforttypreaktionen, zumeist als anaphylaktische Reaktionen.<sup>16, 17</sup>

In der vorliegenden Untersuchung wies Moxifloxacin mit ca. sieben Verdachtsmeldungen (7,18) pro eine Million definierter Tagesdosen die höchste Berichtsrate für die SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ auf, Levofloxacin folgte auf Platz 3 mit rund einer Meldung (0,97) pro eine Million definierter Tagesdosen und Ciprofloxacin auf Platz 5 mit 0,3 Meldungen pro eine Million definierter Tagesdosen. Die Inzidenz für fluorochinolonassoziierte Anaphylaxien wurde in der Literatur mit 0,2 pro eine Million Behandlungstage angegeben.<sup>18</sup> Dabei ist aber zu beachten, dass in der von den Autoren durchgeführten Untersuchung mit der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ nicht nur Berichte über Anaphylaxien, sondern auch Berichte mit mildereren Verlaufsformen identifiziert wurden. Insofern erscheinen die Berichtsdaten vereinbar mit den Literaturangaben, auch wenn von einem Underreporting im Spontanberichtssystem ausgegangen wird. Das Ergebnis einer höheren Berichtsrate für Moxifloxacin im Vergleich zu anderen Fluorochinolonen wurde der Art nach auch in publizierten Fallserien<sup>16, 19</sup> und einer früheren deskriptiven Analyse der UAW-Datenbank<sup>20</sup> beschrieben. Allerdings fand eine Studie in einer amerikanischen Krankenversicherungsdatenbank, die Diagnosen mit Verordnungszahlen verknüpfte, keine erhöhte Inzidenz für moxifloxacinassoziierte Anaphylaxien (1 / 100.000 Verschreibungen) verglichen mit anderen Fluorochinolonen.<sup>21</sup> Eine aktuelle Studie aus den USA, die Diagnosen von Krankenhausnotaufnahmen mit

Verordnungszahlen von Arzneimitteln verknüpfte, beschrieb eine höhere Rate für moxifloxacininduzierte Überempfindlichkeitsreaktionen verglichen mit Levo- oder Ciprofloxacin.<sup>22</sup> Das Risiko anaphylaktischer Reaktionen bei Anwendung von Moxifloxacin ist schon seit längerem in der Fachinformation abgebildet,<sup>23</sup> dort mit der Häufigkeitsangabe selten, d. h. zwischen 1/1.000 und 1/10.000 Anwendern. Insofern ergab sich kein neues Signal in Bezug auf anaphylaktische Reaktionen.

Abschließend fiel jedoch auf, dass drei der sechs Antibiotika Fluorochinolone waren. Ob dies an einer differenziellen Meldebereitschaft in Bezug auf die verschiedenen Antibiotikagruppen, einem unterschiedlichen Potenzial der verschiedenen Antibiotikagruppen für anaphylaktische Reaktionen, Unterschieden des jeweiligen Patientenkollektives in Bezug auf das Risiko für anaphylaktische Reaktionen oder anderen Gründen lag, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Für Glatirameracetat, auf Platz 2 der Untersuchung, sind insbesondere die Post-Injektionsreaktionen bekannt. Aber auch anaphylaktische Reaktionen unterschiedlicher Ausprägungen sind in der Fachinformation<sup>24</sup> beschrieben. Daher ergab sich auch für Glatirameracetat aus der vorliegenden Analyse kein neues Signal in Bezug auf anaphylaktische Reaktionen.

Die unerwartet hohe Berichtsrate für Clindamycin (Platz 4) ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass auf Grundlage der im Arzneiverordnungsreport bis einschließlich des Jahres 2011 nicht berücksichtigten zahnärztlichen Verordnungen die Exposition für Clindamycin zu niedrig angesetzt wurde. Zum Umfang der Abweichung konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Clindamycin ist gemäß orientierender Literaturrecherche in PubMed und nach Erfahrung der Autoren nicht häufig als Auslöser anaphylaktischer Reaktionen bekannt<sup>17</sup> und wird beispielsweise bei Patienten mit Betalaktamallergie als Alternative empfohlen.<sup>25</sup>

In der Literatur werden Betalaktamantibiotika als häufigste Auslöser für Soforttypreaktionen unterschiedlicher Schweregrade beschrieben.<sup>26, 27</sup> Cefuroxim stand in der Untersuchung zu anaphylaktischen Reaktionen auf Platz 6, in Übereinstimmung mit der aktuellen Literatur werden Soforttypreaktionen auf Cephalosporine aufgrund ihres zunehmenden Gebrauchs häufiger gesehen.<sup>28</sup>

Amoxicillin war (nur) auf Platz 8, was möglicherweise darauf zurückgeführt werden kann, dass dieser Zusammenhang bekannt ist und daher seltener berichtet wird.

Analog ist das Auftreten von Angioödemem unter ACE-Hemmern wie Enalapril und Ramipril bekannt. Da Angioödemem zu der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ gehören und beispielsweise für Enalapril bei ca. 50 Prozent der Spontanberichte zu anaphylaktischen Reaktionen Angioödemem, Ödemem bzw. Schwellungen (z. B. der Zunge oder Lippen) beschrieben wurden, stellten die Berichtsraten für Enalapril und Ramipril kein neues Signal in Bezug auf Soforttypreaktionen dar.

Für Metamizol ist das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen, z. B. im Rahmen einer Analgetikaintoleranz, ebenfalls bekannt.<sup>29</sup> Insofern stellte auch die Berichtsrate für Metamizol kein neues Signal dar. Im Allgemeinen werden nicht steroidale Antiphlogistika als die Arzneimittel angesehen, die am häufigsten anaphylaktische Reaktionen hervorrufen.<sup>12, 26</sup> Da nicht steroidale Antiphlogistika in einem erheblichen Umfang als OTC-Arzneimittel abgegeben werden, mussten diese Wirkstoffe von der weiteren Analyse im Rahmen der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden. Dies führte zu einer höheren Präsenz anderer Wirkstoffklassen, z. B. Antibiotika, unter den Wirkstoffen mit den höchsten Berichtsraten.

### **BERICHTSRATEN FÜR SCHWERE HAUTREAKTIONEN**

Fünf der zehn Wirkstoffe mit den höchsten Berichtsraten für schwere Hautreaktionen in der durchgeführten Analyse wurden auch in einer Fall-Kontroll-Studie identifiziert, die neun Hochrisikowirk-

stoffe bzw. -wirkstoffgruppen für die Entwicklung einer toxisch-epidermalen Nekrolyse oder eines Stevens-Johnson-Syndrom benannte.<sup>30</sup> Eine Übereinstimmung gab es somit für Sulfamethoxazol + Trimethoprim, Allopurinol und die Antiepileptika Lamotrigin, Phenytoin und Carbamazepin.

Für Metamizol sahen die Autoren dieser Fall-Kontroll-Studie eher keinen kausalen Zusammenhang, da es möglicherweise häufig kurz vor Auftreten der Hautveränderungen als Analgetikum eingenommen wurde (confounding by indication). Die Platzierung (Platz 7) in der aktuell durchgeführten Untersuchung liegt möglicherweise auch daran, dass im Rahmen von Unverträglichkeitsreaktionen auf Metamizol Symptome gemeldet wurden, die in der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ abgebildet sind, auch wenn sie klinisch nicht einer schweren Hautreaktion entsprechen.

Für Fluorochinolone (Ciprofloxacin) und Aminopenicilline (Amoxicillin) wird in der Fall-Kontroll-Studie (Mockenhaupt et al.<sup>30</sup>) zwar ein signifikant erhöhtes Risiko schwerer Hautreaktionen beschrieben, das aber niedriger als das der Hochrisikowirkstoffe ist.

Oxicame sowie Nevirapin waren in der aktuellen Analyse – anders als in der o. g. Fall-Kontroll-Studie von Mockenhaupt et al. – nicht unter den zehn Wirkstoffen mit den höchsten Berichtsraten. Im Fall von Nevirapin, das in Deutschland erst 1998 auf den Markt kam,<sup>31</sup> mag dies an der im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen geringeren Anzahl exponierter Patienten liegen. In Bezug auf die Oxicame blieb es unklar.

Allopurinol, dem in einer anderen Publikation das größte Risiko für SJS und TEN in Europa zugesprochen wird,<sup>32</sup> nahm in der aktuellen Untersuchung nur den zehnten Platz ein. Das mag möglicherweise daran liegen, dass eine solche Assoziation schon bekannt ist und daher nicht mehr so häufig gemeldet wird.

Auffällig in der aktuellen Untersuchung war die hohe Berichtsrate für schwere Hautreaktionen für Clindamycin (Platz 1), das in der o. g. Fall-Kontroll-Studie<sup>30</sup> überhaupt nicht genannt wurde. Die tatsächliche Berichtsrate für Clindamycin wird deutlich niedriger sein, weil zahnärztliche Verordnungen bis einschließlich des Jahres 2011 nicht berücksichtigt wurden. Zum Umfang der Abweichung konnten keine belastbaren Aussagen getroffen werden. Allerdings wurde für Clindamycin in einer deskriptiven Analyse der öffentlichen Nebenwirkungsdatenbank der amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) ebenfalls ein Signal für eine erhöhte Berichtsrate für schwere Hautreaktionen, nämlich TEN und SJS, beschrieben.<sup>33</sup>

Bezüglich Methotrexat (Platz 8) war das Ergebnis nicht unerwartet, da schwere Hautreaktionen in den Produktinformationen methotrexathaltiger Arzneimittel aufgeführt sind.

Die populationsbezogene Häufigkeit für toxisch-epidermale Nekrolyse/Stevens-Johnson-Syndrom, also der Maximalvarianten für schwere Hautreaktionen, wird unabhängig vom auslösenden Arzneimittel in der Literatur mit ca. einem pro eine Million/Jahr angegeben.<sup>30</sup> Die anwendungsbezogene Inzidenz wird für Arzneimittel mit einem hohen Risiko (z. B. Carbamazepin, Allopurinol) mit einem pro 1.000 bis zu einem pro 100.000 Anwender beschrieben.<sup>30</sup> Diese Häufigkeiten stehen im Einklang mit den von den Autoren gefundenen Berichtsraten von 0,06 bis 0,93 pro eine Million DDD, wenn von einem Underreporting im Spontanberichtssystem ausgegangen wird.

### STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ANALYSE

Eine Stärke der deskriptiven Analyse der gemeldeten UAW-Verdachtsfälle war die große Fallzahl. So umfasste die Grundgesamtheit an Verdachtsfällen auf Nebenwirkungen in dem analysierten Zeitraum 1/1998 bis 12/2012 etwas mehr als 190.000 Berichte. Davon bezogen sich 9.992 (5,2 %) auf UAW, die der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ zugeordnet werden konnten. Analog berichteten 5.526

## REFERENZEN

1. Sachs B et al.: Reporting rates for severe hypersensitivity reactions associated with prescription-only drugs in outpatient treatment in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:1076-1084
2. Demoly P et al.: International consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69:420-437
3. Roujeau J-C et al.: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-1285
4. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 1998–2012
5. <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/german>
6. BfArM: Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank des BfArM; <http://nebenwirkung.bfarm.de>
7. Mazzitello C et al.: Pharmacovigilance in Italy: an overview. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4:520-528
8. [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_14\\_0\\_german.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_14_0_german.pdf)
9. [http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq\\_intguide\\_17\\_1\\_english.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/smq_intguide_17_1_english.pdf)
10. BARMER GEK: BARMER GEK Arzneimittelreport 2012. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 14; <http://presse.barmar-gek.de/barmar/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120626-Arzneimittelreport-2012/Arzneimittelreport-2012-lang.property=Data.pdf>
11. Leone R et al.: Drug-induced anaphylaxis. *Drug Saf.* 2005;28:547-556
12. Ribeiro-Vaz I et al.: Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:673-681
13. Worm M et al.: Auslöser und Therapie der Anaphylaxie. *Deutsches Ärzteblatt Int.* 2014;111:367-375
14. Helbling A et al.: Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 habitants of the Swiss canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:285-290

Meldungen (2,9%) über Reaktionen, die der SMQ „Schwere Hautreaktionen“ zugeordnet werden konnten.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit war die Verknüpfung der Fallzahlen mit Verordnungshäufigkeiten, da nicht die absolute Anzahl der gemeldeten UAW-Verdachtsfälle für einen Wirkstoff, sondern seine Berichtsrate, d. h. der Quotient aus der Anzahl der Meldungen bezogen auf die Exposition mit diesem Wirkstoff, der relevanteste Parameter im Spontanberichtssystem ist. Allerdings muss in diesem Zusammenhang berücksichtigt werden, dass die Zahl der gemeldeten Verdachtsfälle keine Aussage über die Anzahl der aufgetretenen Fälle, d. h. über die tatsächliche Häufigkeit von UAW, zulässt (s. u.).

Die Verordnungshäufigkeiten wurden öffentlich zugänglichen Quellen entnommen, die über die Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen informieren. Diese deckten ungefähr 90 Prozent aller Versicherten ab.<sup>34</sup> Es war allerdings nicht zu erkennen, dass einige der Wirkstoffe vorzugsweise Privatversicherten verschrieben werden. Daher gingen die Autoren nicht davon aus, dass die nicht vollständige Erfassung der Exposition selektiv bei einigen Wirkstoffen stärker durchschlug als bei anderen. Eine vollständige Erfassung der Exposition hätte die Berichtsdaten tendenziell nach unten verändert.

In der vorliegenden Arbeit wurden nur verschreibungspflichtige Wirkstoffe berücksichtigt, da nur für diese Verordnungshäufigkeiten öffentlich zugänglich waren. D. h., dass es durchaus Wirkstoffe im Rahmen der Selbstmedikation gibt, die ebenfalls relevante Berichtsdaten für anaphylaktische Reaktionen oder schwere Hautreaktionen aufweisen können. Beispielsweise lag für den Wirkstoff Diclofenac, der auch in der Selbstmedikation erhältlich ist, mit 333 Berichten ebenfalls eine relevante absolute Anzahl an Meldungen zu der SMQ „Anaphylaktische Reaktionen“ vor (Moxifloxacin: 481 Berichte).

Analog blieben solche Wirkstoffe in der Studie unberücksichtigt, die vorzugsweise im Krankenhaus gegeben werden, wie z. B. Kontrastmittel oder Onkologika, da Expositionszahlen für diese Wirkstoffe nicht öffentlich verfügbar waren.

Schließlich ist bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zwingend zu berücksichtigen, dass Analysen von Spontanberichtsmeldungen aufgrund der methodenimmanenten Limitierungen nur Signale generieren können, die dann weiter abgeklärt werden. So können Berichtsdaten auch keine absoluten Häufigkeiten von Nebenwirkungen wiedergeben, da nicht jede Nebenwirkung gemeldet wird (Underreporting) und auch zu bestimmten Wirkstoffen aus verschiedenen Gründen häufiger berichtet werden kann als zu anderen (Stimulatedreporting z. B. bei neuen Arzneimitteln). Weiterhin gilt, dass es sich bei den UAW-Meldungen um Verdachtsfälle von Nebenwirkungen handelt und ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der berichteten Reaktion nicht immer gegeben sein muss.

Allerdings lassen sich bestimmte Nebenwirkungen aufgrund ihrer Seltenheit in Studien nur schwer untersuchen. So könnten Aussagen zur absoluten Häufigkeit anaphylaktischer oder schwerer Hautreaktionen zwar prinzipiell aus epidemiologischen Kohortenstudien generiert werden. Diese müssten aber auf Grundlage großer Datenbanken und über längere Zeiträume durchgeführt werden, um eine ausreichende Anzahl von Patienten einschließen zu können und eine entsprechende Aussagekraft zu erreichen. Epidemiologische Fall-Kontroll-Studien ermöglichen dagegen typischerweise vergleichende (relative) Aussagen zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen oder schwerer Hautreaktionen unter einem Wirkstoff verglichen mit einem anderen Wirkstoff, aber keine Aussagen zur absoluten Häufigkeit solcher Reaktionen.

Durch sogenannte Datenbankanalysen, d. h. Untersuchungen in großen Datenbanken (z. B. in UK oder den USA), in denen für eine Person die Verschreibungen von Wirkstoffen mit medizinischen Diagnosen

15. Mockenhaupt M: Severe cutaneous adverse reactions. In: Burgdorf W, Plewig G, Wolff H, Landthaler M (eds): Braun-Falco's Dermatology. 3. Auflage. 473-484. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2009

16. Blanca-López N et al.: Hypersensitivity reactions to fluoroquinolones: analysis of the factors involved. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:560-567

17. Sánchez-Borges M et al.: Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J*. 2013;6:18

18. Blayac JP et al.: Fluoroquinolones and anaphylaxis. *Therapie*. 1996;51:417-418

19. Aranda A et al.: In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*. 2011;66:247-254

20. Sachs B et al.: Fluoroquinolone-associated anaphylaxis in spontaneous adverse drug reaction reports in Germany: differences in reporting rates between individual fluoroquinolones and occurrence after first-ever use. *Drug Saf*. 2006;29(11):1087-1100

21. Johannes CB et al.: Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation. *Drug Saf*. 2007;30(8):705-713

22. Jones SC et al.: US-based emergency department visits for fluoroquinolone-associated hypersensitivity reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22:1099-1106

23. Fachinformation zu Avalox 400mg Tabletten (Stand 6/2015)

24. Fachinformation Copaxone 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 1/2015)

25. Naber CK et al.: Prophylaxe der infektiösen Endokarditis. *Kardiologie*. 2007;1:243-250

26. Gamboa PM: The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergology Services: *Alergologia-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(2):45-50

27. Renaudin JM et al.: Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance

verknüpft sind, lassen sich vergleichende Aussagen zu relativen Häufigkeiten und, mit gewissen Abstrichen, Aussagen zur Häufigkeit, z. B. pro Verschreibung, solcher Ereignisse gewinnen. Solche Untersuchungen sind aber zurzeit in Deutschland nur eingeschränkt möglich und basieren dann im Vergleich zu ausländischen Datenbanken auf kleineren Datensätzen. Die Bedeutung der Berechnung von Berichtsraten, wie in dieser Arbeit, liegt somit in der möglichen Erkennung von Signalen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko anaphylaktischer Reaktionen oder schwerer Hautreaktionen.

### FAZIT

Die Ergebnisse der referenzierten Arbeit zeigen, dass in Bezug auf schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel die aus der Spontanberichterstattung generierten Berichtsraten weitgehend mit den Angaben in der Literatur zum jeweiligen Wirkstoff übereinstimmen. Etwas auffällig blieb, dass unter den ersten fünf Wirkstoffen mit den höchsten Berichtsraten für anaphylaktische Reaktionen drei Fluorchinolone vertreten waren. Ob dies an einem Reporting Bias, einem unterschiedlichen Potenzial der verschiedenen Antibiotikagruppen für anaphylaktische Reaktionen oder anderen Gründen lag, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht geklärt werden.

Network from 2002 to 2010. *Allergy*. 2013;68:929-937

28. Brockow K: Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp. *Hautarzt*. 2014;65:409-414

29. Hagau N et al.: Threshold for Positivity and Optimal Dipyrone Concentration in Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(6):383-388

30. Mockenhaupt M et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44

31. Efavirenz (Sustiva), Nevirapin (Viramune) und Delaviridin gegen HIV. *arznei-telegramm*. 1999;7:72-73

32. Halevy S et al.: Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32

33. Papay J et al.: Spontaneous adverse event reports of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: detecting associations with medications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:289-296

34. PKV: Zahlenbericht der Privaten Krankenversicherung 2012; [pkv.de/serie/zahlen-und-fakten/archiv-pkv-zahlenbericht/zahlenbericht-2012.pdf](http://pkv.de/serie/zahlen-und-fakten/archiv-pkv-zahlenbericht/zahlenbericht-2012.pdf)