

Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der zahnärztlichen Praxis

Vorgehensweise beim Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Zweck des schweizerischen Pharmacovigilance-Systems

Sabin S. Egger, Stephan Krähenbühl, Raymond G. Schlienger
Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsspital Basel

Schlüsselwörter: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen,
Meldepflicht, Spontanmeldesystem, Pharmacovigilance

Korrespondenzadresse:
Sabin S. Egger
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital
Markgräflerhof
Hebelstrasse 2, 4031 Basel
Tel. 061 265 88 62, Fax 061 265 88 64
E-Mail: eggers@uhbs.ch

(Texte français voir page 1214)

Einleitung

Die Zahnarztpraxis ist in den meisten Fällen nicht die erste Anlaufstelle beim Auftreten einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW), trotzdem sind Kenntnisse zu UAW und Umgang mit diesen auch wichtig für Zahnmediziner. Die Einnahme von Arzneimitteln kann beispielsweise zahlreiche orale unerwünschte Reaktionen auslösen, welche möglicherweise eine zahnärztliche Untersuchung nach sich ziehen. In einem jüngeren Review-Arti-

Auch Zahnärzte werden in ihrem Alltag mit dem Thema unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) konfrontiert. Sie unterliegen wie andere medizinische Fachpersonen seit Januar 2002 einer Meldepflicht für bestimmte UAW. UAW lassen sich nicht immer klar von den Symptomen einer zugrunde liegenden Krankheit abgrenzen. Im Falle einer Polymedikation ist es oft schwierig, das für die Reaktion verantwortliche Arzneimittel ausfindig zu machen. Eine detaillierte Anamnese von Symptomen und Arzneimitteln und eine Abklärung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Therapiebeginn und Auftreten einer Reaktion sind zentral. Informationen aus der Fachliteratur, der Ausschluss anderer möglicher Ursachen und die Identifizierung von Risikofaktoren helfen bei der Beurteilung der Kausalität weiter. Beispielsweise schwerwiegende, unerwartete, in der Fachinformation ungenügend beschriebene oder gar fehlende UAW unterstehen der Meldepflicht und müssen mittels gelbem Meldeformular der Swissmedic an eines der regionalen Pharmacovigilance-Zentren gemeldet werden. Spontanmeldungen helfen dabei, Probleme in Zusammenhang mit einer Arzneimitteltherapie frühzeitig zu erkennen und geeignete Massnahmen zur Risikominimierung einzuleiten.

kel von Abdollahi et al. sind verschiedene Arzneimittel-induzierte orale Reaktionen übersichtlich zusammengestellt (ABDOLLAHI & RADFAR 2003). Verschiedene Antibiotika, nichtsteroidale Antirheumatika oder Zytostatika können beispielsweise orale Ulzerationen verursachen. Gingivahyperplasie kann als Folge einer Therapie mit Phenytoin, Cyclosporin A oder Kalzium-Antagonisten auftreten. Ein oft beobachtetes Problem in der Zahnarztpraxis ist sicher auch die Xerostomie, insbesondere bei älteren Patienten, welche das Risiko für Karies erhöht oder längerfristig auch zu Problemen

bei Zahnprothesen führen kann. Xerostomie kann durch eine Vielzahl von Arzneimitteln ausgelöst werden und ist die Folge des anticholinergen Effekts, wie er unter anderem unter trizyklischen Antidepressiva oder Antihistaminika der 1. Generation beobachtet wird. Einige Substanzen (z. B. Tetracykline, Chlorhexidin, Eisensalze, Ciprofloxacin, Amoxicillin) können zu reversiblen oder irreversiblen Zahnverfärbungen führen. In der Praxis werden in Zusammenhang mit zahnärztlichen Eingriffen zudem auch Arzneimittel verordnet, welche zu UAW, in seltenen Fällen gar schwerwiegenden UAW, führen können wie nichtsteroidale Antirheumatika, Antibiotika oder Lokalanästhetika.

Gemäss Definition der World Health Organization (WHO) ist jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion eine UAW (engl.: adverse drug reaction), die ursächlich auf die Einnahme eines Arzneimittels zurückgeführt werden kann, welches in Dosierungen, die beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose, Therapie oder zur Modifikation physiologischer Funktionen üblich sind, verabreicht wird (ANONYMOUS 1969). Gemäss dieser Definition gelten Verabreichungsfehler, Überdosierung, Arzneimittelmisbrauch und Non-compliance nicht als UAW (SCHLIENGER 2000). Sie sind jedoch für die Arzneimittelsicherheit aber oft nicht weniger bedeutend und werden den UAW deshalb in Bezug auf die Meldepflicht teilweise gleichgestellt. UAW werden je nach zugrunde liegendem Mechanismus oft in Typ-A- und Typ-B-Reaktionen eingeteilt (Tab. I), was insbesondere für das Management nach Auftreten einer UAW von Bedeutung ist (PICHLER 2005, RAWLINS 1981).

Medizinische Fachpersonen, die zur Abgabe, Anwendung und Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind, also auch Zahnärzte, unterstehen seit der Einführung des neuen Heilmittelgesetzes und der Arzneimittelverordnung im Januar 2002 einer Meldepflicht für bestimmte UAW (Tab. II). Ziel dieses Artikels ist es deshalb, Zahnärzte für das Thema UAW zu sensibilisieren. Anhand eines Beispiels wird aufgezeigt, wie bei Verdacht auf eine UAW vorgegangen werden sollte. Zudem wird in diesem Artikel auch kurz auf Organisation und Zweck des Schweizerischen Pharmacovigilance-Systems eingegangen.

Fallbeispiel

Ein 4-jähriger Junge wurde wegen starken Zahnschmerzen in einer lokalen zahnärztlichen Klinik behandelt. Anamnestisch

Tab. II Meldepflichtige UAW (SWISSMEDIC 2002)*

- Schwerwiegende UAW
 - tödliche oder lebensbedrohliche UAW
 - zur Hospitalisation führende oder Hospitalisation verlängernde UAW
 - UAW, die schwere oder bleibende Schäden verursachen
- neue UAW, d. h. solche, die nicht oder nur ungenügend in der gültigen Arzneimittelinformation (Arzneimittelkompendium) erwähnt sind
- andere medizinisch wichtige UAW (Beispiel: Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung, die ambulant behandelt werden kann, Impfstoffversager)

Die Vermutung eines Kausalzusammenhangs genügt, um zu melden!

* Formulare und weiter gehende Angaben zum Vorgehen finden sich im Arzneimittelkompendium auf der letzten Seite, im Internet unter Website www.swissmedic.ch oder sind direkt bei einem der regionalen Pharmacovigilance-Zentren erhältlich.

ergaben sich keine Hinweise auf eine allergische Prädisposition. Vor Exstirpation der Pulpa und anschliessendem Débridement wurden ihm 0,5 ml eines Lokalanästhetikums submukös nahe den primären oberen zentralen Schneidezähnen injiziert, welches Lidocain 2% und Adrenalin 1:100 000 enthielt. Es wurde ein dentales periapikales Röntgenbild angefertigt, um die Länge des Wurzelkanals zu überprüfen. Während der Junge 15 Minuten im Vorzimmer wartete, bekam er Atemnot und wurde stark zyanotisch. Er wurde sofort ins Spital überführt. Er war bradycard und hypoton und musste aufgrund eines Atemstillstandes intubiert sowie kardiopulmonal reanimiert werden. Es wurde eine rasche Volumensubstitution mit Natriumchloridlösung eingeleitet, und bei Verdacht auf Anaphylaxie wurde ihm Adrenalin intravenös injiziert. Der junge Patient war komatös, aber afebril. Auf dem Thoraxröntgen waren extensive bilaterale alveoläre Infiltrate erkennbar. Auf der Intensivstation erhielt er Furosemid parenteral, und die künstliche Beatmung wurde fortgeführt. Innert 24 Stunden stabilisierten sich die Vitalfunktionen. Nach 48 Stunden waren keine Infiltrate mehr auf dem Thoraxröntgen erkennbar. Der Junge konnte nach 4 Tagen aus dem Spital entlassen werden (CHIU et al. 2004).

Tab. I Klassifikation der UAW nach Rawlins und Thompson (PICHLER 2005, RAWLINS 1981)

Typ-A-Reaktion (augmented)	Typ-B-Reaktion (bizarre)
Reaktion vorhersehbar, dosisabhängig	Reaktion nicht vorhersehbar
etwa 80% aller UAW	etwa 20% aller UAW
selten schwerwiegend	potenziell schwerwiegend
Mechanismus der UAW durch pharmakologischen Effekt erklärbar	Mechanismus der UAW nicht durch pharmakologischen Effekt erklärbar.
Ursache: zu hohe Konzentrationen im Körper wegen: <ul style="list-style-type: none"> - pharmakokinetischer Veränderungen auf Ebene Absorption, Distribution, Metabolismus oder Elimination - Interaktion mit anderen Arzneimitteln - Unterschieden in der galenischen Formulierung Beispiele: Diarrhöe unter Antibiotikatherapie, gastrointestinale Blutung unter nichtsteroidalen Antirheumatika, anterograde Amnesie unter Midazolam und anderen Benzodiazepinen, Arrhythmien unter Lidocain	Unterscheidung: <ul style="list-style-type: none"> - Allergie: immunologischer Mechanismus. Einteilung nach Coombs und Gell in 4 Typen (PICHLER 2005): <ul style="list-style-type: none"> - IgE-vermittelte Sofortreaktion (Typ I), z. B. anaphylaktische Reaktion - zytotoxische Reaktion (Typ II), z. B. hämolytische Anämie, Agranulozytose - Immunkomplexreaktion (Typ III), z. B. Serumkrankheit, allergische Vasculitis - T-Zell-vermittelte Spätreaktion (Typ IV), z. B. allergisches Kontaktekzem - Pseudoallergie: Symptomatik vergleichbar mit IgE-vermittelter Sofortreaktion (z. B. Angioödem, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion), aber kein immunologischer Mechanismus nachweisbar Beispiel: Salizylat-Intoleranz - Idiosynkratische Reaktion: Überempfindlichkeitsreaktion aufgrund prädisponierender Faktoren, z. B. Enzymdefekt oder andere genetische Defekte Beispiel: Hämolyse bei Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel

Tab.III Wichtige Fragen zur Abklärung einer Kausalität zwischen Symptom und Arzneimittel

- Besteht ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Arzneimittelaufnahme und Auftreten der Symptome?
- Tritt nach Absetzen oder Dosisreduktion eine Besserung der Symptome auf (positiver Dechallenge)?
- Treten nach erneuter Exposition mit dem Arzneimittel wieder dieselben Symptome auf (positiver Rechallenge)?
- Ist die Reaktion in der Fachliteratur beschrieben?
- Gibt es andere mögliche Ursachen, welche für die Symptome in Frage kommen, wie eine zugrunde liegende Erkrankung oder andere Arzneimittel?
- Sind prädisponierende Faktoren bekannt, welche das Auftreten einer UAW begünstigen können?

Diagnosestellung UAW

Die wichtigsten Punkte, welche zu einer Klärung eines kausalen Zusammenhangs zwischen einer beobachteten Reaktion und einem Arzneimittel beitragen, sind in Tabelle III aufgeführt und werden im Folgenden erläutert.

Bei Verdacht auf eine UAW ist eine umfassende, detaillierte Anamnese der Symptome und Arzneimittel, auch der selbst gekauften, mit genauen Angaben zur Einnahme oder Applikation (Zeitpunkt, Dosierung, Dauer) meist unerlässlich. Dies ist insbesondere wichtig, wenn ein Patient eine Vielzahl von Medikamenten einnimmt. Entscheidend ist die zeitliche Übereinstimmung zwischen Auftreten der Symptome und Beginn einer Arzneimitteltherapie, wobei die Symptome sich erst nach Therapiebeginn zeigen. Die Latenzzeit bis zum Auftreten der Symptome reicht dabei von wenigen Minuten nach Verabreichung oder Einnahme des Arzneimittels (z. B. allergische Reaktionen vom Soforttyp wie die anaphylaktische Reaktion im Fallbeispiel) bis zu Wochen oder gar Jahren (z. B. Analgetika-Nephropathie unter Langzeiteinnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika) (EDWARDS 1997). Einige Reaktionen treten gar erst nach Absetzen der Therapie auf (z. B. Cholestase nach Amoxicillin/Clavulansäure; Latenz bis zwei Monate nach Therapiestopp). Aufgrund des engen zeitlichen Zusammenhangs drängt sich im vorliegenden Beispiel der Verdacht einer UAW auf. Zudem findet man in der Fachliteratur Angaben zu allergischen und anaphylaktischen Reaktionen unter Lokalanästhetika. Allerdings treten anaphylaktische Reaktionen unter Lidocain, einem Lokalanästhetikum vom Amid-Typ, sehr selten auf (HAAS 2002). Viel häufiger sind psychogene und vasovagale Reaktionen nach Verabreichung von Lokalanästhetika, welche fälschlicherweise oft als allergische Reaktionen bezeichnet werden. Bei allergischen Reaktionen auf Lokalanästhetika ist in Betracht zu ziehen, dass die Lösungen Konservierungsstoffe (Parabene) oder – bei Zusatz von Adrenalin – Antioxidantien (Natrium-/Kaliumdisulfit) enthalten, welche ebenfalls als Allergene in Frage kommen (HAAS 2002).

Im Falle einer UAW ist nach Absetzen oder bei konzentrationsabhängigen UAW nach Dosisreduktion in der Regel mit einer Besserung der Symptome zu rechnen. Die Bestätigung, dass es sich um eine UAW handelt, bringt ein positiver Reexpositionsversuch, doch ist ein solcher so genannter «Rechallenge», aus ethischen Gründen wegen einer eventuell damit verbundenen Gefahr für den Patienten, oft nicht möglich. Dies ist insbesondere bei schwerwiegenden Reaktionen vom Typ B wie im oben erwähnten Beispiel der Fall. Weiter sollten bei der Abklärung einer UAW andere mögliche Ursachen für die Symptome, wie krankheitsbedingte Reaktionen oder andere für

die Symptome in Frage kommenden Arzneimittel, ausgeschlossen werden.

Vorgehen bei Verdacht auf UAW

Mit dem Auftreten von UAW wird nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Personen eingeschränkt, damit verbunden ist auch eine Zunahme der Gesundheitskosten, nicht nur weil in schwerwiegenden Fällen beispielsweise eine Hospitalisation notwendig oder die Dauer der Hospitalisation verlängert wird, sondern weil die auftretenden Symptome oft auch mit den Anzeichen einer Krankheit verwechselt werden und unnötige Untersuchungen nach sich ziehen (BATES et al. 1997, CLASSEN et al. 1997, PIKMOHAMED et al. 1998). Es ist deshalb wichtig, beim Auftreten von Symptomen unter einer Arzneimitteltherapie die Möglichkeit einer UAW in Betracht zu ziehen und einen möglichen Zusammenhang abzuklären. Durch Entfernung des auslösenden Agens tritt bereits in vielen Fällen eine spontane Besserung der Symptome ein. Bei lebensbedrohlichen Reaktionen ist das Arzneimittel in jedem Fall möglichst rasch abzusetzen und nötigenfalls eine symptomatische Therapie einzuleiten. Im Falle von dosisabhängigen UAW reicht meist eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls aus, um die Symptome zu lindern. Überwiegt der Nutzen der Therapie deren Risiko, kann diese (unter Umständen unter Dosisreduktion) unter engmaschiger Kontrolle und laufender Neuevaluierung versuchsweise fortgeführt werden. Bei der Umstellung auf ein anderes Arzneimittel ist auf eine mögliche Kreuzreaktion oder Gruppenreaktion zu achten (SCHLIENGER 2000).

Vermeidung von UAW

Die wichtigste prophylaktische Massnahme ist sicher der Einsatz einer auf den Patienten individuell abgestimmten Pharmakotherapie unter Verwendung von Arzneimitteln mit belegtem Nutzen-Risiko-Verhältnis (SCHLIENGER 2000). Risikofaktoren, welche die Häufigkeit des Auftretens von UAW beeinflussen, sollten vor Therapiebeginn abgeklärt werden (EDWARDS 1997, SCHLIENGER 2000). Die wichtigsten Risikofaktoren sind die Polymedikation, sowie eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion. Bei verminderter Elimination eines Arzneimittels erhöhen sich dessen Plasmakonzentrationen, was das Auftreten konzentrationsabhängiger UAW begünstigt. Oft wird das Alter als Risikofaktor aufgeführt, vielmehr dürften aber die oft vorliegende Polymorbidität und die damit verbundene Polymedikation sowie die altersbedingten pharmakokinetischen (Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen erhöht, Metabolismus und/oder renale Elimination erniedrigt) oder pharmakodynamischen Veränderungen der Grund für die erhöhte UAW-Inzidenz bei älteren Patienten sein (GURWITZ & AVORN 1991). UAW scheinen häufiger bei Frauen aufzutreten. Die Gründe dafür könnten veränderte pharmakokinetische Faktoren (z. B. Verteilungsvolumen, Metabolismus), hormonelle Einflüsse, die wiederum die Pharmakokinetik beeinflussen können, und vermehrte Arzneimittelaufnahme im Vergleich zu Männern sein (KANDO et al. 1995). Infolge genetischer Polymorphismen bei metabolisierenden Enzymen, Rezeptoren und Wirkstofftransportern kann die Wirkung eines Arzneimittels trotz gleicher Dosierung bei einigen Patienten stärker als normal ausfallen, während bei anderen keine Wirkung auftritt (MEYER 2000). Prädisponierende Faktoren wie gewisse Erkrankungen oder vorbestehende Allergien und Unverträglichkeiten auf andere Arzneimittel in der Vergangenheit können das Risiko für UAW ebenfalls erhöhen und sind vor Gabe eines Arzneimittels abzuklären. Nicht zuletzt haben

auch Lifestyle-Faktoren wie Ernährung, Rauchen und Alkoholkonsum einen gewissen Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens von UAW (MEYER 2000).

In einem wie durch Chiu et al. (2004) beschriebenen Fall empfiehlt sich eine allergologische Abklärung, um das ursächliche Agens zu identifizieren und weitere gravierende Zwischenfälle zu vermeiden.

Meldepflicht als Bestandteil der Pharmacovigilance

Arzneimittel werden vor der Marktzulassung zwar auch auf ihre Verträglichkeit und Sicherheit getestet, allerdings werden während den klinischen Phasen vor Markteinführung oft nur ein paar

hundert bis einige tausend Patienten mit dem Arzneimittel exponiert. Dies reicht nicht aus, um seltene UAW erfassen zu können. Ein wichtiges Element zur Beurteilung der Sicherheit eines Arzneimittels ist deshalb die Postmarketing-Surveillance, die Überwachung nach Marktzulassung. Die Wichtigkeit einer Postmarketing-Surveillance wurde erstmals in den 1960er-Jahren erkannt, als viele Säuglinge nach Thalidomid-Exposition in utero mit Missbildungen zur Welt gekommen sind.

Das spontane Meldesystem ist vor allem bei der Erkennung von Signalen essenziell. Als Signal wird der Verdacht auf ein neues Arzneimittelrisiko oder häufiger auf einen neuen Aspekt eines bekannten Risikos bezeichnet. Aufgrund von Spontanmeldungen aus der Praxis wurden in den letzten Jahren verschiedene Arznei-

Tab. IV Regionale Pharmacovigilance-Zentren

Basel

Medikamenteninformationsdienst und
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum
Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital
Hebelstrasse 2
CH-4031 Basel
Tel. 061 265 88 68/62
Fax 061 265 88 64
E-Mail: vigilance@uhbs.ch
Website: www.unibas.ch/kpharm

Bern

Medikamenteninformationsdienst und
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum
Institut für Klinische Pharmakologie
Universität Bern
Murtenstrasse 35
CH-3010 Bern
Tel. 031 632 31 91
Fax 031 632 49 97
E-Mail: vigilance@ikp.unibe.ch
Website: www.ikp.unibe.ch/mid

Genf

Centre d'informations thérapeutiques
et Centre régional de pharmacovigilance
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques
Hôpitaux Universitaires de Genève
CH-1211 Genève 14
Tél. 022 382 99 32/36
Fax 022 382 99 40
E-Mail: medvig@hcuge.ch
Website: www.pharmacoclin.ch

Lausanne

Service d'informations thérapeutiques,
Centre régional de pharmacovigilance
et Swiss Teratogen Information Service STIS
Division de pharmacologie et toxicologie cliniques
Hôpital de Beaumont 6^e étage
CH-1011 Lausanne CHUV
Tél. 021 314 41 89
Fax 021 314 42 66
E-Mail: vigil@chuv.hospvd.ch
Website: www.hospvd.ch/chuv/pcl

Lugano

Centro regionale di farmacovigilanza
Ospedale Regionale Lugano
Sede Civico
Via Tesserete 46
CH-6903 Lugano
Tel. 091 811 67 50
Fax 091 811 67 51
E-Mail: farmacovigilanza@bluewin.ch
Website: http://farmacovigilanza.epatologia.ch

Zürich

Medikamenteninformationsdienst und
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum
Abteilung Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Universitätsspital
CH-8091 Zürich
Tel. 044 255 27 70
Fax 044 255 44 11
E-Mail: medi.info@dim.usz.ch
Website: www.unizh.ch/dim/pharma

Medikamenteninformationsdienst/Pharmacovigilance
Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum
Freiestrasse 16, Postfach
CH-8028 Zürich
Tel. 044 634 10 36
Fax 044 252 88 33
E-Mail: medi.info@dim.usz.ch
Website: www.toxi.ch

mittel vom Markt zurückgezogen, beispielsweise Cerivastatin wegen Rhabdomyolysen, Terfenadin und Astemizol wegen Torsade de pointes/QT-Verlängerung und in jüngster Vergangenheit Rofecoxib wegen unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen. Das Hauptproblem des Spontanmeldesystems ist, dass nur ein geringer Teil der aufgetretenen und meldepflichtigen UAW tatsächlich gemeldet werden (PIRMOHAMED et al. 1998). Die im Fallbeispiel aufgetretene UAW wäre meldepflichtig, da es sich um eine schwerwiegende UAW handelt, welche lebensbedrohlich war und eine Hospitalisation erforderlich machte.

In der Schweiz sollen Meldungen zu UAW mittels gelbem Meldeformular des Schweizerischen Heilmittelinstitutes Swissmedic an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren gemeldet werden (Tab. IV). Die regionalen Pharmacovigilance-Zentren verarbeiten und beurteilen diese Meldungen gemäss vorgegebenen Kriterien und leiten die Berichte (vollständig anonymisiert, was Patienten und beteiligte Primärmelder betrifft) elektronisch an das Swissmedic-Pharmacovigilance-Zentrum weiter. Der Primärmelder erhält eine schriftliche Beurteilung seiner Meldung, welche oft auch Empfehlungen zu einer zukünftigen Therapie enthält. Die Swissmedic führt die zentrale Schweizerische UAW-Datenbank und leitet schwerwiegende und neue UAW an die betreffenden pharmazeutischen Firmen weiter. Sie übermittelt zudem alle Berichte an die internationale Datenbank der WHO. Dank den Meldungen können vermutete neue Arzneimittelrisiken identifiziert und entsprechende Massnahmen zur Risikominimierung frühzeitig eingeleitet werden (SWISSMEDIC 2002).

Abstract

Dentists may be confronted with adverse drug reactions (ADRs) in their dental practice, and are – like other health professionals – obliged to report certain ADRs. The aim of this article is to sensitise dentists for this topic, to show how to proceed in case of a supposed ADR, and to emphasise the importance of spontaneous reporting of ADRs.

ADRs may not always be clearly distinguished from symptoms of underlying diseases, and in cases of polypharmacy multiple drugs may be responsible for the reaction. It is therefore important to get a detailed medical history, and to establish a temporal relationship between start of a therapy and appearance of the symptom. Information from the medical literature, exclusion of other possible causes, and identification of risk factors help to confirm a causal relationship between a suspected drug and an observed reaction. In Switzerland severe and unexpected ADRs have to be reported to one of the regional Pharmacovigilance centres with the yellow

ADR reporting form from Swissmedic. The spontaneous reports of ADRs help to early identify new problems of a drug therapy, and permit to take measures to minimise the risk.

Literatur

- ABDOLLAHI M, RADFAR M: A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 4: 10–31 (2003)
- ANONYMOUS: International drug monitoring. The role of the hospital (editorial). *World Health Organ Tech Rep Ser* 425: 5–24 (1969)
- BATES D W, SPELL N, CULLEN D J, BURDICK E, LAIRD N, PETERSEN L A, SMALL S D, SWEITZER B J, LEAPE L L: The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA* 277: 307–311 (1997)
- CHIU CY, LIN TY, HSIA S H, LAI S H, WONG K S: Systemic anaphylaxis following local lidocaine administration during a dental procedure. *Pediatr Emerg Care* 20: 178–180 (2004)
- CLASSEN D C, PESTOTNIK S L, EVANS R S, LLOYD J F, BURKE J P: Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 277: 301–306 (1997)
- EDWARDS I R: Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: Speight T M, Holford N H G (Eds): *Avery's drug treatment*. Adis International, Auckland, pp 261–299 (1997)
- GURWITZ J H, AVORN J: The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 114: 956–966 (1991)
- HAAS D A: An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc* 68: 546–551 (2002)
- KANDO J C, YONKERS K A, COLE J O: Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 50: 1–6 (1995)
- MEYER U A: Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356: 1667–1671 (2000)
- PICHLER W J: Allergische und pseudoallergische Reaktionen auf Arzneimittel. In: Buclin T, Desmeules J, Fattinger K, Krähenbühl S, Kupferschmid H (Eds): *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. Documed AG, Basel, pp 149–163 (2005)
- PIRMOHAMED M, BRECKENRIDGE A M, KITTERINGHAM N R, PARK B K: Adverse drug reactions. *BMJ* 316: 1295–1298 (1998)
- Rawlins M D: Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 282: 974–976 (1981)
- SCHLIENGER R G: Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Ther Umsch* 57: 584–590 (2000)
- SWISSMEDIC: Neues Heilmittelgesetz: Meldepflicht der Fachleute für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Schweiz Ärztezeitung* 83: 819–822 (2002)