

# Vorgehen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen

## Attitude à avoir en cas d'effets médicamenteux indésirables

Sabin S. Egger, Raymond G. Schlienger, Stephan Krähenbühl

Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel

### Quintessenz

● Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können potentiell unter jeder Arzneimitteltherapie auftreten und sind für rund 3–7% der Spitaleinweisungen verantwortlich. Wegen möglicher schwerwiegender Folgen bedürfen sie spezieller Beachtung.

● Die Diagnose einer unerwünschten Arzneimittelwirkung ist nicht immer leicht zu stellen, da die Symptome mit denjenigen der zugrundeliegenden Krankheit identisch sein können oder weil bei einer Polymedikation oft nicht klar ist, welches der Arzneimittel zu der unerwünschten Wirkung geführt hat. Wichtig ist deshalb eine umfassende Anamnese inklusive zeitlichen Zusammenhangs zwischen Applikation des Arzneimittels und Auftreten der Symptome. Die Erfassung anderer möglicher Ursachen und Risikofaktoren für das Auftreten der Symptome sowie die Frage nach der Plausibilität sind weitere wichtige Punkte.

● Schwerwiegende, neue oder im Arzneimittelkompendium nur ungenügend erwähnte unerwünschte Arzneimittelinformationen sind mittels des gelben Meldeformulars an eines der regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden. Dort werden Meldungen aufgearbeitet und anonymisiert an Swissmedic, das schweizerische Heilmittelinstitut, weitergeleitet.

● Auch dank den Spontanmeldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen können Risiken in der Anwendung einer bestimmten Arzneimitteltherapie frühzeitig erkannt und nötige Massnahmen zur Risikominimierung eingeleitet werden. Spontane UAW-Meldesysteme leisten somit einen wichtigen Beitrag zur Arzneimittelsicherheit.

### Quintessence

● *Les effets médicamenteux indésirables peuvent survenir sous chaque traitement par médicaments et sont responsables de 3–7% des hospitalisations. Ils méritent une attention particulière en raison de leurs conséquences potentiellement sérieuses.*

● *Le diagnostic d'un effet médicamenteux indésirable n'est pas toujours facile à poser car ses symptômes peuvent être identiques à ceux de la pathologie de base ou, en cas de polymédication, parce qu'il n'est souvent pas évident de savoir quel médicament a provoqué cet effet indésirable. Une anamnèse détaillée est donc importante, avec surtout la relation dans le temps entre l'administration du médicament et l'apparition des symptômes. D'autres points importants sont l'anamnèse d'autres étiologies et facteurs de risque possibles de la manifestation de ces symptômes, sans oublier la question de la plausibilité.*

● *Les effets indésirables graves, nouveaux ou pas suffisamment expliqués dans les informations du Compendium Suisse des Médicaments, doivent être déclarés sur le formulaire jaune à un centre de pharmacovigilance régional. Les déclarations y seront examinées avant d'être transmises sous forme anonymisée à Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques.*

● *C'est également grâce aux déclarations spontanées d'effets médicamenteux indésirables que les risques de tel ou tel traitement médicamenteux peuvent être rapidement reconnus, et que les mesures nécessaires à réduire ces risques à un minimum peuvent être entreprises. Les systèmes de déclaration spontanée d'EMI apportent donc une contribution importante à la sécurité des médicaments.*

Traduction Dr G.-A. Berger



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 303 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 304 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einleitung

Trotz der Entwicklung von Arzneimitteln mit immer höherer Selektivität können unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) potentiell bei jeder Arzneimitteltherapie auftreten. Als UAW (engl.: adverse drug reaction) definiert die World Health Organization (WHO) jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, 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 [1]. Verabreichungsfehler, Überdosierung, Arzneimittelmissbrauch und Noncompliance gelten gemäss dieser Definition nicht als UAW [2]. Da sie für die Arzneimittelsicherheit aber oft nicht weniger bedeutend sind, werden sie teilweise den UAW in bezug auf die Meldepflicht gleichgestellt.

Unerwünschte Wirkungen werden häufig gemäss der Einteilung von Rawlins und Thompson aufgrund ihres Pathomechanismus in Typ-A- und Typ-B-Reaktionen eingeteilt (Tab. 1) [3, 4]. Dass unerwünschte Wirkungen ein Problem darstellen, haben verschiedene Studien bewiesen. Zwischen 3 und 7% der Spitaleinweisungen erfolgen aufgrund einer UAW [5–9]. Während des Spitalaufenthalts entwickeln 11% oder mehr Patienten eine UAW (abhängig von der untersuchten Studienpopulation bzw. der jeweiligen Definition für eine UAW); bei rund 2% der Patienten liegt eine schwerwiegende UAW vor, und 1 von 500 Patienten stirbt an deren Folgen [5, 6]. Mit

dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen verbunden ist eine Zunahme der Gesundheitskosten, nicht nur weil beispielsweise eine Hospitalisation notwendig oder die Hospitalisationsdauer verlängert wird, sondern auch weil die auftretenden Symptome oft mit den Anzeichen einer Krankheit verwechselt werden und unnötige Untersuchungen nach sich ziehen [5, 10–12]. Ziel dieses Artikels ist es, Fachleute, die zur Abgabe, Anwendung und Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind, auf UAW zu sensibilisieren und anhand eines Beispiels aufzuzeigen, wie bei Verdacht auf eine UAW vorgegangen werden sollte. Medizinische Fachpersonen unterstehen seit der Einführung des neuen Heilmittelgesetzes und der Arzneimittelverordnung im Januar 2002 einer Meldepflicht für bestimmte UAW, weshalb in diesem Artikel auch auf das schweizerische Pharmacovigilance-System eingegangen wird.

## Fallbeispiel

Einer 68jährigen Patientin mit seborrhoischer Dermatitis und Rosacea wurde eine 0,1prozentige Tacrolimus-Salbe verordnet, die jeweils morgens und abends aufgetragen werden soll. Einige Zeit später manifestiert sich unter der topischen Applikation von Tacrolimus eine Alkoholintoleranz mit Gesichtsrötung, und die Patientin sucht infolgedessen den Arzt auf. Die Tacrolimus-Salbe wird durch eine Salbe mit Pimecrolimus 1% ersetzt, worunter die Alkoholintoleranz nicht mehr auftritt.

**Tabelle 1. Klassifikation der UAW nach Rawlins und Thompson [3, 4].**

Typ-A-Reaktion (augmented)	Typ-B-Reaktion (bizarre)
Reaktion vorhersehbar, dosisabhängig	Reaktion nicht vorhersehbar
etwa 80% aller UAW	etwa 20% aller UAW
selten schwerwiegend	potentiell schwerwiegend
Mechanismus der UAW durch pharmakologischen Effekt erklärbar. Ursache: zu hohe Konzentrationen im Körper wegen:	Mechanismus der UAW nicht durch pharmakologischen Effekt erklärbar.
pharmakokinetischer Veränderungen auf Ebene Absorption, Distribution, Metabolismus oder Elimination	Unterscheidung:
Interaktion mit anderen Arzneimitteln	<i>Allergie</i> : immunologischer Mechanismus. Einteilung nach Coombs und Gell in 4 Typen [18]: IgE-vermittelte Sofortreaktion (Typ I), zytotoxische Reaktion (Typ II), Immunkomplexreaktion (Typ III), T-Zell-vermittelte Spätreaktion (Typ IV)
Unterschieden in der galenischen Formulierung	<i>Pseudoallergie</i> : Symptomatik vergleichbar mit IgE-vermittelter Sofortreaktion (z.B. Angioödem, Urtikaria, anaphylaktoide Reaktion), aber kein immunologischer Mechanismus nachweisbar. Beispiele: Salizylat-Intoleranz, Pruritus unter Opiaten
Beispiel: Hypokaliämie unter Therapie mit Schleifendiuretika	<i>Idiosynkratische Reaktion</i> : Überempfindlichkeitsreaktion aufgrund prädisponierender Faktoren, z.B. Enzymdefekt oder andere genetische Defekte. Beispiele: fulminantes Leberversagen unter Valproinsäure, Hämolyse bei Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel

## Diagnose und Kausalitätsbeurteilung

Um die Frage beantworten zu können, ob die Alkoholintoleranz in Zusammenhang mit der topischen Applikation von Tacrolimus steht, ist eine umfassende, detaillierte Anamnese der Symptome und Arzneimittel, auch der selbstgekauften, mit genauen Angaben zur Einnahme oder Applikation (Zeitpunkt, Dosierung, Dauer) unerlässlich. Im folgenden Abschnitt werden wichtige Aspekte, auf die bei der Abklärung einer UAW eingegangen werden sollte, besprochen.

Sehr wichtig bei der Diagnose einer UAW ist die zeitliche Übereinstimmung mit dem Beginn einer Arzneimitteltherapie, bezogen auf unser Beispiel: wann die Symptome nach Applikation der Tacrolimus-Salbe bei der Patientin eingetreten sind. Entscheidend ist, dass sich unerwünschte Wirkungen erst nach Therapiebeginn zeigen. Allgemein können Symptome einer UAW innert Minuten nach Verabreichung oder Applikation des Arzneimittels (z.B. allergische Reaktionen vom Soforttyp wie anaphylaktische Reaktionen), zu einem späteren Zeitpunkt (z.B. Katarakt nach Langzeittherapie mit Kortikosteroiden) oder gar erst nach Absetzen der Therapie (z.B. Cholestase nach Amoxicillin/Clavulansäure; Latenz bis 2 Monate nach Therapiestopp) auftreten [13]. Wenn nach Absetzen der Therapie die Symptome abklingen oder vollständig verschwinden, wie bei unserer Patientin nach dem Wechsel von Tacrolimus auf Pimecrolimus, deutet dies auf einen Zusammenhang zwischen den Symptomen und der Medikation hin. Ein positiver Reexpositionversuch würde den Verdacht einer UAW bestätigen, doch ist ein solcher sogenannter «Rechallenge», wegen einer eventuell damit verbundenen Gefahr für den Patienten, oft nicht möglich, vor allem wenn es sich um eine Typ-B-Reaktion handelt.

Andere mögliche Ursachen für die Symptome, wie krankheitsbedingte Reaktionen oder andere für die Symptome in Frage kommende Arzneimittel, sollten ausgeschlossen werden. Alkoholintoleranz, um auf das vorliegende Beispiel zurückzukommen, kann beispielsweise auch unter einer Therapie mit gewissen Cephalosporinen oder Disulfiram auftreten. Unsere Patientin jedoch hatte mit Ausnahme der Tacrolimus-Salbe keine weiteren Arzneimittel.


Bei der Abklärung der Plausibilität einer UAW wird der Frage nachgegangen, ob sich die Symptome mit den pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels erklären lassen und ob sie in der Literatur beschrieben sind. Im vorliegenden Fall findet man im Arzneimittelkompendium der Schweiz unter dem Kapitel «Unerwünschte Wirkungen» der in der Schweiz erhältlichen 0,1prozentigen Tacrolimus-Salbe, dass eine Alkoholunverträglichkeit («gerötetes Gesicht oder Hautreizung nach dem Genuss alkoholischer Getränke») bei 1–10% der Patienten auftreten kann.

Die Häufigkeit von UAW wird durch unterschiedliche Risikofaktoren beeinflusst [2,13]. Polymedikation sowie eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion gehören dabei zu den wichtigsten Faktoren. Das chronologische Alter eines Patienten ist per se kein Risikofaktor, allerdings sind ältere Patienten häufiger polymorbid und erhalten deswegen gleichzeitig eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel. Zudem weisen sie im Vergleich zu jüngeren Personen häufig andere pharmakokinetische (Verteilungsvolumen für lipophile Substanzen erhöht, Metabolismus und/oder renale Elimination erniedrigt) oder pharmakodynamische Eigenschaften auf [14]. Bei verminderter Elimination eines Arzneimittels erhöhen sich dessen Plasmakonzentrationen, was die Entwicklung konzentrationsabhängiger UAW begünstigt.

Ein weiterer prädisponierender Faktor für das Auftreten von UAW scheint das weibliche Geschlecht zu sein. Gründe dafür könnten veränderte pharmakokinetische Faktoren (z.B. Verteilungsvolumen, Metabolismus), hormonelle Einflüsse, die wiederum die Pharmakokinetik beeinflussen können, und vermehrte Arzneimiteleinahme im Vergleich zu Männern sein [15]. Auch genetische Polymorphismen können einen Risikofaktor darstellen. Genetische Polymorphismen bei metabolisierenden Enzymen, Rezeptoren und Wirkstofftransportern können dazu führen, dass bei gleicher Dosierung bei gewissen Patienten keine, bei anderen toxische Wirkungen auftreten [16].

Einen Einfluss auf die Inzidenz einer UAW können vorbestehende Allergien und unerwünschte Wirkungen auf andere Arzneimittel in der Vergangenheit sowie Lifestylefaktoren wie Ernährung, Rauchen und Alkoholkonsum haben [16].

## Vorgehen nach Diagnose einer UAW

Wichtig für das weitere Vorgehen bei einer vermuteten UAW ist deren Schweregrad (eventuell in Relation zu den Symptomen der zu behandelnden Erkrankung) sowie die vermutete Pathogenese der UAW (Typ A oder B). Bei einer Typ-A-Reaktion ist es möglich, durch Dosisreduktion oder durch Verlängerung des Dosierungsintervalls eine Besserung zu erzielen. Dies gilt zumeist nicht für Typ-B-Reaktionen. Allgemein gilt, dass das Arzneimittel bei lebensbedrohlichen Reaktionen möglichst rasch abgesetzt und allenfalls eine symptomatische Therapie eingeleitet werden sollte. Typische klinische Symptome und Laborbefunde für potentiell schwerwiegend verlaufende UAW sind in Tabelle 2  aufgeführt. 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 ande-

**Tabelle 2. Klinische Symptome und Laborbefunde bei potentiell schwerwiegenden kutanen unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Roujeau und Stern [19].**

<b>Kutane Befunde</b>	
Konfluierendes Erythem	
Zentrofaziales Ödem	
Hautschmerzen	
Palpable Purpura	
Hautnekrosen	
Blasenbildung, Epidermolyse	
Positives Nikolsky-Zeichen	
Schleimhauterosionen	
Urtikaria	
Zungen-, Larynxödem	
<b>Allgemeine Befunde</b>	
Hohes Fieber (>40 °C)	
Lymphadenopathie	
Arthralgie, Arthritis	
Dyspnoe, Bronchospasmus, Hypotonie	
<b>Laborbefunde</b>	
Eosinophilie >1000/mm <sup>3</sup>	
Atypische Lymphozytose	
Abnorme Leberfunktionsparameter	

res Arzneimittel ist auf eine mögliche Kreuzreaktion oder Gruppenreaktion zu achten [2].

### Meldepflicht als Bestandteil der Pharmacovigilance

Bei der Zulassung eines neuen Arzneimittels ist das Wissen über die Sicherheit noch gering, da nur ein paar hundert bis einige Tausend Patienten damit exponiert wurden. Deshalb kommt der Überwachung nach der Marktzulassung, der sogenannten Postmarketing-Surveillance, eine bedeutende Rolle zu, um auch seltene UAW erfassen zu können. Das spontane Meldesystem liefert hierfür eine Möglichkeit und ist vor allem bei der Erkennung von Signalen essentiell. Als Signal wird der Verdacht auf ein neues Arzneimittelrisiko oder häufiger auf einen neuen Aspekt eines bekannten Risikos bezeichnet. Historisch gesehen hatte die Thalidomid-Tragödie in den 1960er Jahren einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung der Postmarketing-Surveillance und von Spontanmeldesystemen. Aufgrund solcher Spontanmeldungen wurden in den letzten Jahren verschiedene Arzneimittel vom Markt zurückgezogen, als Beispiele genannt seien hier Cerivastatin wegen Rhabdomyolysen, Terfenadin und Astemizol wegen Torsade de pointes/QT-Verlängerung und Mibefradil aufgrund des Interaktionspotentials. Das Problem der Spontanmeldungen ist, dass nur ein geringer Teil der aufgetretenen und meldepflichtigen UAW tatsächlich gemeldet werden [10]. Sie gestatten deshalb keine zuverlässige Aussage zur Inzidenz oder zum Vergleich von Komplika-

tionen verschiedener Arzneimittel. Das Ziel dieser Meldungen ist, Risiken frühzeitig zu erkennen und Massnahmen zur Risikominimierung zu ergreifen, um den Patienten eine optimale und sichere Behandlung zu ermöglichen.

Seit der Einführung des neuen Heilmittelgesetzes (HMG) und der Arzneimittelverordnung (VAM) am 1. Januar 2002 unterstehen Fachleute, die zur Abgabe, Anwendung oder Verschreibung von Arzneimitteln berechtigt sind, einer Meldepflicht für bestimmte UAW (Tab. 3 [↔](#)).

**Tabelle 3. Meldepflichtige UAW [17]\*.**

<b>Schwerwiegende UAW</b>	
tödlich oder lebensbedrohlich, zur Hospitalisation führende oder Hospitalisation verlängernde UAW	
UAW, die schwere oder bleibende Schäden verursachen	
andere medizinisch wichtige UAW (Beispiel: Hypoglykämie mit Bewusstseinsstörung, die ambulant behandelt werden kann, Impfstoffversager)	

neue UAW, d.h. solche, die nicht oder nur ungenügend in der gültigen Arzneimittelinformation (Arzneimittelkompendium) erwähnt sind

#### Die Vermutung eines Kausalzusammenhangs genügt, um zu melden!

\* Formulare und weitergehende Angaben zum Vorgehen finden sich im Arzneimittelkompendium auf der letzten Seite oder im Internet unter Website: [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

Meldungen über unerwünschte Wirkungen sind mit dem gelben Meldeformular des Schweizerischen Heilmittelinstitutes Swissmedic an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren zu melden (siehe Kasten S. 296). Die regionalen Pharmacovigilance-Zentren übernehmen die Dateneingabe und elektronische Weiterleitung der Berichte (vollständig anonymisiert, was Patienten und beteiligte Primärmelder betrifft) an die Swissmedic und geben dem Primärmelder eine schriftliche Beurteilung der Meldung mit etwaigen Empfehlungen zur zukünftigen Therapie weiter. 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 eingeleitet werden [17].

#### Verdankung

Wir danken Herrn Ruedi Stoller von Swissmedic für seine Anregungen zu diesem Thema und für die Durchsicht des Manuskripts.

## Regionale Pharmacovigilance-Zentren

### Basel

Medikamenteninformationsdienst KLIPS  
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](mailto:vigilance@uhbs.ch)  
Website: [www.unibas.ch/kpharm](http://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](mailto:vigilance@ikp.unibe.ch)  
Website: [www.ikp.unibe.ch/mid](http://www.ikp.unibe.ch/mid)

### Genf

Centre d'information thérapeutique  
et Centre régional de pharmacovigilance  
Service de pharmacologie  
et toxicologie cliniques

Hôpital Cantonal Universitaire  
CH-1211 Genève 14  
Tél. 022 382 99 32/36  
Fax 022 382 99 40  
E-Mail: [medvig@hcuge.ch](mailto:medvig@hcuge.ch)  
Website: [www.pharmacoclin.ch](http://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<sup>e</sup> étage  
CH-1011 Lausanne CHUV  
Tél. 021 314 41 89  
Fax 021 314 42 66  
E-Mail: [vigil@chuv.hospvd.ch](mailto:vigil@chuv.hospvd.ch)  
Website: [www.hospvd.ch/chuv/pcl](http://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](mailto:farmacovigilanza@bluewin.ch)  
Website: [www.ikp.unibe.ch/farmacovigilanza](http://www.ikp.unibe.ch/farmacovigilanza)

### 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](mailto:medi.info@dim.usz.ch)  
Website: [www.unizh.ch/dim/pharma](http://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](mailto:medi.info@dim.usz.ch)  
Website: [www.toxi.ch](http://www.toxi.ch)

## Literatur

- International drug monitoring. The role of the hospital [editorial]. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1969;425:5-24.
- Schlienger RG. Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Ther Umsch* 2000;57:584-90.
- Rawlins MD. Clinical pharmacology. Adverse reactions to drugs. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:974-6.
- Pichler WJ. Allergische und pseudoallergische Reaktionen auf Arzneimittel. In: Biollaz J, Dayer P, Galeazzi RL, et al. (Hrsg.). *Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. 15. Auflage. Basel: Documed AG; 2001. S. 135-46.
- Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Hostenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:158-67.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279:1200-5.
- Einarson TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993;27:832-40.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995;274:29-34.
- Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-8.
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 1998;316:1295-8.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA* 1997;277:307-11.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1997;277:301-6.
- Edwards IR. Pharmacological basis of adverse drug reactions. In: Speight TM, Holford NHG (eds.). *Avery's Drug Treatment*. 4th edition. Auckland: Adis International; 1997. p. 261-99.
- Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991;114:956-66.
- Kando JC, Yonkers KA, Cole JO. Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 1995;50:1-6.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-71.
- Swissmedic. Neues Heilmittelgesetz: Meldepflicht der Fachleute für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Schweiz Ärztezeitung* 2002;83:819-22.
- Bircher AJ. *Arzneimittelallergie und Haut*. Stuttgart: Georg Thieme; 1996.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.

## Korrespondenz:

Prof. S. Krähenbühl  
Klinische Pharmakologie  
und Toxikologie  
Universitätsspital  
Hebelstrasse 2  
CH-4031 Basel  
[kraehenbuehl@uhbs.ch](mailto:kraehenbuehl@uhbs.ch)