

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt  
Hepatologie und Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Pharmakovigilanz in der konventionellen Therapie chronisch entzündlicher  
Darmerkrankungen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Friederike Gremmelspacher  
aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 16.06.2018

## Inhalt

|  |    |
|--|----|
| <b>1. Zusammenfassung</b> .....  | 4  |
| <b>1. Abstract</b> .....   | 5  |
| <b>2. Einleitung</b> .....   | 7  |
| <b>2.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen</b> .....                             | 7  |
| <b>2.2 Therapie</b> .....  | 7  |
| <b>2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</b> .....                                  | 10 |
| <b>2.3.1 Definition</b> .....  | 10 |
| <b>2.3.2 Prävalenz</b> .....   | 10 |
| <b>2.4 Pharmakovigilanz</b> .....  | 11 |
| <b>2.4.1 Definition und Bedeutung</b> .....  | 11 |
| <b>2.4.2 Zuständige Behörden in Deutschland und Europa</b> .....                     | 11 |
| <b>2.4.3 Gesetzliche Grundlagen</b> .....  | 12 |
| <b>3. Zielsetzung</b> .....  | 13 |
| <b>4. Methodik</b> .....   | 14 |
| <b>4.1. Untersuchungskollektiv</b> .....   | 14 |
| <b>4.2 Selektion der Verdachtsfälle</b> .....  | 16 |
| <b>4.3 Terminologische Methoden</b> .....  | 17 |
| <b>4.3.1 Die Terminologie des Medical Dictionary for Regulatory Activities</b> ..... | 17 |
| <b>4.3.1.1 Geschichte</b> .....  | 17 |
| <b>4.3.1.2 Struktur der MedDRA- Terminologie</b> .....                               | 17 |
| <b>4.4 Auswertung der Verdachtsfälle</b> .....                                       | 19 |
| <b>5. Ergebnisse</b> .....   | 22 |
| <b>5.1. Glukokortikoide</b> .....  | 22 |
| <b>5.2 Aminosalicylate</b> .....   | 33 |
| <b>5.3 Immunmodulatoren</b> .....  | 38 |
| <b>5.4 Antibiotika und Probiotika</b> .....  | 53 |
| <b>5.5. Grafische Zusammenfassung der Ergebnisse</b> .....                           | 60 |
| <b>6. Diskussion</b> .....   | 63 |
| <b>6.1 Diskussion der Methoden</b> .....   | 63 |
| <b>6.1.1 Limitationen des Spontanmeldesystems</b> .....                              | 63 |
| <b>6.1.2 Selektion und Auswertung der Verdachtsfälle</b> .....                       | 64 |
| <b>6.1.3 Störfaktoren</b> .....  | 64 |
| <b>6.1.4 Terminologische Methoden</b> .....  | 66 |

|  |    |
|--|----|
| <b>6.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse</b> ..... | 66 |
| <b>6.2.1 Glukokortikoide</b> .....                 | 66 |
| <b>6.2.2 Aminosalicylate</b> .....                 | 69 |
| <b>6.2.3 Immunmodulatoren</b> .....                | 71 |
| <b>6.2.4 Antibiotika und Probiotika</b> .....      | 76 |
| <b>6.3 Ausblick</b> .....                          | 77 |
| <b>6.4 Perspektiven der Pharmakovigilanz</b> ..... | 78 |
| <b>7. Literaturverzeichnis</b> .....               | 80 |
| <b>8. Eidesstattliche Versicherung</b> .....       | 88 |
| <b>9. Lebenslauf</b> .....                         | 89 |
| <b>10. Danksagung</b> .....                        | 91 |

## 1. Zusammenfassung

**Einleitung** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) gewinnen durch die steigende Inzidenz und Prävalenz zunehmend an Bedeutung. Aufgrund des Erkrankungsgipfels im frühen Erwachsenenalter, der Chronizität der Erkrankungen und der Empfehlung zur lebenslangen Remissionserhaltungstherapie spielen Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Therapie der CED eine wichtige Rolle.

Die Sicherheit von Arzneimitteln wird nach deren Zulassung fortlaufend im Rahmen von Pharmakovigilanzaktivitäten überwacht. Diese werden für Humanarzneimittel in Deutschland auf nationaler Ebene durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) koordiniert. In der vorliegenden Arbeit werden erstmals Daten von UAW aus dem Spontanmeldesystem des BfArM ausgewertet, die sich auf Arzneimittel beziehen, die in der Therapie der CED Anwendung finden.

**Methodik** In der vorliegenden Arbeit werden Verdachtsfälle von UAW ausgewertet, die dem BfArM im Rahmen von Spontanmeldungen und Literaturberichten in den Jahren 1993 bis 2008 gemeldet wurden. Aus dem Kollektiv der im Untersuchungszeitraum dokumentierten 223000 Verdachtsfälle werden Ereignisse einbezogen, die sich auf in der Therapie der CED häufig verwendete Arzneimittel beziehen, unabhängig von der Indikation der Arzneimittelgabe. Diese umfassen Glukokortikoide, Aminosalicylate, Immunmodulatoren, Antibiotika und Probiotika. Die Daten werden mithilfe der MedDRA-Terminologie zur Darstellung zusammengefasst.

**Ergebnisse** Infektionen und parasitäre Erkrankungen werden sowohl in der Stoffgruppe der Glukokortikoide (n=978) als auch bei den Immunmodulatoren (n=5677) häufig gemeldet, darunter häufig Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge, Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie und Zytomegalievirus-Infektionen.

Bei allen Arzneimitteln werden außerdem Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (n=5090) wie Übelkeit und Brechsymptome häufig gemeldet, bei den Aminosalicylaten zudem akute und chronische Pankreatitis. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems werden häufig in der Stoffgruppe der Immunmodulatoren (n=3402) und Aminosalicylate (n=194) gemeldet. Zudem sind Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wie Blasige Erkrankungen und Ausschläge unter den Glukokortikoiden (n=626) und Antibiotika und Probiotika (n=647) häufig.

**Schlussfolgerung** In der vorliegenden Arbeit werden erstmals Daten aus Spontanmeldesystemen zu Kategorie und Häufigkeit von UAW im Rahmen von Arzneimitteltherapien ausgewertet, die in der Therapie der CED Anwendung finden. Die Ergebnisse betonen die Bedeutung von UAW in der Therapie der CED und die Notwendigkeit von Maßnahmen der Überwachung und Prävention.

## 1. Abstract

**Introduction** Inflammatory bowel disease (IBD) increasingly gain importance due to their increasing frequency and prevalence. Because of the peak in disease onset, the chronicity of disease, and the importance of a maintenance therapy, adverse drug reactions (ADR) play an essential role within the therapy for IBD.

After admission the safety of medicines is continuously being monitored within the framework of pharmacovigilance. For human medicines in Germany, the *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)* is responsible for the coordination of pharmacovigilance activity on a national level. This study analyses data from the spontaneous reporting system of the *BfArM* on different ADR categories and their frequency related to medicines being used within the IBD therapy.

**Methods** This thesis analyzes 223000 suspected cases of ADR reported to the *BfArM* in spontaneous or literature reports from 1993 to 2008. From the collection of documented suspected cases within the time frame cases related to medication frequently used in the therapy of IBD are included in the current data set. These medications include corticosteroids, aminosalicylates, immunomodulators, antibiotics, and probiotics. The data is interpreted and illustrated using medDRA terminology.

**Results** Infections and infestations are frequently reported within both the corticosteroids (n=978) and the immunomodulators (n=5677) substance group. Among them are upper respiratory tract and lung infections, sepsis, bacteraemia, viraemia and fungaemia, and cytomegaloviral-infections.

Gastrointestinal tract disorders (n=5090), such as nausea and vomiting symptoms, are frequently reported with all medication. With aminosalicylates acute and chronic pancreatitis are reported additionally. Blood and lymphatic disorders are frequently reported within the immunomodulator (n=3402) and aminosalicylate therapies (n=194).

Furthermore, cutaneous and subcutaneous disorders, as well as bullous disorders, are repeatedly reported with corticosteroid (n=626) and antibiotic and probiotic therapy (n=647).

**Conclusion** First, this study systematically analyzes data concerning the category and frequency of ADR of non-biologic medications often applied during the therapy for IBD. The results emphasize the prevalence of ADR in the therapy for IBD and the need for improved measures for monitoring and prevention.

## 2. Einleitung

### 2.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn und *Colitis ulcerosa* stellen die beiden Hauptformen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) dar.

Durch die steigende Inzidenz und Prävalenz in den verschiedenen geographischen Regionen gewinnen beide Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. In einem systematischen Review reicht die Inzidenz der *Colitis ulcerosa* in Europa von 0,6 bis 24,3 pro 100 000 Personenjahren, in Nordamerika von 0 bis 19,2 pro 100 000 Personenjahren und in Asien und dem Mittleren Osten von 0,1 bis 6,3 pro 100 000 Personenjahren. Die Inzidenz des Morbus Crohn reicht in Europa von 0,3 bis 12,7 pro 100 000 Personenjahren, in Nordamerika von 0 bis 20,2 pro 100 000 Personenjahren und in Asien und dem Mittleren Osten von 0,04 bis 5 pro 100 000 Personenjahren. Die höchsten Inzidenzen treten in der zweiten bis vierten Lebensdekade mit einem Gipfel zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr auf. (1)

### 2.2 Therapie

Durch die zunehmende globale Bedeutung der Erkrankungen ergeben sich neue Herausforderungen in Bezug auf das therapeutische Vorgehen. Der Erkrankungsgipfel im frühen Erwachsenenalter und die Chronizität der Erkrankungen bedingen oft die Notwendigkeit einer lebenslangen Therapie. Eine Therapieentscheidung wird interdisziplinär getroffen und beinhaltet medikamentöse und chirurgische Therapieoptionen. (2-5) Welche medikamentöse Therapie eingesetzt wird, ist abhängig von der Aktivität, der Verteilung und dem Verlauf der Erkrankung. Außerdem werden die Häufigkeit der Schübe, das Ansprechen auf die Therapie, das Nebenwirkungsprofil der Arzneimittel und das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen berücksichtigt. (3) Die medikamentöse Therapie erfolgt bei Morbus Crohn-Patienten vorrangig in systemischer Form und kann bei bestimmten Phänotypen der *Colitis ulcerosa* auch in topischer Form erfolgen. Im Rahmen der medikamentösen Therapie werden bei beiden Erkrankungen Glukokortikoide, Sulfasalazin, Immunmodulatoren, Antikörper und Antibiotika eingesetzt. Bei *Colitis ulcerosa* werden auch 5-ASA Präparate angewendet. (3, 4) Die medikamentöse Therapie greift an verschiedenen Ansatzpunkten in immunologische Prozesse und die inflammatorische Kaskade ein, da angenommen wird, dass die CED

aus einer unangemessenen Entzündungsreaktion auf die intestinale Mikrobiota in einem genetisch anfälligen Individuum resultieren. (6)

Eine Therapie mit Glukokortikoiden erfolgt bei beiden Erkrankungen zur Behandlung akuter Krankheitsschübe. Budesonid wird bei Morbus Crohn-Patienten bevorzugt gegenüber einer systemischen Glukokortikoidtherapie angewendet, wenn es die Lokalisation der Erkrankung zulässt. Budesonid ist ein Glukokortikoid mit verzögerter Freisetzung im Darm und lokaler Wirkung, dessen systemische Bioverfügbarkeit durch einen hohen First-Pass-Metabolismus in der Leber reduziert wird. Es wurde gezeigt, dass die Therapie mit Budesonid im Vergleich zur Therapie mit konventionellen Glukokortikoiden mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) assoziiert ist. (7)

Verschiedene Faktoren limitieren jedoch die Anwendung von Glukokortikoiden bei Patienten mit CED. Nicht alle Patienten sprechen auf eine Glukokortikoidtherapie an. In einer prospektiven Studie zum Outcome der Glukokortikoidtherapie von Morbus Crohn-Patienten werden 20% der Patienten als steroidrefraktär und 36% der Patienten als steroidabhängig eingestuft. (8) Außerdem zeigen Glukokortikoide keine Wirksamkeit zur Remissionserhaltung (9), und deren Langzeittherapie ist mit dem Auftreten von UAW verbunden (10). Daher muss in einigen Fällen auf alternative Therapien ausgewichen werden.

Alternativ können bei beiden Erkrankungen Sulfasalazin und bei *Colitis ulcerosa* 5-ASA-Präparate sowohl zur Behandlung des akuten Schubes als auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. (3, 4) Sulfasalazin besteht aus einem 5-ASA-Molekül, welches durch eine Diazobindung mit einem Sulfapyridin verbunden ist. Das Sulfapyridin dient dabei als Carriermolekül und verhindert die vorzeitige Absorption im oberen Gastrointestinaltrakt. Der Sulfapyridin-Anteil wird für viele der unter der Therapie mit Sulfasalazin auftretenden UAW verantwortlich gemacht. Bis zu 30 % der mit Sulfasalazin behandelten Patienten berichten über das Auftreten von UAW. Daraufhin wurden alternative 5-ASA Präparate entwickelt, deren Einnahme bei gleicher therapeutischer Wirkung mit weniger UAW verbunden ist. (11)

Die Thiopurine Azathioprin und Mercaptopurin spielen eine wichtige Rolle als steroidsparende Substanzen und werden vorrangig zur Remissionserhaltung eingesetzt. (3, 4) Aufgrund des verzögerten Wirkbeginns von Azathioprin wird die Anwendung



weiterer Immunmodulatoren wie Methotrexat, Ciclosporin und Tacrolimus bei CED Patienten erprobt. (12) Methotrexat kann bei akutem Morbus Crohn alternativ zu Thiopurinen eingesetzt werden und ist auch wirksam zur Remissionserhaltung. Methotrexat wird aufgrund der hohen Toxizität und Teratogenität in der Therapie des Morbus Crohn jedoch selten eingesetzt (13) und zeigt keine Wirksamkeit bei Patienten mit *Colitis ulcerosa* (14). Die Therapie mit Methotrexat stellt daher keinen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Ciclosporin A kann bei *Colitis ulcerosa*-Patienten mit steroidrefraktärem Verlauf eingesetzt werden (15), Tacrolimus stellt eine Alternative dar (16).

Im Rahmen von verschiedenen kontrollierten und unkontrollierten Studien wird die Anwendung weiterer Immunmodulatoren wie Cyclophosphamid, Mycophenolat und Etanercept bei CED-Patienten untersucht. Die aktuellen Therapieleitlinien der ECCO geben keine Empfehlung für deren Anwendung, da bisher keine Evidenz für deren Wirksamkeit vorliegt, qualitativ hochwertige Studien fehlen oder kontroverse Ergebnisse vorliegen. (4, 5)

Ein zunehmendes Verständnis der inflammatorischen Kaskade hat zur Entwicklung und Anwendung von monoklonalen Antikörpern geführt. Diese richten sich gegen bestimmte Zytokine und Entzündungsmediatoren, die an der Pathogenese der CED beteiligt sind. Eine bedeutende Rolle spielen dabei monoklonale Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor  $\alpha$ . (17) Antikörpertherapien liegen jedoch nach §77 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) (18) im Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Institutes und stellen keinen Schwerpunkt dieser Arbeit dar.

Die intestinale Mikrobiota stellt einen weiteren Angriffspunkt in der Therapie der CED dar. Dieser wird eine immunmodulatorische und protektive Rolle zugeschrieben. Es wird angenommen, dass Probiotika zur Aufrechterhaltung der Homöostase im Gastrointestinaltrakt beitragen und pro- und antiinflammatorische Vorgänge regulieren. (19) Es liegen teilweise widersprüchliche Daten zur Anwendung des Stammes *Escherichia coli* (*E. coli*) Nissle im Rahmen der Remissionserhaltungstherapie bei *Colitis ulcerosa*-Patienten vor. (3)

Aufgrund ihrer antimikrobiellen und antiinflammatorischen Wirkung spielen auch Antibiotika in der Therapie der CED eine Rolle. (17) So zeigt bei Morbus Crohn-Patienten

mit perianalen Fisteln sowohl die Therapie mit Metronidazol als auch die Therapie mit Ciprofloxacin eine Reduktion der Fisteldrainage. (20)

Die Wirkung der medikamentösen Therapie auf immunologische Prozesse und die inflammatorische Kaskade ist mit dem Auftreten bedeutender UAW verbunden. Diese spielen in der Therapie der CED aufgrund des Erkrankungsgipfels im frühen Erwachsenenalter, der Chronizität der Erkrankungen und der Empfehlung zur lebenslangen Remissionserhaltungstherapie eine wichtige Rolle.

## **2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

### **2.3.1 Definition**

Nach § 4 Abs. 13 Satz 1 AMG sind *Nebenwirkungen* definiert als „[...] schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel“. Dabei besteht zumindest der Verdacht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem Auftreten der Nebenwirkung. (21) *Schwerwiegende Nebenwirkungen* werden in § 4 Abs. 13 Satz 3 AMG abgegrenzt als „[...] Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen.“

In der internationalen Literatur wird für den deutschen Begriff *Nebenwirkung* der Begriff *adverse drug reaction* (dt.: Unerwünschte Arzneimittelwirkung) verwendet. Inhaltlich können die beiden Begriffe nicht gleichgesetzt werden, da eine Nebenwirkung auch erwünschte Reaktionen einschließen kann. In der Definition des AMG wird jedoch der Begriff der *Nebenwirkung* im Sinne einer *Unerwünschten Arzneimittelwirkung* gebraucht. (22) In dieser Arbeit wird daher der Begriff der *Unerwünschten Arzneimittelwirkung* auf der Basis der Definition des deutschen Arzneimittelgesetzes verwendet.

### **2.3.2 Prävalenz**

In einem systematischen Review zur Häufigkeit von UAW in verschiedenen Ländern liegt die Prävalenzrate von durch UAW bedingten Krankenhauseinweisungen bei 0,16-15,7%. Durchschnittlich werden 5,3% der Krankenhauseinweisungen mit UAW in Verbindung gebracht, bei älteren Patienten liegt die Prävalenzrate deutlich höher. (23) Nach einer

Analyse von Daten aus deutschen Krankenhäusern, die dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaussystem (InEK GmbH) übermittelt wurden, sind 5% der Einweisungen zumindest wahrscheinlich auf die Einnahme von Arzneimitteln zurückzuführen. (24)

## **2.4 Pharmakovigilanz**

### **2.4.1 Definition und Bedeutung**

Nicht alle UAW können bereits in Studien vor der Zulassung eines Arzneimittels erkannt werden. Diese Studien sind auf einen bestimmten Beobachtungszeitraum begrenzt und dadurch bleiben Langzeitnebenwirkungen oft unerkannt. Außerdem können seltene UAW durch die begrenzte Anzahl an Behandlungsfällen oftmals nicht erfasst werden. Auch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln werden selten beobachtet. Zusätzlich zum Zulassungsverfahren ist daher die Nachmarktkontrolle von Arzneimitteln von großer Bedeutung. Diese fortlaufende Überwachung von Arzneimitteln beschreibt der Begriff der Pharmakovigilanz. (25)

### **2.4.2 Zuständige Behörden in Deutschland und Europa**

Das Pharmakovigilanzsystem der EU besteht aus den nationalen Pharmakovigilanzsystemen, der Europäischen Kommission und der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). (26)

In Deutschland ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach §62 Abs. 1 AMG als Bundesbehörde des Bundesministeriums für Gesundheit verantwortlich für die zentrale Erfassung und Auswertung von Gesundheitsrisiken, die bei der Anwendung von Arzneimitteln entstehen. Nach §62 Abs. 5 AMG beaufsichtigt das BfArM in Kooperation mit der EMA „[...] die Ergebnisse von Maßnahmen zur Risikominimierung, die Teil von Risikomanagement-Plänen sind, [...]“. Beabsichtigte Maßnahmen können die Einholung weiterer Gutachten, die Meldung an die Öffentlichkeit und die Fachkreise und die Rücknahme oder den Widerruf der Zulassung umfassen. (27)

Das Paul-Ehrlich-Institut sowie das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit sind nach §77 AMG neben dem BfArM als weitere

Bundesoberbehörden zuständig für Sera und Impfstoffe und für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind.

Auf europäischer Ebene koordiniert die EMA gemäß Erwägungsgrund 30 VO (EG) Nr. 726/2004 die Pharmakovigilanz von Arzneimitteln. (28)

Zahlreiche weitere Behörden sind nach §62 Abs. 1 AMG auf nationaler und internationaler Ebene an der Überwachung von Arzneimitteln beteiligt. Dazu zählen die Gesundheitsbehörden der Bundesländer, die Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe, die nationalen Pharmakovigilanzzentren und auf internationaler Ebene die Arzneimittelbehörden anderer Länder und die Dienststellen der Weltgesundheitsorganisation.

### **2.4.3 Gesetzliche Grundlagen**

Die Grundlagen des Pharmakovigilanzsystems sind in Deutschland im AMG verankert.

Die erste Fassung des Gesetzes wurde 1961 verabschiedet (AMG 1961). (29) Sie legt Grundsätze zur Überwachung der industriellen Fertigung von Arzneimitteln fest. Diese sind jedoch in Bezug auf das Thema Arzneimittelsicherheit unzureichend. Die schweren Missbildungen bei Kindern, die durch die Einnahme des Schlafmittels Contergan und dem darin enthaltenen Wirkstoff Thalidomid in der Schwangerschaft Anfang der 60er Jahre verursacht wurden, begründen die Notwendigkeit einer strikteren Überwachung von Arzneimitteln. Mit dem Gesetz zur Neuregelung des Arzneimittelrechts (AMNOG 1976) (30) und dem darin enthaltenen AMG 1976 soll ein Sicherheitsstandard für Arzneimittel geltend gemacht werden, die Zulassungspflicht für Arzneimittel wird eingeführt und die Zulassung an eine staatliche Prüfung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels geknüpft. Um auch nach der Zulassung durch Arzneimittel hervorgerufene Risiken erfassen zu können, werden Überwachungsmechanismen etabliert. Die Fassung von 1976 wurde anschließend durch zahlreiche Änderungsgesetze aktualisiert und ist in seinen Grundsätzen noch heute gültig. (31)

### 3. Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit untersucht die in der Therapie der CED häufig eingesetzten Arzneimittel in Hinblick auf deren Arzneimittelsicherheit.

Durch die zunehmende globale Bedeutung der Erkrankungen, den Erkrankungsgipfel im frühen Erwachsenenalter, die Chronizität der Erkrankungen und die Empfehlung zur lebenslangen Remissionserhaltungstherapie spielen UAW in der Therapie der CED eine wichtige Rolle. Diese können vor der Zulassung eines Arzneimittels nur eingeschränkt erfasst werden. Nach der Zulassung wird die Sicherheit von Arzneimitteln fortlaufend im Rahmen von Pharmakovigilanzaktivitäten überwacht. Diese werden für Humanarzneimittel auf nationaler Ebene durch das BfArM koordiniert.

Ziel der Arbeit ist es, eine Übersicht der Arzneimittelsicherheit der in der konventionellen Therapie der CED häufig eingesetzten Arzneimittel zu geben. Biologika, die auch zum Therapiespektrum gehören, werden hier aus den bereits erläuterten Gründen bewusst nicht untersucht.

Zur Untersuchung der Sicherheit von Arzneimitteln werden Ereignisse aus dem Melderegister des BfArM ausgewertet. Die Daten basieren auf Verdachtsfällen von UAW, die dem BfArM in den Jahren 1993 bis 2008 gemeldet wurden. Diese werden mithilfe der MedDRA Terminologie zur Darstellung zu Termen Hoher Ebene (HLT) zusammengefasst und tabellarisch dargestellt. (32)

Die zu einem Arzneimittel gemeldeten Ereignisse werden anschließend auf folgende Fragestellungen hin untersucht:

Welche Ereignisse und welche Anzahl an Ereignissen werden innerhalb des oben angegebenen Zeitraums dokumentiert?

Welche Ereignisse werden zu einem bestimmten Arzneimittel am häufigsten dokumentiert?

Unterscheiden sich die dokumentierten Ereignisse von den bereits aus der Literatur bekannten UAW?

## **4. Methodik**


### **4.1. Untersuchungskollektiv**

Das Untersuchungskollektiv dieser Arbeit umfasst 223000 Verdachtsfälle von UAW, die dem BfArM im Rahmen von Spontanmeldungen und Literaturberichten in den Jahren 1993 bis 2008 gemeldet wurden.

Spontanmeldungen sind freiwillige Meldungen von Angehörigen der Gesundheitsberufe oder Patienten an ein pharmazeutisches Unternehmen, eine Regulationsbehörde oder eine andere Organisation. Diese Meldungen beschreiben eine oder mehrere unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei einem Patienten, dem ein oder mehrere Arzneimittel verabreicht wurden. (33) Ärzte sind nach § 6 der (Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte verpflichtet, ihnen bekannte Vorkommnisse von UAW der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen. (34) Auch pharmazeutische Unternehmen müssen nach § 63b AMG Verdachtsfälle von UAW erfassen und an die zuständige Bundesoberbehörde weiterleiten. Verdachtsfälle von UAW können auch systematischen Datenerhebungen und der wissenschaftlichen Literatur entstammen. (33)

Die Dokumentation der Verdachtsfälle kann in elektronischer Form oder in Papierform anhand vorgefertigter Berichtsformulare erfolgen. (22) Diese werden durch die Arzneimittelkommissionen sowie die zuständigen Bundesoberbehörden bereitgestellt (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 Berichtsformular UAW (35)

| <b>BERICHT ÜBER UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN</b> (auch Verdachtsfälle)<br>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Tel.: 0228/207-30, FAX: 0228/207-5207   |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|--|--|--|--|--|-------------------------------------|-----------------------------|---|---|--|--|--|-----------------------------|---|--|---|---|---|-------------------------------------|--------|--|--|------------------------------------|-----------------------|--|--|--|-------------|------|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|---------------|--|
| <br>Bundesinstitut<br>für Arzneimittel<br>und Medizinprodukte   | <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Pat. Init.</td> <td style="width: 15%; padding: 5px;">Geburtsdatum</td> <td style="width: 10%; padding: 5px;">Geschlecht</td> <td style="width: 10%; padding: 5px;">Größe</td> <td style="width: 10%; padding: 5px;">Gewicht</td> <td style="width: 25%; padding: 5px;">Schwangerschafts-<br/>woche:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">N-name <input type="checkbox"/> V-name <input type="checkbox"/></td> <td style="padding: 5px;"><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></td> <td style="padding: 5px;">m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/></td> <td style="padding: 5px;"><input type="text"/> <input type="text"/></td> <td style="padding: 5px;"><input type="text"/> <input type="text"/></td> <td style="padding: 5px;"></td> </tr> </table> |  |  |  |                                     |                             | Pat. Init.  | Geburtsdatum  | Geschlecht   | Größe  | Gewicht                                | Schwangerschafts-<br>woche: | N-name <input type="checkbox"/> V-name <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> | <input type="text"/> <input type="text"/>   | <input type="text"/> <input type="text"/> |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  | Pat. Init.   | Geburtsdatum   | Geschlecht   | Größe  | Gewicht                             | Schwangerschafts-<br>woche: |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| N-name <input type="checkbox"/> V-name <input type="checkbox"/>  | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>   | m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>                  | <input type="text"/> <input type="text"/>  | <input type="text"/> <input type="text"/>    |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 40%;">Beobachtete unerwünschte Wirkungen</td> <td style="width: 30%;">aufgetreten am</td> <td style="width: 30%;">Dauer</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="height: 40px;"></td> </tr> </table>  |  |  |  |  |                                     |                             | Beobachtete unerwünschte Wirkungen  | aufgetreten am  | Dauer  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Beobachtete unerwünschte Wirkungen   | aufgetreten am   | Dauer  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Arzneimittel / Darreichungsform</th> <th style="width: 10%;">Tagesdosis</th> <th style="width: 10%;">Appli-<br/>kation</th> <th style="width: 15%;">gegeben<br/>von / bis</th> <th style="width: 35%;">wegen (Indikation)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="height: 30px;">1.Chrg.-Nr:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 30px;">2.Chrg.-Nr:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 30px;">3.Chrg.-Nr:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="height: 30px;">4.Chrg.-Nr:</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>   |  |  |  |  |                                     |                             | Arzneimittel / Darreichungsform   | Tagesdosis  | Appli-<br>kation   | gegeben<br>von / bis   | wegen (Indikation)                     | 1.Chrg.-Nr:                 |   |  |   |   | 2.Chrg.-Nr:                               |                                     |        |  |  | 3.Chrg.-Nr:                        |                       |  |  |  | 4.Chrg.-Nr: |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Arzneimittel / Darreichungsform  | Tagesdosis   | Appli-<br>kation   | gegeben<br>von / bis   | wegen (Indikation)                           |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| 1.Chrg.-Nr:  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| 2.Chrg.-Nr:  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| 3.Chrg.-Nr:  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| 4.Chrg.-Nr:  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">                     Vermuteter Zusammenhang mit<br/>Arzneimittel Nr. <input type="checkbox"/>1 <input type="checkbox"/>2 <input type="checkbox"/>3 <input type="checkbox"/>4                 </td> <td style="width: 20%;">                     dieses früher gegeben<br/>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> </td> <td style="width: 20%;">                     vertragen<br/>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> </td> <td style="width: 30%;">                     ggf. Reexposition<br/>neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>   |  |  |  |  |                                     |                             | Vermuteter Zusammenhang mit<br>Arzneimittel Nr. <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4               | dieses früher gegeben<br>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>  | vertragen<br>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>   | ggf. Reexposition<br>neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Vermuteter Zusammenhang mit<br>Arzneimittel Nr. <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4  | dieses früher gegeben<br>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>   | vertragen<br>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> | ggf. Reexposition<br>neg. <input type="checkbox"/> pos. <input type="checkbox"/> |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"><b>Grunderkrankung:</b></td> <td style="width: 50%;">Begleiterkrankungen:</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 40px;"></td> </tr> </table>  |  |  |  |  |                                     |                             | <b>Grunderkrankung:</b>   | Begleiterkrankungen:  |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <b>Grunderkrankung:</b>  | Begleiterkrankungen:   |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;"><b>Anamn. Besonderheiten:</b></td> <td style="width: 15%;">Nikotin <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;">Alkohol <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;">Kontrazeptiva <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;">Schrittmacher <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 20%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Implantate <input type="checkbox"/></td> <td>Strahlentherapie <input type="checkbox"/></td> <td>physikal. Therapie <input type="checkbox"/></td> <td>Diät <input type="checkbox"/></td> <td>Allergien* <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Stoffwechseldefekte <input type="checkbox"/></td> <td>Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/></td> <td>Sonstige: <input type="checkbox"/></td> <td colspan="2">weitere Erläuterungen</td> </tr> </table> |  |  |  |  |                                     |                             | <b>Anamn. Besonderheiten:</b>   | Nikotin <input type="checkbox"/>  | Alkohol <input type="checkbox"/>   | Kontrazeptiva <input type="checkbox"/>   | Schrittmacher <input type="checkbox"/> |                             |   | Implantate <input type="checkbox"/>                            | Strahlentherapie <input type="checkbox"/>             | physikal. Therapie <input type="checkbox"/> | Diät <input type="checkbox"/>             | Allergien* <input type="checkbox"/> |        | Stoffwechseldefekte <input type="checkbox"/> | Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/> | Sonstige: <input type="checkbox"/> | weitere Erläuterungen |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <b>Anamn. Besonderheiten:</b>  | Nikotin <input type="checkbox"/>   | Alkohol <input type="checkbox"/>                                       | Kontrazeptiva <input type="checkbox"/>   | Schrittmacher <input type="checkbox"/>       |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  | Implantate <input type="checkbox"/>  | Strahlentherapie <input type="checkbox"/>                              | physikal. Therapie <input type="checkbox"/>                                      | Diät <input type="checkbox"/>                | Allergien* <input type="checkbox"/> |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  | Stoffwechseldefekte <input type="checkbox"/>   | Arzneimittelabusus* <input type="checkbox"/>                           | Sonstige: <input type="checkbox"/>   | weitere Erläuterungen                        |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 95%;">Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)</td> <td style="width: 5%;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 40px;"></td> </tr> </table>   |  |  |  |  |                                     |                             | Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Veränderung von Laborparametern in Zusammenhang mit der unerwünschten Arzneimittelwirkung: (ggf. Befund beifügen)  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 85%;">Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:</td> <td style="width: 15%;">lebensbedrohend</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>  |  |  |  |  |                                     |                             | Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:   | lebensbedrohend   |  | ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>                        |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Verlauf der Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkung:  | lebensbedrohend  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  | ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 100%;">Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:</td> </tr> <tr> <td>wiederhergestellt <input type="checkbox"/>    bleibender Schaden <input type="checkbox"/>    noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/>    unbekannt <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Exitus <input type="checkbox"/>    Sektion ja <input type="checkbox"/>    nein <input type="checkbox"/>    (ggf. Befund beifügen)</td> </tr> <tr> <td>Todesursache:</td> </tr> </table>  |  |  |  |  |                                     |                             | Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:  | wiederhergestellt <input type="checkbox"/> bleibender Schaden <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> | Exitus <input type="checkbox"/> Sektion ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Befund beifügen) | Todesursache:  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung:   |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| wiederhergestellt <input type="checkbox"/> bleibender Schaden <input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/>  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Exitus <input type="checkbox"/> Sektion ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Befund beifügen)   |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Todesursache:  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td rowspan="5" style="width: 15%; vertical-align: middle; text-align: center;">                     a) UEH: Arzt<br/>b) Hersteller<br/>c) Arznei-<br/>Komm.                 </td> <td style="width: 50%;"><b>Beurteilung des Kausalzusammenhanges:</b></td> <td style="width: 15%;">gesichert <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;">wahrscheinlich <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 15%;">möglich <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>unwahrscheinlich <input type="checkbox"/></td> <td>unbeurteilt <input type="checkbox"/></td> <td>nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Weitere Bemerkungen:</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5">(ggf. Anlage verwenden)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="height: 30px;"></td> </tr> </table>                             |  |  |  |  |                                     |                             | a) UEH: Arzt<br>b) Hersteller<br>c) Arznei-<br>Komm.  | <b>Beurteilung des Kausalzusammenhanges:</b>  | gesichert <input type="checkbox"/>   | wahrscheinlich <input type="checkbox"/>  | möglich <input type="checkbox"/>       |                             | unwahrscheinlich <input type="checkbox"/>                       | unbeurteilt <input type="checkbox"/>                           | nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/>          | <b>Weitere Bemerkungen:</b>                 |   |                                     |        |  | (ggf. Anlage verwenden)                      |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| a) UEH: Arzt<br>b) Hersteller<br>c) Arznei-<br>Komm.   | <b>Beurteilung des Kausalzusammenhanges:</b>   | gesichert <input type="checkbox"/>                                     | wahrscheinlich <input type="checkbox"/>  | möglich <input type="checkbox"/>             |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  |  | unwahrscheinlich <input type="checkbox"/>                              | unbeurteilt <input type="checkbox"/>   | nicht zu beurteilen <input type="checkbox"/> |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  | <b>Weitere Bemerkungen:</b>  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  | (ggf. Anlage verwenden)  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
|  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="7">Wer wurde informiert:    BfArM <input type="checkbox"/>    Hersteller <input type="checkbox"/>    Arzn.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/>    Sonstige: <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Name des Arztes:</td> <td colspan="2">Hersteller:</td> <td colspan="2">Datum:</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Fachrichtung:</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="3">PLZ:</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Klinik:    ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>    (ggf. Stempel)</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">Unterschrift:</td> </tr> </table>   |  |  |  |  |                                     |                             | Wer wurde informiert:    BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> Arzn.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/> |   |  |  |  |                             |   | Name des Arztes:   |   |   | Hersteller:                               |                                     | Datum: |  | Fachrichtung:                                |                                    |                       |  |  |  |             | PLZ: |  |  |  |  |  |  | Klinik:    ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel) |  |  |  |  | Unterschrift: |  |
| Wer wurde informiert:    BfArM <input type="checkbox"/> Hersteller <input type="checkbox"/> Arzn.-Komm.-Ärzte <input type="checkbox"/> Sonstige: <input type="checkbox"/>  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Name des Arztes:   |  |  | Hersteller:  |  | Datum:                              |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Fachrichtung:  |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| PLZ:   |  |  |  |  |                                     |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |
| Klinik:    ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (ggf. Stempel)  |  |  |  |  | Unterschrift:                       |                             |   |   |  |  |  |                             |   |  |   |   |   |                                     |        |  |  |                                    |                       |  |  |  |             |      |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |               |  |

## 4.2 Selektion der Verdachtsfälle

Im Untersuchungszeitraum wurden 223000 Verdachtsfälle dokumentiert. Aus diesem Kollektiv werden

Verdachtsfälle einbezogen, die sich auf 17 in der Therapie der CED häufig verwendete Arzneimittel beziehen, unabhängig von der Indikation der Arzneimittelgabe. Die in die Untersuchung eingeschlossenen Arzneimittel finden sich in Tabelle 1. Diese umfassen Glukokortikoide, Aminosalicylate, Immunmodulatoren, Antibiotika und Probiotika. Verdachtsfälle von UAW, die mit der Anwendung von Biologika in Verbindung stehen, werden nicht in die Untersuchung einbezogen. Diese fallen nach §77 Abs. 2 AMG in die Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Institutes.

Von Seiten des BfArM werden Auszüge aus der Datenbank übermittelt, die Kategorie und Häufigkeit der zu jedem Arzneimittel gemeldeten Ereignisse (n) umfassen. Die Anzahl der Ereignisse stimmt nicht mit der Anzahl der Fallberichte (Verdachtsfälle) überein, da ein Fallbericht mehrere Ereignisse umfassen kann. Die einzelnen Fallberichte wurden nicht übermittelt und können somit nicht in der Auswertung berücksichtigt werden.

**Tabelle 1** Eingeschlossene Arzneimittel

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| Glukokortikoide  | Budesonid         |
|                  | Beclometason      |
|                  | Hydrocortison     |
|                  | Methylprednisolon |
|                  | Prednisolon       |
| Aminosalicylate  | Mesalazin         |
|                  | Sulfasalazin      |
| Immunmodulatoren | Azathioprin       |
|                  | Mercaptopurin     |
|                  | Ciclosporin       |
|                  | Tacrolimus        |
|                  | Cyclophosphamid   |
|                  | Etanercept        |



---

|                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| Antibiotika und Probiotika | Mycophenolat            |
|                            | Ciprofloxacin           |
|                            | Metronidazol            |
|                            | <i>Escherichia coli</i> |

---

## 4.3 Terminologische Methoden

### 4.3.1 Die Terminologie des Medical Dictionary for Regulatory Activities

#### 4.3.1.1 Geschichte

Die Terminologie des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) ist eine standardisierte Terminologie, die im Rahmen verschiedener Pharmakovigilanzsysteme genutzt wird, um UAW zu dokumentieren.

Die MedDRA-Terminologie wurde von der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) aus Begriffen verschiedener bereits verwendeter Terminologien entwickelt und im Jahre 1997 zur Anwendung freigegeben. Das Ziel der ICH ist es, eine internationale und standardisierte medizinische Terminologie zu implementieren, die die Datenqualität bei der Dokumentation von UAW verbessert und die Überwachung von Arzneimitteln vereinfacht.

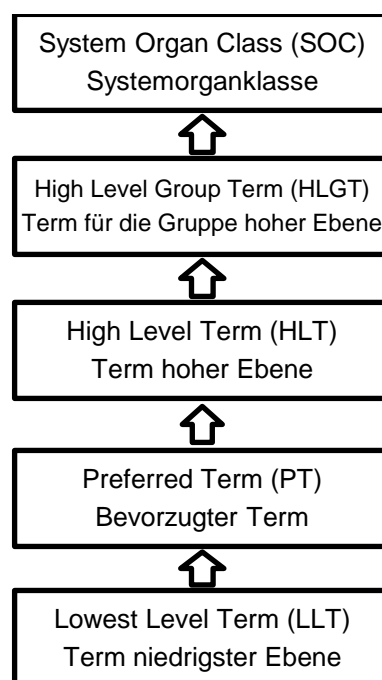
Die MedDRA-Terminologie ist in Japan, den USA und der EU als internationaler Standard anerkannt. Sie wird zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit sowohl auf deutscher Ebene vom BfArM als auch auf europäischer Ebene von der European Medicines Evaluation Agency (EMA) innerhalb des EudraWATCH-Pharmakovigilanzsystems verwendet. Die International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) verfügt über die geistigen Eigentumsrechte der MedDRA-Terminologie. (36)

#### 4.3.1.2 Struktur der MedDRA- Terminologie

Die MedDRA-Terminologie umfasst medizinische Begriffe verschiedener Kategorien. Dazu zählen klinische Symptome, Diagnosen, UAW, therapeutische Indikationen, Untersuchungen, chirurgische und medizinische Eingriffe und Anamnese. Sie ist

hierarchisch in fünf Ebenen gegliedert und die verschiedenen Ebenen sind multiaxial miteinander vernetzt. Deren Grundelemente sind die sogenannten *Preferred Terms* (PT), die über einen *High Level Term* (HLT) und *High Level Group Term* (HLGT) jeweils einer *Primary System Organ Class* (SOC) zugeordnet werden. Ein PT kann durch die multiaxiale Vernetzung aber auch mit anderen HLT, HLGT und SOC verbunden sein. (36) Eine Übersicht der hierarchischen Gliederung zeigt Abbildung 2.

**Abbildung 2** Hierarchische Struktur der MedDRA-Terminologie (32)



Eine Übersicht über die Systemorganklassen der MedDRA- Terminologie zeigt Tabelle 2

**Tabelle 2** Die Systemorganklassen der MedDRA- Terminologie (32)

---

|  |
|--|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |
| Augenerkrankungen  |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe                      |
| Endokrine Erkrankungen                                       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        |

---

---

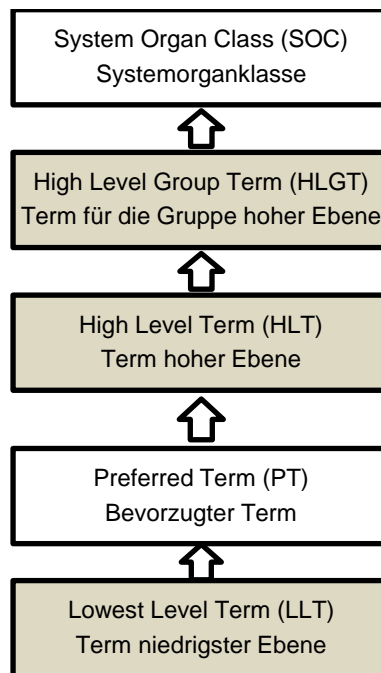
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes  
Erkrankungen der Nieren und Harnwege  
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Erkrankungen des Immunsystems  
Erkrankungen des Nervensystems  
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths  
Gefäßerkrankungen  
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)  
Herzerkrankungen  
Infektionen und parasitäre Erkrankungen  
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen  
Leber- und Gallenerkrankungen  
Psychiatrische Erkrankungen  
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen  
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  
Soziale Umstände  
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen  
Untersuchungen  
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

---

#### **4.4 Auswertung der Verdachtsfälle**

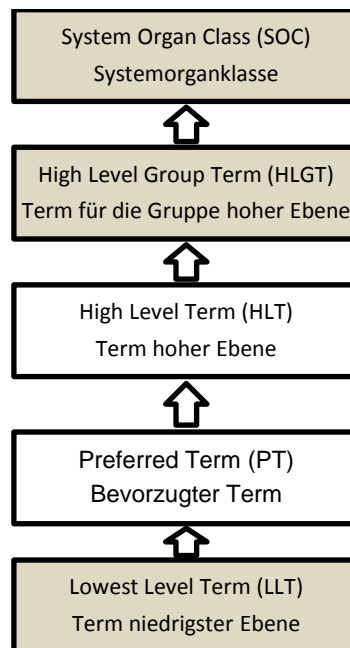
Die durch das BfArM übermittelten Ereignisse liegen zu jedem Arzneimittel auf den Ebenen der SOC und PT vor. Einen Überblick über die Einordnung im Rahmen der hierarchischen Gliederung der MedDRA- Terminologie zeigt Abbildung 3. Ein PT entspricht somit einem Ereignis (n).

**Abbildung 3** Zuordnung im Rahmen des hierarchischen Systems der MedDRA-Terminologie (32)



Die Ereignisse werden mithilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics for Windows Version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) tabellarisiert. Während auf der Ebene der SOC nur eine grobe Zuordnung der Ereignisse zu Organklassen möglich ist, ergeben sich auf der Ebene der PT sehr kleine Fallzahlen. Die Ebene der HLT ermöglicht eine differenzierte Beschreibung der Ereignisse bei einer ausreichend großen Ereigniszahl. Daher wird die Ebene der HLT zur Darstellung der dokumentierten Ereignisse gewählt. Die auf der Ebene der PT vorliegenden Ereignisse werden manuell mit Hilfe der MedDRA- Version 18.0 (*MedDRA MSSO, McLean, VA, USA*) ihren jeweiligen HLT zugeordnet. Einen Überblick über die Zuordnung im Rahmen der hierarchischen Gliederung der MedDRA- Terminologie zeigt Abbildung 4.

**Abbildung 4** Zuordnung im Rahmen des hierarchischen Systems der MedDRA-Terminologie (32)



Basierend auf den SPSS-Tabellen werden mit Hilfe des Befehles COMPUTE neue Variablen auf der Ebene der HLT generiert und diese als Summe der ihnen zugeordneten PT dargestellt. Die summierten Ereignisse auf der Ebene der HLT werden mit Hilfe von Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) tabellarisch dargestellt und nach absteigender Häufigkeit geordnet (siehe Gesamttabellen im Anhang). In der vorliegenden Arbeit werden aufgrund der großen Anzahl an Ereignissen zu jedem Arzneimittel lediglich die häufigsten 15 SOC und die häufigsten 25 HLT dargestellt. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Begriffe der MedDRA-Terminologie werden anschließend mit Hilfe von MedDRA von der englischen in die deutsche Sprache übersetzt.

Im Rahmen der seit März 2015 verfügbaren Version 18.0 der MedDRA-Terminologie ergeben sich teilweise von den BfArM-Dokumenten abweichende Zuordnungen der PT zu den entsprechenden SOC. Teilweise wird im Rahmen der Änderungen der MedDRA-Terminologie nur die Primary SOC geändert. Im Rahmen der multiaxialen Vernetzung bleibt jedoch der in den BfArM-Dokumenten eingeschlagene Zuordnungspfad erhalten. In diesem Fall wird in dieser Arbeit die Zuordnung der BfArM-Dokumente beibehalten. In einigen Fällen wird der in den BfArM-Dokumenten eingeschlagene Zuordnungspfad jedoch durch eine neue Zuordnung ersetzt. In diesen Fällen wird in dieser Arbeit die neue Zuordnung übernommen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Glukokortikoide

Es werden fünf Arzneimittel untersucht, die der Stoffgruppe der Glukokortikoide zugeordnet werden können (siehe Tabelle 3-13).

**Tabelle 3 Glukokortikoide.** Absolute Anzahl der Ereignisse und Fallberichte

| <b>Arzneimittel</b> | <b>absolute Anzahl der Ereignisse (Berichte)</b> |
|---------------------|--|
| Beclomethason       | 166 (69)   |
| Budesonid           | 495 (190)  |
| Hydrocortison       | 254 (100)  |
| Methylprednisolon   | 1731 (524)                                       |
| Prednisolon         | 4263 (1307)                                      |
| <b>Gesamt</b>       | <b>6909</b>                                      |

Bei allen Arzneimitteln aus der Stoffgruppe der Glukokortikoide sind auf der Ebene der HLT Blasige Erkrankungen am häufigsten. Darunter finden sich bei allen Arzneimitteln am häufigsten Stevens-Johnson-Syndrom (PT) und Epidermolysis acuta toxica (PT).

Betrachtet man alle Ereignisse der Stoffgruppe der Glukokortikoide insgesamt, finden sich auf der Ebene der SOC am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Häufige Ereignisse sind Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE (HLT), Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge (HLT), Zytomegalievirus-Infektionen (HLT), Infektionen ANE (HLT) und Harnwegsinfektionen (HLT). Betrachtet man auf der Ebene der PT UAW mit Angabe eines spezifischen Erregers, finden sich unter Methylprednisolon und Prednisolon häufig Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (n=7/19), Herpes zoster (n=5/16), Candida-Infektionen (n=5/10) sowie unter Prednisolon Staphylokokken-Infektionen (n=16).

Unter allen Glukokortikoiden außer Hydrocortison zählen respiratorische Ereignisse wie Atmungsanomalien (HLT) und gastrointestinale Ereignisse wie Übelkeit und Brechsymptome (HLT) zu den am häufigsten gemeldeten Ereignissen. Häufige gastrointestinale Ereignisse betreffen außerdem unter Methylprednisolon und

Prednisolon Gastrointestinale Blutungen unspezifischer Lokalisation (HLT) und Magengeschwüre und –perforationen (HLT). Unter Budesonid und Prednisolon ist Diabetes mellitus (HLT) häufig.

Unter Beclomethason, Methylprednisolon und Prednisolon sind außerdem Metabolische Knochenerkrankungen (HLT) häufig, darunter am häufigsten Osteoporose (PT). Unter Beclomethason, Budesonid und Methylprednisolon sind Ödeme ANE (HLT) häufig.

Unter Prednisolon sind außerdem Chromosomenanomalien ANE häufig, darunter auf der Ebene der PT 49 zytogenetische Anomalien.

**Tabelle 4 Beclomethason.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 28   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 26   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 18   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 15   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 13   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 11   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | 9  |
| Untersuchungen   | 7  |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | 7  |
| Herzerkrankungen   | 6  |
| Gefäßerkrankungen  | 5  |
| Augenerkrankungen  | 5  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                | 4  |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen      | 3  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 2  |
| <b>Gesamt</b>  | <b>166</b>   |

**Tabelle 5 Beclomethason.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| HLT  | absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) |
|--|---|
| Blasige Erkrankungen   | 14  |
| Klinische Zeichen und Symptome der oberen Atemwege                                   | 8   |
| Atmungsanomalien   | 7   |
| Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen ANE  | 5   |
| Übelkeit und Brechsymptome   | 5   |
| Ödeme ANE  | 4   |
| Metabolische Knochenerkrankungen   | 4   |
| Erkrankungen der Nase ANE  | 4   |
| Pruritus ANE   | 4   |
| Purpura und damit verbundene Störungen   | 4   |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE  | 3   |
| Allergische Erkrankungen ANE   | 3   |
| Candida-Infektionen  | 3   |
| Nierenfunktionsanalysen  | 3   |
| Schmerz und Beschwerden von Skelettmuskulatur und Bindegewebe                        | 3   |
| Bronchospasmus und Obstruktion   | 3   |
| Hörverluste  | 2   |
| Infektionen, Reizungen und Entzündungen des Lids, der Wimpern und des Tränenapparats | 2   |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals)                  | 2   |
| Schwächezustände   | 2   |
| Schmerzen und Beschwerden ANE  | 2   |
| Clostridia-Infektionen   | 2   |
| Infektionen der oberen Luftwege  | 2   |
| Körperlicher Untersuchungs- und Organsystemstatus                                    | 2   |



|                   |            |
|-------------------|------------|
| Kopfschmerzen ANE | 2          |
| <b>Gesamt</b>     | <b>166</b> |

**Tabelle 6 Budesonid.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 74   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 72   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 57   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 46   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 39   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 32   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | 30   |
| Herzerkrankungen   | 19   |
| Gefäßerkrankungen  | 16   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | 16   |
| Untersuchungen   | 14   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | 14   |
| Augenerkrankungen  | 13   |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | 9  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 8  |
| <b>Gesamt</b>  | <b>495</b>   |

**Tabelle 7 Budesonid.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| HLT   | absolute<br>Anzahl der<br>gezählten<br>Ereignisse (PT) |
|---|--|
| Blasige Erkrankungen                                    | 15   |
| Atmungsanomalien  | 13   |
| Bronchospasmus und Obstruktion                          | 12   |
| Pruritus ANE  | 12   |
| Übelkeit und Brechsymptome                              | 11   |
| Bewusstseinsstörungen ANE                               | 8  |
| Husten und damit verbunden Symptome                     | 8  |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                | 8  |
| Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen ANE             | 7  |
| Stomatitis und Ulzeration                               | 7  |
| Gefühle und Sensationen ANE                             | 7  |
| Angioödeme  | 7  |
| Fiebererkrankungen                                      | 6  |
| Ödeme ANE   | 6  |
| Erytheme  | 6  |
| Kataraktleiden  | 5  |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                          | 5  |
| Gastrointestinale klinische Zeichen und Symptome ANE    | 5  |
| Gastrointestinale Blutungen unspezifischer Lokalisation | 5  |
| Erkrankungen der Weichteile des Mundes ANE              | 5  |
| Anomaler Schleimhautbefund                              | 5  |
| Diabetes mellitus (einschl. Subtypen)                   | 5  |
| Neurologische klinische Zeichen und Symptome ANE        | 5  |
| Angstsymptome   | 5  |
| Verhaltens- und Sozialisationsstörungen                 | 5  |
| <b>Gesamt</b>   | <b>495</b>   |

**Tabelle 8 Hydrocortison.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 | 62   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | 31   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | 28   |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 20   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | 17   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | 14   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | 11   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen           | 9  |
| Untersuchungen   | 8  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 8  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                      | 7  |
| Gefäßerkrankungen  | 6  |
| Herzerkrankungen   | 6  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                      | 5  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               | 5  |
| <b>Gesamt</b>  | <b>254</b>   |

**Tabelle 9 Hydrocortison.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>                              | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Blasige Erkrankungen                    | 12   |
| Erkrankungen der Haut und Epidermis ANE | 11   |
| Dermatitis und Ekzeme                   | 11   |

---

|  |            |
|--|------------|
| Parästhesien und Dysästhesien  | 10         |
| Pruritus ANE   | 8          |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                        | 7          |
| Reaktionen an der Anwendungs- und Instillationsstelle                | 6          |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                        | 6          |
| Clostridia-Infektionen   | 6          |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                             | 6          |
| Nierenversagen und -störungen  | 5          |
| Erytheme   | 5          |
| Schwächezustände   | 4          |
| Therapeutische und nichttherapeutische Reaktionen                    | 4          |
| Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE                              | 4          |
| Stomatitis und Ulzeration  | 3          |
| Allergische Erkrankungen ANE   | 3          |
| Verletzungen unspezifischer Lokalisation ANE                         | 3          |
| Metabolische Azidosen (ausschl. diabetischer Azidosen)               | 3          |
| Myopathien   | 3          |
| Blutungen des Zentralnervensystems und<br>Hirndurchblutungsstörungen | 3          |
| Lungenödeme  | 3          |
| Koagulopathien   | 2          |
| Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen ANE                          | 2          |
| Unterfunktionen der Nebennierenrinde                                 | 2          |
| <b>Gesamt</b>  | <b>254</b> |

---

**Tabelle 10 Methylprednisolon.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | 252  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | 251  |
| Untersuchungen   | 169  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | 156  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 | 140  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 94   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | 85   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen           | 63   |
| Gefäßerkrankungen  | 62   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | 58   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               | 56   |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 52   |
| Erkrankungen des Immunsystems                                      | 47   |
| Psychiatrische Erkrankungen  | 46   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                      | 41   |
| <b>Gesamt</b>  | <b>1731</b>  |

**Tabelle 11 Methylprednisolon.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>                 | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|----------------------------|--|
| Blasige Erkrankungen       | 42   |
| Übelkeit und Brechsymptome | 41   |
| Leberfunktionsanalysen     | 39   |

---

|   |             |
|---|-------------|
| Fiebererkrankungen  | 36          |
| Nierenversagen und -störungen                                       | 33          |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                       | 32          |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge                      | 31          |
| Gastrointestinale Blutungen unspezifischer Lokalisation             | 30          |
| Zytomegalievirus-Infektionen  | 28          |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 25          |
| Nierenfunktionsanalysen   | 25          |
| Magengeschwüre und -perforation                                     | 24          |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 24          |
| Transplantatabstoßungen   | 24          |
| Infektionen ANE   | 24          |
| Harnwegsinfektionen   | 22          |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 21          |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                            | 19          |
| Schwächezustände  | 18          |
| Metabolische Knochenerkrankungen                                    | 18          |
| Ödeme ANE   | 17          |
| Eingriffsbedingte Komplikationen unspezifischer Lokalisation        | 17          |
| Atmungsanomalien  | 17          |
| Kopfschmerzen ANE   | 15          |
| Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen ANE                         | 14          |
| <b>Gesamt</b>   | <b>1731</b> |

---

**Tabelle 12 Prednisolon.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | 655  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | 521  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | 422  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 | 324  |
| Untersuchungen   | 283  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | 265  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 215  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       | 162  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen           | 143  |
| Gefäßerkrankungen  | 138  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                              | 138  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               | 128  |
| Herzerkrankungen   | 121  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                      | 114  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 108  |
| <b>Gesamt</b>  | <b>4263</b>  |

**Tabelle 13 Prednisolon.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>                 | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|----------------------------|--|
| Blasige Erkrankungen       | 120  |
| Fiebererkrankungen         | 115  |
| Übelkeit und Brechsymptome | 95   |

---

|   |             |
|---|-------------|
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge                      | 95          |
| Atmungsanomalien  | 90          |
| Gastrointestinale Blutungen unspezifischer Lokalisation             | 71          |
| Infektionen ANE   | 69          |
| Zytomegalievirus-Infektionen  | 68          |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 67          |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                       | 67          |
| Nierenfunktionsanalysen   | 64          |
| Schwächezustände  | 58          |
| Nierenversagen und -störungen                                       | 57          |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 53          |
| Chromosomenanomalien ANE  | 49          |
| Harnwegsinfektionen   | 49          |
| Transplantatabstoßungen   | 45          |
| Proteinanalysen ANE   | 44          |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                            | 44          |
| Leukopenien ANE   | 43          |
| Magengeschwüre und -perforation                                     | 43          |
| Diabetes mellitus (einschl. Subtypen)                               | 41          |
| Bewusstseinsstörungen ANE   | 40          |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 39          |
| Metabolische Knochenerkrankungen                                    | 38          |
| <b>Gesamt</b>   | <b>4263</b> |

---



## 5.2 Aminosalicylate

Es werden zwei Arzneimittel untersucht, die der Stoffgruppe der Aminosalicylate zugeordnet werden (siehe Tabelle 14-18).

**Tabelle 14. Aminosalicylate.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse und Fallberichte

| <b>Arzneimittel</b> | <b>Absolute Anzahl der Ereignisse (Berichte)</b> |
|---------------------|--|
| Mesalazin           | 785 (346)  |
| Sulfasalazin        | 772 (280)  |
| <b>Gesamt</b>       | <b>1557</b>                                      |

Unter der Einnahme von Mesalazin werden am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC) gemeldet, darunter auf der Ebene der HLT häufig Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (n=30), Übelkeit und Brechsymptome (n=21) und Diarrhoe (n=19). Unter der Einnahme von Mesalazin sind außerdem auf der Ebene der HLT Akute und chronische Pankreatitis (n=49), Nephritis ANE (n=23) und Nierenversagen und -störungen (n=20) häufig. Unter der Einnahme von Sulfasalazin werden insgesamt weniger UAW gemeldet, die dem HLT Akute und chronische Pankreatitis zugeordnet werden können (n=11).

Unter der Einnahme von Sulfasalazin werden am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) gemeldet. 133 Ereignisse (17,2% der gemeldeten Ereignisse) können dieser SOC zugeordnet werden im Vergleich zu 61 Ereignissen (7,8% der gemeldeten Ereignisse) unter Mesalazin. Unter Sulfasalazin werden auf der Ebene der HLT häufig Leukopenie (n=29), Anämie (n=12) und Leukozytosen (n=7) gemeldet. Unter beiden Aminosalicylaten werden häufig Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie gemeldet.

Unter der Einnahme von Sulfasalazin werden außerdem gegenüber der Einnahme von Mesalazin häufiger Ereignisse gemeldet, die der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (n= 106) zugeordnet werden können, dazu zählen die HLT Blasige Erkrankungen (n=28) und Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE (n=19).

**Tabelle 15 Mesalazin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl<br/>der gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 164  |
| Untersuchungen   | 87   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 61   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 59   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | 57   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 51   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 50   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | 48   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 46   |
| Herzerkrankungen   | 34   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | 25   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 22   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | 15   |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen      | 12   |
| Gefäßerkrankungen  | 10   |
| <b>Gesamt</b>  | <b>785</b>   |

**Tabelle 16 Mesalazin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Akute und chronische Pankreatitis                                   | 49   |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 30   |
| Nephritis ANE   | 23   |

---

|   |            |
|---|------------|
| Fiebererkrankungen  | 22         |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 21         |
| Leberfunktionsanalysen  | 21         |
| Nierenversagen und -störungen                                     | 20         |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                    | 19         |
| Verdauungsenzyme  | 18         |
| Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämien                  | 15         |
| Muskelschmerzen   | 14         |
| Cholestase und Gelbsucht  | 13         |
| Thrombozytopenien   | 12         |
| Nierenfunktionsanalysen   | 12         |
| Atmungsanomalien  | 12         |
| Neutropenien  | 11         |
| Erkrankungen der unteren Atemwege und immunologische Erkrankungen | 11         |
| Gelenkbedingte klinische Zeichen und Symptome                     | 10         |
| Nichtinfektiöse Myokarditis                                       | 9          |
| Schmerzen und Beschwerden ANE                                     | 9          |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                          | 9          |
| Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE                           | 8          |
| Bewusstseinsstörungen ANE   | 8          |
| Parästhesien und Dysästhesien                                     | 8          |
| Husten und damit verbundenen Symptome                             | 8          |
| <b>Gesamt</b>   | <b>785</b> |

---

**Tabelle 17 Sulfasalazin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 133  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 106  |
| Untersuchungen   | 85   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 74   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 70   |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 46   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 46   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 38   |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | 31   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | 30   |
| Augenerkrankungen  | 23   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | 19   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | 13   |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                        | 11   |
| Herzkrankungen   | 9  |
| <b>Gesamt</b>  | <b>772</b>   |

**Tabelle 18 Sulfasalazin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>             | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|------------------------|--|
| Neutropenien           | 46   |
| Leberfunktionsanalysen | 32   |
| Fiebererkrankungen     | 31   |

---

|   |            |
|---|------------|
| Leukopenien ANE                                   | 29         |
| Blasige Erkrankungen                              | 28         |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE          | 19         |
| Schwächezustände                                  | 13         |
| Anämien ANE                                       | 12         |
| Thrombozytopenien                                 | 11         |
| Sehstörungen ANE                                  | 11         |
| Akute und chronische Pankreatitis                 | 11         |
| Übelkeit und Brechsymptome                        | 11         |
| Husten und damit verbunden Symptome               | 11         |
| Cholestase und Gelbsucht                          | 10         |
| Atmungsanomalien                                  | 10         |
| Körperlicher Untersuchungs- und Organsystemstatus | 9          |
| Parästhesien und Dysästhesien                     | 9          |
| Pruritus ANE                                      | 9          |
| Stomatitis und Ulzeration                         | 8          |
| Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE           | 8          |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE     | 8          |
| Depressive Störungen                              | 8          |
| Erytheme  | 8          |
| Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämien  | 7          |
| Leukozytosen ANE                                  | 7          |
| <b>Gesamt</b>                                     | <b>772</b> |

---

### 5.3 Immunmodulatoren

Es werden sieben Arzneimittel untersucht, die der Stoffgruppe der Immunmodulatoren zugeordnet werden können (siehe Tabelle 19-33).

**Tabelle 19 Immunmodulatoren.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse und Fallberichte

| <b>Arzneimittel</b> | <b>absolute Anzahl der Ereignisse (Berichte)</b> |
|---------------------|--|
| Azathioprin         | 2393 (737)                                       |
| Mercaptopurin       | 213 (69)   |
| Cyclophosphamid     | 8830 (3177)                                      |
| Ciclosporin         | 10786 (2827)                                     |
| Tacrolimus          | 3601 (1519)                                      |
| Etanercept          | 2509 (1085)                                      |
| Mycophenolat        | 5166 (1498)                                      |
| <b>Gesamt</b>       | <b>33498</b>                                     |

Unter Azathioprin und Mercaptopurin werden am häufigsten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) gemeldet. Unter Azathioprin sind auf der Ebene der HLT Akute und Chronische Pankreatitis und Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE häufig.

Insgesamt können in der Gruppe der Immunmodulatoren 16,9% der Ereignisse der SOC Infektionen zugeordnet werden. Dabei fallen die meisten Ereignisse unter die HLT Infektionen ANE, Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE und Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge. Unter Mycophenolat und Tacrolimus werden auf Ebene der HLT am häufigsten Ereignisse gemeldet, die dem HLT Zytomegalievirus-Infektionen zugeordnet werden können (n=196/171). Unter Etanercept werden außerdem häufig Ereignisse gemeldet, die den HLT Bakterielle Infektionen ANE (n=32), Staphylokokken-Infektionen (n=30) und Streptokokken-Infektionen (n=23) zugeordnet werden können.

Häufig sind unter den Immunmodulatoren außerdem Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen. Werden diese im Rahmen der hierarchischen Gliederung der MedDRA- Terminologie weiter aufgeschlüsselt, können verschiedene HLT differenziert

werden. Unter Azathioprin werden häufig Ereignisse gemeldet, die dem HLT Myelodysplastische Syndrome zugeordnet werden können (n=31). Unter Mercaptopurin sind Neubildungen des Nervensystems von unspezifischer Malignität ANE (n=15) häufig, darunter fallen auf der Ebene der PT 14 Gliome. Unter Etanercept werden häufig Neubildungen der Brust und der Brustwarze bösartig (n=21) gemeldet, darunter fallen auf der Ebene der PT 18 Brustkrebs. Unter Ciclosporin werden häufig Neubildungen der Haut bösartig und nicht spezifiziert (ausschl. Melanome) (n=81) gemeldet, darunter fallen auf der Ebene der PT 47 Basalzellkarzinom.

Ereignisse, die dem HLT Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämie zugeordnet werden können werden häufig unter Azathioprin (n=85), Mercaptopurin (n=10) und Cyclophosphamid (n=173) gemeldet, darunter unter Azathioprin und Mercaptopurin häufig der PT Panzytopenie. Auch Leukopenie und Anämie fallen unter die bei den Arzneimitteln am häufigsten gemeldeten HLT aus der Gruppe der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.

Unter Ciclosporin und Tacrolimus werden häufig Ereignisse gemeldet, die den HLT Nierenversagen und -störungen (n=333/160) und Nephropathien und Tubuluserkrankungen ANE (n=149/28) zugeordnet werden können.

**Tabelle 20 Azathioprin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| SOC   | absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) |
|---|---|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 345   |
| Untersuchungen  | 315   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 254   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 235   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 193   |
| Leber- und Gallenerkrankungen   | 187   |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 148   |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 117   |

|  |             |
|--|-------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | 101         |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 76          |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen   | 73          |
| Herzerkrankungen   | 54          |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                       | 53          |
| Gefäßerkrankungen  | 43          |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | 33          |
| <b>Gesamt</b>  | <b>2393</b> |

**Tabelle 21 Azathioprin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Leberfunktionsanalysen  | 148  |
| Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämien                    | 85   |
| Fiebererkrankungen  | 85   |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 84   |
| Cholestase und Gelbsucht  | 73   |
| Akute und chronische Pankreatitis                                   | 63   |
| Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE                             | 52   |
| Leukopenien ANE   | 51   |
| Schwächezustände  | 43   |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 38   |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 35   |
| Verdauungsenzyme  | 35   |
| Anämien ANE   | 32   |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 31   |
| Myelodysplastische Syndrome   | 31   |



|  |             |
|--|-------------|
| Nierenversagen und -störungen                  | 31          |
| Thrombozytopenien                              | 28          |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge | 24          |
| Nierenfunktionsanalysen                        | 24          |
| Atmungsanomalien                               | 24          |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE  | 23          |
| Gefühle und Sensationen ANE                    | 22          |
| Proteinanalysen ANE                            | 21          |
| Leberfibrose und -zirrhose                     | 20          |
| Infektionen ANE                                | 20          |
| <b>Gesamt</b>                                  | <b>2393</b> |

**Tabelle 22 Mercaptopurin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 41   |
| Untersuchungen  | 28   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 28   |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 22   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 18   |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 18   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 11   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                                      | 9  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | 8  |
| Leber- und Gallenerkrankungen   | 8  |
| Gefäßerkrankungen   | 4  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                | 4  |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 4          |
| Psychiatrische Erkrankungen           | 2          |
| Erkrankungen des Immunsystems         | 2          |
| <b>Gesamt</b>                         | <b>213</b> |

---

**Tabelle 23 Mercaptopurin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Neubildungen des Nervensystems von unspezifischer Malignität ANE    | 15   |
| Leberfunktionsanalysen  | 12   |
| Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämien                    | 10   |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 10   |
| Fiebererkrankungen  | 9  |
| Akute und chronische Pankreatitis                                   | 7  |
| Leukopenien ANE   | 6  |
| Cholestase und Gelbsucht  | 5  |
| Erythrozytenanalysen  | 5  |
| Konvulsionen und Anfallsleiden ANE                                  | 5  |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 4  |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 4  |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                            | 4  |
| Anämien ANE   | 3  |
| Leukozytosen ANE  | 3  |
| Kolitis (ausschl. infektiöse)                                       | 3  |
| Ödeme ANE   | 3  |
| Virusinfektionen ANE  | 3  |

---

|   |            |
|---|------------|
| Proteinanalysen ANE                                     | 3          |
| Bewusstseinsstörungen ANE                               | 3          |
| Parästhesien und Dysästhesien                           | 3          |
| Atmungsanomalien  | 3          |
| Neutropenien  | 2          |
| Gastrointestinale Blutungen unspezifischer Lokalisation | 2          |
| <b>Gesamt</b>   | <b>213</b> |

**Tabelle 24 Cyclophosphamid.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 2209   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 1526   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 1097   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 1029   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | 475  |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 368  |
| Gefäßerkrankungen   | 355  |
| Untersuchungen  | 310  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                                      | 236  |
| Herzerkrankungen  | 234  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                | 145  |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 132  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 131  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 106  |
| Psychiatrische Erkrankungen   | 87   |
| <b>Gesamt</b>   | <b>8830</b>  |

**Tabelle 25 Cyclophosphamid.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Neutropenien  | 803  |
| Leukopenien ANE   | 794  |
| Fiebererkrankungen  | 730  |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 509  |
| Schwächezustände  | 237  |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 213  |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge                      | 212  |
| Anämien ANE   | 189  |
| Infektionen ANE   | 184  |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 182  |
| Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämien                    | 173  |
| Thrombozytopenien   | 162  |
| Atmungsanomalien  | 144  |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                       | 132  |
| Periphere Embolie und Thrombose                                     | 110  |
| Gefühle und Sensationen ANE   | 108  |
| Körperlicher Untersuchungs- und Organsystemstatus                   | 77   |
| Schmerzen und Beschwerden ANE                                       | 76   |
| Anomaler Schleimhautbefund  | 73   |
| Stomatitis und Ulzeration   | 72   |
| Embolie, Thrombose unspezifischer Lokalisation                      | 72   |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 66   |
| Infektionen der oberen Luftwege                                     | 63   |
| Herzfrequenz- und Herzrythmusstörungen ANE                          | 60   |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Proteinanalysen ANE | 59          |
| <b>Gesamt</b>       | <b>8830</b> |

**Tabelle 26 Ciclosporin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 1931   |
| Untersuchungen  | 1513   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 1026   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 785  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 736  |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 732  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | 454  |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 434  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 405  |
| Erkrankungen des Immunsystems   | 345  |
| Gefäßerkrankungen   | 298  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                | 286  |
| Herzkrankungen  | 261  |
| Leber- und Gallenerkrankungen   | 253  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                                      | 239  |
| <b>Gesamt</b>   | <b>10786</b>   |

**Tabelle 27 Ciclosporin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| HLT   | absolute<br>Anzahl der<br>gezählten<br>Ereignisse (PT) |
|---|--|
| Nierenfunktionsanalysen   | 498  |
| Fiebererkrankungen  | 393  |
| Nierenversagen und -störungen   | 333  |
| Transplantatabstoßungen   | 274  |
| Harnwegsinfektionen   | 257  |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge                            | 253  |
| Zytomegalievirus-Infektionen  | 245  |
| Leberfunktionsanalysen  | 224  |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                             | 181  |
| Infektionen ANE   | 176  |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 162  |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                             | 161  |
| Nephropathien und Tubuluserkrankungen ANE                                 | 149  |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)  | 136  |
| Medikamentenspiegelmessungen  | 135  |
| Proteinanalysen ANE   | 117  |
| Schwächezustände  | 112  |
| Atmungsanomalien  | 101  |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals)       | 90   |
| Abdominale und gastrointestinale Infektionen                              | 90   |
| Virusinfektionen ANE  | 87   |
| Bakterielle Infektionen ANE   | 86   |
| Neubildungen der Haut bösartig und nicht spezifiziert (ausschl. Melanome) | 81   |
| Leukopenien ANE   | 80   |

|                                 |              |
|---------------------------------|--------------|
| Infektionen der oberen Luftwege | 78           |
| <b>Gesamt</b>                   | <b>10786</b> |

**Tabelle 28 Tacrolimus.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 905  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 362  |
| Untersuchungen  | 350  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 261  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 229  |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 227  |
| Erkrankungen des Immunsystems   | 174  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 141  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 130  |
| Gefäßerkrankungen   | 111  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | 108  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                      | 104  |
| Leber- und Gallenerkrankungen   | 85   |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 82   |
| Herzkrankungen  | 79   |
| <b>Gesamt</b>   | <b>3601</b>  |

**Tabelle 29 Tacrolimus.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Zytomegalievirus-Infektionen  | 171  |
| Nierenversagen und -störungen                                       | 160  |
| Nierenfunktionsanalysen   | 150  |
| Transplantatabstoßungen   | 148  |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge                      | 115  |
| Harnwegsinfektionen   | 107  |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                       | 96   |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 89   |
| Fiebererkrankungen  | 78   |
| Infektionen ANE   | 70   |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 48   |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 48   |
| Medikamentenspiegelmessungen  | 46   |
| Abdominale und gastrointestinale Infektionen                        | 45   |
| Leberfunktionsanalysen  | 43   |
| Diabetes mellitus (einschl. Subtypen)                               | 41   |
| Virusinfektionen ANE  | 37   |
| Herpesvirus-Infektionen   | 31   |
| Leukopenien ANE   | 28   |
| Bakterielle Infektionen ANE   | 28   |
| Nephropathien und Tubuluserkrankungen ANE                           | 28   |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 27   |
| Eingriffsbedingte Komplikationen unspezifischer Lokalisation        | 25   |
| Thrombozytopenien   | 23   |



|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Pilzinfektionen ANE | 23          |
| <b>Gesamt</b>       | <b>3601</b> |

**Tabelle 30 Etanercept.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 430  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 322  |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 215  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 194  |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 150  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                                      | 148  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen                                | 136  |
| Untersuchungen  | 124  |
| Herzkrankungen  | 123  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | 120  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 95   |
| Gefäßerkrankungen   | 73   |
| Augenerkrankungen   | 65   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 49   |
| Psychiatrische Erkrankungen   | 42   |
| <b>Gesamt</b>   | <b>2509</b>  |

**Tabelle 31 Etanercept.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| HLT   | absolute<br>Anzahl der<br>gezählten<br>Ereignisse (PT) |
|---|--|
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE             | 115  |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge            | 81   |
| Infektionen ANE   | 48   |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE             | 41   |
| Rheumatoide Arthropathien                                 | 39   |
| Leberfunktionsanalysen                                    | 38   |
| Fiebererkrankungen  | 33   |
| Übelkeit und Brechsymptome                                | 32   |
| Bakterielle Infektionen ANE                               | 32   |
| Kolitis (ausschl. infektiöse)                             | 30   |
| Schwächezustände  | 30   |
| Staphylokokken-Infektionen                                | 30   |
| Atmungsanomalien  | 30   |
| Herzversagen ANE  | 29   |
| Nierenversagen und -störungen                             | 29   |
| Parästhesien und Dysästhesien                             | 26   |
| Ischämische koronare Herzkrankheit                        | 24   |
| Schmerzen und Beschwerden ANE                             | 24   |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                  | 24   |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                            | 23   |
| Therapeutische und nichttherapeutische Reaktionen         | 23   |
| Streptokokken-Infektionen                                 | 23   |
| Infektionen der oberen Luftwege                           | 23   |
| Neubildungen der Brust und der Brustwarze bösartig        | 21   |
| Infektionen, Reizungen und Entzündungen der Iris und Uvea | 20   |
| <b>Gesamt</b>   | <b>2509</b>  |

**Tabelle 32 Mycophenolat.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>  | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 1178   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | 617  |
| Untersuchungen  | 538  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                            | 444  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege  | 305  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems  | 270  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                              | 256  |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 193  |
| Chirurgische und medizinische Eingriffe   | 165  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                      | 164  |
| Erkrankungen des Immunsystems   | 161  |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 147  |
| Gefäßerkrankungen   | 142  |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   | 133  |
| Herzerkrankungen  | 99   |
| <b>Gesamt</b>   | <b>5166</b>  |

**Tabelle 33 Mycophenolat.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>                     | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--------------------------------|--|
| Zytomegalievirus-Infektionen   | 196  |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse) | 172  |

---

|   |             |
|---|-------------|
| Fiebererkrankungen  | 171         |
| Nierenfunktionsanalysen   | 165         |
| Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge                      | 162         |
| Transplantatabstoßungen   | 147         |
| Harnwegsinfektionen   | 136         |
| Nierenversagen und -störungen                                       | 117         |
| Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE                       | 114         |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 110         |
| Infektionen ANE   | 98          |
| Leukopenien ANE   | 91          |
| Abdominale und gastrointestinale Infektionen                        | 73          |
| Proteinanalysen ANE   | 70          |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 69          |
| Leberfunktionsanalysen  | 69          |
| Herpesvirus-Infektionen   | 61          |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 53          |
| Atmungsanomalien  | 48          |
| Nephropathien und Tubuluserkrankungen ANE                           | 47          |
| Eingriffsbedingte Komplikationen unspezifischer Lokalisation        | 45          |
| Bakterielle Infektionen ANE   | 42          |
| Transplantationskomplikationen                                      | 41          |
| Therapeutische Eingriffe ANE  | 41          |
| Anämien ANE   | 40          |
| <b>Gesamt</b>   | <b>5166</b> |

---

## 5.4 Antibiotika und Probiotika

Es werden drei Arzneimittel untersucht, die der Stoffgruppe der Antibiotika und Probiotika zugeordnet werden können (siehe Tabelle 34-40).

**Tabelle 34 Antibiotika und Probiotika.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse und Fallberichte

| <b>Arzneimittel</b> | <b>Absolute Anzahl der Ereignisse (Berichte)</b> |
|---------------------|--|
| Ciprofloxacin       | 3481 (1266)                                      |
| Metronidazol        | 1100 (358)                                       |
| <i>E. coli</i>      | 82 (31)  |
| <b>Gesamt</b>       | <b>4663</b>                                      |

Unter beiden Antibiotika und unter *E. coli* werden häufig Ereignisse gemeldet, die Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) einschließen. Unter Ciprofloxacin werden 143 und unter Metronidazol 38 Bläsige Erkrankungen (HLT) gemeldet, am häufigsten Stevens-Johnson-Syndrom (PT) und Epidermolysis acuta toxica (PT). Andere Erkrankungen der Haut umfassen auf der Ebene der HLT Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE und Pruritus ANE. Unter Metronidazol werden außerdem häufig Erytheme (HLT) und Urtikarielle Erscheinungen (HLT) gemeldet. Urtikarielle Erscheinungen (HLT) finden sich zudem häufig unter *E. coli*.

Häufig werden unter den Antibiotika und unter *E. coli* außerdem Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) wie Diarrhoe (HLT) und Übelkeit und Brechsymptome (HLT) und unter Ciprofloxacin Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE (HLT) und Cholestase und Gelbsucht (HLT) gemeldet.

Unter beiden Antibiotika sind Erkrankungen des Nervensystems (SOC) wie Störungen der Sinnesempfindungen ANE (HLT) und Parästhesien und Dysästhesien (HLT) häufig. Unter Metronidazol finden sich häufig Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen (HLT) und Neurologische klinische Zeichen und Symptome ANE (HLT), darunter auf Ebene der PT am häufigsten Schwindelgefühl. Unter Ciprofloxacin werden Psychiatrische Erkrankungen (SOC) häufig gemeldet, darunter auf der Ebene der HLT 51 Psychosen ANE, 44 Angstsymptome und 42 Wahrnehmungsstörungen.

Unter beiden Antibiotika werden häufig Clostridia-Infektionen (HLT) gemeldet (n=35/14).

Unter Ciprofloxacin werden außerdem auf der Ebene der HLT 50 Erkrankungen der Sehnen, 41 Verletzungen der Muskeln, Sehnen und Bänder und 37 Schmerz und Beschwerden von Skelettmuskulatur und Bindegewebe gemeldet.

**Tabelle 35 Ciprofloxacin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 473  |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 383  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 363  |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | 345  |
| Untersuchungen   | 307  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 273  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 204  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | 185  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | 133  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 120  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | 103  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 101  |
| Gefäßerkrankungen  | 90   |
| Augenerkrankungen  | 80   |
| Herzkrankungen   | 78   |
| <b>Gesamt</b>  | <b>3481</b>  |

**Tabelle 36 Ciprofloxacin.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Blasige Erkrankungen  | 143  |
| Leberfunktionsanalysen  | 113  |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                | 107  |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                      | 89   |
| Übelkeit und Brechsymptome                                    | 86   |
| Nierenversagen und -störungen                                 | 65   |
| Fiebererkrankungen  | 57   |
| Psychosen ANE   | 51   |
| Leberzellschädigungen und Hepatitis ANE                       | 50   |
| Erkrankungen der Sehnen                                       | 50   |
| Pruritus ANE  | 46   |
| Schwächezustände  | 45   |
| Cholestase und Gelbsucht                                      | 45   |
| Angstsymptome   | 44   |
| Atmungsanomalien  | 44   |
| Störungen der Sinnesempfindungen ANE                          | 43   |
| Thrombozytopenien   | 42   |
| Wahrnehmungsstörungen   | 42   |
| Verletzungen der Muskeln, Sehnen und Bänder                   | 41   |
| Leukopenien ANE   | 39   |
| Parästhesien und Dysästhesien                                 | 38   |
| Schmerz und Beschwerden von Skelettmuskulatur und Bindegewebe | 37   |
| Affektionen des Nervus olfactorius                            | 36   |
| Clostridia-Infektionen  | 35   |

|                         |             |
|-------------------------|-------------|
| Nierenfunktionsanalysen | 35          |
| <b>Gesamt</b>           | <b>3481</b> |

**Tabelle 37 Metronidazol.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen des Nervensystems                               | 214  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | 165  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | 155  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 94   |
| Untersuchungen   | 61   |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | 54   |
| Psychiatrische Erkrankungen                                  | 49   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | 39   |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   | 38   |
| Gefäßerkrankungen  | 28   |
| Herzerkrankungen   | 28   |
| Erkrankungen des Immunsystems                                | 22   |
| Augenerkrankungen  | 21   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     | 20   |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | 17   |
| <b>Gesamt</b>  | <b>1100</b>  |



**Tabelle 38 Metronidazol.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

| <b>HLT</b>  | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Parästhesien und Dysästhesien                                       | 51   |
| Blasige Erkrankungen  | 38   |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 31   |
| Ausschläge, Eruptionen und Exantheme ANE                            | 29   |
| Neurologische klinische Zeichen und Symptome ANE                    | 28   |
| Pruritus ANE  | 28   |
| Leberfunktionsanalysen  | 19   |
| Störungen der Sinnesempfindungen ANE                                | 19   |
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)                                      | 18   |
| Kopfschmerzen ANE   | 18   |
| Erytheme  | 18   |
| Urtikarielle Erscheinungen  | 17   |
| Schwächezustände  | 16   |
| Bewusstseinsstörungen ANE   | 16   |
| Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen ANE                         | 15   |
| Gefühle und Sensationen ANE   | 15   |
| Anaphylaktische Reaktionen  | 15   |
| Clostridia-Infektionen  | 14   |
| Fiebererkrankungen  | 12   |
| Allgemeine klinische Zeichen und Symptome ANE                       | 12   |
| Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen                          | 12   |
| Atmungsanomalien  | 12   |
| Gastrointestinale und abdominale Schmerzen (ausschl. Mund und Hals) | 11   |
| Klinische Zeichen und Symptome der Zunge                            | 11   |

|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| Periphere Gefäßerkrankungen ANE | 11          |
| <b>Gesamt</b>                   | <b>1100</b> |

**Tabelle 39 *E. coli*.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der SOC

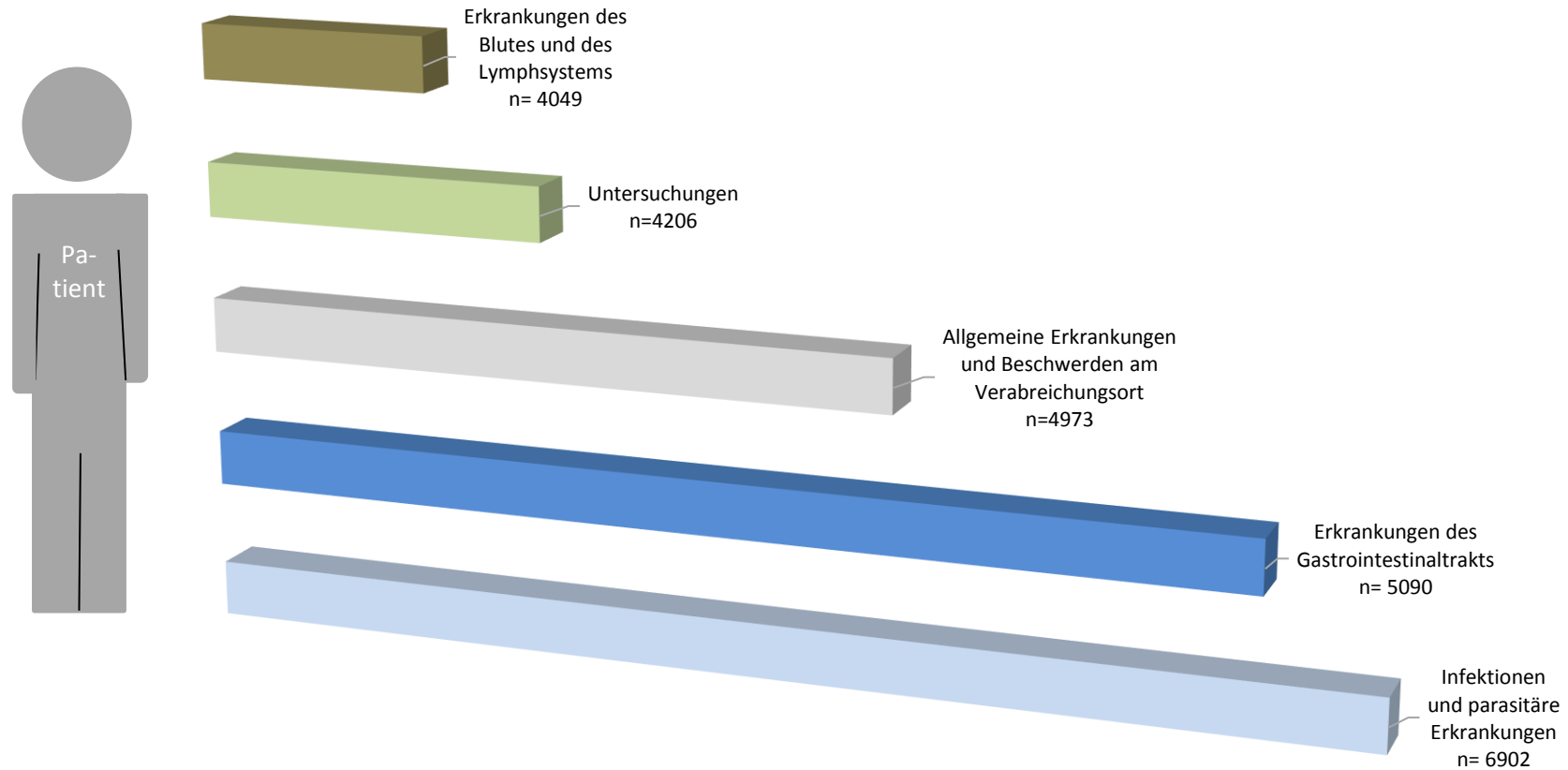
| <b>SOC</b>   | <b>absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT)</b> |
|--|--|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                            | 16   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes                 | 9  |
| Untersuchungen   | 7  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums         | 6  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                            | 5  |
| Herzerkrankungen   | 5  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                      | 5  |
| Erkrankungen des Nervensystems                                     | 4  |
| Gefäßerkrankungen  | 4  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                       | 3  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort       | 3  |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                               | 3  |
| Psychiatrische Erkrankungen  | 3  |
| Augenerkrankungen  | 3  |
| Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen            | 3  |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen           | 1  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 1  |
| Endokrine Erkrankungen   | 1  |
| <b>Gesamt</b>  | <b>82</b>  |

**Tabelle 40 E. coli.** Absolute Anzahl der gezählten Ereignisse (PT) auf der Ebene der HLT

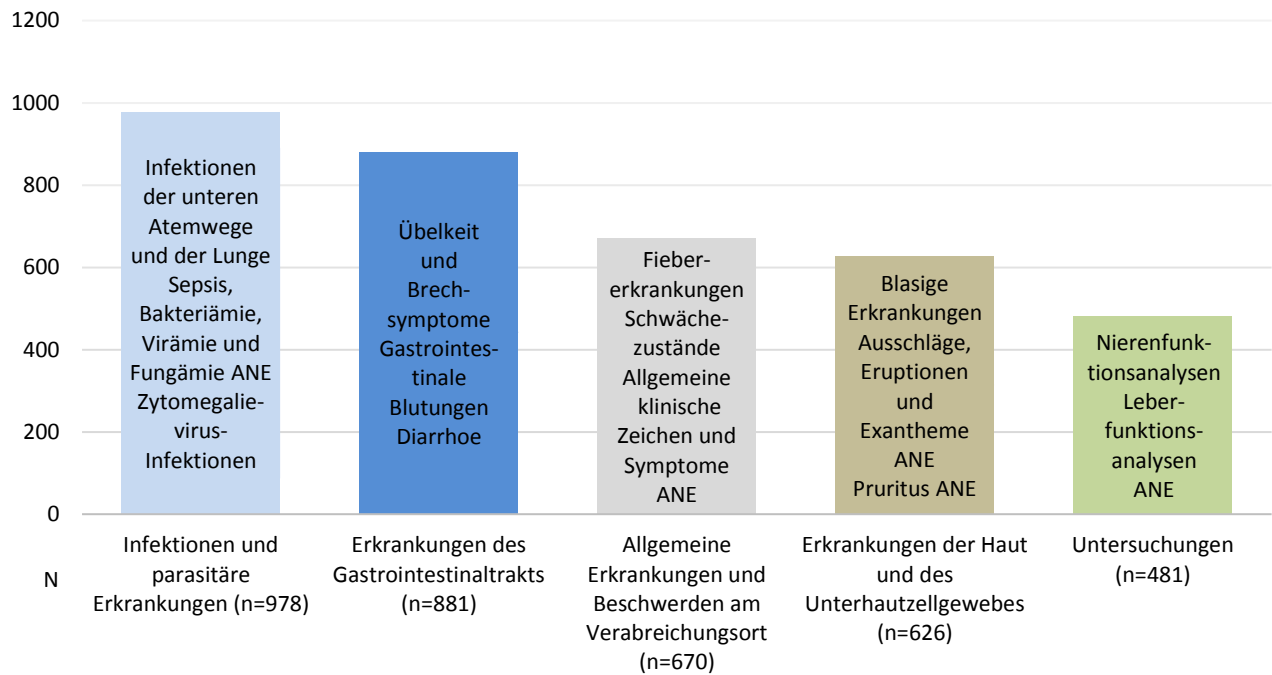
| <b>HLT</b>  | <b>absolute<br/>Anzahl der<br/>gezählten<br/>Ereignisse (PT)</b> |
|---|--|
| Diarrhoe (ausschl. infektiöse)  | 4  |
| Übelkeit und Brechsymptome  | 4  |
| Atmungsanomalien  | 4  |
| Anaphylaktische Reaktionen  | 3  |
| Urtikarielle Erscheinungen  | 3  |
| Herzfrequenz- und Herzrhythmusstörungen ANE                                 | 2  |
| Sehstörungen ANE  | 2  |
| Gastrointestinale klinische Zeichen und Symptome ANE                        | 2  |
| Allergische Erkrankungen ANE  | 2  |
| Erkrankungen der Nervi craniales des Gesichts                               | 2  |
| Symptome der Blase und Harnröhre  | 2  |
| Pruritus ANE  | 2  |
| Periphere Gefäßerkrankungen ANE   | 2  |
| Neutropenien  | 1  |
| Eosinophile Erkrankungen  | 1  |
| Leukozytosen ANE  | 1  |
| Ischämische koronare Herzkrankheit  | 1  |
| Herzerkrankungen ANE  | 1  |
| Ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand                                 | 1  |
| Erkrankungen der Schilddrüse ANE  | 1  |
| Infektionen und Entzündungen der Augen und damit verbundene Manifestationen | 1  |
| Kolitis (ausschl. infektiöse)   | 1  |
| Klinische Zeichen und Symptome der Dyspepsie                                | 1  |
| Gastritis (ausschl. infektiöse)   | 1  |
| Gastrointestinale Blutungen unspezifischer Lokalisation                     | 1  |
| <b>Gesamt</b>   | <b>82</b>  |

## 5.5. Grafische Zusammenfassung der Ergebnisse

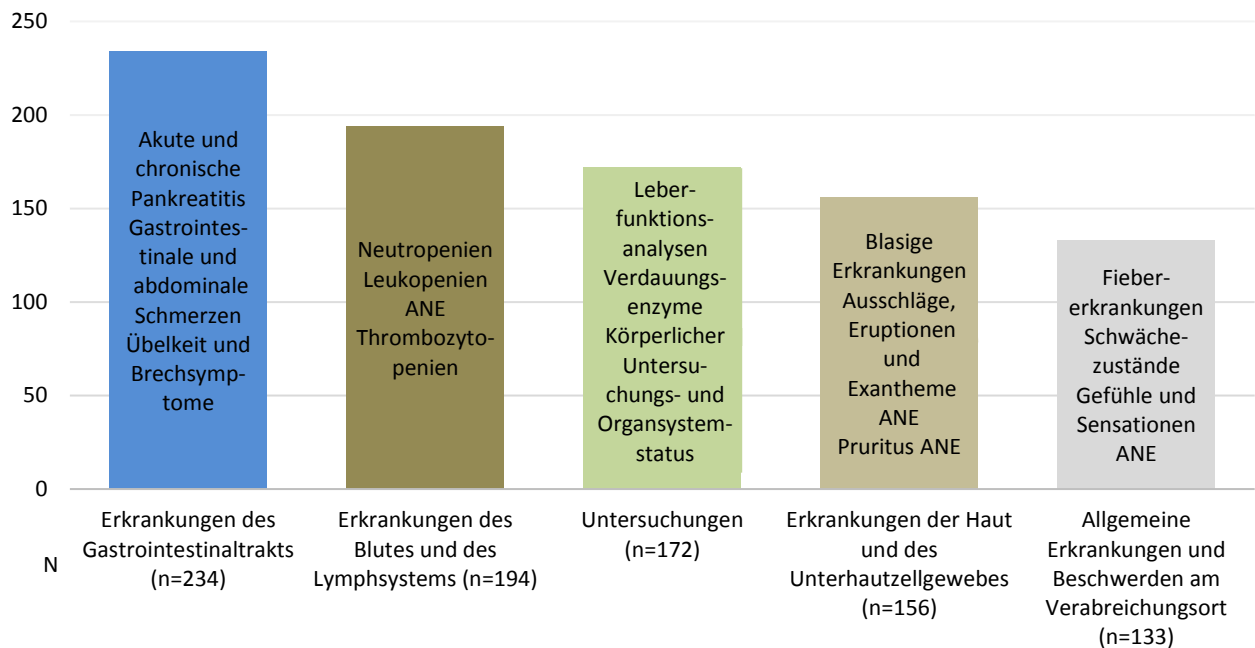
**Abbildung 5** Anzahl der gemeldeten Ereignisse (n) der fünf häufigsten Systemorganklassen unter allen untersuchten Arzneimitteln



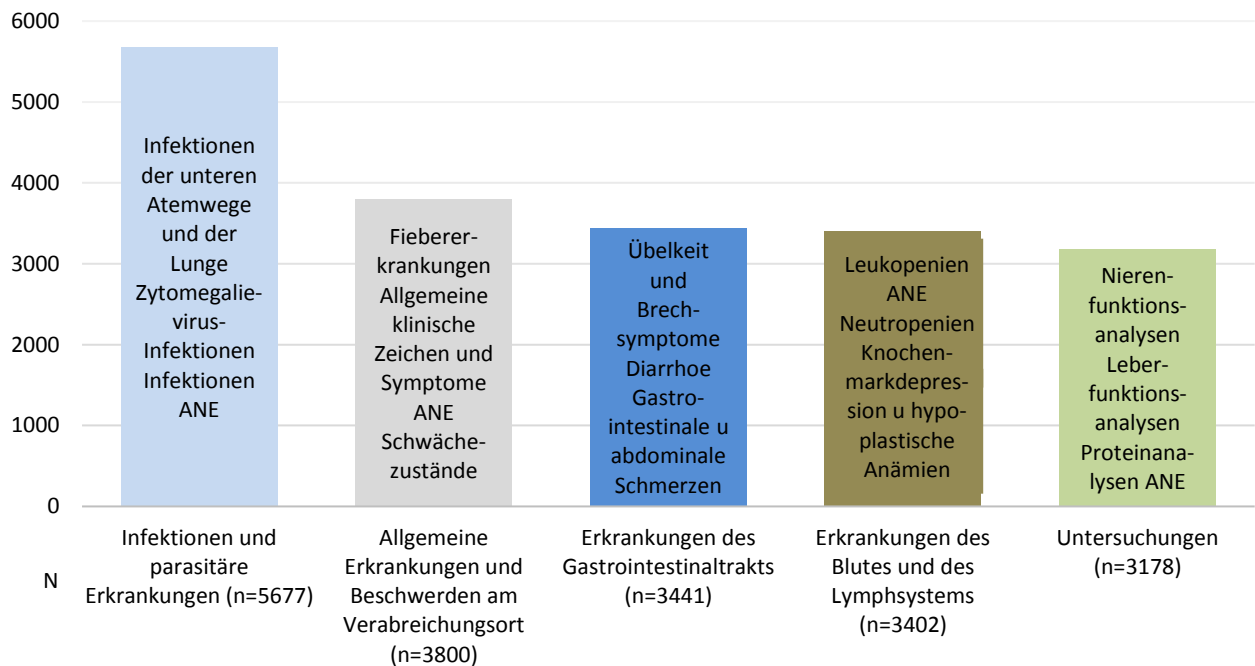
**Abbildung 6** Anzahl der Ereignisse (n) der fünf häufigsten Systemorganklassen in der Stoffgruppe der Glukokortikoide und deren häufigste HLT



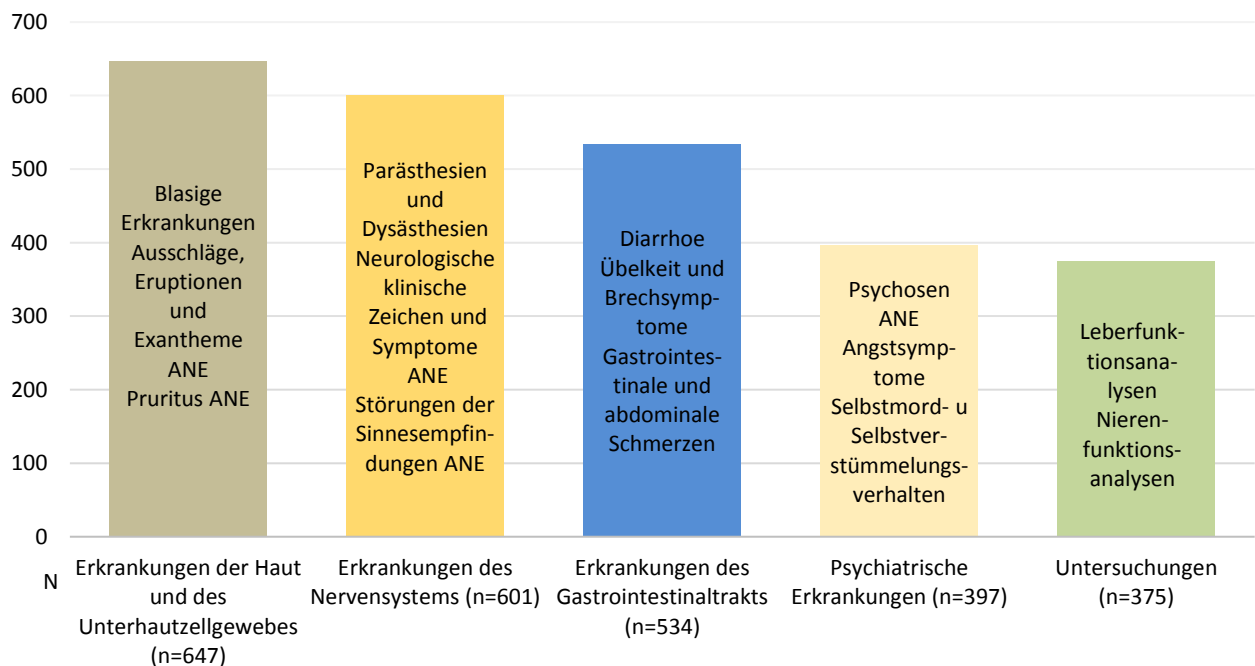
**Abbildung 7** Anzahl der gemeldeten Ereignisse (n) der fünf häufigsten Systemorganklassen in der Stoffgruppe der Aminosalicylate und deren häufigste HLT



**Abbildung 8** Anzahl der gemeldeten Ereignisse (n) der fünf häufigsten Systemorganklassen in der Stoffgruppe der Immunmodulatoren und deren häufigste HLT



**Abbildung 9** Anzahl der gemeldeten Ereignisse (n) der fünf häufigsten Systemorganklassen in der Stoffgruppe der Antibiotika und Probiotika und deren häufigste HLT



## **6. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit werden Daten zu Kategorie und Häufigkeit von UAW im Rahmen von Arzneimitteltherapien ausgewertet, die in der Therapie der CED Anwendung finden. Die Interpretation dieser Daten muss unter Berücksichtigung der Limitationen der Methodik und im Kontext der wissenschaftlichen Literatur erfolgen.

### **6.1 Diskussion der Methoden**

#### **6.1.1 Limitationen des Spontanmeldesystems**

Die Relevanz von Daten aus Spontanmeldesystemen ist aus zahlreichen Gründen eingeschränkt. Aus Spontanmeldungen ergibt sich trotz standardisierter Kausalitätsbeurteilungen keine ausreichende Evidenz bezüglich des Zusammenhangs der Einnahme eines Arzneimittels und des Auftretens einer UAW. (37) In einer Studie, die das Ausmaß des Underreporting schwerer UAW in einem Krankenhaus in Großbritannien untersucht, wird die Melderate mit nur 6,3% angegeben. (38) Aufgrund des variablen Ausmaßes des Underreporting können nur begrenzt Aussagen über die Häufigkeit einer UAW gemacht werden. Ebenso kann kein Vergleich der Sicherheit verschiedener Arzneimittel untereinander erfolgen. Eine Abschätzung der Häufigkeit von UAW wäre nur bei ausreichend hoher Berichtsrate und angemessenen Referenzdaten zur Häufigkeit des Arzneimittelgebrauchs möglich. Außerdem kann die Relevanz von UAW, die häufig und ohne zeitlichen Bezug zur Einnahme des Arzneimittels auftreten, nur schwer durch Spontanmeldungen beurteilt werden. (37)

In einer Studie, die Daten aus dem Register des Committee of Safety of Medicines of the UK auswertet, werden verschiedene Gründe diskutiert, die die Bereitschaft von Ärzten, UAW zu melden, beeinflussen können. Es wird angenommen, dass neu zugelassene Medikamente und bereits veröffentlichte Arzneimittelrisiken zu einer erhöhten Rate an Spontanmeldungen führen könnten. (39)

Spontanmeldesysteme sind jedoch trotz ihrer Limitationen ein wichtiger Bestandteil von Pharmakovigilanzsystemen. Sie erfassen kontinuierlich und schnell alle Patienten und Arzneimittel und sind relativ kostengünstig. Ihre Wirksamkeit zur Detektion von UAW konnte nachgewiesen werden, vor allem wenn diese durch ein charakteristisches

Ereignis definiert werden und in einem zeitlichen Zusammenhang zur Anwendung eines Arzneimittels stehen. (37)

### **6.1.2 Selektion und Auswertung der Verdachtsfälle**

Durch das Format der vom BfArM übermittelten Daten ergeben sich Limitationen in Bezug auf die Auswertung der Verdachtsfälle. Von Seiten des BfArM wurden Auszüge aus der Datenbank übermittelt, die Kategorie und Häufigkeit der zu jedem Arzneimittel gemeldeten Ereignisse umfassen. Die einzelnen Fallberichte liegen nicht vor. Daher fehlen die Informationen zu Alter und Geschlecht des Patienten, der Komedikation und dem Schweregrad des Ereignisses. Zudem kann keine Aussage über die entsprechende Anzahl von Patientenberichten mit dem jeweiligen Symptom gemacht werden.

In die Untersuchung wurden alle Ereignisse einbezogen, die zu den Arzneimitteln vorlagen, unabhängig von der Indikation der Arzneimittelgabe. Aufgrund der Vielzahl der verschiedenen Grunderkrankungen kann keine spezifische Aussage bezüglich des Auftretens von UAW bei Patienten mit CED getroffen werden. Durch die höheren Fallzahlen ist jedoch auch eine Berücksichtigung von Arzneimitteln mit einer geringen Zahl an eingegangenen Verdachtsfällen und gemeldeten Symptomen möglich.

### **6.1.3 Störfaktoren**

Daten, die auf der Basis von Spontanmeldungen gewonnen werden, erlauben nur eingeschränkt eine Kontrolle von Störfaktoren.

Bei Patienten mit CED können beispielweise extraintestinale Manifestationen der Grunderkrankung das Auftreten von verschiedenen Symptomen beeinflussen, die mit UAW verwechselt werden können oder zu deren Auftreten prädisponieren.

Nierenerkrankungen spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der extraintestinalen Manifestationen der CED. Nephrolithiasis und Amyloidose treten sekundär als Folge der chronischen Entzündung auf. Außerdem werden andere unspezifische morphologische Veränderungen der Glomeruli beschrieben. Dazu zählen Podozytenuntergang, mesangiale Komplement- und Immunglobulinablagerungen und die Assoziation mit bestimmten Glomerulonephritiden. (40)



Auch Pankreatitiden treten bei CED Patienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf und zählen zu den bekannten extraintestinalen Manifestationen. Die Mechanismen, die zur Entstehung einer akuten Pankreatitis bei CED Patienten beitragen, sind noch nicht vollständig geklärt. Die erhöhte Inzidenz der akuten Pankreatitis bei Morbus Crohn-Patienten kann durch die erhöhte Prädisposition zu Cholesterin- und Pigmentsteinen aufgrund der Erkrankung des Ileums, anatomische Anomalien des Duodenums und immunologische Mechanismen erklärt werden. (41)

Bei Morbus Crohn-Patienten wird außerdem eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von Karzinomen beschrieben. Das Risiko für das Auftreten von Karzinomen von Patienten mit *Colitis ulcerosa* zeigt sich insgesamt nicht erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Bei beiden Patientengruppen wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Kolonkarzinomen und Karzinomen der Leber und Gallenwege beschrieben. (42) Die erhöhten Inzidenzen werden auf die tumorfördernden Eigenschaften von chronischen Entzündungsreaktionen zurückgeführt. (43)

Auch andere Grunderkrankungen, beispielsweise des rheumatischen Formenkreises, können einen Risikofaktor für das Auftreten von Komorbiditäten darstellen. Glukokortikoide werden häufig bei Patienten mit Kollagenosen angewendet. Diese Grunderkrankung stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung schwerer Arzneimittelreaktionen der Haut dar. (44)

Ebenso können verschiedene Medikamenteninteraktionen die toxischen Effekte der Arzneimittel verstärken. Ein synergistischer Effekt wird in der Kombinationstherapie von Methotrexat und 6-Mercaptopurin beobachtet. Methotrexat erhöht die Plasmakonzentration von 6-Mercaptopurin durch Reduktion des First-Pass-Mechanismus. Außerdem erhöht Methotrexat die Einlagerung von 6-Mercaptopurin in DNA und RNA. (45)

Bei Morbus Crohn-Patienten führt auch eine Kombinationstherapie aus Azathioprin oder 6-Mercaptopurin und Mesalazin oder Sulfasalazin zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von 6-Thioguaninnukleotid und einer erhöhten Anzahl von Leukopenien. (46)

## **6.1.4 Terminologische Methoden**

Limitationen in Hinblick auf die Interpretation der Daten ergeben sich außerdem im Rahmen der Benennung von Krankheitsbildern und der Zuordnung zu den Termen der MedDRA-Terminologie. Dies soll am Beispiel der schweren Arzneimittelreaktionen der Haut erläutert werden.

Die Terminologie dieser Arzneimittelreaktionen war bis zum Jahre 1993 inkonsistent. Zu deren Spektrum gehört neben dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und der Epidermolysis acuta toxica (EAT) auch das Erythema exsudativum multiforme majus (EMM). Eine im Jahre 1993 veröffentlichte Konsensusdefinition schlägt eine Differenzierung des EMM und des SJS, der EAT und des SJS/EAT-Overlaps vor. SJS, EAT und SJS/EAT-Overlap können als eine einzige Erkrankung verschiedener Schweregrade betrachtet werden. Das EMM unterscheidet sich nicht nur in Hinblick auf das klinische Erscheinungsbild, sondern auch in Hinblick auf die Ätiologie. (47)

Risikofaktoren für die Entstehung einer des SJS, der EAT und des SJS/EAT-Overlaps sind eine Arzneimittelexposition, das Vorliegen einer HIV- Infektion, einer Kollagenose oder einer malignen Erkrankung. Eine Herpes-Erkrankung und eine Arzneimittelexposition werden hingegen als Risikofaktoren für die Entstehung eines EMM beschrieben. (44)

## **6.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse**

### **6.2.1 Glukokortikoide**

Glukokortikoide spielen eine bedeutende Rolle in der Therapie akuter Schübe der CED. Die Anwendung ist jedoch durch das Auftreten von UAW limitiert, die mit einer bedeutenden Morbidität und Mortalität assoziiert sind. (48)

Die Häufigkeit von UAW unter einer Therapie mit Glukokortikoiden kann aus den vorliegenden Verdachtsfällen nur eingeschränkt abgeleitet werden.

In einer Metaanalyse, die das Auftreten von UAW im Rahmen einer Glukokortikoidtherapie bei entzündlichen Erkrankungen untersucht, wird die Häufigkeit von UAW mit 150 pro 100 Patientenjahren angegeben. Unter den Patienten mit CED treten UAW mit einer Häufigkeit von 555 pro 100 Patientenjahren auf. (49) In einer

randomisierten klinischen Studie von Singleton et al. erfordern UAW bei 32% der Morbus Crohn-Patienten, die mit einer hochdosierten Prednisolontherapie behandelt werden, und bei 26% der Patienten, die mit einer prophylaktischen Dosis behandelt werden, eine Dosisreduktion oder einen Studienabbruch. (50)

Viele der dem BfArM gemeldeten und mit einer Glukokortikoideinnahme assoziierten Verdachtsfälle von UAW sind bereits aus klinischen Studien bekannt und betreffen verschiedene Organsysteme.

Insgesamt werden in der Gruppe der Glukokortikoide am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen gemeldet. In einer Studie, die das Auftreten von Infektionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht, erhöht sich das angepasste relative Risiko von 1,1 bei Dosen von unter 5 mg Dosisäquivalent Prednisolon pro Tag auf 1,85 bei Dosen von über 20 mg Dosisäquivalent Prednisolon pro Tag. (51, 52) Toruner et al. beschreiben in einer Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit CED ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen unter einer Therapie mit Glukokortikoiden (OR, 3.4; 95% CI, 1.8 – 6.2). Das Risiko ist höher bei Patienten, die eine kumulative Dosis von mehr als 3600 mg Prednisolon erhalten haben, als bei Patienten mit niedrigerer kumulativer Dosis. Glukokortikoide sind am häufigsten mit Candida-Infektionen assoziiert, gefolgt von Herpes zoster- und Herpes simplex-Infektionen. (48)

Aus den vorliegenden Ereignissen lassen sich häufig keine Erregerspezies ableiten, häufig werden Sepsis, Bakteriämie, Virämie und Fungämie ANE, Infektionen der unteren Atemwege und der Lunge, Infektionen ANE und Harnwegsinfektionen gemeldet, ohne dass der Erreger beschrieben wird. Allerdings sind unter Methylprednisolon und Prednisolon Zytomegalievirus-Infektionen häufig. Die Prävalenz des CMV wird in immunhistochemischen Untersuchungen bei Patienten mit steroid-refraktärer *Colitis ulcerosa* mit 20-40% und bei Patienten mit schwerem Morbus Crohn mit 6% angegeben. Dabei wird angenommen, dass die Reaktivierung bestehender CMV Infektionen bei Patienten mit CED durch die häufige Anwendung immunsuppressiver Therapien und die Affinität des Virus zu entzündlich veränderter Schleimhaut begünstigt wird. (53)

Weitere häufig gemeldete Ereignisse wie Glukosetoleranzstörungen, Osteoporose und Ödeme stehen in Einklang mit den von Lichtenstein et al. in einem Review beschriebenen UAW unter einer Therapie mit Glukokortikoiden. Die Autoren beschreiben außerdem

weitere häufige UAW in Abhängigkeit von ihrem zeitlichen Auftreten. Zu den frühen UAW unter der Therapie mit Glukokortikoiden werden Vollmondgesicht, Akne, Störungen des Schlafes und des Affektes und Dyspepsien gezählt. Nach einer Behandlungsdauer von über 12 Wochen zeigen sich hintere subkapsuläre Katarakte, Femurkopfnekrosen und Myopathien. Ein Absetzen der Prednisolontherapie führt zu akuter Nebenniereninsuffizienz, Myalgien, Schwindel, Arthralgien und erhöhtem Hirndruck. (10)

Einige der häufig gemeldeten Ereignisse zählen nicht zu den häufigen, aus klinischen Studien bekannten UAW, sondern werden in einzelnen Fallberichten beschrieben oder kontrovers diskutiert. Bei allen Arzneimitteln aus der Stoffgruppe der Glukokortikoide werden auf Ebene der HLT am häufigsten Blasige Erkrankungen gemeldet, dazu zählen Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica.

Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica gehören zu den schweren Arzneimittelreaktionen der Haut auf verschiedene Arzneimittel. Die Mortalitätsrate reicht von 10% bei Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) bis zu 40% bei Epidermolysis acuta toxica (EAT). (54) Daher spielen beide Erkrankungen eine bedeutende Rolle in Hinblick auf die öffentliche Gesundheit. In einer multinationalen Fall-Kontroll-Studie zeigt sich, dass 14,8 % der Patienten mit Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica vor dem Beginn der Erkrankungen einer Steroid- Therapie ausgesetzt waren. (55) Eine vorangegangene Glukokortikoidtherapie verlängert außerdem die Krankheitsdauer ( $9,5 \pm 4,3$  Tage vs.  $7,6 \pm 3,7$  Tage in der Kontrollgruppe,  $P < 0,01$ ), hat jedoch keinen Einfluss auf die Mortalität und Schwere der Erkrankung. Der Pathomechanismus dieser Studienergebnisse bleibt unklar. Ebenso bleibt die Anwendung von Glukokortikoiden in der Therapie des Stevens-Johnson-Syndrom und der Epidermolysis acuta toxica kontrovers und es besteht weiterer Forschungsbedarf bezüglich deren therapeutischen Bedeutung. (54)

Die Therapie mit Glukokortikoiden kann mit relativ geringem Risiko während der Schwangerschaft angewendet werden und ist mit keinen signifikanten UAW bei Mutter oder Kind assoziiert. (56)

Kontroverse Ergebnisse finden sich in Hinblick auf das Auftreten von Chromosomenanomalien, die unter Prednisolon häufig gemeldet werden.

In Studien am Tiermodell kann gezeigt werden, dass Glukokortikoide Geburtsfehler und andere UAW bei Föten verursachen können. Systemische Glukokortikoide verursachen

bei verschiedenen Tierspezies Gaumenspalten. Ob die Exposition mit systemischen Glukokortikoiden beim Menschen eine teratogene Wirkung zeigt, wird kontrovers beurteilt und mit widersprüchlichen Berichten belegt. (57) Pradat et al. stellen in einer Studie eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und der Exposition mit Glukokortikoiden fest. (58) In einer Studie, die das Auftreten kongenitaler Anomalien bei CED Patienten während der Schwangerschaft untersucht, wird keine Evidenz dafür gefunden, dass die Erkrankung an einer CED oder deren medikamentöse Therapie das Risiko des Auftretens einer kongenitalen Anomalie der Kinder erhöht. (59)

### 6.2.2 Aminosalicylate

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes werden unter Mesalazin am häufigsten gemeldet. In einem systematischen Review beschreiben Loftus et al. UAW, die im Rahmen der Behandlung einer *Colitis ulcerosa* mit verschiedenen Mesalazin-Formulierungen auftreten. Dabei zählen Diarrhöen, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen zu häufig auftretenden UAW. Weitere häufige UAW sind Hautausschläge, Fieber, Müdigkeit, Arthralgien und Myalgien. (60) Auch diese stehen im Einklang mit den häufig gemeldeten Ereignissen.

Loftus et al. beschreiben die untersuchten Mesalazin-Formulierungen als sicher. Die Häufigkeit des Auftretens von UAW im Rahmen einer Mesalazintherapie ist vergleichbar mit der Häufigkeit bei Placebothherapie und geringer als bei Sulfasalazintherapie. Seltene schwerwiegende UAW wie Pankreatitiden, Nephritiden und Blutbildveränderungen werden nicht erfasst. Da nur Studienergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigt werden, wird diese Tatsache auf die Limitationen von prospektiven Studien zurückgeführt und auf das System der Nachmarktkontrolle verwiesen. (60)

In Hinblick auf die vorliegenden Daten zählen jedoch Akute und chronische Pankreatitis, Nephritis ANE und Nierenversagen und -störungen zu den unter Mesalazin am häufigsten gemeldeten Ereignissen. In einer Studie, die der Ferring S.A. eingegangene Spontanberichte aus Frankreich untersucht, wird die Inzidenz von Pankreatitiden unter Pentasa Einnahme auf 1 zu 1 Million Behandlungstage geschätzt. (61) In einer Studie von Ransford et al. werden Verdachtsfälle, die dem *Committee on Safety of Medicines of the UK* in den Jahren 1991-1998 gemeldet wurden, bezüglich des Auftretens von schwerwiegenden, lebensbedrohlichen UAW wie Nephritiden, Pankreatitiden, schweren Hautreaktionen, Hepatitis und Leberversagen und Blutbildveränderungen unter

Aminosalicylaten untersucht. Unter Mesalazintherapie sind Nephritiden (11,1 Meldungen pro Mio. Verschreibungen) und Pankreatitiden (7,5 pro Mio.) signifikant häufiger zu finden als unter Sulfasalazintherapie. (39)

Verschiedene Erklärungsmodelle werden bezüglich des Auftretens von Pankreatitiden unter Aminosalicylaten diskutiert. Einige Autoren bringen das Auftreten von Pankreatitiden mit der Ähnlichkeit zwischen Sulfasalazin und Thiaziddiuretika in Verbindung, die auch eine Sulfonamidgruppe besitzen und nachweislich die Entstehung von Pankreatitiden begünstigen. Jedoch treten Pankreatitiden auch unter 5-ASA Präparaten ohne Sulfonamidgruppe auf. Außerdem wird eine Erhöhung der Pankreasgangpermeabilität sowie eine durch die Grunderkrankung erhöhte Empfindlichkeit auf 5-ASA Präparate diskutiert. (41)

In einem Review, das eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion unter Aminosalicylaten bei CED-Patienten untersucht, wird die mittlere jährliche Nephrotoxizitätsrate mit 0,26% pro Patientenjahr angegeben. Dabei scheint das nephrotoxische Potential von Sulfasalazin und Mesalazin ähnlich zu sein. In den meisten Fallberichten von CED-Patienten mit Nierenerkrankungen unter einer 5-ASA-Therapie werden interstitielle Nephritiden beschrieben. (62) Die strukturelle Ähnlichkeit von 5-ASA mit Acetylsalicylsäure und Phenacetin, Arzneimitteln mit bekanntem nephrotoxischem Potential, und die Nephrotoxizität von 5-ASA im Tiermodell bestärken die Annahme, dass 5-ASA für die interstitielle Entzündung verantwortlich sein könnte. (40)

In Hinblick auf die vorliegenden Daten sind Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems die häufigsten UAW unter Sulfasalazin.

Auch in der Untersuchung von Ransford et al. sind Blutbildveränderungen unter Sulfasalazin häufiger zu finden als unter Mesalazin (71% der gemeldeten schwerwiegenden Fälle im Rahmen einer Sulfasalazineinnahme gegenüber 42% der Fälle unter Mesalazineinnahme ( $p < 0.001$ )). Insgesamt stellen Blutbildveränderungen die häufigsten der untersuchten schwerwiegenden UAW unter Mesalazin und Sulfasalazin dar. Eingeschlossen werden die Blutbildveränderungen Knochenmarksdepression, aplastische Anämie, Agranulozytose, Neutropenie und Thrombozytopenie. Jedoch werden Blutbildveränderungen häufiger bei Patienten, die Sulfasalazin zur Behandlung einer rheumatoiden Arthritis einnehmen, als bei Patienten mit CED beschrieben. (39) In einer Studie, die die Auswirkungen häufiger Polymorphismen der für die N-

Acetyltransferase 2 (NAT2) kodierenden Gene auf die Toxizität von Sulfasalazin in der Kombinationstherapie der frühen rheumatoiden Arthritis untersucht, ist der NAT2 Acetylator-Status signifikant assoziiert mit einem Therapieabbruch aufgrund des Auftretens von UAW. Unter den schnellen Acetylatores brechen 7,7%, unter den mittleren Acetylatores 14,8% und unter den schnellen Acetylatores 26,7% der Patienten die Therapie aufgrund des Auftretens von UAW innerhalb der ersten 12 Monate der Therapie ab. (63)

Ransford et al. untersuchen das Register des *Committee on Safety of Medicines of the UK* auch in Hinblick auf schwere Hautreaktionen. Eingeschlossen werden die UAW Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, bullöse Dermatitis, toxisches Pustuloderm, epidermale Nekolyse und exfoliative Dermatitis. Spontanmeldungen über schwere Hautreaktionen im Rahmen einer Sulfasalazineinnahme sind auf Patienten mit rheumatoider Arthritis oder anderen Grunderkrankungen beschränkt und werden nicht im Zusammenhang mit CED gemeldet. Beim Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens von schweren Hautreaktionen unter Sulfasalazin- bzw. Mesalazineinnahme ergibt sich kein signifikanter Unterschied. (39)

### **6.2.3 Immunmodulatoren**

Unter den Immunmodulatoren werden am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems gemeldet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes werden unter den Thiopurinen am häufigsten gemeldet. Auf der Ebene der HLT finden sich darunter am häufigsten Übelkeit und Brechsymptome, gefolgt von akuter und chronischer Pankreatitis.

In einem systematischen Review, das die Wirksamkeit von Azathioprin zur Remissionserhaltung bei Morbus Crohn-Patienten untersucht, werden bei 9 bis 25% der Patienten schwere UAW beschrieben, die zum Abbruch der Therapie führen. Zu den häufigen UAW der Thiopurine zählten Übelkeit, Bauchschmerzen und Pankreatitiden sowie weitere unspezifische UAW wie allergische Reaktionen, grippeähnliche Symptomatik, Schwindel, Fieber und Hautausschläge. (64) In einer retrospektiven Studie von Weersma et. al. werden Patientendaten des Universitätsklinikums Groningen in Bezug auf den Zusammenhang einer Thiopurintherapie im Rahmen verschiedener

Indikationen und dem Auftreten von akuten Pankreatitiden untersucht. Dabei ist das Auftreten einer akuten Pankreatitis stark mit dem Vorliegen eines Morbus Crohn assoziiert. 4,9% der Patienten mit Morbus Crohn erkrankten an einer akuten Pankreatitis, im Vergleich zu 1,5% der Patienten mit autoimmuner Hepatitis, 0,5% der Patienten nach Nierentransplantation und 0,4% der Patienten nach Lebertransplantation. (65) Aufgrund des Zeitpunkts des Auftretens der Pankreatitiden nach Arzneimittelexposition und des erneuten Auftretens nach Reexposition wird von einem allergischen Mechanismus ausgegangen. (66)

In Hinblick auf die vorliegenden Daten werden unter allen Immunmodulatoren insgesamt am häufigsten Infektionen und parasitäre Erkrankungen gemeldet. Immunmodulatoren und Immunsuppressiva sind mit dem Auftreten verschiedener opportunistischer Infektionen assoziiert, abhängig von der Wirkung der Arzneimittel auf die Immunfunktionen. Toruner et al. beschreiben in einer Fall-Kontroll-Studie ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen bei CED-Patienten unter einer Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin (OR, 3.1; 95% CI, 1.7–5.5) und Infliximab. Eine Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin ist am häufigsten mit opportunistischen viralen Infektionen wie Herpes simplex, Herpes zoster, Zytomegalievirus und Epstein-Barr-Virus assoziiert. Unter einer Kombinationstherapie mit zwei oder drei Immunmodulatoren erhöht sich zudem das relative Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen im Vergleich zu Monotherapie von OR 2.9 (95% CI, 1.5–5.3) auf 14.5 (95% CI, 4.9–43). (48) Unter Cyclosporin beschreiben Sandborn et al. in einem Review das Auftreten von opportunistischen Infektionen bei CED Patienten mit einer Häufigkeit von 3%. (67) Schwere infektiöse UAW werden außerdem von Orth et al. in einer Studie bei Patienten mit chronisch aktiver *Colitis ulcerosa* unter einer Kombinationstherapie mit Mycophenolat und Prednisolon beschrieben. Bei zwei Patienten treten eine rezidivierende Infektion der oberen Atemwege und eine bakterielle Meningitis auf. Aufgrund der relativ kleinen Studienpopulation von 24 Patienten bleibt die Aussagekraft dieser Studie begrenzt. (12)

Das Risikoprofil von Cyclophosphamid, Mycophenolat und Etanercept wird häufiger in der Therapie von Transplantationspatienten oder Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersucht, da die Anwendung bei Patienten mit CED selten ist. In einem Review zur Pharmakologie und Toxikologie einer Mycophenolattherapie bei Transplantationspatienten wird diese als Risikofaktor für das Auftreten von



Pneumocystis-Pneumonien und CMV-Infektionen beschrieben. Jedoch bleibt eine kausale Attribution von UAW, die im Rahmen einer immunsuppressiven Therapie bei Transplantationspatienten auftreten, aufgrund der häufigen Komedikation und der schwerwiegenden Konsequenzen einer Dosisreduktion oder eines Absetzens der Therapie schwierig. (68) Auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit TNF alpha-Antagonisten behandelt werden, treten signifikant häufiger Infektionen auf als in der Kontrollgruppe. (69)

Zu den bekannten Risikofaktoren, die das Auftreten opportunistischer Infektionen bei Patienten mit CED begünstigen, zählen auch Blutbildveränderungen. (48) Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämie werden häufig unter Azathioprin und Mercaptopurin gemeldet. Die Knochenmarkdepression zählt zu den häufigsten und potentiell schwerwiegenden UAW einer Therapie mit Azathioprin. Azathioprin ist ein synthetisches Analogon von Adenosin mit immunsuppressiven und zytotoxischen Eigenschaften. Die Zytotoxizität wird auf die Einlagerung der Thiopurinmetabolite in Nukleinsäuren zurückgeführt. Milde Leukopenien sind die häufigsten hämatologischen UAW von Azathioprin und treten dosisabhängig auf. (70) Am Metabolismus von 6-Mercaptopurin sind verschiedene Stoffwechselwege beteiligt, deren Aktivitäten einen Einfluss auf individuelle Unterschiede im Metabolismus der Arzneimittel haben. (71) Dabei scheinen eine geringe Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) und die damit verbundenen hohen 6-Thioguanin (6-TGN) Konzentrationen bei Azathioprintherapie einen wichtigen Risikofaktor bezüglich des Auftretens einer Knochenmarksinsuffizienz darzustellen. (72) Die Enzymaktivität der TPMT ist genetisch determiniert. (73)

Auch unter Cyclophosphamid werden häufig Knochenmarkdepression und hypoplastische Anämie gemeldet. De Groot et al. können in einer Metaanalyse zeigen, dass das Risiko für das Auftreten von Infektionen und Leukopenien bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis im Rahmen einer Cyclophosphamid-Pulstherapie mit niedrigerer kumulativer Gesamtdosis signifikant geringer ist als bei kontinuierlicher Gabe. (74) In Studien, die die Wirksamkeit der Cyclophosphamid-Pulstherapie bei Patienten mit CED untersuchen, treten bei den 15 bzw. 7 eingeschlossenen Patienten außer zwei Fällen von Soor-Ösophagitis keine bedeutenden UAW auf. (75, 76) In weiteren Studien wird auch die Therapie mit Tacrolimus und Mycophenolat mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Blutbildveränderungen assoziiert. (16, 68)

Dem Konzept der Immunüberwachung (immunosurveillance) wird ein wichtiger Beitrag zur Unterdrückung des Tumorwachstums zugeschrieben (77) und es besteht die Annahme, dass Immunmodulatoren das Karzinomrisiko erhöhen können (78).

Unter Azathioprin werden häufig Myelodysplastische Syndrome sowie unter Mercaptopurin häufig Neubildungen des Nervensystems von unspezifischer Malignität ANE gemeldet, darunter am häufigsten Gliome.

Thiopurinen wird ein mutagenes und karzinogenes Potential zugeschrieben, welches einerseits mit der kumulativen Gesamtdosis und andererseits mit der Dauer der Behandlung assoziiert ist. (79) Ursächlich scheint unter anderem die Einlagerung von Thiopurinmetabolite in DNA zu sein. Methylierte 6-TG DNA hat einen zytotoxischen Effekt, der durch die Aktivität von verschiedenen DNA-Reparaturmechanismen reguliert wird. Möglicherweise können myeloide Vorläuferzellen durch somatische Inaktivierung des MMR (mismatch repair)-Signalwegs eine Thiopurinresistenz entwickeln. Die Inaktivierung dieses Signalwegs führt zu einer hohen Rate an Spontanmutationen und kann die Entstehung von malignen Erkrankungen fördern. (80) Bei CED-Patienten wird unter einer Therapie mit Thiopurinen ein erhöhtes Risiko bezüglich des Auftretens von Nicht-Melanom-Hautkrebs (81, 82) und Lymphomen (64, 83) beschrieben.

In einer prospektiven Beobachtungsstudie von CED-Patienten mit Thiopurinexposition in der Vergangenheit wird auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten myeloproliferativer Erkrankungen beschrieben. Während des Beobachtungszeitraumes treten bei 5 Patienten myeloproliferative Erkrankungen auf, darunter 3 Myelodysplastische Syndrome und 2 Akute Myeloische Leukämien. Die Inzidenzrate der myeloproliferativen Erkrankungen wird insgesamt mit 10 pro 100 000 Patientenjahren angegeben. Unter der Gesamtheit der CED-Patienten ist das Risiko für das Auftreten myeloproliferativer Erkrankungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung jedoch nicht erhöht. (84) In einer Studie, die die Inzidenz von malignen Erkrankungen bei Patienten nach Nierentransplantation untersucht, wird auch über das Auftreten von Glioblastomen nach Therapie mit Thiopurinen berichtet. (85)

Unter Ciclosporin werden häufig PT gemeldet, die dem HLT Neubildungen der Haut bösartig und nicht spezifiziert (ausschl. Melanome) zugeordnet werden können. Das Auftreten von Malignomen unter einer Therapie mit Ciclosporin wird bereits im Rahmen von verschiedenen Grunderkrankungen untersucht. Paul et al. können in einer Kohortenstudie zur Inzidenz von Malignomen bei Psoriasispatienten, die mit einer Ciclosporintherapie behandelt wurden, eine sechsmal höhere Inzidenz von Malignomen

der Haut feststellen, darunter am häufigsten Plattenepithelkarzinome. Die Inzidenz von anderen Malignomen wird nicht höher angegeben als in der Allgemeinbevölkerung. (86) In einer Studie, die die Inzidenz von Malignomen bei Nierentransplantationspatienten untersucht, die mit zwei verschiedenen Ciclosporin-Dosen behandelt wurden, wird eine signifikant niedrigere Inzidenz von Malignomen in der Niedrigdosisgruppe beschrieben. Zwei Drittel der beobachteten Karzinome sind Karzinome der Haut, darunter in absteigender Häufigkeit Plattenepithelkarzinome, Basaliome und Morbus Bowen. (87) In einem systematischen Review, das die Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit CED unter Immunsuppression untersucht, kann keine höhere Inzidenz gegenüber einer Kontrollgruppe von CED-Patienten ohne Immunsuppression gefunden werden. (78) Außerdem wird auch die Behandlung mit TNF alpha- Antagonisten mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Malignomen assoziiert. (69) In einem Review zur Wirksamkeit von Tacrolimus zur Remissionsinduktion bei Patienten mit *Colitis ulcerosa* wird das Auftreten von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen beschrieben. (16)

Unter Ciclosporin und Tacrolimus werden zudem häufig Nierenversagen und –störungen, Nephropathien und Tubuluserkrankungen ANE und Nierenfunktionsanalysen gemeldet. Nierenerkrankungen stellen eine wichtige UAW der Ciclosporintherapie dar. In einer retrospektiven Studie von Feutren et al. werden interstitielle Fibrose, tubuläre Atrophien und Veränderungen der afferenten glomerulären Arteriolen als Hauptmerkmale der Ciclosporin-induzierten Nephropathie bei verschiedenen autoimmunen Grunderkrankungen beschrieben. Signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer Nephropathie stellen eine hohe initiale Ciclosporindosis, ein Anstieg des Serumkreatinins und ein fortgeschrittenes Alter dar. Um das Risiko des Auftretens von Nierenerkrankungen bei Patienten mit autoimmunen Erkrankungen zu minimieren, wird eine Ciclosporin-Dosis von maximal 5 mg/kg KG/Tag und das Vermeiden eines Serum-Kreatinin-Anstiegs über 30% der Baseline empfohlen. (88) Sandborn et al. beschreiben in einer Studie zur Wirksamkeit einer Hochdosis-Ciclosporintherapie bei Morbus Crohn-Patienten das Auftreten einer Nephrotoxizität bei 42% der Patienten. (89)

In einer Studie zur Wirksamkeit von Tacrolimus bei *Colitis ulcerosa*-Patienten in Japan wird bei 18,5 % der Patienten eine Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben. Nach Dosisreduktion oder einem Absetzen der Therapie normalisiert sich die Nierenfunktion jedoch in allen Fällen. (90)

## 6.2.4 Antibiotika und Probiotika

Gastrointestinale Erkrankungen stehen unter *E. coli* an erster Stelle sowie unter Ciprofloxacin und Metronidazol an dritter Stelle. In einem Review zur Wirksamkeit von Probiotika zur Remissionserhaltung bei *Colitis ulcerosa*-Patienten werden gastrointestinale UAW wie Diarrhoen, Schleimsekretion, blutige Stühle, Bauchschmerzen, Flatulenz, Distension, Übelkeit und Erbrechen beschrieben. Jedoch kann kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Inzidenzen des Auftretens von UAW unter Probiotika im Vergleich zu Mesalazin gefunden werden. (91) Unter Ciprofloxacin werden gastrointestinale UAW mit einer Häufigkeit von 2-20% angegeben. Häufige UAW sind Übelkeit, Anorexie, Dyspepsie, Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe. (92)

Paraesthesien und Dysaesthesien sind die am häufigsten gemeldeten UAW unter Metronidazol auf der Ebene der HLT. Neurologische Komplikationen werden bei CED-Patienten mit einer Häufigkeit von 0,2-47,5% angegeben. Die Pathophysiologie dieser Komplikationen ist unklar und scheint sowohl auf immunvermittelte Phänomene als auch auf Medikamentennebenwirkungen, prothrombotische Zustände und Mangelzustände zurückzuführen sein. Bei der unter Metronidazol beschriebenen Neuropathie handelt es sich meist um eine sensorische oder autonome Neuropathie, teilweise in Verbindung mit einer sensorischen Ataxie. (93) Brandt et al. beschreiben ein Auftreten von Paraesthesien bei 50% der Morbus Crohn-Patienten, die mit einer Metronidazoltherapie behandelt werden. Diese treten dosisabhängig auf und persistieren auch nach dem Absetzen der Therapie. (94) Stahlberg et al. hingegen können in neurophysiologischen Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Neuropathien bei Morbus Crohn-Patienten mit Metronidazolbehandlung gegenüber einer Kontrollgruppe von Morbus-Crohn Patienten ohne Metronidazolbehandlung feststellen. In der Studie wird eine maximale tägliche Dosis von 800 mg verabreicht. (95)

Unter Ciprofloxacin werden am zweithäufigsten Erkrankungen des Nervensystems wie Störungen der Sinnesempfindungen ANE und Paraesthesien und Dysaesthesien gemeldet.

Störungen des Zentralen Nervensystems wie Kopfschmerzen, Schwindel und Benommenheit unter Fluorchinolonen werden in einem Review mit einer Häufigkeit von 1-2% angegeben. (92) Auch Störungen des peripheren Nervensystems wie periphere Neuropathien sind ein bekanntes Risiko der Therapie mit Fluorchinolonen. Im Jahre 2013

wurde die Produktinformation der Fluorchinolone von Seiten der FDA erweitert, um auf ein frühes Auftreten von peripheren Neuropathien und eine dauerhafte Beeinträchtigung auch nach Absetzen der Medikation hinzuweisen. (96) In einer Pharmakovigilanzanalyse von Spontanmeldungen, die dem FDA Adverse Event Reporting System gemeldet wurden, wird die Assoziation einer Fluorchinolonthherapie mit peripheren Neuropathien oder einem Guillan-Barré-Syndrom untersucht. Dabei können unter Ciprofloxacin Signale für periphere Neuropathien und Guillan-Barré-Syndrom generiert werden und somit der potentielle Zusammenhang zwischen einer Fluorchinolonthherapie und schwerwiegenden Formen der Nervenschädigungen bestätigt werden. (97)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes werden unter Ciprofloxacin am häufigsten und unter Metronidazol am zweithäufigsten gemeldet, darunter am häufigsten Blasige Erkrankungen, gefolgt von Ausschlägen, Eruptionen und Exanthenen ANE. Dermatologische UAW, vor allem Photosensitivität, werden unter Fluorchinolonen mit einer Häufigkeit von 0,5-3% beschrieben. Hautreaktionen können milde Erytheme in sonnenexponierten Hautarealen bis hin zu ausgeprägten und schwerwiegenden blasenbildenden Ausschlägen umfassen. (92) Roujeau et al. können in einer Fall-Kontroll- Studie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Stevens-Johnson-Syndrom und Epidermolysis acuta toxica unter einer Therapie mit Quinolonen feststellen (multivariates relatives Risiko, 10; 2,6 bis 38). Die Tatsache, dass unter allen untersuchten antiinfektiösen Arzneimitteln ein erhöhtes Risiko gefunden wird, könnte vermuten lassen, dass die zur Arzneimitteltherapie führende Erkrankung selbst einen Risikofaktor für das Ereignis darstellt. Die Assoziation bleibt jedoch auch signifikant, nachdem eine Variable für vorangehende Infektionen in die multivariate Auswertung einbezogen wird. Diese Ergebnisse stützen die Annahme, dass die Hautreaktionen durch Antibiotika und nicht durch Infektionen verursacht werden. (98)

### **6.3 Ausblick**

Aufgrund der Bedeutung von UAW in der Therapie der CED und der häufigen Komedikation sollten besonders Maßnahmen der Prävention Beachtung finden. Rahier et al. geben im Auftrag der European Crohn's and Colitis Organisation Empfehlungen zur Prävention von opportunistischen Infektionen bei CED-Patienten. Diese können Screeningmaßnahmen wie ein EBV-Screening, ein Tuberkulose-Screening, Impfungen und Chemoprophylaxen umfassen. (52)

Eine Osteoporoseprophylaxe wird im Rahmen der Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation bei CED-Patienten mit Glukokortikoidtherapie oder reduzierter Knochendichte empfohlen. (5)

In der Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation wird ein Monitoring der Nierenfunktion unter einer Therapie mit 5-ASA bei CED-Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung, bedeutsamen Komorbiditäten oder einer Therapie mit anderen potentiell nephrotoxischen Arzneimitteln empfohlen. (99, 100) Dieses wird auch im Rahmen einer Therapie mit Cyclosporin und Tacrolimus empfohlen. (88, 90) In Hinblick auf die erhöhte Inzidenz von Hautkrebs unter Immunsuppression wird ein jährliches Hautkrebsscreening bei CED-Patienten mit immunsuppressiver Therapie empfohlen. Zudem sollte auf Sonnenschutz geachtet werden. Bei jungen Frauen sollte zur Früherkennung von Zervixkarzinomen ein regelmäßiger PAP-Abstrich erfolgen. Außerdem wird die prophylaktische HPV Impfung empfohlen. (101)

#### **6.4 Perspektiven der Pharmakovigilanz**

Pharmakovigilanzsysteme tragen wesentlich zum Schutz des öffentlichen Gesundheitswesens bei. Spontanmeldesysteme können wichtige Signale generieren, unterliegen jedoch aufgrund des relativ geringen Meldeaufkommens bedeutenden Limitationen. (102) Herdeiro et al. zeigen in einer Studie, dass das Ausmaß des Underreporting stark mit dem Kenntnisstand und der Einstellung der Ärzte gegenüber dem Spontanmeldesystem assoziiert ist. Die Studienergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Weiterbildungsmaßnahmen, die darauf abzielen, die Einstellung von Ärzten gegenüber Spontanmeldesystemen zu verändern. (103) Auch eine Information der Patienten bezüglich der Möglichkeiten der Meldung von UAW könnte die Anzahl an Spontanberichten erhöhen. (104)

Um die wissenschaftliche Bedeutung der Pharmakovigilanz geltend zu machen, ist es außerdem erforderlich, dass neue Methoden entwickelt werden, die das jetzige System ergänzen. (102) Neue Wissenstechnologien und Data-Mining-Verfahren können zur Signaldetektion genutzt werden. Das EU-ADR Projekt wendet beispielsweise Data-Mining-Verfahren auf Datenbanken an, die aus elektronischen Gesundheitsakten generiert werden. (105)

Das Pharmakovigilanzsystem in der EU wird durch verschiedene europäische Richtlinien und Verordnungen, die in den Jahren 2010 bis 2012 eingeführt wurden, grundlegend reformiert. Durch diese Gesetzesänderungen wird der Arzneimittelüberwachung in der Phase nach der Marktzulassung Nachdruck verliehen. Sie verpflichten den Zulassungsinhaber, bei der Zulassung eines neuen Arzneimittels einen Risikomanagementplan vorzulegen, der die Pharmakovigilanzaktivitäten zur Identifizierung und Verhinderung von assoziierten Arzneimittelrisiken beschreibt. Im Rahmen von „periodic safety update reports“ (PSURs) muss der Inhaber der Zulassung außerdem in regelmäßigen Abständen eine Risiko-Nutzen-Bewertung vorlegen, die anschließend von Seiten der EMA bewertet wird. Eine fundierte Beurteilung der Frage, inwieweit diese legislativen Hilfsmittel angewendet werden, ist zum Zeitpunkt der Untersuchung von Borg et al. noch nicht möglich. Insgesamt wird jedoch eine verbesserte Umsetzung von Sicherheitsentscheidungen in der EU durch eine Harmonisierung der Entscheidungsverfahren und eine Verbesserung der Kooperation zwischen den Mitgliedsstaaten beobachtet. (106)

## 7. Literaturverzeichnis

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017.
3. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017:1-24.
4. Gomollon F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25.
5. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11(2):135-49.
6. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(21):2066-78.
7. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(3):CD000296.
8. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360-2.
9. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):CD000301.
10. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W, American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-87.
11. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:CD000543.
12. Orth T, Peters M, Schlaak JF, Krummenauer F, Wanitschke R, Mayet WJ, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients with chronic active ulcerative colitis: a 12-month pilot study. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(5):1201-7.
13. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's



disease. North American Crohn's Study Group Investigators. The New England journal of medicine. 2000;342(22):1627-32.

14. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):380-8 e4.

15. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(1):CD004277.

16. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagan B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(3):CD007216.

17. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2000;23(5):429-48.

18. Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Art. 1 Fünfte Verordnung zur Änderung EU-rechtlicher Verweisungen im Arzneimittelgesetz vom 2.9.2015 (BGBl. I S. 1571).

19. Wasilewski A, Zielinska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1674-82.

20. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):661-73.

21. ICH Topic E2A, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, CPMP/ICH/377/95, Nr. 2.A. 2. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf) Stand: 31.03.2016).

22. 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmisbrauch nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes vom 5. 12. 2007. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut Bundesamt für Sera und Impfstoffe, 2007. (<http://www2.bfarm.de/bekanntmachungen/bekanntmAnzNebenw.html#txt021> Stand: 22.04.2014).

23. Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *The Annals of pharmacotherapy*. 2008;42(7):1017-25.

24. Stausberg J, Hasford J. Drug-related admissions and hospital-acquired adverse drug events in Germany: a longitudinal analysis from 2003 to 2007 of ICD-10-coded routine data. *BMC health services research*. 2011;11:134.

25. Schickert in Kügel/Müller/Hofmann, AMG, Vor §§ 62, Rn 1, Arzneimittelgesetz Kommentar, 2. Auflage, München, 2016.

26. Schickert in Kügel/Müller/Hofmann, AMG, Vor §§62 Rn. 3, Arzneimittelgesetz Kommentar, 2. Auflage, München, 2016.

27. Schickert in Kügel/Müller/Hofmann, AMG, §62 Rn. 15, Arzneimittelgesetz Kommentar, 2. Auflage, München, 2016.
28. Vgl. hierzu auch Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. L 136 vom 30. 4. 2004, S. 1.
29. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln vom 16. 5. 1961, BGBl. I, S. 533.
30. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976, BGBl. I, S. 2445.
31. Kügel in Kügel/Müller/Hofmann, AMG, Einführung Rn. 9-15, Arzneimittelgesetz Kommentar, 2. Auflage, München, 2016.
32. Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) Leitfaden MedDRA Version 19.0. ICH, 2002. ([http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide\\_19\\_0\\_german.pdf](http://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_19_0_german.pdf) Stand: 8.4.2016).
33. ICH Topic E2D, Post Approval Safety Data Management, CPMP/ICH/3945/03, Nr. 3.1.1. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002807.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002807.pdf) Stand: 31. 03. 2016).
34. (Muster-)Berufsordnung für die in Deutschland tätigen Ärztinnen und Ärzte- MBO-Ä 1997 - in der Fassung des Beschlusses des 118. Deutschen Ärztetages 2015 in Frankfurt am Main. Bundesärztekammer, 2015. ([http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO\\_02.07.2015.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MBO/MBO_02.07.2015.pdf) Stand: 17.03.2016).
35. Bericht über Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (<http://www.bfarm.de/SharedDocs/Formulare/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/aa-uaw-melde-bogen.pdf?blob=publicationFile&v=17> Stand: 8.4.2016).
36. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 1999;20(2):109-17.
37. Meyboom RH, Egberts AC, Gribnau FW, Hekster YA. Pharmacovigilance in perspective. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience. 1999;21(6):429-47.
38. Smith CC, Bennett PM, Pearce HM, Harrison PI, Reynolds DJ, Aronson JK, et al. Adverse drug reactions in a hospital general medical unit meriting notification to the Committee on Safety of Medicines. British journal of clinical pharmacology. 1996;42(4):423-9.
39. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. Gut. 2002;51(4):536-9.
40. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2000;14(1):1-6.

41. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *Journal of clinical gastroenterology*. 2010;44(4):246-53.
42. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-62.
43. Beyaert R, Beaugerie L, Van Assche G, Brochez L, Renaud JC, Viguier M, et al. Cancer risk in immune-mediated inflammatory diseases (IMID). *Molecular cancer*. 2013;12(1):98.
44. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Archives of dermatology*. 2002;138(8):1019-24.
45. Giverhaug T, Loennechen T, Aarbakke J. The interaction of 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX). *General pharmacology*. 1999;33(4):341-6.
46. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, Mays DC, Loftus EV, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut*. 2001;49(5):656-64.
47. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert review of clinical immunology*. 2011;7(6):803-13; quiz 14-5.
48. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134(4):929-36.
49. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(12):1833-8.
50. Singleton JW, Law DH, Kelley ML, Jr., Mekhjian HS, Sturdevant RA. National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):870-82.
51. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):956-60.
52. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(6):443-68.
53. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, Killian JM, Loftus EV, Jr., Smyrk TC, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(1):131-7; quiz e7.
54. Lee HY, Dunant A, Sekula P, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected

from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *The British journal of dermatology*. 2012;167(3):555-62.

55. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *The Journal of investigative dermatology*. 2008;128(1):35-44.

56. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(2):107-24.

57. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;10:CD007346.

58. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2003;67(12):968-70.

59. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146(1):76-84.

60. Loftus EV, Jr., Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(2):179-89.

61. Marteau P, Nelet F, Le Lu M, Devaux C. Adverse events in patients treated with 5-aminosalicylic acid: 1993-1994 pharmacovigilance report for Pentasa in France. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 1996;10(6):949-56.

62. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(5):629-38.

63. Wiese MD, Alotaibi N, O'Doherty C, Sorich MJ, Suppiah V, Cleland LG, et al. Pharmacogenomics of NAT2 and ABCG2 influence the toxicity and efficacy of sulphasalazine containing DMARD regimens in early rheumatoid arthritis. *The pharmacogenomics journal*. 2014;14(4):350-5.

64. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;10:CD000067.

65. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, van den Berg AP, van Haastert M, Ploeg RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(8):843-50.

66. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1986;91(4):982-6.

67. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(3):423-33.
68. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Archives of toxicology*. 2014;88(7):1351-89.
69. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, Loftus EV, Ouyang Q, Panes J, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(9):1594-602; quiz 3, 603.
70. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut*. 1993;34(8):1081-5.
71. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *European journal of clinical pharmacology*. 1992;43(4):329-39.
72. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1989;46(2):149-54.
73. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *American journal of human genetics*. 1980;32(5):651-62.
74. de Groot K, Adu D, Savage CO, Euvas. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(10):2018-27.
75. Schmidt KJ, Fellermann K, Wellhoner P, Weitz G, Homann N, Herrlinger K, et al. Clinical trial: cyclophosphamide pulse therapy - a promising therapeutic alternative in refractory Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;29(12):1230-9.
76. Stallmach A, Wittig BM, Moser C, Fischinger J, Duchmann R, Zeitz M. Safety and efficacy of intravenous pulse cyclophosphamide in acute steroid refractory inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52(3):377-82.
77. Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, Pozza A, Scarpa M, Kotsafti A, et al. Inflammatory colonic carcinogenesis: a review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6774-85.
78. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hashiguchi M, Echizen H, Ogata H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007;41(1):21-8.
79. Nguyen T, Vacek PM, O'Neill P, Colletti RB, Finette BA. Mutagenicity and potential carcinogenicity of thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer research*. 2009;69(17):7004-12.
80. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nature reviews Cancer*. 2008;8(1):24-36.

81. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier AM, Chevaux JB, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1621-28 e1-5.
82. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(2):163-9.
83. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(5):847-58 e4; quiz e48-50.
84. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, Carrat F, Maynadie M, Beaugerie L, et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(8):1324-9.
85. Hiesse C, Larue JR, Kriaa F, Blanchet P, Bellamy J, Benoit G, et al. Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and in cyclosporine-treated recipients: single-center analysis of a 20-year period in 1600 patients. *Transplantation proceedings*. 1995;27(4):2450-1.
86. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;120(2):211-6.
87. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351(9103):623-8.
88. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases*. *The New England journal of medicine*. 1992;326(25):1654-60.
89. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Lawson GM. Clinical response does not correlate with intestinal or blood cyclosporine concentrations in patients with Crohn's disease treated with high-dose oral cyclosporine. *The American journal of gastroenterology*. 1996;91(1):37-43.
90. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, et al. Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(5):589-97.
91. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(1):CD008414.
92. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;28(2):352-64.

93. Singh S, Kumar N, Loftus EV, Jr., Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):864-72.
94. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology.* 1982;83(2):383-7.
95. Stahlberg D, Barany F, Einarsson K, Ursing B, Elmqvist D, Persson A. Neurophysiologic studies of patients with Crohn's disease on long-term treatment with metronidazole. *Scandinavian journal of gastroenterology.* 1991;26(2):219-24.
96. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2011;41(1):61-70.
97. Ali AK. Peripheral neuropathy and Guillain-Barre syndrome risks associated with exposure to systemic fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis. *Annals of epidemiology.* 2014;24(4):279-85.
98. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *The New England journal of medicine.* 1995;333(24):1600-7.
99. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991-1030.
100. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.
101. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis.* 2014;8(1):31-44.
102. Harmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *European journal of clinical pharmacology.* 2008;64(8):743-52.
103. Herdeiro MT, Figueiras A, Polonia J, Gestal-Otero JJ. Physicians' attitudes and adverse drug reaction reporting : a case-control study in Portugal. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience.* 2005;28(9):825-33.
104. Matos C, van Hunsel F, Joaquim J. Are consumers ready to take part in the Pharmacovigilance System?--a Portuguese preliminary study concerning ADR reporting. *European journal of clinical pharmacology.* 2015;71(7):883-90.
105. Oliveira JL, Lopes P, Nunes T, Campos D, Boyer S, Ahlberg E, et al. The EU-ADR Web Platform: delivering advanced pharmacovigilance tools. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 2013;22(5):459-67.
106. Borg JJ, Tanti A, Kouvelas D, Lungu C, Pirozynski M, Serracino-Inglott A, et al. European Union pharmacovigilance capabilities: potential for the new legislation. *Therapeutic advances in drug safety.* 2015;6(4):120-40.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Friederike Gremmelpacher, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema Pharmakovigilanz in der konventionellen Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift



## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## **10. Danksagung**

Zuallererst danke ich Herr Prof. Dr. Baumgart für die engagierte Betreuung meiner Dissertation, den Verantwortlichen des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte für die Bereitstellung der Daten, sowie Frau Dr. Grittner für die Hilfe bei der statistischen Analyse.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern für ihre andauernde Begleitung und Hilfestellung, sowie meinen Geschwistern, meiner Familie und meinen Freunden.