

Persönliche PDF-Datei für Frank Halling

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Unerwünschte Arzneimittel- wirkungen und Interaktionen wichtiger zahnärztlicher Wirkstoffe

DOI 10.1055/a-1961-5828

Zahnmedizin up2date 2022; 16: 441–455

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kollegen und zur Verwendung auf der privaten Homepage des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Verlag und Copyright:

© 2022. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 1865-0457

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags



Zahnmedizin *up2date*

5 · 2022

Varia 11

Unerwünschte Arzneimittel- wirkungen und Interaktionen wichtiger zahnärztlicher Wirkstoffe

Frank Halling

DOI: 10.1055/a-1961-5828

Zahnmedizin *up2date* 2022; 16 (5): 441–455

ISSN 1865-0457

© 2022 Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,

70469 Stuttgart, Germany

Unter dieser Rubrik sind bereits erschienen:

Hautveränderungen als Schlüssel zur Diagnose systemischer Erkrankungen T. Mettang, M. Streit Heft 4/2022

Penicillin-Allergie – tödliche „Fake News“ in der Krankenakte?
S. Schulz-Stübner Heft 3/2022

Substanzschonende restaurative Rekonstruktion im Abrasionsgebiss C. Hoder-Przyrembel Heft 5/2021

DVT in der Zahnarztpraxis E. Hirsch, B. Lethaus Heft 4/2021

Betreuungskonzepte für Kinder mit Allgemeinerkrankungen
N. Schulz-Weidner Heft 3/2021

Bildgebung zur forensischen Altersdiagnostik bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen A. Schmeling, K.-F. Kreitner, W. Heindel, V. Vieth Heft 1/2021

Okklusale Dysästhesie – die S1-Leitlinie in der Praxis B. Imhoff Heft 4/2020

Update: Riech- und Geschmacksstörungen N. Davaris, A. Palm, S. Voigt-Zimmermann, C. Arens Heft 5/2018

Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) – Patient und Arzt als Team C. Bieber, K. Gschwendtner, N. Müller, W. Eich Heft 6/2017

MRT der Zähne und des Zahnhalteapparats T. Hilgenfeld, M. Bendszus, S. Hähnel Heft 3/2017

Psychologie der Händehygiene-Compliance: Von der Motivation zum Verhalten T. von Lengerke, S. Schulz-Stübner, I. F. Chaberny, B. Lutze Heft 3/2017

Indikation versus Kosmetik – die wunscherfüllende Zahnheilkunde in kritischer Sicht D. Groß Heft 2/2017

Systematische Teamarbeit und Organisation in der Zahnmedizin R. Hilger, R. A. Hilger, S. Hilger Heft 1/2017

Präventivbetreuung von Menschen mit geistiger Behinderung in der zahnärztlichen Praxis A. G. Schulte Heft 1/2017

Digitale Praxisführung: sicherer Umgang mit sensiblen Daten
F. Sarangi Heft 6/2016

Hygiene in der Zahnarztpraxis – Infektionsquelle Behandlungseinheit? E. Göttlich-Fligg Heft 6/2016

Was nicht nur ein Zahnarzt vom statistischen Test und vom Konfidenzintervall wissen sollte D. Axmann, F. Hüttig Heft 5/2016

Datenschutz in der digitalen Praxis T. Käfer Heft 3/2016

Kommunikationsprobleme zwischen Zahnarzt und Patient sowie ihre Vermeidung D. Groß Heft 2/2016

Häusliche Gewalt – Möglichkeiten der Intervention U. Schmidt, C. Erfurt Heft 6/2015

Werkstoffkunde – nein danke! N. Rohr, C. Fischer, J. Fischer Heft 4/2015

Digitale Fotografie in der zahnärztlichen Praxis A. Krauße Heft 3/2015

Ethische Aspekte zahnärztlicher Tätigkeit D. Groß Heft 6/2014

Aktive Bewältigung körperlicher und psychischer Belastungen
M. Just Heft 5/2014

Das neue Patientenrechtgesetz – aktuelle Aspekte für die zahnärztliche Praxis F. Sarangi Heft 2/2014

Biomechanik in der Zahnheilkunde C. Bourauel, S. Reimann, I. Hasan, L. Keilig Heft 1/2014

Berufs- und wettbewerbsrechtliche Werbebeschränkungen für Zahnärzte T. Oehler Heft 1/2014

ALLES ONLINE LESEN



Mit der eRef lesen Sie Ihre Zeitschrift: online wie offline, am PC und mobil, alle bereits erschienenen Artikel. Für Abonnenten kostenlos!
<https://eref.thieme.de/zahn-u2d>

IHR ONLINE-SAMMELORDNER



Sie möchten jederzeit und überall auf Ihr up2date-Archiv zugreifen? Kein Problem! Ihren immer aktuellen Online-Sammelordner finden Sie unter:
<https://eref.thieme.de/GWGJG>

JETZT FREISCHALTEN



Sie haben Ihre Zeitschrift noch nicht freigeschaltet? Ein Klick genügt:

www.thieme.de/eref-registrierung

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen wichtiger zahnärztlicher Wirkstoffe

Frank Halling



Die zahnärztliche Arzneimitteltherapie wird durch 3 Medikamentengruppen bestimmt: Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika. Obwohl in der Zahnmedizin nur relativ wenige Wirkstoffgruppen angewendet werden, sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten möglich und durchaus komplex. Vor allem geriatrische und multimorbide Patienten mit umfangreicher Dauermedikation stellen für jede zahnärztliche Praxis eine pharmakotherapeutische Herausforderung dar. Da diese Patientengruppe aufgrund des demografischen Wandels deutlich zunehmen wird, ist eine ständige Aktualisierung pharmakologischer Zusammenhänge auch in der Zahnmedizin unabdingbar.

Einleitung

Unter Pharmakologie versteht man die Lehre von den Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und dem menschlichen Organismus. Aus dem riesigen Gebiet der Pharmakologie ist nur ein relativ kleiner Teil für den Zahnarzt relevant. Jedoch birgt die Tatsache, dass bei den meisten zahnärztlich angewendeten Medikamenten der Nutzen die Risiken bei Weitem übersteigt, die Gefahr in sich, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktionen unterschätzt werden oder gar nicht bekannt sind. Deshalb ist es wichtig, diese pharmakologischen Grundbegriffe kurz darzustellen und deren Relevanz für den Zahnarzt zu erläutern.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

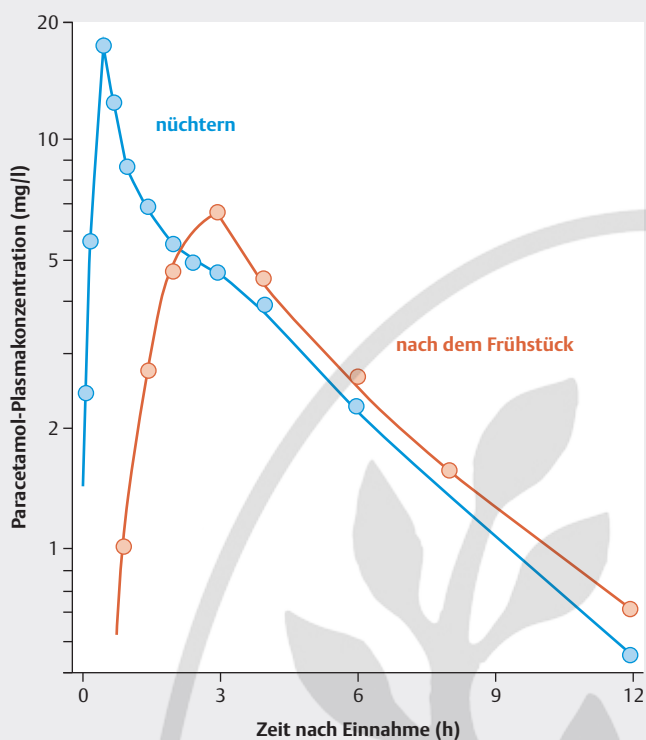
UAW oder auch umgangssprachlich Nebenwirkungen zählen zu den häufigsten Ursachen iatrogener Schäden im Gesundheitswesen. Als UAW wird laut Richtlinie der europäischen Arzneimittelbehörde eine Reaktion auf ein Arzneimittel definiert, die schädlich oder unbeabsichtigt ist. Besonders bei vulnerablen Patienten, wie z. B. älteren multimorbiden Menschen, können UAW Komplikationen und stationäre Behandlungen verursachen. Laut statistischem Bundesamt gibt es in Deutschland rund aktuell 17,3 Millionen Menschen oder etwa 21% der Bevölkerung, die 65 Jahre und älter sind. 2060 werden es schon

rund 33% sein. Fast $\frac{2}{3}$ aller Deutschen über 60 Jahren leiden an mindestens einer chronischen Vorerkrankung. Bei den über 80-Jährigen liegt der Anteil der Vorerkrankten bereits bei mehr als 80% [1], 45% der Männer und 56% der Frauen über 65 Jahren leiden an Gesundheitsproblemen in 3 und mehr Krankheitsbereichen und erfüllen damit das Kriterium der Multimorbidität [2].

Merke

Die 3 häufigsten Erkrankungen in der deutschen Wohnbevölkerung sind der Bluthochdruck (Anteil 23,6%), der Diabetes mellitus (7,2%) und die koronare Herzkrankheit (6,7%) [1].

Nach einer Studie der Barmer Ersatzkasse aus dem Jahr 2018 nahmen 21% aller Versicherten 5 und mehr Medikamente regelmäßig ein und erfüllen damit das Kriterium der Polypharmazie. In der Altersgruppe ab 65 Jahre lag der Anteil der Patienten mit Polypharmazie bereits bei 42%. Die Behandlung multimorbider Patienten mit Polypharmakotherapie stellt meist eine außergewöhnliche fachliche und zeitliche Herausforderung im allgemein-zahnärztlichen und besonders oral- und kieferchirurgischen Behandlungsalltag dar. Die Sicherheit der Arzneimitteltherapie ist allerdings auch bei dieser Patientengruppe jederzeit zu gewährleisten. Infolgedessen sollte bei älteren Patienten vor geplanten zahnärztlichen Behandlungen ein individuelles Risikoprofil erstellt werden. Ein wichtiges Instrument ist die eingehende Anamnese, die stets eine aktuelle Medikationsliste beinhalten sollte.



► **Abb. 1** Plasmakonzentrationen von Paracetamol nüchtern und nach dem Frühstück [3].

► **Tab. 1** Einnahmehinweise für zahnmedizinisch relevante Antibiotika und Analgetika.

Nüchtereinnahme (30 min bis 1 h vor oder frühestens 2 h nach der Mahlzeit)

Antibiotika:
Ampicillin
Penicillin V
Cephalosporine
Erythromycin
Roxithromycin
Tetracyclin

Analgetikum:
Paracetamol

Einnahme vor, zu oder kurz nach den Mahlzeiten

Antibiotika:
Amoxicillin
Azithromycin
Clarithromycin
Metronidazol

Analgetika:
Acetylsalicylsäure
Diclofenac
Ibuprofen
Ketoprofen
Naproxen

Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten

Antibiotikum:
Clindamycin

Analgetikum:
Metamizol

Pharmakokinetische Interaktionen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen betreffen die Freisetzung, Resorption, Verteilung, Metabolisierung (Biotransformation) und die Elimination von Wirkstoffen. Die Zusammensetzung der Nahrung und auch der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme beeinflussen vor allem die Freisetzung und Resorption, zum Teil auch die Metabolisierung von Arzneistoffen. Den größten Einfluss auf die Resorption hat die verzögerte Magenentleerung aufgrund der verringerten Magenmotilität bei Nahrungsaufnahme. In einer Studie von Divoll und Mitarbeitern [3] wurde für das Schmerzmittel Paracetamol (Acetaminophen) belegt, dass die maximale Plasmakonzentration altersunabhängig bei Nüchtereinnahme signifikant höher ausfiel und schneller erreicht wurde als nach dem Frühstück (► **Abb. 1**).

Für die meisten Antibiotika kann die Einnahme etwa eine Stunde vor dem Essen mit ausreichend Flüssigkeit empfohlen werden. So ergeben sich für die säurelabilen Arzneistoffe kürzere Kontaktzeiten mit dem Magensaft sowie geringere Verweilzeiten im Darm, sodass Durchfälle als Zeichen einer Beeinträchtigung der Darmflora seltener auftreten.

Eine Übersicht der Einnahmehinweise der für die Zahnmedizin relevanten Pharmaka ist in ► **Tab. 1** dargestellt.

Veränderungen der Pharmakokinetik bei alten und sehr alten Menschen werden vor allem durch die Einschränkung der Organfunktionen beeinflusst (► **Abb. 2**). Typisch sind eine verzögerte Magenentleerung, die erhöhte Transitzeit durch den Dünndarm und die verminderte renale Elimination von Arzneistoffen [4]. Bei Analgetika und Ko-Analgetika (wie Codein) kann dies den Eintritt der Wirkung verzögern und typische periphere Nebenwirkungen verstärken (z. B. die Obstipation bei der Therapie mit Opioiden). Alte Menschen weisen weniger Skelettmuskeln und weniger Gesamtkörperwasser auf, d. h., der relative Wassergehalt des Körpers nimmt ab und der relative Anteil des Fettgewebes zu, somit kommt es zu einer Veränderung der Verteilungsvolumina (wichtig für lipophile Medikamente, z. B. Ampicillin). Zudem führt das niedrigere Körpergewicht älterer Menschen zu einem kleineren Verteilungsvolumen und dadurch zu höheren Arzneimittelspiegeln. Da der wichtigste Teil des Arzneimittelmetabolismus in der Leber stattfindet und Größe und Durchblutung der Leber im Alter vermindert sind, muss man bei Senioren grundsätzlich von einem reduzierten hepatischen Metabolismus ausgehen.

Merke

Veränderungen der Pharmakokinetik bei alten und sehr alten Menschen betreffen sowohl die Resorption, die Verteilung, den Metabolismus und die Elimination eines Arzneistoffs (► **Abb. 2).**

Die Gesamtkörperclearance, also die Zeiteinheit, in der der Körper von der betreffenden Substanz befreit wird, stellt einen stark entwicklungsabhängigen Parameter dar. Besonders die Entgiftungsleistung der Niere ist sehr vom Alter des Menschen abhängig. Die Clearance folgt keiner linearen Entwicklung. So ist etwa der Anteil von Leber und Niere am Körpervolumen bei Senioren kleiner, was zur Folge hat, dass ältere und besonders multimorbide Patienten bestimmte Arzneistoffe wesentlich langsamer ausscheiden und damit die Gefahr einer Arzneimittelüberdosierung droht (► **Abb. 3**). Neben der verringerten Lebergröße reduziert insbesondere die verringerte Aktivität der Cytochrom-P450-Enzyme (Phase-I-Enzyme) die Fähigkeit des älteren Organismus zur Biotransformation von Arzneistoffen.

Pharmakodynamische Interaktionen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen sind durch Änderung von Wirkung oder Nebenwirkung gekennzeichnet, ohne jedoch zu einer wesentlichen Beeinflussung der Plasmaspiegel zu führen. Sie können auftreten, wenn sich Arzneistoffe und Nahrungsbestandteile durch Wechselwirkungen an einem Rezeptor, an einem Erfolgsorgan oder in physiologischen Regelkreisen in ihrer Wirkung verstärken oder abschwächen.

Pharmakodynamisch relevant ist die Interaktion des Alkohols mit sedierenden Wirkstoffen. In der Zahnmedizin bezieht sich die additive Verstärkung der Sedierung überwiegend auf das Codein, das in einigen beliebten Analgetikakombinationen (z.B. Dolomo, Paracetamol comp.) enthalten ist.

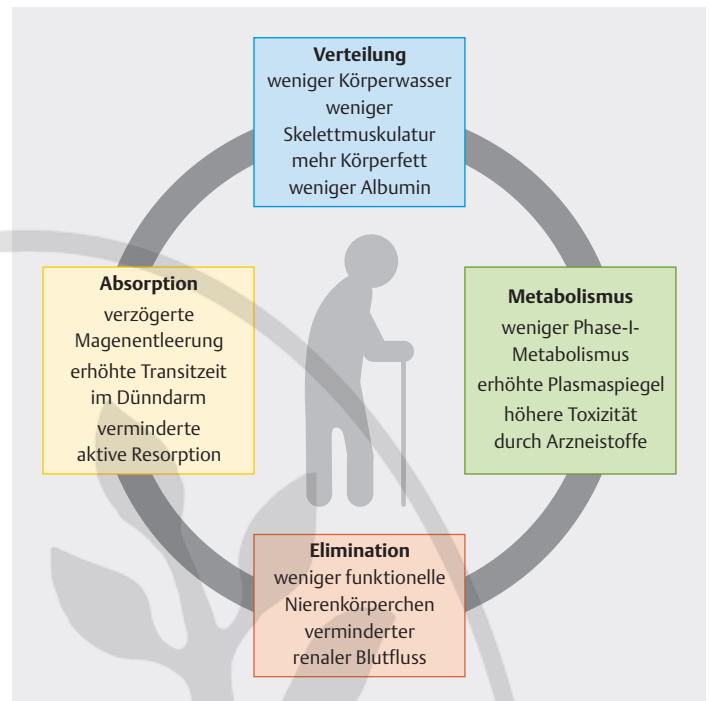
Cave

Bei der Kombination von Alkohol mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen ist besondere Vorsicht geboten, da sich das Risiko gastrointestinaler Blutungen drastisch erhöhen kann.

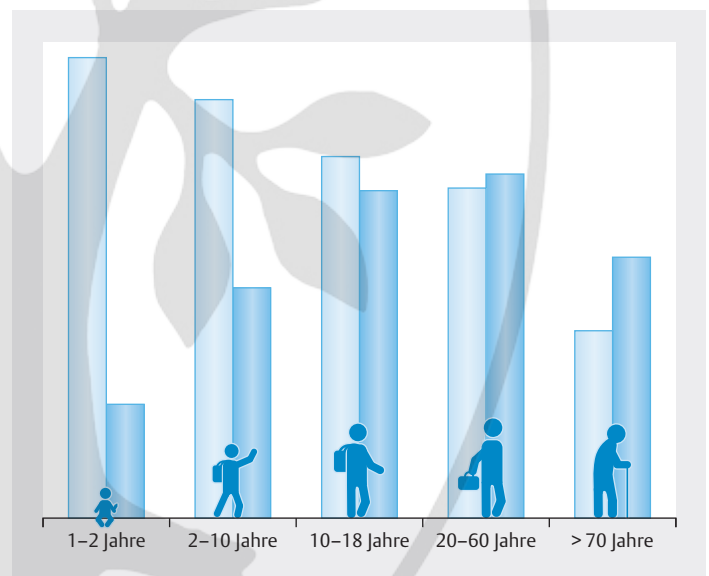
Bei einer gleichzeitigen Antikoagulanzenztherapie ist mit schwer vorhersehbaren Wechselwirkungen zu rechnen. Eine erwünschte synergistische Interaktion in der Zahnmedizin stellt der Van-Winkelhoff-Cocktail (Amoxicillin und Metronidazol) dar, da beide Wirkstoffe gegen unterschiedliche Bakterienspezies wirken.

Häufigkeit von Wechselwirkungen

Mithilfe einer einfachen Formel lässt sich die Anzahl der maximal zu erwartenden Interaktionen berechnen: $I = (n^2 - n) / 2$ (I = Anzahl möglicher Interaktionen; n = Zahl der eingenommenen Medikamente). Das Interaktionsrisiko beträgt bei Einnahme von 2 Arzneimitteln im Durchschnitt 13%, bei 4 Arzneimitteln 38%, bei 7 Arzneimitteln sind es sogar 82% (► **Abb. 4**).



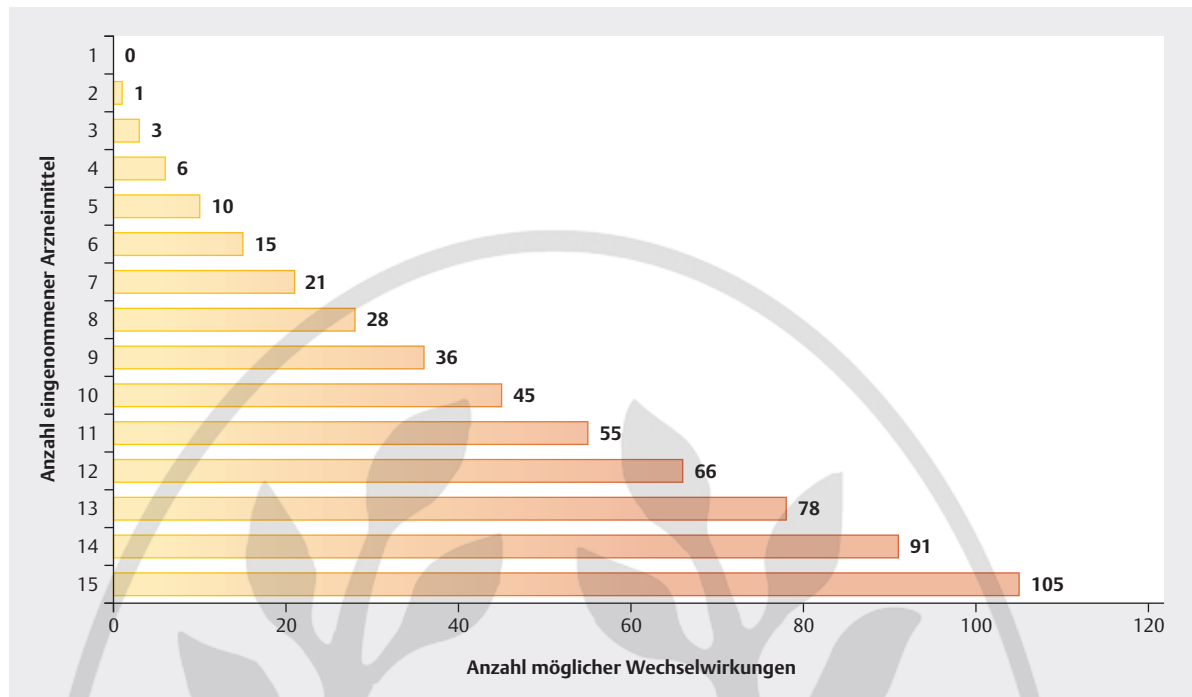
► **Abb. 2** Wichtige pharmakokinetische Ursachen für Probleme in der Pharmakotherapie bei älteren Patienten.



► **Abb. 3** Gesamtkörperclearance (hellblau) und Gesamtkörpervolumen (dunkelblau) in unterschiedlichem Lebensalter.

Merke

Die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen steigt mit der Zahl der eingenommenen Medikamente (► **Abb. 4).**



► **Abb. 4** Theoretisch mögliche Anzahl von Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl kombinierter Medikamente.

Medizinisches Risikoprofil zahnärztlicher Patienten

Im zahnmedizinischen Bereich wurden bisher nur relativ wenige Studien zum medizinischen Status zahnärztlicher Patienten durchgeführt. In einer Verlaufsstudie aus England war zwischen 1984 und 2005 ein Anstieg der Patienten mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme in allgemein Zahnärztlichen Praxen von 35 auf 43,8% zu verzeichnen [5]. Die Analyse des Medikationsprofils bei 648 kieferchirurgischen Patienten ab 60 Jahren aus Deutschland ergab einen Anteil von 48% mit 1–4 Dauermedikamenten, während bei 43% eine Polymedikation (>4 Dauermedikamente/Tag) vorlag. Die durchschnittliche Anzahl der Medikamente lag bei 4,4 und knapp die Hälfte der Studienteilnehmer nahm Gerinnungshemmer ein [6].

Die Multimedikation älterer Patienten führt dazu, dass sich der Einsatz der üblichen dentalen Pharmaka immer häufiger am individuellen Risikoprofil des einzelnen Patienten ausrichten muss [5]. Gleichzeitig steigt durch die Einführung neuer Wirkstoffe das Risiko unerwünschter Arzneimittelreaktionen in der Mundhöhle und unerwarteter Wechselwirkungen. Potenzielle Neben- und Wechselwirkungen von Arzneimitteln werden zumeist nur bei gesunden jungen Patienten untersucht, obwohl aufgrund einer gehäuften Polypharmazie gerade ältere Patienten einem deutlich höheren Risiko ausgesetzt sind.

Umso wichtiger ist es, relevante Neben- und Wechselwirkungen der am häufigsten verwendeten zahnärztlichen Arzneimittelgruppen (Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika) genau zu kennen und deren Einsatz bei Bedarf anzupassen oder zu unterlassen.

Neben- und Wechselwirkungen der Antibiotika

Bei den zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen fällt eine Dominanz der Aminopenicilline und des Clindamycins besonders auf (► **Abb. 5**). In den letzten Jahren lässt sich allerdings eine Trendwende zugunsten der Aminopenicilline (speziell Amoxicillin) und zu Ungunsten des Clindamycins erkennen. Im internationalen Vergleich ist die hohe deutsche Verordnungsrate von Clindamycin in der Zahnmedizin allerdings sehr auffällig [7].

Bekanntermaßen reduzieren Antibiotika die Synthese von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Der Grund wird in einer Störung der intestinalen Darmflora vermutet, zu denen auch Vitamin-K-produzierende Bakterien gehören.

Cave
Patienten, die eine Antikoagulation mit dem Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcumar, Falithrom) erhalten und gleichzeitig Antibiotika einnehmen, haben ein erhöhtes Blutungsrisiko.

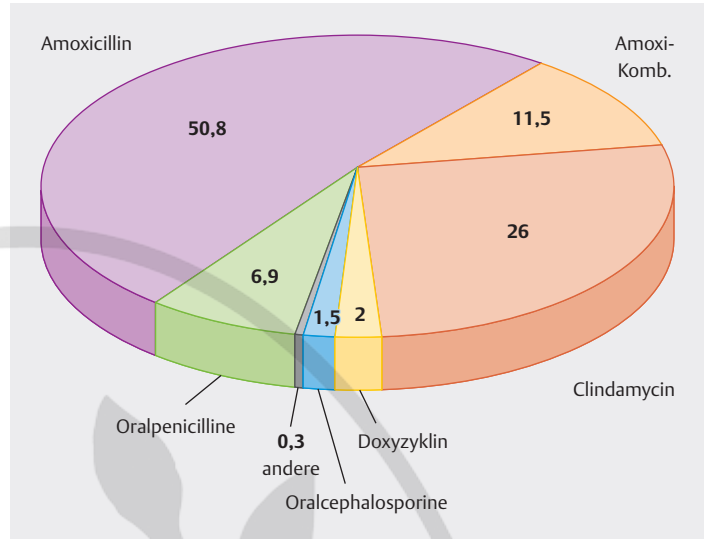
Diese Interaktion ist besonders problematisch, da sie in vielen Beipackzetteln sowie in der Roten Liste nicht erwähnt wird.

Betalaktamantibiotika wie Amoxicillin werden als die Substanzgruppe angesehen, welche am häufigsten immunologisch vermittelte Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen auslöst. In einer US-amerikanischen Auswertung von Patientenakten berichteten ca. 8% aller Personen, eine Penicillinallergie zu haben (► **Abb. 6**) [8].

Die anamnestische Angabe einer vermuteten Allergie übersteigt jedoch in ihrer Häufigkeit deutlich die bestätigten Fälle. Somit erschwert die große Zahl vermuteter Allergien in nicht unerheblichem Ausmaß die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums für die behandelnden Ärzte und Zahnärzte. In einer aktuellen Studie wurde jetzt ein Verfahren, der sog. „PEN-FAST-Test“, vorgestellt, der für den Behandler anhand weniger Angaben eine sehr zuverlässige Einschätzung bezüglich einer möglichen Penicillinallergie ermöglicht (► **Tab. 2**) [9].

Trotzdem muss man auch in der zahnärztlichen Praxis stets mit ungewöhnlichen Arzneimittelreaktionen rechnen (Patientenfall).

Neben der Störung der intestinalen Bakterienflora beeinflussen weitere Antibiotika, die in der Zahnmedizin verwendet werden, nämlich Erythromycin, Clarithromycin und Metronidazol, die Bioverfügbarkeit verschiedener Medikamente als Inhibitoren der Cytochrom-P450-Enzyme. Dazu gehört auch Marcumar, dessen Blockade der Metabolisierung durch die gleichzeitige Einnahme dieser Antibiotika zu ausgeprägten Blutungen führen kann. Die Hemmung der Cytochrom-P450-Enzyme wirkt sich auch auf andere Medikamentengruppen aus. Sie verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin. „Ältere“ Makrolide wie Clarithromycin als auch die häufig verordneten trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Opipramol und der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram können zu deutlichen EKG-Veränderungen (ventrikuläre Arrhythmien und Kammerflimmern) führen. Als Konsequenz sollten neuere Makrolide wie Roxithromycin oder Azithromycin ver-



► **Abb. 5** Aufteilung der zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen in Deutschland (in %) [7].



► **Abb. 6** Ausgeprägte kutane Reaktion an den Händen als Folge einer Penicillinallergie.

ordnet werden, bei denen diese Gefahr nicht besteht. Zudem besitzen die neueren Makrolide eine bessere Bioverfügbarkeit und eine deutlich längere Verweildauer im Gewebe.

► **Tab. 2** Abklärung einer möglichen Penicillinallergie anhand von Anamnesedaten [9].

PEN-FAST-Test		
PEN	Patient berichtet über Penicillinallergie.	
F	allergische Reaktion auf Penicillin nicht länger als 5 Jahre her	2 Punkte
A	Anaphylaxie oder Angioödem oder	
S	schwere allergische Hautreaktion	2 Punkte
T	Therapie der allergischen Reaktion erforderlich	1 Punkt
Bleibt der Punktwert unter 3, so ist eine Penicillinallergie zu 95% unwahrscheinlich. Dies gilt für orale Penicilline für Erwachsene.		

FALLBEISPIEL

Ein 54-jähriger Patient wurde von seinem Hauszahnarzt ohne weitere Therapie in unsere Praxis überwiesen, um eine Schwellung im Unterkiefer abzuklären. Der Patient hatte aufgrund der akuten Beschwerden bisher keine Selbstmedikation vorgenommen. Eine Dauermedikation bestand ebenfalls nicht.

Bei der klinischen und röntgenologischen Untersuchung fand sich ein devitaler Zahn 47 mit einer interradikulären und apikalen Osteolyse als mutmaßlicher Auslöser des entzündlichen Infiltrates (► **Abb. 7**). Da es sich um eine eher diffuse Schwellung handelte, wurde zunächst eine systemische Antibiose mit Amoxicillin 3×1000 mg/Tag eingeleitet und eine lokale Kühlung empfohlen. Eine Penicillinallergie konnte anamnestisch ausgeschlossen werden. Zur Schmerztherapie wurde Ibuprofen 400 mg verordnet. Der Patient nahm noch in der Praxis die erste Tablette Amoxicillin ein. Ungefähr 4 Stunden nach der Behandlung meldete sich der Patient telefonisch in unserer Praxis und berichtete über einen Juckreiz in der Leistenregion mit ausgeprägter Hautrötung. Aufgrund der deutlichen Hautsymptomatik wurde ein dermatologisches Konsil vereinbart. Bei der hautärztlichen Untersuchung fanden sich flächenhafte, teils erosive Erytheme mit scharfer Begrenzung im Bereich der Gluteal-, der Inguinal- und der Genitofemoralregion (► **Abb. 8**).

Die dermatologische Verdachtsdiagnose lautete: Arzneimittellexanthem nach Amoxicillin im Sinne eines „Baboon-Syndroms“ oder SDRIFE (Symmetrical Drug-related intertriginous and flexural Exanthema). Die dermatologische Therapie umfasste eine lokale Behandlung mit lokaler und systemischer Prednisolon-Gabe. Unter dieser Behandlung kam es unter zusätzlichem Magenschutz mit Omeprazol in den folgenden 2 Wochen zur vollständigen Remission der Hautbefunde. Der auslösende Zahn wurde zwischenzeitlich entfernt.

► **Abb. 7** Interradikuläre und apikale Osteolyse am wurzelgefüllten 47.



► **Abb. 8** Deutliche Pustelbildung bei akutem, hochrotem Exanthem im Bereich der rechten Leiste.



Clindamycin kann mit acetylcholinergen Rezeptoren reagieren und die nicotinerge Signalübertragung inhibieren. Dies kann in Kombination mit Muskelrelaxanzien (wie Tolperison) oder Narkosegasen (wie Desfluran) zu einer übermäßigen Erschlaffung der Muskulatur und damit zu Atemnot führen [10].

Cave

Eine besonders problematische Nebenwirkung von Clindamycin ist das erhöhte Risiko für eine pseudo-membranöse, antibiotikaassoziierte Kolitis.

Diese entsteht, wenn die Darmflora durch Antibiotika so sehr geschädigt wird, dass sich auf diese Weise insbesondere das Bakterium *Clostridium difficile* sehr stark vermehren kann. Klinisch zeigen sich Fieber, Bauchschmerzen, Durchfall und Flüssigkeitsverlust, der bei vorgeschädigten älteren Patienten zum Tod führen kann. In einer Metaanalyse wurde herausgefunden, dass diese unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) bei Clindamycin im Vergleich zu Penicillinen etwa 6-mal häufiger auftritt [11].

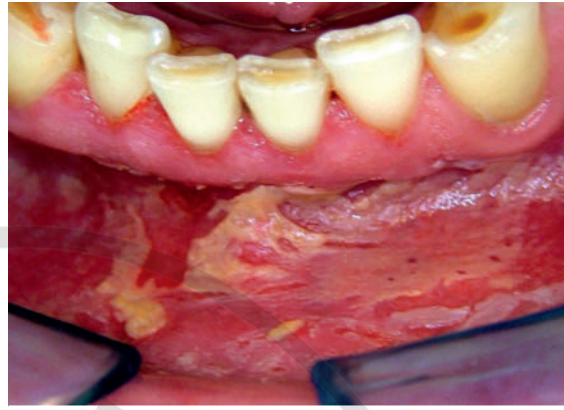
Neben- und Wechselwirkungen von Analgetika

Der in der deutschen Zahnmedizin dominierende Wirkstoff der systemisch wirksamen Analgetika und Antiphlogistika ist das NSAR Ibuprofen [7], auf das knapp 98% der zahnärztlich verordneten Tagesdosen in dieser Indikation entfallen. Im internationalen Vergleich ist die Präferenz für Ibuprofen in Deutschland einzigartig. Andere Analgetika wie Diclofenac oder Paracetamol spielen praktisch keine Rolle [7].

Unerwünschte gastrointestinale Effekte, wie z. B. Ulzerationen, sind bei Ibuprofen zwar seltener als bei den meisten anderen NSAR, treten aber gelegentlich auch in der Mundschleimhaut auf (► **Abb. 9**). Nach bisherigem Kenntnisstand führen NSAR zu einer 3- bis 5-fachen Erhöhung des Risikos für Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt, die aber klinisch zunächst oft unbemerkt bleiben [12].

Besonders häufig treten Ulkusblutungen bei Patienten unter einer Therapie mit Antikoagulanzen, bei Ulkusanamnese, vorliegender Herzinsuffizienz, unter Therapie mit Kortikosteroiden, bei Diabetes und Rauchern auf. Nehmen diese Patienten zusätzlich NSAR ein, erhöht sich das Risiko multiplikativ [13].

Ebenfalls muss an mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit NSAR bei älteren Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion gedacht werden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen (cave: Alkoholismus), peripherer ar-



► **Abb. 9** NSAR-induziertes Schleimhautulcus im Unterkiefervestibulum.

terieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sind NSAR kontraindiziert [4]. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass alle NSAR auch bereits bei kurzzeitiger Anwendung, wie regelhaft in der Zahnmedizin üblich, ein um 20–50% erhöhtes Herzinfarktrisiko hervorrufen und somit bei kardial vorgeschädigten Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden sollten [14]. Ibuprofen oder andere NSAR (v. a. auch Naproxen) in hoher Dosis als Schmerzmittel eingesetzt, können bei längerer Einnahme die kardioprotektive Wirkung von Acetylsalicylsäure (z. B. 100 mg/d) beeinträchtigen, wenn beide Medikamente gleichzeitig eingenommen werden [15].

PRAXISTIPP

ASS und Ibuprofen hemmen beide die Cyclooxygenasen. Bei gleichzeitiger Einnahme blockiert Ibuprofen die Bindungsstelle für ASS und vermindert so den gefäßprotektiven Effekt. Durch einen zeitlichen Einnahmeabstand kann die Wechselwirkung umgangen werden. Dabei gilt: ASS entweder eine halbe Stunde vor oder 8 Stunden nach dem Ibuprofen einnehmen.

Unter NSAR steigt der periphere Gefäßwiderstand. Es wird vermutet, dass dies auf die verminderte Synthese von vasodilatatorischen Prostaglandinen bzw. eine erhöhte Ansprechbarkeit der Gefäßwände auf vasokonstriktorische Reize zurückzuführen ist. Auch eine verstärkte Natriumretention scheint eine Rolle zu spielen. Durch diese Mechanismen wird der blutdrucksenkende Effekt zahlreicher Antihypertensiva abgeschwächt.

Erwähnung sollte ebenfalls das Analgetika-Asthma-Syndrom oder „Aspirin-Asthma“ finden. Es handelt sich um ein „Intrinsic Asthma“, also ein nicht allergisches Asthma, das durch die Einnahme nicht steroidaler Antiphlogistika wie Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen ausgelöst wird. Bis zu 25% der Asthmatiker, die im Rahmen einer Notsitua-

tion beatmungspflichtig wurden, hatten zuvor ein NSAR eingenommen [16].

PRAXISTIPP

Im Falle einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation von NSAR sollte die alternative Anwendung von Paracetamol oder Metamizol erwogen werden. Allerdings fehlt dann der antiphlogistische Effekt der NSAR.

Neben- und Wechselwirkungen von dentalen Lokalanästhetika

Bei den Lokalanästhetika besteht im zahnärztlichen Bereich mit einem Marktanteil von über 98% eine absolute Dominanz des Wirkstoffs Articain. Durch die kurze Halbwertszeit von etwa 20 min hat Articain eine große therapeutische Breite bei geringer Toxizität [17].

PRAXISTIPP

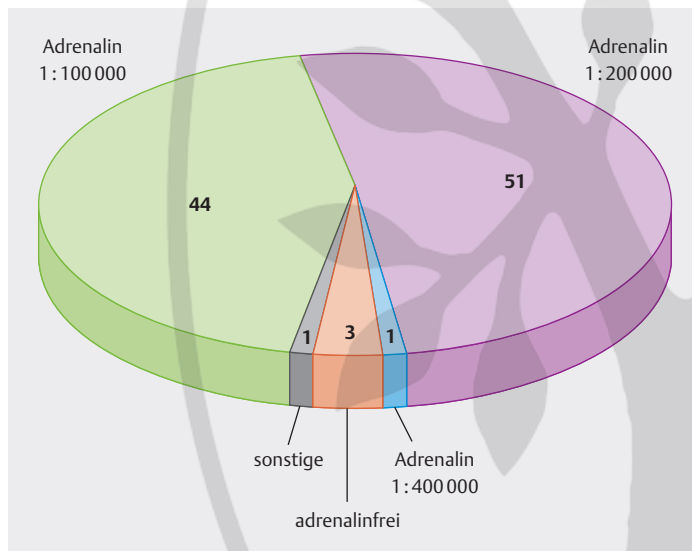
Die meisten Zwischenfälle bei der örtlichen Betäubung sind nicht auf den lokalen anästhetischen Wirkstoff, sondern auf die zugesetzten Vasokonstringenzen zurückzuführen.

Obwohl empfohlen wird, besonders bei kardial vorbelasteten Patienten auf Lokalanästhetika mit 1:100 000 Vasokonstriktorengleich zu verzichten, liegt der Anteil dieser Lokalanästhetika in Deutschland seit Jahren über 40% (► **Abb. 10**) [18].

Es ist bekannt, dass höhere Adrenalinkonzentrationen mit einer höheren Rate an sympathomimetischen Nebenwirkungen, die hauptsächlich das kardiovaskuläre System betreffen, verknüpft sind. Bei Einnahme nicht kardioselektiver Betablocker (z.B. Propranolol) besteht nach Applikation des Anästhetikums die Gefahr einer Hochdruckkrise oder schweren Bradykardie. Hier sind bei Gabe von Lokalanästhetika mit hochkonzentriertem Adrenalin (1:100 000) dramatische Blutdruckanstiege und Bradykardie beschrieben worden [19]. Bezüglich der Lokalanästhesie muss jedoch bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten nicht zwingend auf einen Adrenalinzusatz im Lokalanästhetikum verzichtet werden, es sollte aber zumindest eine Reduktion auf eine 1:200 000- oder 1:400 000-Verdünnung erfolgen.

Vorsicht ist auch bei Patienten mit Diabetes mellitus sowie depressiven Patienten geboten, die trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Imipramin) oder Monoaminoxidase-Hemmer einnehmen. Trizyklische Antidepressiva und MAO-Hemmer können die blutdrucksteigernde Wirkung des Epinephrin verstärken, indem sie den Abbau der exogen zugeführten Katecholamine verzögern [20].

Leider spielen adrenalinreduzierte oder adrenalinfreie Lokalanästhetikazubereitungen seit Jahren in Deutschland so gut wie keine Rolle [18]. Deren verstärkter Einsatz könnte die Rate potenzieller Neben- und Wechselwirkungen besonders bei Risikopatienten deutlich reduzieren.



► **Abb. 10** Marktanteile der Vasokonstriktoren in Deutschland 2017 (in %) [18].

► **Tab. 3** Übersicht der relevanten Wechselwirkungen gängiger zahnärztlicher Arzneimittel mit häufig verordneten Wirkstoffen.

Wechselwirkung mit Adrenalin	
Metoprolol Bisoprolol	beträchtliche Blutdruckerhöhung möglich
Enalapril Lisinopril Ramipril	Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung
Amitriptylin Opipramol	Wirkung von Adrenalin kann erheblich verstärkt werden.
Glimepirid	abgeschwächte Wirkung bei Adrenalingabe → Blutzucker steigt
Wechselwirkung mit NSAR (z. B. Ibuprofen)	
Metoprolol Bisoprolol	beträchtliche Blutdruckerhöhung möglich
Glukokortikoide	deutlich erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulzera und Blutungen
Acetylsalicylsäure (100 mg)	Wirkung der Gerinnungshemmung von ASS kann bei Gabe vor ASS aufgehoben werden.
Acetylsalicylsäure (ab 500 mg)	Wirkung der Gerinnungshemmung kann verstärkt werden.
Antidiabetika (z. B. Glimepirid)	Wirkung des Antidiabetikums kann verstärkt werden. → Blutzucker sinkt rasch
SSRI (z. B. Citalopram)	erhöhtes Blutungsrisiko (besonders gastrointestinal)
Furosemid Torasemid Hydrochlorothiazid	verminderte diuretische Wirkung
Methotrexat	Verzögerung der Nierenausscheidung → Gefahr der Agranulozytose
Antikoagulanzen	erhöhte Neigung zu Magen-Darm-Blutungen
Wechselwirkung mit Makroliden	
Amlodipin	Erythromycin/Clarithromycin können die blutdrucksenkende Wirkung verstärken.
Citalopram Opipramol Amitriptylin	QT-Intervall – Verlängerung bei gleichzeitiger Gabe von Makroliden
Glimepirid	bei Gabe von Erythromycin oder Clarithromycin → Blutzucker sinkt
Simvastatin	Erythromycin und Clarithromycin kontraindiziert, da Gefahr der Myopathie/Rhabdomyolyse
Wechselwirkung mit Penicillinen, Cephalosporinen, Makroliden	
hormonelle Kontrazeptiva	unsichere Kontrazeption
Cumarine	Verstärkung der Blutungsneigung

KERNAUSSAGEN

- In Zukunft muss auch in den zahnärztlichen Praxen mit einer Zunahme älterer und vulnerablerer Patienten gerechnet werden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko für UAW und Arzneimittelinteraktionen.
- Obwohl sich die zahnärztliche Arzneimitteltherapie nur auf wenige Medikamentengruppen beschränkt, sind zahlreiche Neben- und Wechselwirkungen möglich (► Tab. 3).
- Veränderungen der Pharmakokinetik treten besonders häufig bei älteren und multimorbiden Patienten auf. Diese betreffen neben der Arzneimittelresorption den Wirkstoffmetabolismus und die renale oder hepatische Elimination. Zudem ist durch eine Abnahme des Gesamtkörperwassers der Verteilungsraum deutlich kleiner.
- Je mehr Medikamente der Patient gleichzeitig einnimmt, desto höher ist die Anzahl der möglichen Wechselwirkungen.
- Die Risiken bei der Einnahme von Antibiotika entstehen hauptsächlich durch die Beeinflussung der Darmflora und die Ausbildung einer Allergie.
- Bei den Schmerzmitteln haben die NSAR das höchste Potenzial für UAW und Wechselwirkungen. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit Bluthochdruck und Antikoagulation.
- Zwischenfälle bei Lokalanästhetika sind selten, betreffen aber überwiegend die Adrenalinwirkungen. Die Anwendung adrenalinreduzierter oder -freier Lokalanästhetika ist deshalb empfehlenswert.
- Die zahnärztliche Arzneimitteltherapie muss sich strikt an der individuellen Patientensituation und den behandlungsspezifischen Erfordernissen ausrichten.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Frank Halling

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Zahnarzt für Oralchirurgie, Gesundheitszentrum Fulda und Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Universitätsklinikum Marburg/Lahn.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Frank Halling

Gesundheitszentrum Fulda
Gerloser Weg 23a
36039 Fulda
Deutschland
und
Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Universitätsklinikum Marburg/Lahn
Baldingerstr.
35043 Marburg
Deutschland
dr.halling@t-online.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Frank Halling, Fulda.

Literatur

- [1] Schröder H, Brückner G, Schüssel K et al. Monitor: Vorerkrankungen mit erhöhtem Risiko für schwere COVID-19-Verläufe. Verbreitung in der Bevölkerung Deutschlands und seinen Regionen. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WlDO); 2020
- [2] Moßhammer D, Haumann H, Mörike K et al. Polypharmacy – an upward trend with unpredictable effects. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 627–633. doi:10.3238/arztebl.2016.0627
- [3] Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B et al. Effect of food on acetaminophen absorption in young and elderly subjects. J Clin Pharmacol 1982; 22: 571–576. doi:10.1002/j.1552-4604.1982.tb02651.x
- [4] Kojda G. Analgetika – Was sich im Alter verändert. Pharmazeut Ztg 2016; 161: 384–391
- [5] Carter LM, McHenry IDS, Godlington FL et al. Prescribed medication taken by patients attending general dental practice: changes over 20 years. Br Dent J 2007; 203: E8; discussion 200–201. doi:10.1038/bdj.2007.629
- [6] Halling F, Weigl K. Medical status of elderly patients consulting two oral and maxillofacial surgery departments in Germany. Br J Oral Maxillofac Surg 2022; 60: 1097–1101. doi:10.1016/j.bjoms.2022.04.007
- [7] Halling F. Zahnärztliche Arzneiverordnungen. In: Schwabe U, Ludwig WD, Hrsg. Arzneimittelverordnungs-Report 2020. Heidelberg: Springer; 2020: 873–885
- [8] Macy E. Penicillin beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14: 476. doi:10.1007/s11882-014-0476-y

- [9] Trubiano JA, Vogrin S, Chua KYL et al. Development and validation of a penicillin allergy clinical decision rule. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 745–752. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0403
- [10] Behr M, Fanghänel J, Proff P. Vasokonstriktoren in dentalen Lokalanästhetika. *Dtsch Zahnärztl Z* 2010; 65: 712–714
- [11] Brown KA, Khanafer N, Daneman N et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2326–2332. doi:10.1128/AAC.02176-12
- [12] Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 43–49
- [13] Weil J, Langman MJ, Wainwright P et al. Peptic ulcer bleeding; accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; 46: 27–31. doi:10.1136/gut.46.1.27
- [14] Bally M, Dendukuri N, Rich B et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909. doi:10.1136/bmj.j1909
- [15] Shibata K, Akagi Y, Nozawa N et al. Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on aspirin's antiplatelet effects and suggestion of the most suitable time for administration of both agents without resulting in interaction. *J Pharm Health Care Sci* 2017; 3: 9. doi:10.1186/s40780-017-0078-7
- [16] Marquette CH, Saulnier F, Leroy O et al. Long-term prognosis for near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 76–81. doi:10.1164/ajrccm/146.1.76
- [17] Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 417–425. doi:10.2165/00003088-199733060-00002
- [18] Halling F, Neff A, Ziebart T. Local Anesthetic Usage Among Dentists: German and International Data. *Anesth Prog* 2021; 68: 19–25. doi:10.2344/anpr-67-03-12
- [19] Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM. The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. *JADA* 2006; 137: 1562–1571. doi:10.14219/jada.archive.2006.0092
- [20] Mohan S, Govila V, Saini A et al. Prime drug interplay in dental practice. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: ZE07–ZE11. doi:10.7860/JCDR/2016/16912.7434

Bibliografie

Zahnmedizin up2date 2022; 16: 441–455

DOI 10.1055/a-1961-5828

ISSN 1865-0457

© 2022, Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://cme.thieme.de>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/CXKY4R8> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.



Frage 1

Wie hoch ist der Anteil der über 60-jährigen in Deutschland, die an mindestens einer Vorerkrankung leiden?

- A etwa $\frac{1}{5}$
- B etwa $\frac{1}{4}$
- C etwa die Hälfte
- D etwa $\frac{3}{5}$
- E etwa $\frac{4}{5}$

Frage 2

Ab welcher Einnahmefrequenz ist das Kriterium der Polypharmazie bei einem Patienten erfüllt?

- A 2 Medikamente am Tag
- B 3 Medikamente am Tag
- C 5 und mehr Medikamente am Tag
- D mehr als 10 Medikamente am Tag
- E individuell unterschiedlich

Frage 3

Welche Aussage zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen ist falsch?

- A Sie betreffen die Freisetzung des Medikaments.
- B Sie betreffen das Herstellungsverfahren des Medikaments.
- C Sie betreffen die Resorption und Verteilung des Medikaments.
- D Sie betreffen die Biotransformation des Medikaments.
- E Sie betreffen die Elimination des Medikaments.

Frage 4

Welche Aussage trifft bei älteren Patienten *nicht* zu?

- A Die Verteilung eines Medikaments wird durch den geringeren Anteil an Körperwasser beschleunigt.
- B Durch die Einschränkung der Nierenfunktion kommt es zu einer Verlangsamung der Ausscheidung.
- C Die Gesamtkörperclearance ist stark vom Alter des Patienten abhängig.
- D Lipophile Medikamente reichern sich bei älteren Patienten stärker im Gewebe an.
- E Der wichtigste Teil des Arzneimittelmetabolismus findet in der Leber statt.

Frage 5

Mit welcher Anzahl möglicher Wechselwirkungen muss man bei der regelmäßigen Einnahme von 7 verschiedenen Arzneimitteln rechnen?

- A 7
- B 13
- C 21
- D 29
- E 35

Frage 6

Welche Aussage trifft zu?

- A Der Anteil von Clindamycin bei den zahnärztlichen Antibiotikaverordnungen liegt bei 16%.
- B Antibiotika erhöhen die Vitamin-K-Bildung.
- C Patienten, die Phenprocoumon (Marcumar) erhalten, haben bei gleichzeitiger Einnahme von Amoxicillin ein erhöhtes Blutungsrisiko.
- D Die häufigsten Antibiotikaallergien treten bei Makroliden auf.
- E Roxithromycin oder Azithromycin führen häufig zu EKG-Veränderungen.

Frage 7

Welche Aussage ist richtig?

- A Die pseudomembranöse Kolitis tritt bei Clindamycin sehr viel häufiger auf als bei Penicillinen.
- B Makrolide können die Blutungsneigung bei älteren Marcumar-Patienten reduzieren.
- C Clarithromycin hat keinen Einfluss auf den medikamentös behandelten Diabetes.
- D Amoxicillin sollte nüchtern eingenommen werden.
- E Amoxicillin und Metronidazol wirken antagonistisch.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite ...

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 8

Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Acetylsalicylsäure kann Asthma auslösen.
- B Gastrointestinale Blutungen treten gehäuft bei gleichzeitiger Gabe von NSAR und Antikoagulanzen auf.
- C Ibuprofen ist das mit Abstand am häufigsten zahnärztlich verordnete Schmerzmittel.
- D Paracetamol kann bei Patienten mit NSAR-Überempfindlichkeit eingesetzt werden.
- E NSAR verstärken den blutdrucksenkenden Effekt zahlreicher Antihypertensiva.

Frage 9

Welche Adrenalinkonzentration ist in Deutschland als vasokonstriktorisches Zusatz bei Lokalanästhetika *nicht* erhältlich?

- A 1:400 000
- B 1:200 000
- C 1:100 000
- D 1:20 000
- E 0

Frage 10

Welche Aussage trifft *nicht* zu?

- A Articain hat eine kurze Halbwertszeit.
- B Zwischenfälle bei der örtlichen Betäubung sind selten auf die zugesetzten Vasokonstringenzen zurückzuführen.
- C Bei Risikopatienten ist eine Adrenalinkonzentration von 1:100 000 nicht empfehlenswert.
- D Antidepressiva können den Adrenalinabbau verzögern.
- E Lokalanästhetika mit einem Adrenalinzusatz von 1:200 000 werden in Deutschland am häufigsten verwendet.