

F. Halling¹

Zahnärztlich relevante Neben- und Wechselwirkungen der meistverordneten Arzneimittel in Deutschland

Dentally relevant side effects and interactions of the most prescribed drugs in Germany



F. Halling

Einleitung: Mehr als 50 % aller zahnmedizinischen Patienten sind heute multimorbide und multimedikamentiert. Unter einer Polypharmakotherapie treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen besonders häufig auf. Deshalb sollten Zahnärzte die wichtigsten Nebenwirkungen der am häufigsten verordneten systemischen Arzneimittel und deren mögliche Interaktionen mit der zahnärztlichen Medikation kennen.

Methode: Eine Übersicht der 50 in Deutschland am häufigsten verordneten Arzneimittel des Jahres 2011 wurde erstellt. Auf der Basis der aktuellen Fachinformationen wurden die Arzneimittel mit unerwünschten oralen Reaktionen und potenziellen Interaktionen mit dentalen Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika herausgesucht und analysiert.

Ergebnisse: 24 Arzneimittel zeigen unerwünschte orale Arzneimittelwirkungen, davon 7 mit mehreren Nebenwirkungen. Drei Arzneimittel verursachen „sehr häufig“, 12 „häufig“ und 12 „gelegentlich“ orale Nebenwirkungen. Am häufigsten treten Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit als unerwünschte Wirkungen auf. Bei den Arzneimittelinteraktionen sind besonders die Auswirkungen auf die kardiale Erregungsleitung, die systemische Adrenalinwirkung und das Blutungsrisiko von Bedeutung.

Schlussfolgerung: Besonders bei älteren Patienten mit Polypharmakotherapie müssen Zahnärzte mit unerwünschten oralen Arzneireaktionen rechnen. Schwere Neben- und Wechselwirkungen sind im oralen Bereich selten, können aber lebensbedrohlich sein. Die Komplexität vieler Erkrankungen macht eine laufende Auffrischung der pharmakologischen Kenntnisse für den Zahnarzt unabdingbar.

(Dtsch Zahnärztl Z 2013; 68: 669–676)

Schlüsselwörter: Arzneimittel; Deutschland; Nebenwirkungen; Arzneimittelinteraktionen; oraler Bereich; Zahnärzte

Introduction: Today more than 50 % of all dental patients suffer from multimorbidity and take multiple drugs. Adverse drug reactions appear most frequently under polypharmacy. Therefore dentists should know the essential side effects of the most frequently prescribed systemic drugs and their possible interactions with the dental medication.

Method: An overview of the 50 most prescribed drugs in Germany in 2011 was compiled. Based on the current summaries of product characteristics the drugs with adverse oral reactions and potential interactions with dental antibiotics, analgesics and local anesthetics were selected and analyzed.

Results: 24 drugs show adverse oral drug reactions, including 7 with multiple side effects. Three drugs cause oral side effects „very often“, 12 „often“ and 12 „sometimes“. Dysgeusia and xerostomia are the most frequent adverse drug reactions. Referring to the drug interactions especially the impact on cardiac conduction, the systemic effect of adrenaline and the risk of bleeding are of importance.

Conclusion: Due to polypharmacy especially in elder patients dentists must be alert to adverse oral drug reactions. Severe side effects or interactions in the oral region are rare, but can be life-threatening. Because of the complexity of many diseases a continuous update of the pharmacological knowledge is inevitable for the dentist.

Keywords: drugs; Germany; side effects; drug interactions; oral region; dentists

¹ Gesundheitszentrum Fulda, Fulda, Hessen

Peer-reviewed article: eingereicht: 31.05.2013, revidierte Fassung akzeptiert: 19.08.2013
DOI 10.3238/dzz.2013.0669-0676

Definition	Häufigkeit
Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 1 Häufigkeiten von UAW: Angaben in den Fachinformationen (nach [31]).

Table 1 Frequencies of adverse drug reactions: Data in the summaries of product characteristics (according to [31]).

Einleitung

„Ich werde ärztliche Verordnungen treffen zum Nutzen der Kranken [...], hüten aber werde ich mich davor, sie zum Schaden [...] anzuwenden“ [34]. Diese im Eid des Hippokrates formulierten Grundsätze weisen auf die besondere Bedeutung der Nutzen-Risiko-Abwägung im Bereich der ärztlichen Arzneitherapie hin. Vor dem Hintergrund einer Überalterung der Bevölkerung in Mitteleuropa muss in Zukunft mit einer deutlichen Zunahme alter und multimorbider Patienten ausgegangen werden. So liegt die Multimorbidität zahnmedizinischer Patienten, die unter einer oder mehreren systemischen Erkrankungen leiden, bei mehr als 50 % [25]. Multimorbidität ist fast zwangsläufig auch mit einer Polypharmakotherapie verknüpft [11]. Schätzungen zufolge erhält ein Drittel der an chronischen Krankheiten leidenden Menschen 4 und mehr Medikamente in Dauertherapie [21]. Dementsprechend nehmen zwischen 40 und 50 % der Patienten in zahnärztlichen Praxen ein oder mehrere Medikamente ein [1, 25]. Bei älteren Patienten (> 60 Jahre) steigt dieser Anteil auf über 80 % [12]. Bei einer Polypharmakotherapie kommt es leicht zu Medikationsfehlern, das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und das Interaktionspotenzial steigt [11]. Mit UAW ist bei etwa 4–5 % aller medikamentösen Behandlungen zu rechnen [24, 31].

Nicht selten werden neue Medikamente (z.B. die direkten Gerinnungshemmer) in der Humanmedizin bereits flächendeckend eingesetzt, bevor deren

klinische Bedeutung für die Zahnmedizin wissenschaftlich erfasst worden ist. Bei diesen Patienten orientiert sich die zahnärztliche Behandlung und Medikation oft an rein empirischen Erfahrungen ohne Evidenz [6]. Letztlich beruht die Qualität der zahnärztlichen Verschreibungspraxis zu einem guten Teil auf der Vermeidung von UAW, zumal die von Zahnärzten häufig verordneten Antibiotika und Analgetika oft folgenschwere Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen hervorrufen können [27].

Vor diesem Hintergrund drängt sich die Frage auf, welche Auswirkungen die Medikamente, die der Patient im Rahmen einer haus- und/oder fachärzt-

lichen Dauertherapie einnimmt, auf den orofazialen Bereich haben. Weiterhin ist es für die zahnärztliche Behandlungsplanung wichtig, welche Arzneimittelinteraktionen die von Zahnärzten am häufigsten verordneten bzw. applizierten Arzneimittel (Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika) mit der Dauermedikation des Patienten hervorrufen können.

Material und Methode

Das wissenschaftliche Institut der AOK (WIdO, Berlin) stellte für diese Studie Daten aus dem Arzneimittelindex der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

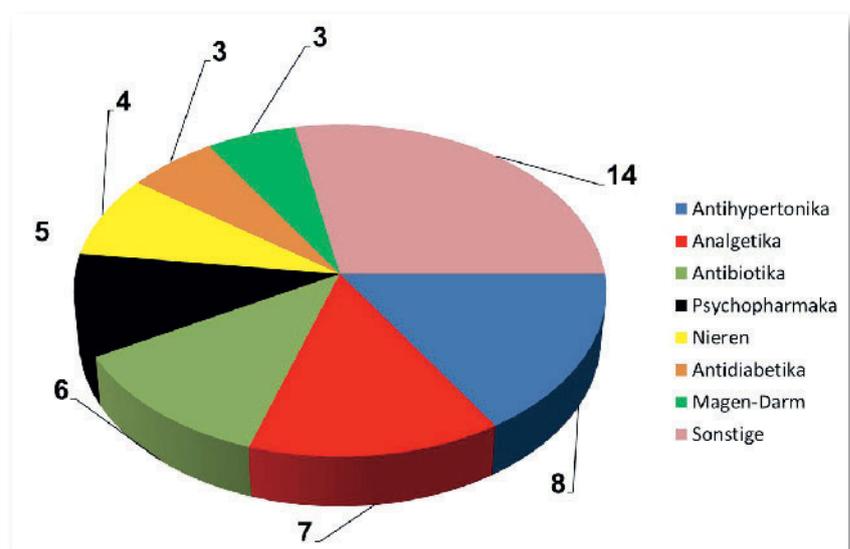


Abbildung 1 Anteile der verschiedenen Arzneimittelgruppen an den TOP 50-Arzneimitteln.
Figure 1 Shares of the different groups of drugs in the TOP 50-drugs.

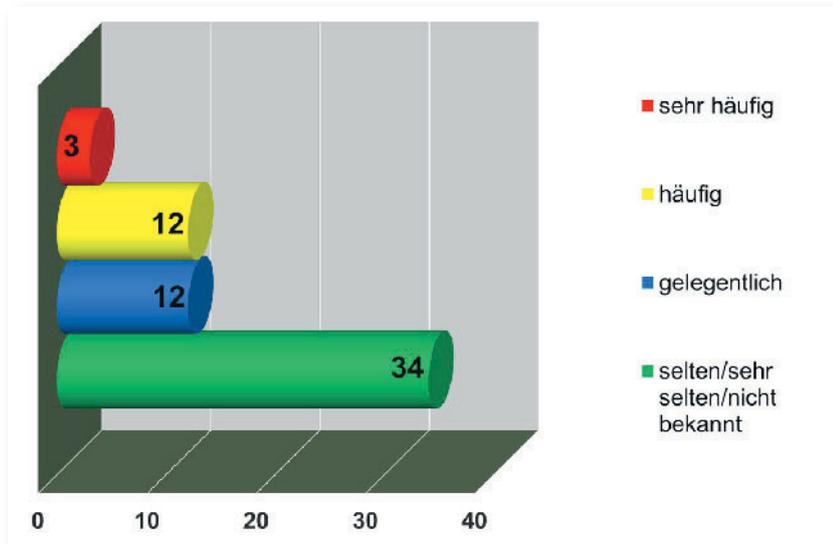


Abbildung 2 Anzahl der Arzneimittel mit zugehörigen Häufigkeiten oraler UAW.
Figure 2 Number of drugs with related frequency of adverse oral drug reactions.

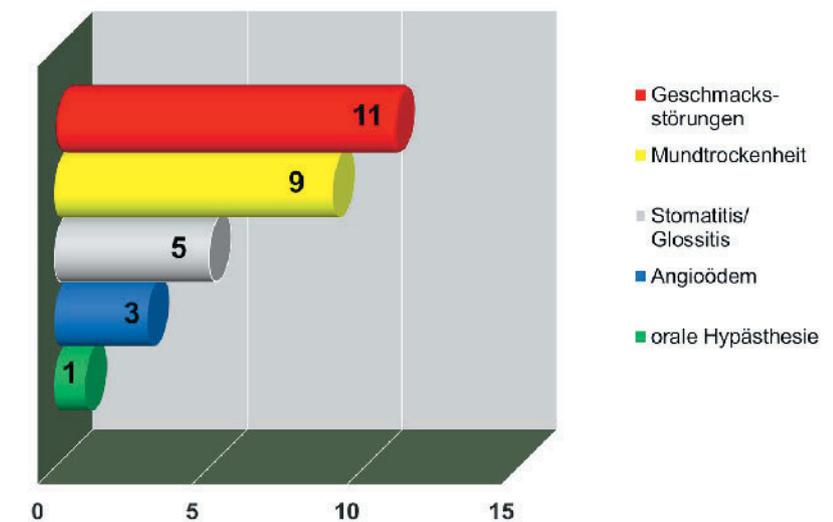


Abbildung 3 Anzahl der Arzneimittel mit jeweiliger oraler UAW.
Figure 3 Number of drugs with related adverse oral drug reaction.

mit einer Gesamtübersicht der 50 Arzneimittel zur Verfügung, die in Deutschland 2011 am häufigsten verordnet wurden [33]. Datengrundlage des Projekts sind die Verordnungen zu Lasten der GKV innerhalb eines Kalenderjahres, die in öffentlichen Apotheken eingelöst werden; nicht erfasst sind hier Verordnungen zu Lasten der privaten Krankenversicherung, in Krankenhäusern abgegebene Arzneimittel sowie Arzneimittel, die ohne Rezept privat in der Apotheke erworben werden (sog. OTC-Markt).

Für alle Arzneimittel dieser Liste wurden die zahnmedizinisch relevanten

unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ermittelt. Der Begriff UAW orientiert sich an der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [8]. Als zahnmedizinisch relevant wurden folgende UAW definiert:

- Mundtrockenheit;
- Geschmacksstörungen;
- Stomatitis, Glossitis;
- angioneurotisches Ödem;
- orale Sensibilitätsstörungen;
- Zahnfleischbluten.

Die UAW wurden mithilfe der in den Fachinformationen der einzelnen Präparate/Wirkstoffe hinterlegten Daten

(MMI Pharmindex, Vers. 1–2013, Medizinische Medien Informations GmbH, Neu Isenburg) ermittelt. Anschließend wurden die UAW entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens in Gruppen zusammengefasst [31] (Tab. 1).

Die in den Fachinformationen aufgeführten Arzneimittelinteraktionen wurden auf ihre Relevanz für die zahnmedizinische Behandlung untersucht. Insbesondere wurde auf Wechselwirkungen mit folgenden, in der Zahnmedizin sehr häufig verwendeten Arzneimitteln geachtet:

- Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Lincosamide, Makrolide, Tetracykline)
- Analgetika (nichtsteroidale Antirheumatika [z.B. Ibuprofen], Paracetamol, Metamizol)
- Lokalanästhetika (Articain, Lidocain, Mepivacain).

Ergebnisse

Im Bereich des gesamten Fertigarzneimittelsegmentes der GKV wurden 2011 insgesamt 625,4 Mio. Verordnungen und 36.167,6 Mio. DDDs (Daily Defined Doses) vorgenommen. Der Anteil der 50 am häufigsten verordneten Arzneimittel (im Folgenden „TOP 50-Liste“) lag bei 50,3 %, das entspricht 314,58 Mio. Verordnungen. Bei den DDD lag der Anteil sogar bei 63,4 %, das entspricht 22.935,1 Mio. DDD.

Antihypertonika und Analgetika werden am häufigsten verordnet, wobei Ibuprofen mit einem Volumen von 20,68 Mio. Verordnungen deutlich an der Spitze liegt (Abb. 1). Bei den relevanten oralen Nebenwirkungen, die von den Arzneimitteln der TOP 50-Liste ausgelöst werden können, fanden sich 3 mit „sehr häufigen“, 12 mit „häufigen“ und ebenfalls 12 mit „gelegentlichen“ oralen UAW. „Seltene“ und „sehr seltene“ UAW wurden bei der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt (Abb. 2). Drei Arzneimittel, nämlich Citalopram, Mirtazapin und Amitriptylin, mit 8,53 Mio. Verordnungen, können „sehr häufig“ Mundtrockenheit auslösen. Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit sind die führenden oralen UAW der TOP 50-Liste (Abb. 3). Fünf

Art der Nebenwirkung	Wirkstoffe (Platzierung TOP 50)	Verordnungen in Mio.
Geschmacksstörungen	Metformin (11) Enalapril (20) Amoxicillin (21) Citalopram (29) Mirtazapin (41) Opipramol (46)	29,26
Mundtrockenheit	Tramadol (28) Pregabalin (49) Tiatropiumbromid (50)	8,24
Stomatitis/ Glossitis	Ibuprofen (1) Cefuroxim (30) Sulfamethoxazol/ Trimethoprim (48)	26,58
Angioneurotisches Ödem	Enalapril (20)	5,46

Tabelle 2 Arzneimittel mit „häufigen“ oralen UAW und Verordnungsvolumen.

Table 2 Drugs with „frequent“ adverse oral drug reactions and prescription volume.

Art der Nebenwirkung	Wirkstoffe (Platzierung TOP 50)	Verordnungen in Mio.
Geschmacksstörungen	Omeprazol (10) Amlodipin (12) Lisinopril (35) Ciprofloxacin (26) Pregabalin (49)	30,88
Stomatitis/Glossitis	Salbutamol (18) Doxycyclin (36)	8,66
Mundtrockenheit	Ramipiril (4) Amlodipin (12) Enalapril (20)	39,25
Angioneurotisches Ödem	Ramipiril (4) Lisinopril (35)	18,6
Orale Hypästhesie	Mirtazapin (41)	2,47

Tabelle 3 Arzneimittel mit „gelegentlichen“ oralen UAW und Verordnungsvolumen.

Table 3 Drugs with „occasional“ adverse oral drug reactions and prescription volume.

Arzneimittel (Amlodipin, Enalapril, Citalopram, Mirtazapin, Pregabalin) mit einem Volumen von 24,3 Mio. Verordnungen weisen beide UAW in Kombination auf. Sieben Arzneimittel zeigen mehrere (bis zu 3) orale UAW. Insgesamt liegen bei 24 Arzneimitteln relevante orale UAW vor (Tab. 2 und 3). Das potenziell lebensbedrohliche angioneurotische Ödem (auch Angio-ödem oder Quincke-Ödem) tritt als UAW bei den Hemmern des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (im Fol-

genden ACE-Hemmer) auf. Bei Enalapril ist es eine „häufige“, bei Ramipiril und Lisinopril eine „gelegentliche“ UAW (Tab. 2 und 3, Abb. 4).

Bei den Arzneimittelinteraktionen sind sehr unterschiedliche Effekte feststellbar (Tab. 4). Auffällig sind die Interaktionen zahlreicher Arzneimittel mit Auswirkungen auf die systemische Adrenalinwirkung, die Blutungsneigung und den Blutzuckerspiegel. Potenziell lebensgefährliche kardiale Nebenwirkungen können Makrolide wie

Erythromycin in Komedikation mit Antidepressiva (z.B. Citalopram) hervorrufen. Eine Kontraindikation ergab sich für die Gabe bestimmter Makrolide (Erythromycin/Clarithromycin) bei gleichzeitiger Dauertherapie mit dem Lipidsenker Simvastatin. Ursächlich ist eine Makrolid-induzierte Hemmung von Cytochrom-P450-Enzymen in der Leber, was zu einem Anstieg des Blutspiegels von Simvastatin mit dem Risiko einer Myopathie oder Rhabdomyolyse führt [20].

Diskussion

Arzneimittel werden prinzipiell zur Vorbeugung, Kontrolle und Heilung von Erkrankungen verwendet. Trotzdem zeigen sie immer wieder unerwünschte Wirkungen und Interaktionen. UAW sind vor allem bei älteren Patienten von Bedeutung, da diese aufgrund veränderter Stoffwechselforgänge, Alterung einzelner Organsysteme und Veränderungen der Körperzusammensetzung empfindlicher auf Medikamente reagieren [11, 30]. Statistisch gesehen nimmt jeder Mensch ab dem 60. Lebensjahr im Mittel 3 rezeptpflichtige und fast ebenso viele apothekenpflichtige Medikamente ein. Jedem Dritten zwischen 75 und 85 Jahren werden sogar mehr als 8 Arzneimittel verordnet [11]. Die Folge einer vermehrten Arzneimittelanwendung im Alter ist auch, dass 70- bis 80-jährige Menschen etwa 4- bis 5mal häufiger UAW aufweisen als junge Personen [29]. Wichtigste Risikofaktoren für UAW im Alter sind

- eingeschränkte Nierenfunktion;
- Gebrechlichkeit, d.h. die physiologischen Kompensationsmöglichkeiten sind erschöpft;
- niedriges Körpergewicht;
- Multimorbidität und Multimedikation.

Bis zu 10 % aller stationären Einweisungen erfolgen aufgrund schwerer UAW [15]. Der Anteil von Arzneimittelnebenwirkungen an der Gesamtmortalität wird nach einer schwedischen Studie auf 3 % geschätzt [32].

Überraschenderweise war die Bedeutung systemisch applizierter Arzneimittel für die zahnärztliche Praxis bislang nur relativ selten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung [1, 5, 25]. Lediglich einzelne Wirkstoffe wie die Bisphosphonate oder gerinnungshemmende Medikamente, deren Nebenwirkungen für die zahnärztliche Behandlung von besonderer Bedeutung sind, rückten in den letzten Jahren in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses [6, 26]. In Deutschland informiert die Arzneimittelkommission Zahnärzte nur einmal im Jahr systematisch über die zahnärztlichen Meldungen zu Arzneimittelnebenwirkungen [27].

Gerade die relativ häufigen UAW Mundtrockenheit und Geschmacksstörungen bei Arzneimitteln der TOP 50-Liste haben für die zahnärztliche Be-

handlung speziell älterer Patienten große Bedeutung, da sich durch die Beeinträchtigungen der Kau- und Schluckfähigkeit, durch den verminderten Speichelfluss, den oftmals reduzierten Zahnbestand und die Beeinträchtigungen des Geschmacksempfindens die Essgewohnheiten verändern und generell die Esslust vermindert wird [14, 18]. Arzneimittel können einen Eigengeschmack erzeugen oder über die Ausscheidung mit dem Speichel geschmacklich wahrgenommen werden. Zusätzlich beeinträchtigt eine trockene Mundschleimhaut die Haftung von Prothesen und erschwert dadurch die Nahrungsaufnahme [5]. Die Prävalenz für Xerostomie liegt bei den über 65-jährigen bei etwa 30 % und nimmt mit höherem Alter weiter zu [28]. Sie wird am häufigsten durch die Einnahme xerogener Medikamente verursacht [14]. Insgesamt können mehr als 400 Medikamente zu einer Unterfunktion der Speicheldrüsen führen und rund 80 % der am häufigsten verordneten Medikamente gehören zu dieser Gruppe [5, 14]. So verwundert es nicht, dass die Xerostomie und Geschmacksstörungen einen nicht unerheblichen Anteil an der hohen Prävalenz von Mangelernährung und ungewolltem Gewichtsverlust im Alter hat [14, 18]. Die klinischen Folgen einer progredienten Mangelernährung sind seit vielen Jahren wissenschaftlich gut belegt. Mangelernährung ist ein unabhängiger Risikofaktor, der Morbidität, Letalität und Lebensqualität beeinflusst und erhebliche Kosten im Gesundheits- und Sozialwesen verursacht [18].

Arzneibedingte Stomatitiden können immunogener oder nicht-immunogener Natur sein, nur intraoral oder zusammen mit extraoralen Hautveränderungen auftreten und ein breites Spektrum klinischer Befunde bieten [10]. Erschwerend kommt hinzu, dass chemisch grundverschiedene Medikamente zu klinisch ähnlichen Haut- und Schleimhautveränderungen führen können. Bei Ibuprofen, Cefuroxim und Sulfamethoxazol/Trimethoprim muss häufiger mit einer Stomatitis oder Glossitis gerechnet werden (Tab. 2). Üblicherweise klingen die Beschwerden wieder ab, wenn der Patient die Medikamenteneinnahme beendet [5].

Aufgrund des potenziell tödlichen Risikos für die Patienten sollte das angioneurotische Ödem (auch Angioödem

oder Quincke-Ödem), das bei 3 Arzneimitteln als UAW genannt wird, besondere Erwähnung finden (Tab. 2 und 3, Abb. 4). Neben den hereditären Angioödem, die durch einen C1-Esterase-Inhibitor-Mangel gekennzeichnet sind und mit einer Prävalenz von 1:50.000 auftreten [3], führen ACE-Hemmer (auch Sartane und Acetylsalicylsäure) bei etwa 0,1 bis 2,2 % der Behandelten zu rezidivierenden Angioödem und beruhen auf einer pharmakologisch bedingten Abbaustörung von Bradykinin, die zu einer Zunahme der vaskulären Permeabilität führt (Tab. 2 u. 3) [3, 5, 19]. Klinisch kann das Quincke-Ödem über eine Schwellung der Lippen und des Gesichtes bis hin zu einer Schwellung der Zunge und des Larynx mit einer lebensbedrohlichen Obstruktion der oberen Atemwege reichen (Abb. 4). Grundsätzlich kann ein Quincke-Ödem ein lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellen [5, 19]. Die Zeitdauer zwischen dem Medikationsbeginn und dem ersten Auftreten der Ödeme kann durchaus Monate bis mehrere Jahre betragen, d.h. nachdem ACE-Hemmer zuvor lange Zeit gut vertragen wurden [3]. Im Falle rezidivierender orofazialer Schwellungen sollte der behandelnde Zahnarzt nach der Abklärung möglicher dentogener Ursachen auch immer ein medikamentös induziertes Angioödem in die Differentialdiagnose einbeziehen. Wird das Ödem durch einen ACE-Hemmer induziert, muss das Medikament sofort abgesetzt werden und eine andere Medikation erwogen werden.

Arzneimittelinteraktionen können zu erwünschten, aber auch zu vermindernden und unerwünschten Wirkungen führen. Die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen steigt mit der 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 % [30]. Bei einer repräsentativen amerikanischen Studie fand sich bei 4 % der Teilnehmer das Risiko einer schweren Arzneimittelinteraktion. Etwa die Hälfte betraf Antikoagulantien und nicht-verschreibungspflichtige Medikamente [24]. Besonders bei älteren Patienten besteht ein eher gering ausgeprägtes Risikobewusstsein bezüglich der Gefahren einer Arzneimitteltherapie. Nach einer deutschen Studie vertrauen fast drei Viertel (71,2 %) der Befragten hier ihrem

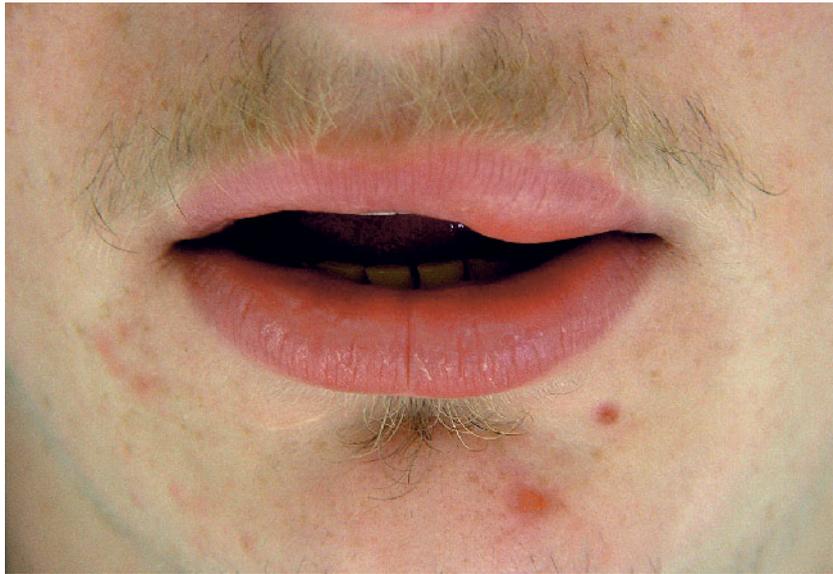


Abbildung 4 Angioneurotisches Ödem der Oberlippe links unter einer Medikation mit Ramipiril.

Figure 4 Angioedema of the left side of the upper lip under medication with ramipiril.

(Tab. 1–4, Abb. 1–4: F. Halling)

Arzt. Allerdings hat die Mehrzahl der Befragten keine Erinnerung an eine Therapieberatung durch den Hausarzt oder Apotheker bei der Verordnung und Abgabe eines Arzneimittels [35].

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass einige Interaktionen zwischen zahnärztlich verordneten Arzneimitteln und den Dauermedikationen für den Patienten durchaus lebensbedrohlich sein können (Tab. 4). So können sowohl Makrolide wie Clarithromycin als auch die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Opipramol und der selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Citalopram zu deutlichen QT-Verlängerungen im EKG führen. Bei gleichzeitiger Gabe kann diese kardiale Repolarisationsstörung besonders ausgeprägt sein und damit die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien und Kammerflimmern begünstigen [4, 9].

Interaktionen mit Antikoagulantien (Cumarine) sind ebenfalls risikoreich. So erhöht eine Komedikation mit Antibiotika (z.B. Amoxicillin) das Blutungsrisiko um den Faktor 4 bis 7, bei einer Zusatzmedikation mit ASS oder die nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen sind Blutungen 3mal häufiger [4, 5, 23].

Die Hemmung des Abbaus von Arzneistoffen ist eine häufige Ursache von Medikamenteninteraktionen. Der über-

wiegende Teil der Interaktionen beruht auf einer Konkurrenz um die in der Leber exprimierten Cytochrom-P450-Enzyme, die den Abbau von mehr als der Hälfte aller Medikamente katalysieren [4]. Ältere Makrolide wie Clarithromycin hemmen diese Enzyme mit der Folge einer verstärkten blutdrucksenkenden Wirkung von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin. Ebenso kann durch einen Blutspiegelanstieg des Cholesterinsenkers Simvastatin eine Rhabdomyolyse ausgelöst werden, die wiederum ein akutes Nierenversagen hervorrufen kann [20]. Als Konsequenz sollten neuere Makrolide wie Roxithromycin oder Azithromycin verordnet werden, bei denen diese Gefahr nicht besteht.

Besonders auffallend sind die Wechselwirkungen mit NSAR (Tab. 4). Sie hemmen die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Hemmer, der Diuretika und anderer Antihypertonika. Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung oder Ulceration ist bei gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden deutlich gesteigert, und sie verstärken die gerinnungshemmende Wirkung von Cumarinen und Thrombozytenaggregationshemmern [4]. In einer aktuellen, retrospektiven Kohortenstudie wurde die Nephrotoxizität bei kombinierter Einnahme von Antihypertensiva und NSAR anhand eines Patientenkollektivs von knapp 500.000 Patienten überprüft. Interessanterweise wurde bei gleichzeiti-

ger Verabreichung zweier Antihypertensiva und NSAR ein deutlich erhöhtes Risiko für Nierenschäden gefunden. Die höchste Gefährdung besteht der Studie zufolge bei kurzfristiger Gabe (in den ersten 30 Tagen der Einnahme) mit einem relativen Risiko von 1,82 [17]. Folglich sind NSAR eine der Arzneimittelgruppen, die häufiger Anlass für eine UAW-bedingte Krankenhauseinweisung geben [11, 31]. Als Alternative bei Patienten mit gastrointestinalen oder kardialen Risiken oder als Additiva bei unzureichender Analgesie stehen deshalb die nicht sauren Nicht-opioidanalgetika Paracetamol und Metamizol zur Verfügung [7].

Da im zahnärztlichen Bereich üblicherweise Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz eingesetzt werden, müssen Wechselwirkungen mit den trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Opipramol sowie den Betablockern Metoprolol und Bisoprolol beachtet werden (Tab. 4). Bei beiden Wirkstoffgruppen besteht bei der Lokalanästhesie die Gefahr einer erheblichen Blutdrucksteigerung mit reflektorischer Bradykardie. Allerdings sind die beschriebenen Wechselwirkungen bei den nicht-selektiven Betablockern (z.B. Propranolol) wahrscheinlicher [16, 21]. Zu den Lokalanästhetika, die auch ohne Vasokonstriktor eine gute Schmerzausschaltung erzeugen, zählen Mepivacain, Bupivacain sowie Articain. Articain ohne Adrenalinzusatz ist besonders zur Leitungsanästhesie gut einsetzbar [13].

Um Ärzten und Patienten eine Risikoabschätzung bei der Medikation zu erleichtern, bietet das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) seit Ende April 2013 einen Online-Zugang zu seiner Datenbank mit Verdachtsmeldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen an [2]. Weiterhin ist es empfehlenswert, eine zertifizierte, regelmäßig aktualisierte Arzneimitteldatenbank (z.B. MMI Pharmindex oder IFAP) in die Praxissoftware zu integrieren. Sie bietet im Rahmen der elektronischen Medikamentenverordnung jederzeit Zugriff auf alle relevanten UAW und Interaktionen eines Arzneimittels. Das entbindet natürlich keinen Zahnarzt davon, bei jedem Patienten eine gründliche Medikamentenanamnese durchzuführen. Diese sollte neben der Dauer- und der Bedarfsmedikation (z.B. Antibiotika) auch stets die Selbstmedikation des Patienten beinhalten. Auffällige UAW und Arzneimittelinteraktionen im

Antihypertonika	Wechselwirkung
Metoprolol Bisoprolol	Bei gleichzeitiger Gabe von Adrenalin beträchtliche Blutdruckerhöhung möglich
Enalapril Lisinopril Ramipiril	Adrenalin und NSAR können blutdrucksenkende Wirkung abschwächen
Amlodipin	Erythromycin/Clarithromycin können blutdrucksenkende Wirkung verstärken
Analgetika	Wechselwirkung
Diclofenac Ibuprofen Acetylsalicylsäure	Gleichzeitige Anwendung mehrerer NSAR und/oder Glucokortikoide → deutlich erhöhtes Risiko gastrointestinaler Ulcera und Blutungen
Acetylsalicylsäure Ibuprofen	Wirkung von Antikoagulantien kann verstärkt werden
Acetylsaliylsäure	Wirkung von Antidiabetika (z.B . Glimepirid) kann verstärkt werden →Blutzucker sinkt
Antibiotika	Wechselwirkung
Amoxicillin Ciprofloxacin	Verstärkung der Blutungsneigung bei Gabe von Cumarinen
Psychopharmaka	Wechselwirkung
Citalopram Opipramol Amitryptilin	QT-Intervall – Verlängerung bei gleichzeitiger Gabe von Erythromycin/Clarithromycin
Amitryptilin Opipramol	Wirkung von Adrenalin kann erheblich verstärkt werden
Nierentherapeutika	Wechselwirkung
Furosemid Torasemid Hydrochlorothiazid	Verminderte diuretische Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von NSAR
Hydrochlorothiazid	Abschwächung der Adrenalinwirkung
Antidiabetikum	Wechselwirkung
Glimepirid	Verstärkte Wirkung bei Gabe von ASS, Tetrazyklin, Clarithromycin →Blutzucker sinkt Abgeschwächte Wirkung bei Adrenalingabe →Blutzucker steigt
Sonstiger Wirkstoff	Wechselwirkung
Simvastatin	Erythromycin/Clarithromycin kontraindiziert, da Gefahr der Myopathie/Rhabdomyolyse

Tabelle 4 Wechselwirkungen verschiedener TOP 50-Arzneimittel mit häufig verwendeten Arzneimitteln in der Zahnmedizin.

Table 4 Interactions of different TOP 50-drugs with frequently used drugs in dentistry.

Rahmen der zahnärztlichen Behandlung sollten umgehend der Arzneimittelkommission Zahnärzte (Berlin) gemeldet werden.

Schlussfolgerungen

Der Zahnarzt muss in zunehmendem Maße damit rechnen, dass Patienten orale Neben- und Wechselwirkungen als Folge

einer systemischen Medikation zeigen. Obwohl die Einsatzgebiete für Pharmazeutika in der Zahnmedizin relativ überschaubar sind, ist es wichtig, nicht nur Neben- und Wechselwirkungen der zahnärztlich verordneten Medikamente, sondern auch der am häufigsten verordneten Medikamente in der Allgemeinmedizin zu kennen. Bei Unklarheiten oder besonderen medizinischen Fragestellungen ist eine Kontaktaufnahme mit den behan-

delnden Haus- oder Fachärzten vor Beginn der zahnärztlichen Behandlung unerlässlich. Im Dialog muss versucht werden, notwendige medikamentöse Behandlungen mit einer möglichst geringfügigen Belastung des Patienten durch orale Neben- oder Wechselwirkungen zu vereinbaren.

Besonders Geschmacksstörungen und Mundtrockenheit treten als unerwünschte Wirkung zahlreicher Medika-

mente auf. Vital bedrohliche Wechselwirkungen sind bei der Komedikation von Antidepressiva mit Erythromycin/ Clarithromycin sowie adrenalinhaltigen Lokalanästhetika mit Betablockern oder Antidepressiva zu beachten. Die vorliegende Analyse belegt, dass eine fundierte Medikamentenanamnese zum integralen Bestandteil der zahnärzt-

lichen Diagnostik gehört. Dafür ist eine ständige Aktualisierung der pharmakologischen Kenntnisse für den Zahnarzt unabdingbar. 

Interessenkonflikt: Der Autor weist darauf hin, dass er Honorare für Vorträge und Beratung von der Firma Sanofi Aventis erhalten hat.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Dr. med. dent. Frank Halling
 Gesundheitszentrum Fulda
 Praxis für Mund-, Kiefer- und
 Gesichtschirurgie
 Plastische Operationen
 Gerloser Weg 23a
 36039 Fulda
 Tel.: 0661 63362, Fax: 0661 63368
 Dr.Halling@t-online.de

Literatur

- Aggarwal A, Panat SR, Talukder S: Self-reported medical problems among dental patients in Western Uttar Pradesh, India. *J Dent Educ* 2011;75:1635–1640
- Bfarm: <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2013/pm04-2013.html> (24.4.2013)
- Bork K: Recurrent angioedema and the threat of asphyxiation. *Dtsch Ärztebl Int* 2010;107:408–414
- Cascorbi I: Drug interactions – principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Ärztebl Int* 2012;109:546–556
- Ciancio SG: Medications' impact on oral health. *J Am Dent Assoc* 2004;135:1440–1448
- Cohen HV, Quek SY, Subramanian G, Abbas A: New antiplatelet and anticoagulant drugs. Considerations for dental patient management. *J N J Dent Assoc* 2013;84:30–33
- Daubländer M, Kämmerer P, Emmel M, Schwidurski-Maib G: Nebenwirkungen von nichtsteroidalen Antiphlogistika. *Zahnärztl Mitt* 2012;102: 68–72
- Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255–1259
- Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ: Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clin Proc* 2013; 88:315–325
- Hornstein OP: Durch Arzneimittel und Dentaltherapeutika bedingte Stomatopathien. Kap. 19. In: Hornstein OP (Hrsg.): *Erkrankungen des Mundes*. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln 1996, 350–365
- Jaehde U, Hanke F, Demgenski M: Mehr Überblick trotz Polymedikation. *Pharm Ztg* 2008;153:2110–2120
- Jainkittivong A, Anekasuk V, Langlais RP: Medical health and medication use in elderly dental patients. *J Contemp Dent Pract* 2004;5:31–41
- Kämmerer PW, Palarie V, Daubländer M et al.: Comparison of 4% articaine with epinephrine (1:100,000) and without epinephrine in inferior alveolar block for tooth extraction: double-blind randomized clinical trial of anesthetic efficacy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Aug 6. [Epub ahead of print]
- Klimek J: Xerostomie und Speicheldrüsensyndrom. *Zahnärztl Mitt* 2012; 102:64–73
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM: Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother* 2008;42: 1017–1025
- Kretzschmar M, Zenk W: Lokale Schmerzausschaltung durch Lokalanästhetika einschließlich des Zusatzes von Vasokonstriktoren. In: Balogh A, Haen E (Hrsg): *Klinische Pharmakologie in der zahnärztlichen Praxis*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Stuttgart 2010, 15ff
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S: Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013;346:e8525. doi:10.1136/bmj.e8525
- Löser C, Lübbers H, Mahlke R, Lankisch PG: Der ungewollte Gewichtsverlust des alten Menschen. *Dtsch Ärztebl* 2007;104:A 3411–3420
- McFarland KK, Fung EY: Enalapril-induced angioedema: a dental concern. *Gen Dent* 2011;59:148–150
- Molden E, Andersson KS: Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. *Pharmacother* 2007;27:603–607
- Müller CP, Nentwig GH: Lokalanästhesie bei chronisch Kranken – Was darf ich, was darf ich nicht? *Quintessenz* 2009;60:1417–1422
- Müller-Mundt G, Schaeffer D: Bewältigung komplexer Medikamentenregime bei chronischer Krankheit im Alter. *Z Gerontol Geriatr* 2011;44:6–12
- Penning-van Beest F, Erkens J, Petersen KU, Herings R: Main comedications associated with major bleeding during anticoagulant therapy with coumarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:439–444
- Quato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST: Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 2008;300:2867–2878
- Radfar L, Suresh L: Medical profile of a dental school patient population. *J Dent Educ* 2007;71:682–686
- Rustemeyer J, Bremerich A: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: what do we currently know? A survey of knowledge given in the recent literature. *Clin Oral Invest* 2010;14:59–64
- Schindler C, Kirch W: Die Arzneimittelkommission Zahnärzte informiert – Diese Nebenwirkungen wurden 2011 gemeldet. *Zahnärztl Mitt* 2012;102:40–53
- Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ: Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:535–543
- Siepmann M, Kirch W: Medizinische Befunde, Alter, Risiko. *Dtsch Zahnärztl Z* 2007;62:6–14
- Storka A, Pleiner J: Medikamenteninteraktionen in der Geriatrie. *Wien Med Wschr* 2009;159:462–469
- Thürmann PA: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen – Diagnostik und Bewertung. *Pathologe* 2006;27:6–12
- Wester K, Jönsson AK, Spigset O, Druid H, Hägg S: Incidence of fatal adverse drug reactions: a population based study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65: 573–579
- Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO): *GKV-Arzneimittelindex*. Berlin 2013
- Wikipedia: *Eid des Hippokrates*. http://de.wikipedia.org/wiki/Eid_des_Hippokrates (21.05.2013)
- Zok K: Einstellungen älterer Menschen zur Arzneimitteltherapie. *WiDO-monitor* 2012;9:1–8