

Christoph Schindler<sup>1</sup>

# Relevante Arzneimittelwechselwirkungen in der zahnärztlichen Praxis

*Relevant drug interactions in dental practice*



Prof. Dr. med. Christoph Schindler

(Foto: privat)

## Warum Sie den Beitrag lesen sollten? / Why you should read this article?

Analgetika, Lokalanästhetika und Antibiotika gehören zu den zahnärztlich am meisten verordneten Wirkstoffgruppen. Der vorliegende Artikel fasst die wichtigsten als klinisch relevant einzustufenden Arzneimittelinteraktionen von zahnärztlich verordneten Medikamenten mit häufig vom Hausarzt verordneten Arzneimitteln zusammen, mit denen der Zahnarzt auch in seiner zahnärztlichen Verordnungspraxis im Zeitalter einer zunehmend alternden Bevölkerung konfrontiert werden kann.

*Analgetics, local anaesthetics and antibiotics belong to the most prescribed drugs by dentists. This review article summarizes the most important clinically relevant drug interactions of dentally prescribed drugs with medication prescribed from the family physician which may also occur in dental routine care especially in a continuously aging society.*

**Zusammenfassung:** Zahnärzte in Deutschland rezeptieren jährlich durchschnittlich rund 7 Mio. Arzneiverordnungen. Das zahnärztliche Verordnungsspektrum ist schmal und umfasst hauptsächlich Analgetika, Lokalanästhetika, Antibiotika und Antiinfektiva. Unter dem Begriff „Arzneimittelinteraktionen“ werden im heutigen Sprachgebrauch unerwünschte gegenseitige Beeinflussungen von Pharmaka verstanden, die in der Folge entweder zu Überdosierung und Toxizität oder aber zu Unwirksamkeit eines Pharmakons führen können. Das klassische Nebenwirkungsspektrum zahnärztlich verordneter Arzneimittel ist gut überschaubar. Für den Zahnarzt relevante Probleme in der Pharmakotherapie ergeben sich aber zunehmend durch hausärztlich bzw. internistisch verordnete Dauermedikation, die mit zahnärztlich verordneten Arzneimitteln interagiert. Der vorliegende Beitrag gibt einen Überblick über pharmakologische Arzneimittelinteraktionen unter besonderer Berücksichtigung der klinisch relevanten zahnärztlichen Praxis.

(Dtsch Zahnärztl Z 2018; 73: 412–419)

**Schlüsselwörter:** zahnärztliche Praxis; Arzneimittelinteraktionen; Analgetika; Lokalanästhetika; Antibiotika; kardiovaskuläre Medikamente

**Summary:** German dentists prescribe roughly about 7 million drugs. The prescription spectrum is narrow and contains mostly analgetics, local anaesthetics, antibiotics and anti-infectives. The term “drug interaction” usually describes an undesired amplification or attenuation of a specific drug by interacting with another drug. As a result, either overdosing and toxicity, or therapeutic ineffectiveness of a respective drug may occur. The classical adverse event spectrum of dentally prescribed drugs is well defined. However, relevant pharmacotherapeutic problems nowadays increasingly result from drugs prescribed by general practitioners or internal specialists which may interact with dentally prescribed drugs. This review article provides an oversight about pharmacological drug interactions with special emphasis on the clinically relevant dental practice.

**Keywords:** dental practice; drug interactions; analgetics; local anaesthetics; antibiotics; cardiovascular drugs

<sup>1</sup> Medizinische Hochschule Hannover, Clinical Research Center Hannover, MHH Core Facility und Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie, Hannover

**Peer-reviewed article:** eingereicht: 29.03.2018, Fassung akzeptiert: 04.04.2018  
**DOI.org/10.3238/dzz.2018.0412-0419**

## Einleitung

Zahnärzte in Deutschland rezeptieren jährlich durchschnittlich 7 Mio. Arzneiverordnungen und damit mehr als Chirurgen (5,4 Mio.) und Anästhesisten (2,4 Mio.) [7]. Das zahnärztliche Verordnungsspektrum umfasst hauptsächlich Antibiotika und Antiinfektiva, Antiphlogistika, Analgetika, Lokalanästhetika und Fluoridpräparate. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können grundsätzlich durch jedes zahnärztlich verordnete Medikament verursacht werden, aber auch durch eine Interaktion eines vom Zahnarzt verordneten Arzneimittels mit der hausärztlich oder internistisch verordneten Dauermedikation eines Patienten. Von einer Arzneimittelinteraktion spricht man, wenn bei gleichzeitiger Therapie mit einem oder mehreren Pharmaka in jeweils üblicher Dosierung der erwünschte therapeutische Effekt unerwünscht durch gegenseitige Beeinflussung entweder schwächer oder deutlich stärker ausfällt als erwartet. Die daraus resultierende pharmakologische Wirkung kann synergistisch, antagonistisch oder aber auch additiv sein. Eine Interaktion kann sowohl bereits nach einmaliger Gabe zweier Arzneimittel auftreten als auch unter Dauertherapie. Die in Deutschland weiter steigende Lebenserwartung und die daraus resultierende Verschiebung der Altersstruktur hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft führen auch in der zahnärztlichen Praxis dazu, dass zunehmend vermehrt ältere, internistisch vorerkrankte, bis hin zu multimorbiden und bereits polypharmazierten Patienten zahnärztlich behandelt werden müssen. Diese Entwicklung fordert auch vom Zahnarzt pharmakologische Grundkenntnisse und vermehrte Vigilanz und unterstreicht die hohe Bedeutung der Anamneseerhebung inklusive einer detaillierten Arzneimittelanamnese, die sich nicht nur auf ärztlich verordnete Medikamente beschränken sollte, sondern auch regelmäßig eingenommene frei verkäufliche Präparate beinhalten sollte.

## Arzneimittelinteraktionstypen

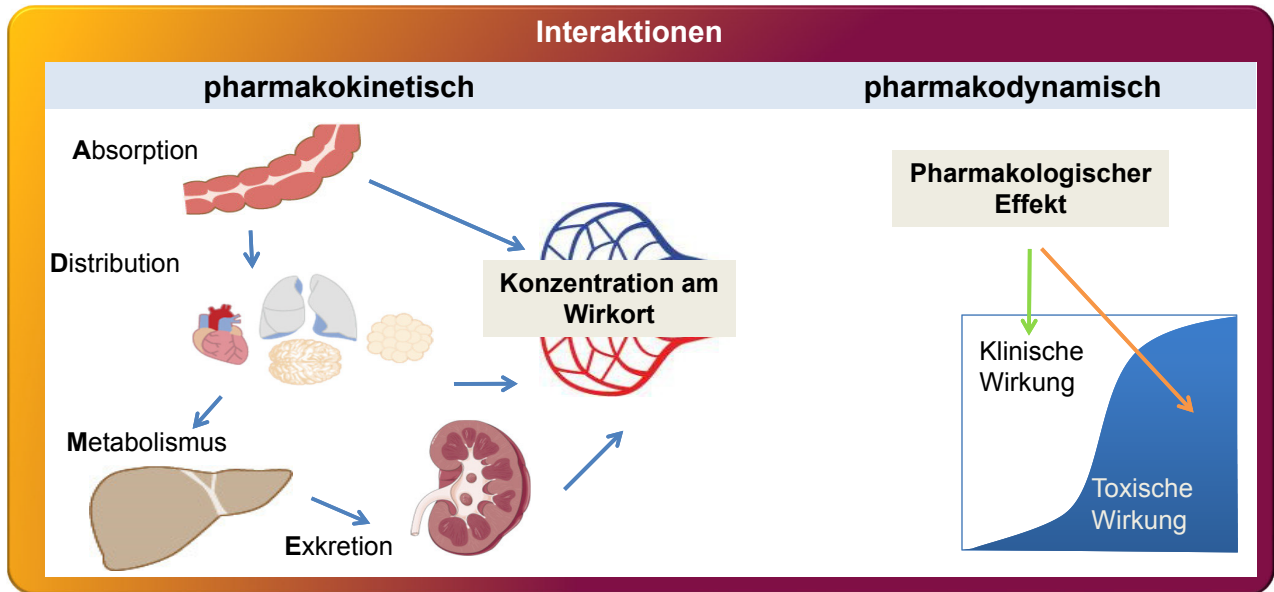
Grundsätzlich kann zwischen *pharmakodynamischen* und *pharmakokinetischen*

Arzneimittelinteraktionen unterschieden werden (Abb. 1). Von einer *pharmakodynamischen Interaktion* spricht man, wenn die pharmakologische Wirkung eines Arzneimittels durch die Gegenwart eines zweiten Arzneimittels verändert wird, ohne dass sich die Wirkstoffkonzentrationen der beiden Präparate im Blut verändern [4]. Daraus kann im Ergebnis eine agonistische bzw. additive Wirkung resultieren (Beispiel: Kombination eines Benzodiazepins mit einem Opiat) oder aber auch eine antagonistische Gesamtwirkung (Beispiel: Applikation des nichtsteroidalen Antiphlogistikums [NSAID] Ibuprofen, das durch Cyclooxygenasehemmung die protektive Prostaglandinschicht in Blutgefäßen inhibiert und dadurch blutdrucksteigernd wirkt) mit dem Calciumantagonisten Amlodipin, der durch Inhibition der L-Typ-Calciumkanäle in der glatten Gefäßmuskulatur relaxierend und somit gefäßerweiternd und im Ergebnis blutdrucksenkend wirkt. Die Kombination eines Opioidanalgetikums mit einem Benzodiazepin führt zu einer pharmakodynamischen Verstärkung des schmerzlindernden und sedierenden Effekts jeder Einzelsubstanz, wobei insbesondere bei älteren Patienten das erhöhte Risiko einer Atemdepression zu bedenken ist. Eine chronische Schmerztherapie mit Cyclooxygenasehemmern kann hingegen auch dauerhaft zu einem blutdrucksteigernden Effekt führen, der insbesondere bei Herz-Kreislauf-Risikopatienten das Infarkt- und Schlaganfallrisiko durchaus klinisch relevant erhöhen kann. Ein weiteres zahnärztlich relevantes Beispiel für eine unerwünschte pharmakodynamische Interaktion ist die unerwünschte Verstärkung der Wirkung von Epinephrin als Vasokonstriktor in einem Lokalanästhetikum, wenn der Patient bereits dauerhaft mit einem trizyklischen Antidepressivum wie Imipramin, Amitriptylin, Desipramin oder einem Monoaminoxidase-(MAO-)Hemmer mediziert ist. Dies kann zu einer starken Blutdruckerhöhung führen [8, 12]. Bei entsprechend vormedizierten Patienten ist Vorsicht geboten, und beim Zahnarzt sollte ein Lokalanästhetikum ohne Vasokonstriktorensatz bzw. mit nur geringer Vasokonstriktorendosis zum Einsatz kommen. Eine weitere pharmakodynamische Interaktion besteht zwischen selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs) wie

z.B. Fluoxetin und NSAIDs: Die Freisetzung von Serotonin aus den Thrombozyten spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der hämostatischen Antwort auf eine vaskuläre Verletzung. Serotonin wird nicht in Thrombozyten gebildet, sondern muss aus dem Blut aufgenommen werden. Wird diese Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten nun durch Dauertherapie mit einem SSRI geblockt, so kann dies zu einer generellen Erhöhung der Blutungsneigung führen [8]. Zusätzliche Behandlung mit einem NSAID erhöht dann aber das gastrointestinale Blutungsrisiko überproportional. Bei Patienten, die mit SSRIs behandelt werden, sollte eine Analgetikatherapie nur unter zusätzlichem Magenschutz mit einem Protonenpumpeninhibitor, z.B. Pantoprazol, durchgeführt werden, um das zusätzliche Blutungsrisiko zu minimieren.

Nicht alle pharmakodynamisch additiven Effekte sind therapeutisch unerwünscht: Die Kombination des Betalactamantibiotikums Amoxicillin mit dem Betalaktamaseinhibitor Clavulansäure bewirkt eine pharmakodynamische Verstärkung und Erweiterung des antibiotischen Spektrums und umfasst in der Kombination auch penicillinaseproduzierende Bakterien.

Von einer *pharmakokinetischen* Interaktion spricht man, wenn im Rahmen der Liberation (Arzneistofffreisetzung), Absorption, Distribution, Metabolismus bzw. Exkretion (LADME) die Konzentration eines Pharmakons am Wirkort erhöht oder erniedrigt wird [4] (Abb. 2). Beispiele: Auf **Absorptionsebene** können beispielsweise 1. Antacida (H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten) und Protonenpumpeninhibitoren den pH-Wert im Magen erhöhen und dadurch die Absorption anderer Arzneistoffe reduzieren (z.B. die des Antimykotikums Ketoconazol). 2. Antibiotikatherapie führt zu einer Veränderung der Darmflora, die für die Produktion von Vitamin K erforderlich ist. Dies führt zu einer reduzierten Produktion der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und kann somit zu einer erhöhten INR und Blutungstendenz bei betroffenen Patienten führen. Auf **Distributionsebene** können NSAID (z.B. Aspirin 100 mg p.o. zur kardiovaskulären Sekundärprävention) mit Warfarin bzw. Phenprocoumon interagieren. NSAIDs sind in der Zirkulation an Plasmaproteine ge-



**Abbildung 1** Prinzipien der Arzneimittelinteraktion: **a) pharmakokinetisch:** Durch Beeinflussung von Liberation (Freisetzung des Wirkstoffs einer Tablette im Mund), Absorption (meist im Magen oder Dünndarm), Distribution (Verteilung des Wirkstoffs im Blut und im gesamten Körper), Metabolismus/Verstoffwechslung (in der Leber) und Exkretion/Ausscheidung (bei wasserlöslichen Substanzen über die Nieren, bei lipophilen Substanzen über den enterohepatischen Kreislauf in den Darm) kann es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung des Wirkstoffspiegels im Blut kommen; **b) pharmakodynamisch:** Die synergistische Verstärkung eines pharmakodynamischen Effekts durch einen zweiten Wirkstoff kann wie durch Dosissteigerung einer Einzelsubstanz in der Summe zu Toxizität führen (mod. nach [11]).

**Figure 1** Principles of drug interaction: **a) pharmacokinetically:** liberation (release of the active substance of a tablet in the mouth), absorption (usually in the stomach or small intestine), distribution (distribution of the active substance in the blood and throughout the body), metabolism (in the liver) and excretion (for water-soluble substances via the kidneys, for lipophilic substances via the enterohepatic circulation into the intestine) can lead to an increase or decrease in the active substance level in the blood; **b) pharmacodynamically:** the synergistic enhancement of a pharmacodynamic effect by a second active substance can lead to toxicity as well as an increase in the dose of a single substance in total (mod. to [11]).

bunden. Warfarin liegt normalerweise zu 99 % an Plasmaproteine gebunden vor und nur 1 % ist ungebunden und somit pharmakologisch im Körper wirksam. NSAIDs wie Aspirin oder Ibuprofen können nun Warfarin oder auch Phenprocoumon durch Konkurrenz um dieselbe Plasmaprotein-Bindungsstelle aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen [15]. Wenn ein NSAID nun das Antikoagulans nur zu 1 % aus der Plasmaproteinbindung verdrängt, so führt dieser Effekt bereits zu einer Verdopplung der Wirkstoffkonzentration des freien, ungebundenen und somit wirksamen Anteils von Warfarin bzw. Phenprocoumon, was zu einer klinisch relevanten Erhöhung der INR und somit zu einer Erhöhung des Blutungsrisikos führen kann [4]. Weitere häufig verordnete Arzneistoffe, die aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt werden können, woraus erhöhte Wirkstoffspiegel resultieren, sind die als Antidiabetika eingesetzten Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gli-

mepirid; Risiko erhöhter Wirkstoffspiegel: akute Hypoglykämien) und das Antiepileptikum Phenytoin. Bei Patienten, die diese Substanzen regelmäßig einnehmen, ist besondere Vorsicht geboten.

Auf der **Metabolismusebene** werden Interaktionen hauptsächlich über das Cytochrom-P450-System der Leber vermittelt, das aus einer Gruppe Hämhaltiger Monooxygenasen im glatten endoplasmatischen Retikulum von Hepatozyten der Leber sowie in Enterozyten des Dünndarms besteht, die eine Hydroxylierung katalysieren. Hier erfolgt auch die sogenannte Biotransformation, d.h., hydrophobe Substanzen werden wasserlöslich und somit nieren-gängig gemacht. Ferner werden Arzneimittel, die als Prodrug quasi in inaktiver Form oral appliziert werden, in der Leber erst in die aktive Wirkform überführt. Für den Arzneistoffmetabolismus ergibt sich das Interaktionsproblem mit dem Cytochrom-System aus der Tatsache, dass mehrere Arzneistoffe

über dasselbe Isoenzym abgebaut werden. Eine Interaktion entsteht entweder durch Hemmung des entsprechenden Isoenzym. In diesem Fall kann ein Medikament bis über die toxische Schwelle hinaus in der Zirkulation kumulieren. Oder aber ein Isoenzym wird induziert, was zu beschleunigtem Abbau des Medikaments führt, wodurch unter Umständen wirksame Plasmaspiegel nicht mehr erreicht werden können. Die am häufigsten in kritische Arzneimittelinteraktionen involvierten CYP-P450-Isoenzyme sind CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4 [12]. Jeder Arzt sollte die wichtigsten Arzneimittel seines fachspezifischen Verordnungsspektrums und deren grundsätzliches Interaktionspotenzial kennen (siehe Tab. 1). Für den Zahnarzt ergeben sich aber oftmals Probleme durch haus- bzw. fachärztlich verordnete Dauermedikation, mit der Patienten bereits zum Zahnarzt kommen, was die Bedeutung einer regelmäßig auch zahnärztlich durchzufüh-

renden Arzneimittelanamnese unterstreicht.

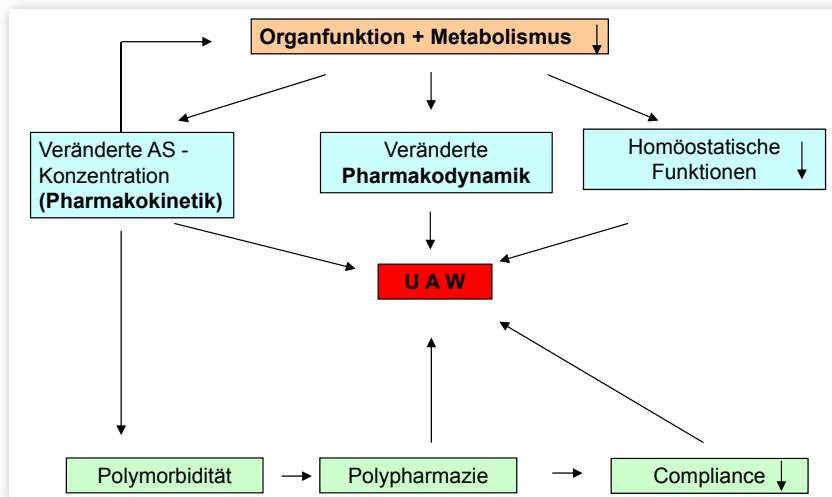
Auf der **Exkretionsebene** können Wechselwirkungen auftreten, wenn Arzneimittel die Ausscheidung auf renaler Ebene beeinflussen. Exemplarisch sei die Interaktion zwischen dem heute kaum noch verordneten Urikosurikum Probenecid und Cephalosporinen, Methotrexat, Penicillinen und Chinolonen genannt. Probenecid hemmt sowohl die tubuläre Sekretion in den Nieren wie auch die biliäre Exkretion von organischen Anionen, was eine Reduktion der Elimination der genannten Arzneistoffe zur Folge hat. Klinisch relevant und besonders bei Rheumapatienten zu beachten ist hingegen die Interaktion zwischen Methotrexat und NSAIDs [6]. Methotrexat wird zum Großteil unverändert über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Da NSAR die renale Durchblutung vermindern können, kann hieraus eine Verminderung der renalen Elimination von Methotrexat resultieren, was zum Anstieg der Methotrexat-Serumspiegel führt. Insbesondere Salicylate hemmen zusätzlich kompetitiv die tubuläre Sekretion von Methotrexat, indem sie einen Anionen-Transporter blockieren. Da Methotrexat zu den Arzneistoffen mit einer geringen therapeutischen Breite zählt, kann bereits eine leichte Erhöhung der Plasmaspiegel relativ schnell zu toxischen Konzentrationen des Arzneistoffs im Plasma führen. Bei länger dauernder Verordnung eines Analgetikums sollte der Methotrexat Spiegel kontrolliert und die Dosierung ggf. angepasst werden.

### Klinisch-pharmakologische Empfehlungen für die zahnärztliche Praxis

Drei Gruppen von Pharmaka fordern im täglichen Umgang besondere Aufmerksamkeit auch in der zahnärztlichen Praxis.

#### 1. Analgetika/Opioidanalgetika

Die meisten Nichtopioid-Analgetika wie Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Acetylsalicylsäure wirken durch Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2, Celecoxib hemmt selektiv die COX-2. Dadurch wird die Synthese der Prostaglan-



**Abbildung 2** Häufige Gründe für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen bei älteren Menschen (mod. nach [14])

**Figure 2** Common causes of adverse drug reactions and clinically relevant drug interactions in the elderly (mod. to [14])

dine  $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGD_2$  und  $PGF_{2\alpha}$  gehemmt, die wesentlich an der Entstehung und Vermittlung des Entzündungsschmerzes beteiligt sind. Analgetika werden von Zahnärzten meist nur für wenige Tage verordnet. Da das Risiko klinisch relevanter und insbesondere kritischer Arzneimittelinteraktionen mit der Therapiedauer ansteigt, ist dieses in der zahnärztlichen Praxis für Analgetika eher als gering einzustufen, was sich auch in der insgesamt sehr niedrigen jährlichen Meldequote unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu Analgetika an die Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer widerspiegelt. Alle gängigen NSAID können durch die Mithemmung der Produktion vasoprotektiver Prostaglandine im Blutgefäßsystem zu einer systemischen Blutdruck-erhöhung um bis zu 5–6 mmHg führen. Von einer klinischen Relevanz dieser Interaktion ist aber erst nach Dauertherapie mit einem NSAID über mindestens 7–8 d auszugehen. Eine zahnärztliche Analgetikatherapie sollte auf 3 bis maximal 5 d beschränkt werden.

NSAIDs hemmen unerwünscht auch die **protektive Prostaglandinschicht im Magen** und Dünndarm. Vorsicht mit der zahnärztlichen Verordnung von NSAIDs ist insbesondere bei Patienten unter systemischer Antikoagulationstherapie mit Phenprocoumon oder einem neuen oralen Antikoagulans geboten. Wenn die Verord-

nung eines NSAIDs erforderlich ist, sollte dies aufgrund des dann deutlich erhöhten gastrointestinalen Blutungsrisikos nur unter gleichzeitigem Magenschutz mit einem Protonenpumpeninhibitor wie z.B. Pantoprazol erfolgen.

Patienten, die zur **kardiovaskulären Sekundärprävention täglich ASS 100 mg/d** einnehmen, sollten bei gleichzeitiger Therapie mit einem NSAID wie z.B. Ibuprofen in analgetisch wirksamer Dosierung die Tabletten keinesfalls gleichzeitig einnehmen. Hintergrund ist eine pharmakodynamische Interaktion zwischen Ibuprofen und ASS [9]. Die Bindungsstellen des reversiblen COX-Inhibitors Ibuprofen und die des irreversiblen COX-Inhibitors ASS liegen im Kern des COX-1-Enzyms sehr eng beieinander. Wird Ibuprofen vor ASS eingenommen, blockiert es den Zugang zur Bindungsstelle und verhindert so die irreversible Hemmung der COX-1 und die erwünschte thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS. Um dieses Problem zu umgehen, sollte ASS 100 mg mindestens eine halbe Stunde vor oder alternativ mindestens 8 h nach der Ibuprofen-Gabe eingenommen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten der beiden Wirkstoffe (ASS: ~ 20 min, Ibuprofen: ~ 2,5 h) wird durch diese Vorgehensweise eine Interaktion vermieden und die erwünschte analgetische Wirkung von Ibuprofen und die er-

wünschte Thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von ASS können therapeutisch nebeneinander genutzt werden.

Vorsicht ist bei der Schmerztherapie von Patienten geboten, die meist aufgrund affektiver bipolarer Störungen bzw. aufgrund schwerer depressiver Episoden dauerhaft mit **Lithium** therapiert werden. Diese Information muss vor Beginn einer zahnärztlichen Behandlung erfragt werden. Gleichzeitige Applikation von beispielsweise Ibuprofen mit Lithium über einen längeren Zeitraum kann durch Hemmung des renal tubulären Nierenprostaglandinsystems die Lithiumrückresorption aus dem proximalen Tubulus erhöhen und dadurch zu einer Erhöhung des Serumlithiumspiegels führen [1]. Da Lithium eine geringe therapeutische Breite aufweist, ist die Gefahr einer Lithiumintoxikation gegeben. Bei Symptomen wie Müdigkeit, Trägheit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Tremor oder Gangstörungen sollte unverzüglich eine Kontrolle des Serumlithiumspiegels erfolgen.

Patienten, die aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung dauerhaft auf ein **Digitalispräparat** eingestellt sind, bedürfen beim Zahnarzt ebenfalls besonderer Beachtung. Digoxin hat eine schmale therapeutische Breite und wird als hydrophile Substanz renal eliminiert [18]. Alle Arzneimittel, die die Nierenfunktion verschlechtern, wie z.B. NSAIDs und ACE-Hemmer, können den Digitalispiegel erhöhen und zu Toxizität führen. Digoxin ist ferner Substrat für den im Darm vorhandenen Arzneistofftransporter p-Glykoprotein. Arzneistoffe wie Chinidin, Verapamil, Clarithromycin, Erythromycin, Itraconazol und Mefloquin wirken als p-Glykoprotein-Inhibitoren, was bei gleichzeitiger Therapie mit einem dieser Pharmaka ebenfalls zu erhöhten Wirkstoffspiegeln und einer Digitalisintoxikation führen kann.

Bei der zahnärztlich eher selten angewendeten Schmerztherapie mit einem **Opioidanalgetikum**, z.B. Tramadol, sollten mögliche Interaktionen über CYP2D6 beachtet werden (siehe auch Tab. 1). Tramadol ist ein zentral wirksames Opioid-Analgetikum. Es ist ein nicht-selektiver reiner Agonist an  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren mit größerer Affinität an  $\mu$ -Rezeptoren. Andere Me-

chanismen, die zu seiner analgetischen Wirkung beitragen, sind die Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin sowie die Verstärkung der Serotonin-Freisetzung. Da Tramadol in analgetischer Dosierung keine atemdepressive Wirkung besitzt, ist das Risiko einer klinischen Relevanz dieser Interaktion auch bei gleichzeitiger Therapie mit einem CYP2D6-Inhibitor aber eher gering.

## 2. Lokalanästhetika und Vasokonstriktorenzusätze

Lokalanästhetika wirken durch reversible und örtlich begrenzte Hemmung der afferenten Schmerzbahn, durch Blockade der Nozizeptoren bzw. konzentrationsabhängig durch Unterbrechung der Entstehung bzw. Fortleitung von Aktionspotentialen über Nervenfasern, was zur Ausschaltung der Schmerzempfindung ohne Bewusstseinsverlust führt. Auf molekularer Ebene wirken Lokalanästhetika durch spezifische Blockade schneller spannungskontrollierter Natriumkanäle des neuronalen Axons. Grundsätzlich können Lokalanästhetika vom Estertyp (Procain und Tetracain) und solche vom Amidtyp wie Lidocain, Mepivacain, Prilocain und Bupivacain unterschieden werden. Erstere spielen aufgrund kurzer Wirkdauer und des erhöhten Risikos für allergische Reaktionen heute klinisch keine Rolle mehr. Das in Deutschland am häufigsten eingesetzte Articain bildet eine Ausnahme, da es sowohl Ester-, als auch Amidstruktur aufweist. Der Wirkverlust nach Lokalanästhesie tritt hauptsächlich durch Abtransport des Lokalanästhetikums aus dem Zielgebiet über die Blutbahn ein. Daher werden Vasokonstriktoren in verschiedenen Konzentrationen (maximal: 1:100.000) zur Wirkverlängerung eingesetzt. Heute wird nur noch Adrenalin (englisch: Epinephrine) verwendet. Der Einsatz von Lokalanästhetika erfolgt in der klinischen Praxis meist ohne größere Probleme. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen sind zentralnervös toxische Symptome bei Nichtbeachtung der Grenzdosis (für Articain ohne Vasokonstriktor: 300 mg, mit Vasokonstriktor 500 mg [entspricht 7 mg/kg KG]), oder bei unbeabsichtigter intravasaler Injektion bzw. bei erhöhter Resorptionsgeschwindigkeit und zu schneller Anflutung im Gehirn. Lokal-

anästhetika sind Blut-Hirnschranken-gängig und können daher Krampfanfälle auslösen. Einem als klinisches Warnzeichen zu interpretierenden *präkonvulsivem Stadium* mit Kopfschmerzen, Benommenheit, Kribbeln der Zunge oder Lippen mit metallischem Geschmack, verschwommenem Sehen und Doppelbildern folgt ein *konvulsives Stadium* mit Temporallappenanfall, das in ein *depressives Stadium* mit vollständiger Depression des Cerebrums in Form von Koma, Apnoe und Kreislaufkollaps durch Versagen des Vasomotoren- und Atemzentrums übergehen kann [2].

Die bestehende Dauermedikation eines Patienten kann unter Umständen die Wirkstoffkonzentration eines eingesetzten Lokalanästhetikums und bzw. oder Vasokonstriktors im Sinne einer Wechselwirkung beeinflussen. Als möglicherweise zahnärztlich klinisch relevant sind folgende Interaktionen einzustufen:

- Patienten, die mit einem **nichtselektiven  $\beta$ -Blocker**, z.B. Propranolol, dauermediziert sind, können insbesondere auf höhere Dosen des Vasokonstriktors Adrenalin mit einer erheblichen Blutdruckerhöhung gefolgt von einer Reflexbradykardie reagieren [5]. Adrenalin wirkt pharmakologisch abhängig vom jeweiligen Gefäßbett sowohl über  $\alpha_1$ -Rezeptoren vasokonstringierend als auch über  $\beta_2$ -Rezeptoren vasodilatierend. Die Wirkungsanteile stehen quasi im Gleichgewicht. Ein nichtselektiver  $\beta$ -Blocker blockiert einseitig nur die  $\beta$ -Rezeptoren, was dazu führt, dass injiziertes Adrenalin nur über die nicht gehemmten  $\alpha$ -Rezeptoren überschießend vasokonstringierend wirken kann. Der beim nicht mit einem unselektiven  $\beta$ -Blocker vormedizierten Patienten an der Adrenalinwirkung normalerweise beteiligte, Vasodilatation vermittelnde  $\beta$ -Rezeptoranteil fehlt als Wirkungsbestandteil, was die überschießende Vasokonstriktion in dieser Situation auslöst. In einem Fallbericht wird eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 40 mmHg, des diastolischen Blutdrucks um 15 mmHg beschrieben [10]. Daher sollte bei Patienten, die einen nichtselektiven  $\beta$ -Blocker einnehmen, im Rahmen einer Lokalanästhesie auf einen Vasokonstriktorenzusatz verzichtet werden.

CYP Isoform	Substrate	Induktoren (Wirkspiegel ↓)	Inhibitoren (Wirkspiegel ↑)
<b>CYP1A2</b>	<b>Asthmatherapie:</b> Theopyllin <b>Antidepressiva:</b> Fluvoxamin, Imipramin <b>Antipsychotika:</b> Clozapin, Haloperidol	<b>Antibiotika:</b> Rifampicin <b>Antikonvulsiva:</b> Carbamazepin <b>Lifestyle:</b> Tabak	<b>Antibiotika:</b> Ciprofloxacin, Ofloxacin, Erythromycin
<b>CYP2C9</b>	<b>Antihypertensiva:</b> Losartan, Irbesartan <b>Antikoagulantien:</b> Warfarin, Phenprocoumon <b>Antidiabetika:</b> Glipizid, Glimepirid, Glibenclamid <b>NSAIDs:</b> Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac	<b>Antibiotika:</b> Rifampicin <b>Barbiturate:</b> Phenobarbital	<b>Antibiotika:</b> Metronidazol <b>Antidepressiva:</b> Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin <b>Antimykotika:</b> Fluconazol
<b>CYP2D6</b>	<b>Antidepressiva:</b> Amitryptilin, Imipramin, Desipramin, Paroxetin <b>Antipsychotika:</b> Haloperidol, Risperidon <b>Antihypertensiva:</b> Betablocker Metoprolol, Propranolol, Timolol <b>Opiat-Analgetika:</b> Codein, Hydrocodein, Tramadol	<b>Antibiotikum:</b> Rifampicin <b>Kortikosteroide:</b> Dexamethason	<b>Antidepressiva:</b> Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin <b>Antiarrhythmikum:</b> Amiodaron <b>H1-Rezeptorblocker:</b> Promethazin, Hydroxyzin, Promethazin
<b>CYP2E1</b>	<b>Alkohol:</b> Ethanol <b>Anästhetika:</b> Enfluran, Halothan, Isofluran, Sevofluran <b>Muskelrelaxanzien:</b> Chlorzoxazon <b>Analgetika:</b> Paracetamol	<b>Antibiotika:</b> Isoniazid <b>Lifestyle:</b> Alkohol, Tabak	<b>Alkohol-Antidot:</b> Disulfiram
<b>CYP3A4</b>	<b>Antibiotika:</b> Erythromycin, Clarithromycin <b>Antikoagulantien:</b> Warfarin, Phenprocoumon <b>Antikonvulsivum:</b> Carbamazepin <b>Antipsychotika:</b> Haloperidol, Pimozid <b>Benzodiazepine:</b> Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam <b>Calciumkanalblocker:</b> Amlodipin, Diltiazem, Felodipin, Verapamil, Lercanidipin <b>Lipidsenker:</b> Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin <b>Kortikosteroide:</b> Hydrocortison, Methylprednisolon, <b>H1-Rezeptorblocker:</b> Terfenadin, Astemizol <b>HIV-Protease-Inhibitoren:</b> Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir <b>Antibabypille:</b> Östrogen, Progesteron <b>Immunsuppressiva:</b> Cyclosporin, Tacrolimus <b>Lokalanästhetika:</b> Lidocain <b>Prokinetika:</b> Cisaprid	<b>Antibiotika:</b> Rifampicin <b>Antikonvulsiva:</b> Carbamazepin, Phenytoin <b>Barbiturate:</b> Phenobarbital <b>Kortikosteroide:</b> Dexamethason, Hydrocortison, Prednisolon, Methylprednisolon <b>Antidepressiva:</b> Johanniskraut <b>HIV-reverse-Transkriptasehemmer:</b> Efavirenz, Nevirapin, <b>Antidiabetika:</b> Pioglitazon	<b>Antibiotika:</b> Erythromycin, Clarithromycin <b>Antidepressiva:</b> Fluvoxamin, Nefazodon <b>Antimykotika:</b> Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol <b>Calciumkanalblocker:</b> Diltiazem, Verapamil <b>Nahrungsmittel:</b> Grapefruit-saft, Bitterorange <b>H2-Rezeptor-Blocker:</b> Cimetidin <b>HIV-Protease-Inhibitoren:</b> Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir

**Tabelle 1** Häufig Interaktionen verursachende Substrate, Induktoren und Inhibitoren des CYP P 450-Systems (mod. nach [12])

**Table 1** Commonly interacting substrates, inducers and inhibitors of the CYP P 450 system (mod. according to [12])

- Bei Patienten die dauerhaft ein **tricyklisches Antidepressivum** einnehmen, kann die Wirkung von Adrenalin als Vasokonstriktorenzusatz bis zu dreifach erhöht sein [3]. Tricyklische Antidepressiva wirken durch eine Hemmung der synaptischen Wiederaufnahme von Adrenalin, was die Konzentration von Adrenalin postsynaptisch in unmittelbarer Nähe von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren erhöht und dadurch die kardialen Effekte des Adrenalins vor allem mit nachfolgender Blutdruckerhöhung erhöhen kann, unter Umständen aber bei entsprechend prädisponierten vor allem älteren Patienten auch Herzrhythmusstörungen auslösen kann.
- Auf die relevante pharmakodynamische Interaktion zwischen **MAO-Hemmern und Adrenalin** wurde weiter oben bereits hingewiesen. Die Blockade der endogenen Katecholamin-Inaktivierung durch Monoaminoxidase-Inhibition kann im Rahmen zahnärztlicher Lokalanästhesie unter Umständen zu einer systemischen Blutdrucksteigerung führen. Bei Patienten, die dauerhaft mit einem MAO-Hemmer behandelt werden, sollte beim Zahnarzt im Rahmen einer Lokalanästhesie daher auf die Anwendung eines Vasokonstriktorenzusatzes verzichtet werden.
- **Phenothiazine**, z.B. Promethazin oder Levomepromazin, werden klinisch vor allem psychiatrisch als Neuroleptika bei Schizophrenien, aber auch zur Sedierung verordnet. Neben der erwünschten kompetitiven Inhibition von Dopamin- $D_2$ -Rezeptoren und der Hemmung anderer Neurotransmitter wie Histamin, Serotonin und Noradrenalin haben Phenothiazine auch eine ausgeprägte  $\alpha$ -Rezeptor-blockierende Wirkung. Entsprechend medizierte Patienten können insbesondere auf höhere Dosen von Adrenalin als Vasokonstriktorenzusatz mit einer hypotonen Kreislaufreaktion reagieren. Diese erklärt sich durch die sogenannte Adrenalinumkehr. Bei blockierten  $\alpha$ -Rezeptoren wirkt Adrenalin im Gefäßsystem nur bzw. verstärkt über die nicht blockierten  $\beta$ -Rezeptoren, was über  $\beta_1$ -Rezeptoren zu Tachykardien und über  $\beta_2$ -Rezeptoren zu einer Vasodilatation und Hypotonie führen kann. Auch bei solchen Patienten sollten zahn-

ärztlich keine Vasokonstriktoren appliziert werden.

### 3. Antibiotika/Antimykotika

Antibiotikatherapie erfolgt auch zahnärztlich in der Regel über 5–10 d, was aufgrund der Therapiedauer das grundsätzliche Risiko von Arzneimittelinteraktionen erhöht. Die häufig verordneten Antibiotika Clarithromycin, Erythromycin, Ciprofloxacin und Metronidazol sind potente CYP-P450-Inhibitoren und bergen daher grundsätzlich ein Interaktionsrisiko.

- **Ciprofloxacin und Erythromycin** sind CYP1A2-Inhibitoren (siehe auch Tab. 1), wodurch die Biotransformation und der Wirkspiegel von CYP1A2-Substraten relevant reduziert werden kann. Beispiele sind Imipramin und Fluvoxamin, Theophyllin, Clozapin und Haloperidol. In diesen Fällen, in denen die Antibiotikatherapie vom Zahnarzt verordnet wird, kann sich die Arzneimittelinteraktion klinisch in einem anderen Fachgebiet durch unzureichende Wirkung verordneter Pharmakotherapie manifestieren und sollte beachtet werden.
- Als hochrelevant einzustufende Interaktion ist die Fähigkeit von **Metronidazol und Fluconazol**, jeweils die Halbwertszeit und Wirkstoffkonzentrationen von Warfarin bzw. Phenprocoumon und dem Antiepileptikum Phenytoin zu erhöhen, die CYP2C9-Substrate sind.
- Auch die Antibiotika **Azithromycin, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Levofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol** können das Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon erhöhen. Neben der Interaktion über das cytochrome P450-System kommt es durch die antibiotische Bakterienabtötung im Darm zusätzlich zu einer Senkung der Vitamin-K-Konzentration im Körper. Da die Gerinnungshemmer Warfarin und Phenprocoumon als Vitamin-K-Antagonisten agieren, wird ihre gerinnungshemmende Wirkung durch die Antibiotikatherapie weiter verstärkt. Als Folge können vermehrt gefährliche Blutungen auftreten.
- **Metronidazol** wirkt als Acetaldehyddehydrogenase-Inhibitor und kann die Acetaldehydkonzentration

im Blut erhöhen. Unter Therapie und bis zu 3 d nach Absetzen des Präparats sollte daher kein Alkohol konsumiert werden. Patienten sollten entsprechend aufgeklärt werden.

- Die Antibiotika **Erythromycin, Clarithromycin und Azithromycin** können die Spiegel von Digitalis relevant erhöhen und zu einer Intoxikation führen.
  - Bezüglich der möglichen Beeinflussung der Wirksamkeit einer bestehenden **Behandlung mit Kontrazeptiva** durch Antibiotikaverordnung durch den Zahnarzt ist zwischen enzyminduzierenden Antibiotika, z.B. Rifampicin und Rifabutin, und nicht enzyminduzierenden Antibiotika wie Penicillinen, Cephalosporinen, Tetracyklinen, Makroliden und Chinolonen zu unterscheiden [16]. Erstere können Hormonspiegel relevant reduzieren, werden heute aber insbesondere zahnärztlich so gut wie nicht verordnet. Das Risiko der Abschwächung der Wirkung von Kontrazeptiva durch Reduktion der Hormonspiegel von Ethinylestradiol und Progesteron durch nicht enzyminduzierende Antibiotika ist insgesamt als sehr gering einzustufen. Kommt es hingegen durch die Antibiotikaeinnahme klinisch zu Diarrhöen ist aufgrund reduzierter Resorption der oral eingenommenen Hormone die Wirksamkeit der Pille gefährdet. Darüber sollten Patienten aufgeklärt werden.
- Grundsätzlich besondere Aufmerksamkeit im Rahmen der Arzneimittelanamneseerhebung sollte dem **klassischen Herz-Kreislauf-Patienten** beim Zahnarzt geschenkt werden. Dieser zeichnet sich internistisch meist durch vorbestehende arterielle Hypertonie, Hypercholesterolemie und Antikoagulationstherapie aus.
- Die meisten Herzpatienten werden heute zur kardiovaskulären Sekundärprävention dauerhaft mit einem Statin (z.B. Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Lovastatin) behandelt. Die meisten Statine sind CYP3A4-Substrate. Die gleichzeitige Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor, z.B. im Rahmen einer zahnärztlichen Antibiotikaverordnung (z.B. ein Makrolid wie Erythromycin oder Fluconazol als Antimykotikum – siehe Tab. 1), kann die Statinspiegel im Blut klinisch relevant erhöhen und schlimmstenfalls eine

Rhabdomyolyse durch akute Statintoxizität verursachen. Das Risiko einer Statinmyopathie ist bei gleichzeitiger Erythromycintherapie signifikant erhöht [13]. Aufgrund der Dosisabhängigkeit des Myopathierisikos unter Statintherapie kann erwogen werden, die Statindosis während einer Antibiotikagabe zu halbieren oder das Statin vorübergehend ganz abzusetzen. Fluconazol sollte bei Patienten, die Statine einnehmen, zahnärztlich nicht verordnet werden.

- Auch der häufig als Antihypertensivum eingesetzte Calciumkanalblocker Lercanidipin wird über CYP3A4 metabolisiert. Die zahnärztliche Verordnung eines Makrolid-Antibiotikums, das CYP3A4 inhibiert, kann die Lercanidipinspiegel kritisch erhöhen und zu einer klinisch relevanten Hypotonie führen. Laut einer kanadischen Studie hatten von 7100 Patienten auf Calciumkanalblockern 176 Patienten, die wegen schwerer Hypotonie hospitalisiert werden mussten, unmittelbar zuvor eine Makrolidverordnung erhalten [17].
- Die Wirkung des oralen Antikoagulans Phenprocoumon kann durch gleich-

zeitige Behandlung sowohl mit Metronidazol als auch mit Erythromycin bzw. Clarithromycin durch CYP3A4- bzw. durch CYP2C9-Inhibition verstärkt werden. Für Penicillin ist hingegen keine Interaktion mit Phenprocoumon beschrieben. Unter Antibiotikatherapie sollte die INR regelmäßig kontrolliert und die Dosis des Vitamin-K-Antagonisten angepasst werden.

### Schlussfolgerungen

Arzneimittelinteraktionen stellen ein kontrollierbares und oftmals komplett vermeidbares Risiko in der zahnärztlichen Pharmakotherapie dar, wenn einige wenige Regeln beachtet werden. Die auch in Deutschland weiter steigende Lebenserwartung und die daraus resultierende Verschiebung der Altersstruktur hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft führt auch in der zahnärztlichen Praxis dazu, dass zunehmend vermehrt internistisch vorerkrankte bis hin zu multimorbiden und bereits polypharmazierten Patienten behandelt werden müssen. Diese Entwick-

lung fordert auch vom praktizierenden Zahnarzt erhöhte Vigilanz, zunehmend vertiefende pharmakologische Grundkenntnisse und unterstreicht die hohe Bedeutung der Anamneseerhebung inklusive einer detaillierten Arzneimittel-anamnese, die sich nicht nur auf ärztlich verordnete Medikamente beschränken, sondern auch regelmäßig eingenommene frei verkäufliche Präparate beinhalten sollte. DZZ

**Interessenkonflikte:** Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Schindler  
Medizinische Hochschule Hannover  
Clinical Research Center Hannover  
MHH Core Facility (Hausadresse:  
Feodor-Lynen-Straße 15)  
und  
Zentrum für Pharmakologie und  
Toxikologie  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Schindler.Christoph@mh-hannover.de

### Literatur

1. Becker DE: Psychotropic drugs: implications for dental practice. *Anesth Prog* 2008; 55: 89–99
2. Becker DE, Reed KL: Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog* 2012; 59: 90–101; quiz 102–103
3. Boakes AJ, Laurence DR, Lovel KW, O'Neil R, Verrill PJ: Adverse reactions to local anaesthetic-vasoconstrictor preparations. A study of the cardiovascular responses to Xylestesin and Hostacain-with-Noradrenaline. *Br Dent J* 1972; 133: 137–140
4. Dawoud BE, Roberts A, Yates JM: Drug interactions in general dental practice – considerations for the dental practitioner. *Br Dent J* 2014; 216: 15–23
5. Foster CA, Aston SJ: Propranolol-epinephrine interaction: a potential disaster. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 74–78
6. Frenia ML, Long KS: Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 234–237
7. Halling F: Zahnärztliche Arzneiverordnungen. In: Schwabe U, Paffrath D. (Ed.): *Arzneiverordnungsreport*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2016, 739–749
8. Lambrecht JT, Greuter C, Surber C: Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. *Ann Maxillofac Surg* 2013; 3: 160–166
9. MacDonald TM, Wei L: Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573–574
10. Mackie K, Lam A: Epinephrine-containing test dose during beta-blockade. *J Clin Monit* 1991; 7: 213–216
11. May M, Schindler C: Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 69–83
12. Mohan S, Govila V, Saini A, Verma SC: Prime drug interplay in dental practice. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: ZE07–11
13. Patel AM, Shariff S, Bailey DG et al.: Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013; 18: 158: 869–76
14. Schindler C et al.: Besonderheiten der zahnärztlich relevanten Pharmakotherapie bei Patienten im höheren Lebensalter. In: Müller F, Nitschke I (Hrsg.): *Der alte Patient in der zahnärztlichen Praxis*. Quintessenz, Berlin 2010, 91–100
15. Seymour RA: Drug interactions in dentistry. *Dent Update* 2009; 36: 458–460, 463–456, 469–470
16. Taylor J, Pemberton MN: Antibiotics and oral contraceptives: new considerations for dental practice. *Br Dent J* 2012; 212: 481–483
17. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN: The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers. *CMAJ* 2011; 183: 303–307
18. Ziff OJ, Kotecha D: Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 585–595