

Diplomarbeit

Die wichtigsten Arzneimittel in der Zahnmedizin

eingereicht von

Drⁱⁿ. med. univ. Katharina Steidl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Drⁱⁿ. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Ass. Mag.rer.nat. Julia Kargl, PhD

Graz, am 8. Dezember 2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 8. Dezember 2018

Dr. med. univ. Katharina Steidl eh

Zusammenfassung

Einleitung

Die in der Zahnmedizin am häufigsten eingesetzten Medikamente umfassen Antibiotika, Antiphlogistika bzw. Analgetika und Lokalanästhetika. In der Diplomarbeit werden einleitend zum besseren Verständnis pharmakologische Grundsätze der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik erklärt. In den weiteren Kapiteln werden die wichtigsten Wirkstoffe, ihre Wirkungsweise, Anwendungsgebiete sowie Kontraindikationen und Wechselwirkungen näher betrachtet. Ziel der Arbeit ist, eine Übersicht über die am häufigsten eingesetzten Medikamente zu schaffen.

Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt sich um eine Literaturrecherche. Es wurde ausschließliche bereits publizierte Literatur herangezogen. Es wurden Informationen aus Pharmakologiebüchern und Fachzeitschriften der Bibliothek der medizinischen Universität Graz sowie in der Bibliothek in elektronischer Form vorhandene Literatur verwendet. Des Weiteren wurde eine Suche in elektronischen Datenbanken wie PubMed, Google Scholar und allgemeiner Google Suche durchgeführt.

Diskussion

In der Zahnmedizin werden verglichen mit der Humanmedizin nur wenige Wirkstoffe eingesetzt. Aufgrund der meist kurzen Dauer der Anwendung und der vielfach großen therapeutischen Breite zeigt sich eine weitreichende Sicherheit der Pharmaka, jedoch kann es unter anderem durch die zunehmende Lebenserwartung und damit verbundener Polypharmazie zu ernstzunehmenden Komplikationen kommen. Insgesamt überwiegt bei sorgfältiger Indikationsstellung und richtiger Präparatauswahl der Nutzen gegenüber dem Risiko.

Abstract

Background

Antibiotics, antiphlogistics, analgetics and local anaesthetics belong to the most frequent applied medications in dentistry. First of all, this thesis underlines the basic principles of pharmacology, such as pharmacodynamics and pharmacokinetics, aiming for a sophisticated basic knowledge. Furthermore, we investigated the most prescribed active agents, their mode of action, their main field of application as well as their contraindications and their drug interactions. The aim of this thesis was to review the most commonly used drugs in dentistry in order to reduce academic and clinical misconduct due to a lack of fundamental knowledge.

Methods

For the investigations of this thesis an extensive literature research has been conducted. Solely published literature has been included. Data and information has been acquired by pharmacology books as well as professional journals and publications of the library of the medical university of Graz. Furthermore, we browsed through PubMed, Google Scholar and Google search.

Discussion

Comparing the commonly used medications in dentistry with other specialties of human medicine, it offers a small range of active agents. The thesis demonstrates that the small spectrum of frequently used medications in dentistry shows a short period of application and a wide therapeutic margin leading to a high drug safety. However, due to an ageing population the significance and risks of co-morbidity and polypharmacy can lead to serious complications. Taken as a whole, strict indication, choosing the preparation wisely and administering it properly results in a positive risk-benefit balance.

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	II
ABSTRACT	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Pharmakodynamik	1
1.1.1 Prinzipien der Arzneistoffwirkungen	1
1.1.2 Wirkmechanismen	1
1.1.3 Rezeptoren	2
1.1.4 Agonisten und Antagonisten	4
1.1.5 Dosis- Wirkungs-Beziehungen	4
1.2 Pharmakokinetik	5
1.2.1 Liberation	6
1.2.2 Aufnahme/Absorption/Resorption	6
1.2.3 Distribution/Verteilung	7
1.2.4 Metabolismus	7
1.2.5 Exkretion	8
1.3 Klinische Pharmakokinetik	9
1.3.1 Bioverfügbarkeit	9
1.3.2 Plasma-Halbwertszeit	10
1.3.3 Clearance	10
2 ZAHNÄRZTLICHE ARZNEIVERORDNUNGEN	11
2.1 Lokalanästhetika	11
2.1.1 Anwendungsgebiete in der Zahnmedizin	11
2.1.2 Struktur und Eigenschaften	11
2.1.3 Wirkungsweise	12

2.1.4	Pharmakokinetik	13
2.1.5	Unerwünschte Wirkungen	14
2.1.6	Kontraindikationen	15
2.1.7	Wechselwirkungen	16
2.1.8	Articain	16
2.2	Analgetika/Antiphlogistika	17
2.2.1	Grundlagen	17
2.2.2	Nichtopioid-Analgetika	18
2.3	Antibiotika	31
2.3.1	Wissenschaftliche Empfehlungen	31
2.3.2	Indikationen für Antibiotika in der Zahnmedizin	32
2.3.3	Keimspektrum der Mundhöhle	32
2.3.4	Formen der antibiotischen Therapie	33
2.3.5	Auswahl des Antibiotikums	33
2.3.6	Wirkmechanismen	34
2.3.7	Wirkstoffe in der Zahnmedizin	35
3	MATERIAL UND METHODEN	43
4	DISKUSSION	44
5	LITERATURVERZEICHNIS	47

Abkürzungsverzeichnis

ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area Under the Kurve
Ca ⁺⁺	Kalzium
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Cl	Clearance
COX	Cyclooxygenase
CYP	Cytochrom
Da	Dalton
DNA	Desoxyribonukleinsäure
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
HWZ	Halbwertszeit
IP ₃	Inositoltriphosphat
i.v.	intravenös
MAA	4-N-Methylaminoantipyrin
Na ⁺	Natrium
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dosis-Wirkungs- Kurve [3].....	5
Abbildung 2: Grundstruktur der Lokalanästhetika [19].....	11
Abbildung 3: Strukturformel Articain [5].....	16
Abbildung 4: Strukturformel Dexibuprofen.....	23
Abbildung 5: Strukturformel Diclofenac [34]	24
Abbildung 6: Strukturformel Mefenaminsäure [36]	25
Abbildung 7: Strukturformel Naproxen [39].....	26
Abbildung 8: Strukturformel Paracetamol [43]	28
Abbildung 9: Strukturformel Metamizol [46].....	30
Abbildung 10: Strukturformel 6-Aminopenicillansäure [3].....	35
Abbildung 11: Strukturformel Amoxicillin[57] Abbildung 12: Strukturformel Clavulansäure [58]	37
Abbildung 13: Strukturformel Cefalexin [59]	38
Abbildung 14: Strukturformel Clindamycin [61].....	39
Abbildung 15: Strukturformel Metronidazol [6].....	41

1 Einleitung

1.1 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschäftigt sich mit dem Effekt eines Arzneistoffes auf den Organismus [1].

1.1.1 Prinzipien der Arzneistoffwirkungen

Arzneistoffe sollen:

- eine Heilung, Linderung oder Verhütung von Krankheiten bewirken
- körpereigene Wirksubstanzen substituieren
- Krankheitserreger eliminieren
- auf Körperfunktionen und Psyche Einfluss nehmen.

Arzneistoffe wirken im Organismus zumeist auf Proteine, wie Enzyme, membranständige Transportproteine, Ionenkanäle und Rezeptoren [2]. Der Ort an dem der Arzneistoff angreifen soll, sollte so spezifisch wie möglich erkannt werden. Dies ist de facto selten der Fall. Folglich weisen Arzneimittel häufig neben den erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen, sogenannte Nebenwirkungen, auf. Weil die Proteine auf die ein Arzneimittel wirken soll meist nicht nur im erwünschten Zielorgan, sondern in mehreren Organen anzufinden sind, kommt es häufig zu unerwünschten Wirkungen [1].

1.1.2 Wirkmechanismen

Der Wirkmechanismus eines Stoffes beschreibt die biochemischen und biophysikalischen Prozesse, die auf Zellebene ablaufen und für die Wirkung verantwortlich sind. Er beschreibt den Effekt einer Substanz durch ihren Eingriff in physiologische und biochemische Abläufe [3]. Die Kenntnis über die

Wirkmechanismen einzelner Stoffe ist essentiell um Wirkungen, Nebenwirkungen und die Möglichkeit der Kombination mit anderen Stoffen besser absehen zu können [1].

1.1.3 Rezeptoren

Um im Körper eine Wirkung zu erzielen muss die Substanz im Organismus an einen Partner binden, welcher dann reagiert. Häufig sind diese Partner Eiweiße, die sonst als Bindungspartner für körpereigene Transmitterstoffe fungieren. Man bezeichnet diese Eiweiße als Rezeptorproteine oder kurz als Rezeptoren [3]. Die Rezeptoren befinden sich im Inneren der Zelle oder in der Zellmembran. Sie verfügen über eine spezifische Bindungsstelle, an der entsprechende Bindungspartner, auch Ligand oder Transmitter genannt, bindet [4]. Bindet ein Ligand an den Rezeptor, ändert dieser seine Konformation und löst eine Signalkaskade aus [5]. Betrachtet man den Aufbau eines Rezeptors und die Signaltransduktion, lassen sich verschiedenen Arten von Rezeptoren unterscheiden [3]. Es sind vier Hauptklassen nach Struktur des Rezeptors zu differenzieren [6]:

- Ionenkanäle und ligandengesteuerte Ionenkanäle
- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
- Rezeptoren mit Enzymaktivität
- Intrazelluläre Rezeptoren

1.1.3.1 Ionenkanäle und ligandengesteuerte Ionenkanäle

Ionenkanäle bestehen zumeist aus fünf Untereinheiten, welche einen Kanal durch die Zellmembran oder durch Strukturen im Zellinneren, wie zum Beispiel durch das endoplasmatische Retikulum, bilden. Durch Bindung des Liganden öffnet oder schließt der Ionenkanal. Der Wirkungseintritt erfolgt rasch im Zeitraum von Millisekunden [1,4].

1.1.3.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind heptahelikal und liegen ebenfalls in der Zellmembran. Sie bestehen aus einem extra- und einem intrazellulären Teil [7]. Bei Aktivierung des extrazellulären Teils wird an der Innenseite das Guanylnucleotid-bindende Protein, kurz G-Protein, aktiviert. In Ruhe ist am G-Protein GDP (Guanosindiphosphat) gebunden, welches bei Aktivierung durch GTP (Guanosintriphosphat) ersetzt wird. Dies führt zum Zerfall des G-Proteins in seine Untereinheiten. Die GDP- α ist in der Zelle der First-messenger und bewirkt über das Aktivieren von Effektorproteinen, der Adenylatzyklase oder der Phosphodiesterase, die Bildung von Second-messengern, wie Ca^{++} , cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und IP_3 . Durch die Second-messenger wird eine Reaktionskette in Gang gesetzt, die beispielsweise die Produktion von Proteinen, DNA-Replikation, Aktivierung oder Inaktivierung eines Enzyms zu Folge hat. Dies passiert innerhalb weniger Minuten [4].

1.1.3.3 Rezeptoren mit Enzymaktivität

Die Rezeptoren mit Enzymaktivität befinden sich ebenfalls in der Zellmembran. Sie haben eine extrazelluläre Bindungsstelle, mit der sie ihren Bindungspartner erkennen. An der Zellwandinnenseite befindet sich eine Enzymdomäne, die durch Bindung des Liganden aktiviert wird und andere Enzyme phosphoryliert. Dadurch wird eine Signalkette in der Zelle gestartet [3].

1.1.3.4 Intrazelluläre Rezeptoren

Der Unterschied zu den oben genannten Rezeptoren liegt bei den intrazellulären Rezeptoren darin, dass sie sich innerhalb der Zelle befinden. Sie liegen im Zytoplasma oder gar innerhalb des Kerns der Zelle. Das bedeutet, dass die Bindungspartner die Fähigkeit besitzen müssen die Zellmembran zu durchdringen. Die gebildeten Komplexe aus Ligand und Rezeptor sind in der Lage auf die

Gentranskription Einfluss zu nehmen und so die Synthese von Proteinen zu verändern [3].

1.1.4 Agonisten und Antagonisten

Die überwiegende Anzahl der Arzneimittelwirkungen beruht auf der Interaktion der Wirksubstanz mit spezifischen Rezeptoren. Als **Agonisten** werden Stoffe bezeichnet, die die Funktion des Rezeptors aktivieren, wenn sie an ihn binden. Sie weisen eine hohe Affinität zum Rezeptor auf. Als **Antagonisten** werden Stoffe bezeichnet, die reversibel an den Rezeptor binden, aber ihn nicht aktivieren. Sie blockieren den Rezeptor, so dass kein Agonist binden und eine Wirkung auslösen kann. Sie haben ebenfalls eine hohe Affinität zum Rezeptor. Zwischen ihnen sind die partiellen Agonisten angesiedelt. Bei den Antagonisten kann zwischen kompetitiven und nicht-kompetitiven Antagonisten unterschieden werden. Kompetitive Antagonisten werden bei einem Überangebot des Agonisten zur Gänze vom Rezeptor verdrängt. Somit kann trotz Anwesenheit des Antagonisten eine Wirkung erzielt werden. Die Wirkung nicht-kompetitiver Antagonisten lässt sich durch einen Überschuss an Agonisten nicht aufheben. Für die Entstehung dieser Art des Antagonismus gibt es unterschiedliche Mechanismen, zum Beispiel die irreversible Bindung oder die Bindung an einer anderen Stelle des Rezeptors als dort, wo der Agonist bindet [8].

1.1.5 Dosis- Wirkungs-Beziehungen

Die Wirkung einer Substanz ist abhängig von der verabreichten Dosis [9]. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung kann durch Übertragung der beiden Größen in einem Diagramm veranschaulicht werden. Es entsteht dabei die Dosis-Wirkungs-Kurve. Bei Betrachtung der Dosis-Wirkungs-Kurve sind drei Faktoren von besonderem Interesse: die Lage, die Steilheit und die maximale Wirkung [1].

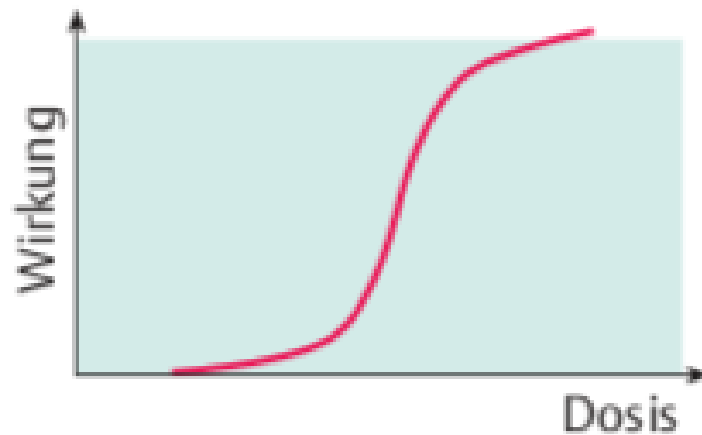


Abbildung 1: Dosis-Wirkungs- Kurve [3]

Die **Lage** gibt Aufschluss über die Stärke der Wirkung eines Stoffes. Wird die Wirkung auf der Ordinate und die Dosis auf der Abszisse eingetragen, so lassen sich für zwei unterschiedliche Stoffe zwei Kurven in unterschiedlichen Dosisbereichen darstellen. Der Stoff, der im niedrigen Dosisbereich angesiedelt ist wirkt stärker als der Stoff, der im hohen Dosisbereich angesiedelt ist [1].

Die **Steilheit** der Kurve gibt an, wie sich die Wirkung bei Änderung der Dosis verändert. Wünschenswert sind flache Kurven, da hier geringe Änderungen der Dosis nur geringe Änderungen der Wirkung zeigen. Wirkstoffe mit steilen Kurven stellen insofern eine Gefahr dar, als dass kleine Änderungen der Dosis massive Änderungen der Wirkung zur Folge haben [1].

Die **maximale Wirkungsstärke** wird auch als intrinsische Aktivität bezeichnet. Sie beschreibt die Wirkungsstärke eines Liganden am Rezeptor. Je stärker ein Bindungspartner am Rezeptor wirkt, desto größer ist die intrinsische Aktivität. Synonym zur intrinsischen Aktivität wird der Begriff Effizienz verwendet [3].

1.2 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik ist die Lehre von der Wirkung des Organismus auf den applizierten Wirkstoff. Die pharmakokinetischen Eigenschaften eines Wirkstoffes bestimmen dessen Konzentrationsverlauf und dessen Stoffwechselprodukte in Körperflüssigkeiten und Geweben. Zur Untergliederung der pharmakokinetischen Eigenschaften dient das **LADME**-Prinzip [10]:

- Liberation
- Aufnahme
- Distribution
- Metabolismus
- Exkretion

1.2.1 Liberation

Die Liberation befasst sich damit, wie der applizierte Wirkstoff, sofern er nicht in aufgelöster Form gegeben wurde, freigesetzt wird. Es handelt sich hierbei meist um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt [10].

1.2.2 Aufnahme/Absorption/Resorption

Für Arzneimittel, die nicht auf direktem Weg in das Blutgefäßsystem appliziert werden ist die Aufnahme, Absorption oder Resorption in die Blutbahn von Bedeutung. Die **Resorptionsgeschwindigkeit** gibt an welche Menge des Pharmakons pro Zeiteinheit aufgenommen wird. Per oral verabreichte Substanzen können durch die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes absorbiert werden. Geschwindigkeit und Ausmaß der Aufnahme sind abhängig von den Substanzeigenschaften. Gewisse Medikamente werden durch den sogenannten **First-pass-Effekt** in großem Umfang verstoffwechselt, wodurch nur ein kleiner Anteil der zugeführten Menge in den systemischen Kreislauf gelangt. der First-pass-Effekt kann bei Durchtritt durch die Magen- und Darmmukosa erfolgen, häufiger und in größerem Ausmaß jedoch im Rahmen der ersten Passage in der Leber. Bei intravenöser Verabreichung ist die gesamte Menge des zugeführten Wirkstoffes für den Organismus verfügbar. Des Weiteren kann die Aufnahme über die Haut, Schleimhäute, subkutanes Gewebe und den Muskel erfolgen [10].

Die **Bioverfügbarkeit** gibt Auskunft darüber, welcher Anteil eines nicht intravenösen (i.v.) verabreichten Stoffes im Kreislauf angelangt. Bei i.v. Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit 100% [4].

1.2.3 Distribution/Verteilung

Nach der Aufnahme des Wirkstoffes wird er relativ schnell durch das Blut im Organismus verteilt. Je nach Eigenschaften der Stoffe werden diese unterschiedlich auf dem intravasalen, interstitiellen oder intrazellulären Raum verteilt. So sind hydrophile Stoffe eher im extrazellulären Raum anzutreffen. Lipophile Stoffe hingegen können das Endothel durchdringen und sich im extra- und intrazellulären Raum verteilen [4].

Ein Teil des Wirkstoffes bindet im Blut an Plasmaproteine. Diese **Plasmaeiweißbindung** ist reversibel. Lipophile Stoffe haben eine höhere Affinität zu Plasmaproteinen als hydrophile. Bei Dosen im therapeutischen Bereich ist die Plasmaeiweißbindung konstant. Das heißt, wenn der frei vorliegende Wirkstoff aufgrund von Elimination abnimmt, werden Wirkstoffmoleküle aus der Proteinbindung gelöst. Wird die therapeutische Dosis überschritten, wird der prozentuale Anteil des gebundenen Stoffes weniger. Bei gewissen Substanzen ist dies schon im Bereich der therapeutischen Dosis der Fall. Pharmakologisch wirksam ist nur der ungebundene, also der freie Anteil, des Wirkstoffes, da es gebundenen Stoffen nicht möglich ist, den intravasalen Raum zu verlassen. Sie können daher den Ort an dem sie wirken sollen nicht erreichen, werden konsekutiv nicht verstoffwechselt und letztlich ausgeschieden [4].

1.2.4 Metabolismus

Bei lipophilen Substanzen erfolgt die Elimination durch Metabolisierung [11]. Der Metabolismus eines Pharmakons beschreibt dessen biochemische Umwandlung, also Biotransformation, im Körper in zumeist nicht mehr wirksame wasserlösliche Metaboliten. Da es nicht möglich ist lipophile Stoffe direkt über die Niere auszuscheiden, müssen diese Stoffe erst in eine wasserlöslichere Form

transformiert werden [7]. Die Enzyme dafür befinden sich hauptsächlich in der Leber, aber auch im Darm und in der Niere. Manche Pharmaka werden durch die Umwandlung in ihrer Wirkung verändert, manche inaktiviert. Andere wiederum werden erst dadurch wirksam gemacht, sogenannte Prodrugs. Die Biotransformation besteht aus Phase-I und Phase-II-Reaktionen:

- In der **Phase-I-Reaktion** werden unpolare Moleküle oxidiert, reduziert, hydrolysiert oder hydratisiert und dadurch zu polaren Metaboliten. Die Phase-I-Reaktion erfolgt durch mischfunktionelle Monooxygenasen. Diese sind in der Lage diverse Reaktionen zu katalysieren. Die Cytochrome P₄₅₀, kurz CYP, stellen die bedeutendsten mischfunktionellen Oxygenasen dar. Das CYP3A4 ist für die hepatische Metabolisierung der Hälfte aller Arzneimittel zuständig. Mehr als 90% der Cytochrome P₄₅₀ sind in der Leber ansässig und 1-2% im Darm.
- In der **Phase-II-Reaktion** werden Metaboliten aus Phase-I-Reaktionen oder Arzneimittel mittels Phase II-Enzymen (Glucuronyltransferasen, N-Acetyltransferasen, Sulfotransferasen, Methyltransferasen) mit Glucuron-, Schwefel-, Glycin- oder Essigsäure konjugiert. Dies führt zur Entstehung hydrophiler Ester, Amide oder Glucuronide. Dadurch werden Wirkstoffe fast immer unwirksam und fähig zur Ausscheidung.

Arzneimittel können sowohl Phase-I-Enzyme als auch Phase-II-Enzyme induzieren und hemmen. [1,4].

1.2.5 Exkretion

Die Elimination durch Ausscheidung wird als Exkretion bezeichnet. Die Exkretion erfolgt in den meisten Fällen über die Niere. Wasserlösliche Stoffe werden auf direktem Weg renal eliminiert (**renale Exkretion**). Die renale Ausscheidung erfolgt durch zwei Mechanismen: vor allem durch die glomeruläre Filtration, aber auch durch die tubuläre Sekretion. Glomerulär filtrierte werden alle Substanzen bis zu einer Molekülmasse von 1500 Da (Dalton) ohne Abhängigkeit von deren

Löslichkeitseigenschaft. Die Ausscheidung der hydrophilen Substanzen erfolgt dann mit dem Urin. Bei lipophilen Molekülen erfolgt die Rückresorption im Tubulus, weshalb sie nicht über die Niere eliminiert werden können. Der Anteil des Pharmakons, der an Plasmaproteine gebunden vorliegt kann aufgrund der zu großen Molekülmasse nicht filtriert werden. Bei der tubulären Sekretion werden Stoffe gegen einen Konzentrationsgradienten durch verschiedene Transporter in das Lumen des Tubulus sezerniert, vor allem organische Kationen und Anionen. Verschiedene Stoffe können um den Transporter konkurrieren und sich dadurch inhibieren. Bei der tubulären Rückresorption handelt es sich vorwiegend um passive Diffusion. Stoffe die leicht diffundieren werden hier in größerem Maße rückresorbiert. Dies ist vor allem für lipophile Substanzen relevant.

Bei der **hepatischen Exkretion** werden die durch die Metabolisierung hydrophil gemachten Stoffe in die Gallengänge transportiert. Die so biliär eliminierten Produkte werden entweder ausgeschieden oder sie werden wieder resorbiert (sogenannter enterohepatischer Kreislauf).

Bei der **intestinalen Sekretion** werden aus dem Darm aufgenommene Stoffe direkt wieder aus den Enterozyten in das Darmlumen sezerniert [4].

1.3 Klinische Pharmakokinetik

1.3.1 Bioverfügbarkeit

Unter der Bioverfügbarkeit versteht man jenen Anteil des applizierten Wirkstoffes, der nach einer nicht i.v. Applikation im Kreislauf vorhanden ist. Berechnet wird sie aus dem Quotienten der AUC (Area Under the Curve) bei i.v. Gabe und beispielsweise oraler Gabe. Intravenös applizierte Medikamente haben eine Bioverfügbarkeit von 100% [4].

1.3.2 Plasma-Halbwertszeit

Unter Halbwertszeit (HWZ) versteht man diejenige Zeit, nach der die Konzentration des Wirkstoffes auf die Hälfte des Anfangswertes reduziert ist. Die HWZ ist abhängig von der Clearance und dem Verteilungsvolumen. Bei hoher Clearance ist die HWZ kurz. Des Weiteren hängt sie vom Verteilungsvolumen ab, da der Wirkstoff nur aus dem Plasma, jedoch nicht aus Geweben eliminiert werden kann. Bei höherem Verteilungsvolumen befindet sich ein großer Anteil des Wirkstoffes in den Geweben, was eine längere HWZ bedeutet. Bis ein Wirkstoff aus dem Organismus ausgeschieden ist, benötigt es 4-5 HWZ [4].

1.3.3 Clearance

Die Clearance (Cl) gibt Auskunft über die Geschwindigkeit, mit der ein Arzneimittel aus dem Organismus eliminiert wird. Die Clearance wird in Volumen pro Zeit angegeben. Man versteht darunter die Menge des Blutes, die in einer bestimmten Zeit vollständig von einem Wirkstoff gereinigt werden kann. Für die meisten Substanzen ist die Clearance proportional zur Plasmakonzentration. Man unterscheidet die Ganzkörperclearance, die renale Clearance und die hepatische Clearance [12].

2 Zahnärztliche Arzneiverordnungen

Die Arzneiverordnungen in der Zahnmedizin machen mit 1,2% der gesamten Verordnungen nur einen kleinen Teil am Arzneimittelmarkt aus. Am häufigsten werden in der Zahnmedizin Lokalanästhetika, Antibiotika bzw. Antiinfektiva, Antiphlogistika und Analgetika eingesetzt [13].

2.1 Lokalanästhetika

2.1.1 Anwendungsgebiete in der Zahnmedizin

In der Zahnmedizin sind Lokalanästhetika die am häufigsten verwendeten Arzneistoffe [14]. Heutzutage ist die Lokalanästhesie in der Zahnmedizin die Methode der Wahl um den Schmerz bei diversen Eingriffen reversibel auszuschalten [15]. Sie ist definiert als reversibler Verlust der Empfindung in einer bestimmten umschriebenen Körperregion aufgrund einer unterdrückten Nervenerregung an Nervenenden oder durch Blockade der Reizweiterleitung [16]. Deutschlandweit werden pro Jahr 70 Millionen Karpulen im zahnärztlichen Bereich verbraucht wobei in mehr als 97% der Fälle Articain der verwendete Wirkstoff ist. Den am häufigsten gebrauchten vasokonstriktorischen Zusatz stellt Adrenalin mit einer Häufigkeit von 95% dar. Lösungen ohne vasokonstriktorischen Zusatz finden nur selten Anwendung [17][18].

2.1.2 Struktur und Eigenschaften

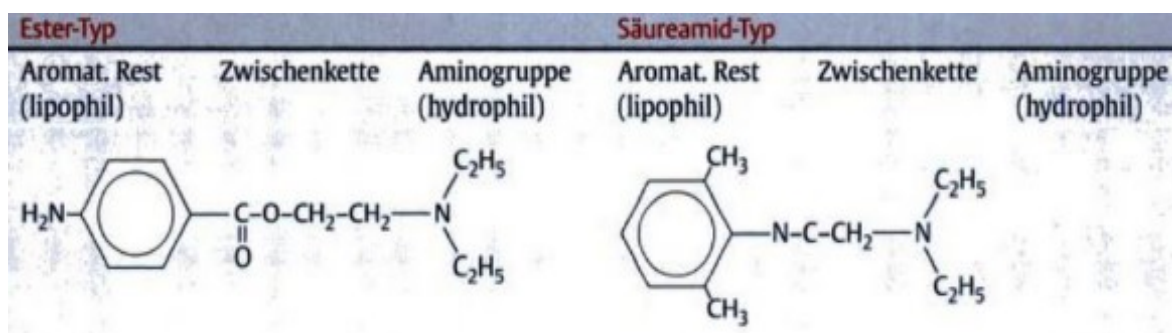


Abbildung 2: Grundstruktur der Lokalanästhetika [19]

Lokalanästhetika sind amphiphile Substanzen. Sie haben einen lipophilen aromatischen Rest und eine Aminogruppe, die den hydrophilen Rest darstellt. Die Zwischenkette, über die die beiden Reste verbunden sind beinhaltet eine Ester- oder eine Säureamidbindung. Es wird daher zwischen zwei Typen von Lokalanästhetika unterschieden: dem Ester- und dem Säureamidtyp [11].

Lokalanästhetika sind basisch und bilden mit Säuren wasserlösliche Salze. In den handelsüblichen Präparaten liegen die Wirksubstanzen zumeist in Form von Hydrochloriden vor. Es besteht bei physiologischem pH-Wert ein Gleichgewicht zwischen undissoziierter und ionisierter Form. Die undissoziierte Form ist lipophil, die ionisierte Form hydrophil. Es kann ausschließlich die lipophile Form die Nervenwand durchdringen und so zur Andockstelle am Rezeptor gelangen. Die Wirkstärke und auch die Dauer bis zum Eintreten der Wirkung ist abhängig von der Konzentration des lipophilen Anteils. Im entzündeten Milieu ist der pH-Wert niedriger, daher liegt weniger Wirkstoff undissoziiert vor und es kann weniger davon zum Wirkungsort gelangen. Die Lipophilie der einzelnen Substanzen ist direkt proportional zu deren Potenz. Je lipophiler, desto geringer müssen die Konzentrationen sein um eine Wirkung zu erzielen. Im Zytosol erfolgt wieder die Dissoziation [11].

2.1.3 Wirkungsweise

In der Nervenzelle werden Impulse durch eine Depolarisation der Zellmembran fortgeleitet. Die Depolarisation erfolgt durch Eintritt von Na^+ in die Zelle und Austritt von K^+ aus der Zelle [20]. Lokalanästhetika hemmen reversibel und lokal begrenzt die Auslösung von Schmerzen durch Blockade der Schmerzrezeptoren und der zugehörigen afferenten Fasern. Sie haben keinen Einfluss auf die Schmerzperzeption, also die Schmerzwahrnehmung. Durch das Blockieren spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle in der Membran der Nervenzelle ist kein Einstrom von Na^+ möglich. Eine Depolarisation wird dadurch unmöglich. Es kann daher keine Auslösung und Fortleitung von Aktionspotenzialen stattfinden und damit wird die Entstehung und Fortleitung von Schmerzen verhindert. Mit Anstieg der Konzentration werden auch K^+ -Kanäle blockiert, wodurch kein K^+ mehr aus

der Zelle strömen kann. Es wird sozusagen eine Stabilisierung der Membran erzeugt [3]. Nervenfasern mit geringem Durchmesser werden bei niedrigeren Konzentrationen ausgeschaltet als dickere. Die Ausschaltung hat daher eine bestimmte Reihenfolge, beginnend mit B-Fasern (sympathischen Fasern - bewirkt eine Vasodilatation) und endend mit motorischen Fasern [4]. Der genaue Wirkungsort ist die innere Öffnung des Na⁺-Kanals. Nachdem der Wirkstoff die Membran durchdrungen hat, bindet er mit dem lipophilen aromatischen Rest an das Kanaleiweiß, wobei der hydrophile kationisierte Rest in das Kanallumen ragt. Die Affinität zu Kanälen, die sich im Ruhezustand befinden ist gering. Die Wirkung der Lokalanästhetika ist abhängig vom Potenzial und von der Frequenz. Umso positiver das Membranpotenzial ist, umso wahrscheinlicher ist das Vorliegen der Kanäle im inaktivierten Zustand, welcher dann stabilisiert wird. Je kürzer die Zeit zwischen zwei Reizfolgen ist, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass nicht genügend Kanäle im aktivierbaren Zustand vorliegen um ein Aktionspotenzial fortzuleiten. Bei einer schnellen Reizabfolge ist also eine Blockade wahrscheinlicher. Bezeichnet wird dies als Benutzungsabhängigkeit oder „Use Dependence“ [11].

2.1.4 Pharmakokinetik

Die Elimination erfolgt durch Metabolisierung. Ester werden direkt am Injektionsort sowie im Plasma durch unspezifische Esterasen, wie beispielsweise der Plasma-Cholinesterase, abgebaut. Die HWZ ist daher mit unter einer Stunde kurz. Bei den Säureamiden erfolgt der Abbau erst in der Leber nach Aufnahme in den systemischen Kreislauf durch Monooxygenasen und Carboxylesterasen. Die Metaboliten sind häufig wirksam. Weil die Säureamide nicht direkt vor Ort abgebaut werden, ist ihre Wirkdauer länger. Ihre HWZ im Plasma liegt zwischen 2 und 4 Stunden [11][21].

Die Wirkdauer ist vor allem von der Konzentration des Lokalanästhetikums und von der Resorptionsgeschwindigkeit am Ort der Applikation abhängig und steht weniger in Zusammenhang mit der HWZ im Plasma. Daher wird für die meisten Substanzen eine Wirkdauer zwischen 1 und 5 Stunden angegeben. Da die

Wirkdauer auch von der Durchblutung des Gewebes am Ort der Applikation abhängt, kann diese durch gefäßverengende Zusätze verlängert werden. Meist wird dafür Adrenalin zugesetzt, seltener Noradrenalin oder Vasopressin-Analoga. Die vasokonstriktorisches Zusätze bewirken auch, dass das Lokalanästhetikum länger am Wirkungsort bleibt. Es erhöht die Wirksamkeit und vermindert die nötige Gesamtdosis. Systemische Nebenwirkungen werden dadurch ebenfalls verringert [11].

2.1.5 Unerwünschte Wirkungen

Am häufigsten sind unerwünschte Nebenwirkungen bei der Verwendung in der Zahnmedizin zu beobachten. Dabei treten in 4-5% der Fälle Schwindel, Herzrasen, Unruhe, Nausea und Tremor auf. Es kann jedoch nicht nur das Lokalanästhetikum an sich zu den Nebenwirkungen führen, sondern auch der zugesetzte Vasokonstriktor und andere Zusatzstoffe, wie Konservierungsmittel. Die toxischen Wirkungen beziehen sich vor allem auf die Organe, in denen die Ausbreitung von Aktionspotenzialen gegeben ist [15].

Auf das **Herz** wirken Lokalanästhetika hemmend (negativ chrono-, dromo-, bathmo- und inotrop). Vor allem dann, wenn hohe Konzentrationen im Herz ankommen, wie es bei versehentlicher intravasaler Applikation oder einer zu hohen Resorptionsgeschwindigkeit der Fall ist. Es wird dadurch die Ausbreitung der Erregung inhibiert. Die Folge sind verlängerte QT-Zeiten und im schlimmsten Fall ein vollständiges Ausbleiben der atrioventrikulären Überleitung und damit einhergehendem Kammerstillstand. Eine auftretende Tachykardie kann kompensatorisch für die Vasodilatation sein oder durch den Adrenalinzusatz bedingt sein [15].

Auf das **ZNS** wirken sie erregend. Dieser Effekt tritt aufgrund der Hemmung hemmender Neurone ein und beruht in erster Linie auf der Gesamtdosis des resorbierten Wirkstoffes. Erste Erscheinungen sind periorales Kribbeln, Tremor und nervöse Angstzustände. Schwerwiegendere Erscheinungen sind klonische

Krämpfe, durch die das Atmen nicht mehr möglich ist. Eine langsame Applikation verringert das Risiko für Konvulsionen um 30% [15].

Reaktionen des **Immunsystems**, also allergische Reaktionen können vom Auftreten von Hautausschlägen bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen. Sie sind vor allem bei Lokalanästhetika vom Ester-Typ zu verzeichnen, weshalb diese mittlerweile kaum noch Verwendung finden [15].

Grundsätzlich gilt, dass systemische Wirkungen unerwünscht sind. Sie resultieren aus einer zu hohen Dosis oder resultieren aus der Entstehung von Metaboliten die toxikologisch oder immunologisch wirksam sind. Eine Überdosierung entsteht im Rahmen der Applikation einer zu hohen Einzeldosis oder aber durch akzidenteller intravasaler Injektion, zu rascher Absorption oder zu langsamer Elimination [6].

2.1.6 Kontraindikationen

Als Kontraindikationen aufgrund der Wirkung des **Lokalanästhetikums** sind bekannte Allergie gegen den Wirkstoff oder einen Zusatz. Weiters sind schwere Erregungsleitungsstörungen des Herzens (AV-Block II oder III Grades), akute dekompensierte Herzinsuffizienz und massive Hypotonie Kontraindikationen, da Lokalanästhetika zusätzlich dämpfend auf das Herz wirken [2].

Bei zugeseztem **Vasokonstriktor** (meist Adrenalin) sind weiters Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, paroxysmale Tachykardie, Phäochromozytom, ausgeprägte Hypertonie, Myocardinfarkt binnen der letzten 3 bis 6 Monate, Einnahme nicht herzselektiver Betablocker, Einnahme trizyklischer Antidepressiva oder MAO-Hemmer kontraindiziert [22].

Vorsicht ist geboten bei der Applikation von Lokalanästhetika des Ester-Typ bei Patienten und Patientinnen mit einem Mangel an Cholinesterase, da die Wirkung verlängert und eventuell verstärkt wird. Durch die Hemmung inhibitorischer Neurone muss bei Patienten und Patientinnen mit Epilepsie ebenfalls Acht gegeben werden.

2.1.7 Wechselwirkungen

Bei Gabe des depolarisierenden Muskelrelaxans **Succinylcholin** kann es bei Anwendung eines Lokalanästhetikums vom Ester-Typ zur Wirkverstärkung des Succinylcholin kommen, da das Lokalanästhetikum durch Cholinesterasen abgebaut wird. Meistens sind es jedoch die vasokonstriktorisches Zusätze, die Wechselwirkungen aufweisen. So kann Adrenalin bei Gabe **nicht-selektiver Betablocker** zur Steigerung des Blutdruckes führen und daraus resultierender reflektorischer Bradykardie. **Trizyklische Antidepressiva** führen zur Verstärkung der Effekte von Adrenalin auf das Herz. Monoaminoxidaseinhibitoren (**MAO-Hemmer**) zusammen mit Adrenalin können zu einer Verstärkung der Wirkung aufgrund der Blockierung der endogenen Katecholamin-Inaktivierung führen. Der Adrenalinzusatz kann die Freisetzung von Insulin in der Bauchspeicheldrüse herabsetzen und dadurch die Wirkung von oralen Antidiabetika einschränken [22].

2.1.8 Articain

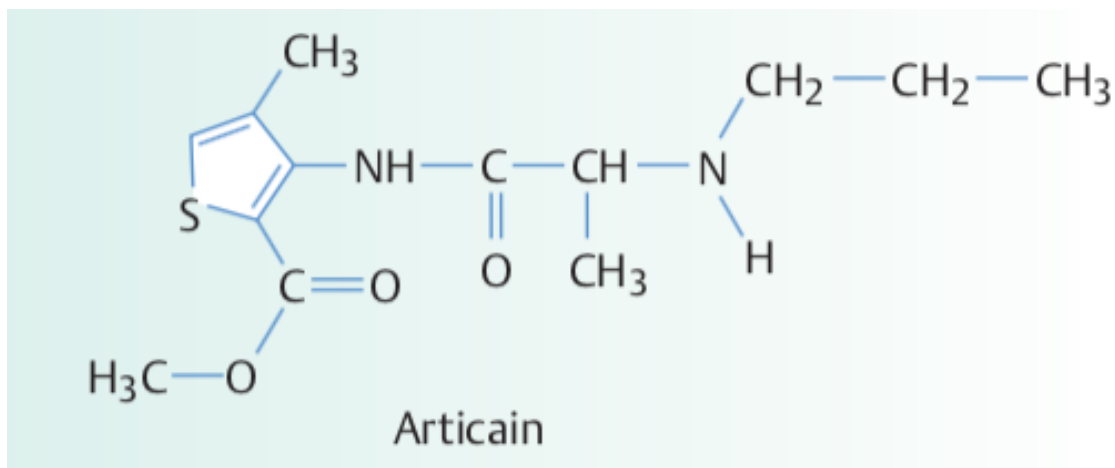


Abbildung 3: Strukturformel Articain [5]

Da Articain der in der Zahnheilkunde in Deutschland mit 97% der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff ist, soll dieser nachfolgend näher beschrieben werden. Es zählt zu den Lokalanästhetika des Amid-Typs. Es gibt jedoch einen Unterschied zu anderen Amid-Lokalanästhetika, da statt des Benzolrings ein Thiophenring vorliegt. An diesem Thiophenring hängt eine Methylestergruppe, die bei der

Metabolisierung eine Rolle spielt [23]. Im zahnmedizinischen Bereich wird Articain meist in Form einer vier prozentigen Lösung verwendet.

Die Wirkung tritt nach 1 bis 3 Minuten ein und hält für zirka 20 Minuten an. Die analgetische Wirkung und die Verträglichkeit auf das Gewebe sind gut. Bei Vasokonstriktorenzusatz 1:200000 beträgt die Wirkdauer 45 Minuten und bei 1:100000 beträgt sie 75 Minuten.

Die Plasmaeiweißbindung ist mit 95% hoch. Die HWZ beträgt ca. 25 Minuten. Es werden 10% hepatisch metabolisiert. Der überwiegende Anteil wird jedoch durch Esterasen des Plasmas und des Gewebes zersetzt und im Anschluss über die Niere ausgeschieden (in Form von Articainsäure).

2.2 Analgetika/Antiphlogistika

2.2.1 Grundlagen

Jeder Zahnarzt und jede Zahnärztin wird täglich mehrmals mit schmerzgeplagten Patienten und Patientinnen konfrontiert. Verschiedenste Auslöser können zu Schmerzen an Zähnen, Kieferknochen und umliegendem Weichgewebe führen. Die Ursachen reichen von Erkrankungen einzelner Zähne, Gingivaerkrankungen, Parodontalerkrankungen, Kiefergelenkspathologien, Erkrankungen der umliegenden Gewebe und Organe bis zu Systemerkrankungen mit oraler Manifestation. Außerdem entstehen Schmerzen nach diversen zahnärztlichen Eingriffen und Operationen.

Es müssen wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen zwei Gruppen von Analgetika, die systemisch wirken, unterschieden werden: die Opiode und die Nichtopioid-Analgetika. Der überwiegende Teil der Nichtopioid-Analgetika weist auch einen fiebersenkenden und antientzündlichen Effekt auf. Für den Einsatz im zahnmedizinischen Bereich sind vor allem die Nichtopioid-Analgetika bedeutend [15].

2.2.2 Nichtopioid-Analgetika

Nichtopioid-Analgetika können anhand ihrer chemischen Struktur und ihres Wirkungsprofils in unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden [24]. Es gibt einerseits die **sauren Analgetika**, welche bei Verabreichung höherer Dosen neben der schmerzstillenden und fiebersenkenden Wirkung auch noch antientzündlich wirken. Diese werden auch als nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) bezeichnet. Andererseits gibt es die **nichtsauren Analgetika**. Sie wirken schmerzstillend und fiebersenkend, jedoch nicht antientzündlich [25]. Die Gemeinsamkeit der nichtopioid-Analgetika liegt in der Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und somit einer Inhibition der Prostaglandinsynthese [26].

Die **Cyclooxygenase** ist ein Enzym das mit Hilfe von Phospholipase A2 Arachidonsäure, welche aus Membranphospholipiden freigesetzt wird, in zyklische Endoperoxide umwandelt. In weiterer Folge werden die entstandenen Peroxide in Prostaglandine transformiert. Die Prostaglandine haben schützende Wirkung auf die Schleimhaut des Magen-Darmtrakts und erhalten die Nierenfunktion. Das Prostacyclin wirkt aggregationshemmend und gefäßerweiternd und ist damit wichtig für die Hämodynamik. Das Thromboxan A₂, der Gegenspieler des Prostacyclin, ist für die Gefäßverengung und die Aggregation wichtig. Neben den physiologischen Aufgaben sind die Prostaglandine auch in der Pathophysiologie von Schmerz und Entzündung bedeutend. Das Prostaglandin E₂ (PGE₂) ist das wichtigste proinflammatorische Prostaglandin. Die Prostaglandine erhöhen die Durchlässigkeit der Gefäße und verstärken den Effekt anderer Entzündungsbotenstoffe, wie Kinine, Serotonin und Histamin. Aufgrund dieser Mechanismen kann durch eine pharmakologische Hemmung der COX in das Entzündungsgeschehen eingegriffen werden [26]. Es sind derzeit 2 Isoformen der COX im menschlichen Körper bekannt, nämlich die COX-I, COX-II. Die COX-I kommt in beinahe allen Zellen des Körpers vor, ist zuständig für die physiologischen Funktionen der Zelle und für die Entstehung von Entzündungen [27]. Es galt lange Zeit die Hypothese, dass COX-II ausschließlich ein induzierbares Enzym sei. Dies ist mittlerweile widerlegt und es wurde bewiesen, dass die COX-II in Organen wie der Niere, dem Gehirn, dem Reproduktionstrakt der Frau und in der Darmmukosa exprimiert wird. Die COX-II wird durch Zytokine,

Mitogene und Wachstumsfaktoren induziert. Sie führt zur Bildung von Prostaglandinen, welche für Schmerz, Fieber und Schwellung verantwortlich sind. Leukozyten und Makrophagen sind mit COX-II ausgestattet [27].

2.2.2.1 Saure Analgetika/Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Die Wirkstoffe die der Gruppe der NSAR angehören zählen zu den meist verordneten Analgetika [28]. Sie umfassen die Wirkstoffe Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Dexibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Mefenaminsäure und noch einige mehr. Die Kombination aus schmerzstillenden und entzündungshemmenden Eigenschaften dieser Substanzgruppe sind für ihre große Beliebtheit verantwortlich. Da Schmerzen oft mit einem Entzündungsgeschehen verbunden sind, ist genau diese Kombination häufig erwünscht. Aufgrund der hohen Rate an unerwünschten Wirkungen muss die Anwendung mit Vorsicht erfolgen [26]. NSAR haben alle einen Säurecharakter und besitzen sowohl einen hydrophilen als auch einen lipophilen Anteil. Sie weisen eine besondere hydrophile, lipophile Polarität auf, wobei die Acidität vergleichbar ist. Bei Dosen im therapeutischen Bereich ist die Plasmaeiweißbindung an Albumin sehr hoch. Die Plasmaproteinbindung korreliert mit der antiphlogistischen Wirkung [6]. Die Indikationen für NSAR liegen vor allem bei Schmerzen, die mit Entzündung einhergehen. Es ist dabei unerheblich, welche Noxe die Entzündung verursacht (z.B. Harnsäurekristalle im Rahmen der Gicht oder Bakterien bei Zahnschmerz).

2.2.2.1.1 Wirkungsweise

NSAR wirken analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch. Diese Wirkungen beruhen alle drei auf einer Inhibition der COX und einer daraus resultierenden Inhibition der Prostaglandinbildung. Prostaglandine selbst lösen keinen Schmerz aus, jedoch führen sie zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren im geschädigten Gewebe. Vor allem PGE₂ ist dafür verantwortlich. Die Inhibition der Prostaglandinbildung hemmt zentral und peripher die Schmerzentstehung. Im ZNS wird die Übertragung der Erregung an den Synapsen des nozizeptiven Systems eingeschränkt. In der Peripherie ist die Hemmung der Entzündung sowie die

herabgesetzte Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren vorrangig [26]. Auf der Hemmung der COX beruht auch eine Vielzahl der unerwünschten Wirkungen, sowie eine Schädigung der Mukosa des Magen- Darm- Traktes, Schädigung der Nieren und die Auslösung von Asthma-Anfällen [6].

2.2.2.1.2 Pharmakokinetik

Die Dauer der Resorption der NSAR aus dem oberen Gastrointestinaltrakt ist unterschiedlich, genauso wie das Ausmaß des First-pass-Effektes durch die Leber nicht für alle Substanzen gleich ist. Alle Substanzen dieser Gruppe haben jedoch die Gemeinsamkeit, dass sie sich in Geweben anreichern, welche einen niedrigen extrazellulären pH-Wert haben. Diese Tatsache ist für deren Wirkungsspektrum essenziell. Hohe Konzentrationen der Substanzen findet man in der Magenwand (wenn ASS per oral verabreicht wird), den Nieren, der Leber, im Knochenmark sowie in entzündlichem Gewebe. Im Muskel-, Fett- und Bindegewebe sind die Konzentrationen niedrig, sofern keine Entzündung vorliegt. Dort wo hohe Konzentrationen zu beobachten sind, entstehen die typischen Wirkungen, und auch die unerwünschten Wirkungen. Die Verteilung erklärt, warum die Wirkungsdauer länger ist als es die HWZ vermuten ließe. Das entzündliche Gewebe wirkt wie ein „Speicher“, bei dem das Auffüllen und Entleeren verzögert zur Konzentration im Plasma vonstatten geht [6].

2.2.2.1.3 Unerwünschte Wirkungen

Grundsätzlich ist das Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei Einnahme von NSAR häufig. Die Nebenwirkungen lassen sich durch die Hemmung der physiologischen Wirkungen der COX nachvollziehen [29]. Zu den häufigsten und bedeutendsten Nebenwirkungen zählt die Wirkung auf den Magen-Darmtrakt [30]. Diese umfassen Blutungen, Erosionen und Ulzerationen. Bei der Anwendung von NSAR über lange Zeiträume können die Nieren geschädigt werden. Wenn bereits eine Schädigung der Nieren vorliegt, muss die Dosis dementsprechend angepasst werden. Hemmstoffe der COX führen zu einem Verschluss des Ductus arteriosus

Botalli. NSAR erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Events. Es kommt zu einer Inhibition der Thrombozytenaggregation bzw. zu Myocardinfarkt und Insult.

2.2.2.1.4 Kontraindikationen

NSAR dürfen nicht angewendet werden bei:

- Patienten und Patientinnen die bereits eine Blutung oder Perforation des Magen-Darm- Traktes, welche mit der Anwendung von NSAR verbunden war, in der Anamnese aufweisen
- repetitiven peptischen Ulzera und Blutungen (zumindest zwei voneinander unabhängige Episoden)
- Morbus Crohn und Colitis ulcerosa
- schwerer Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung
- Schwangerschaft im 3. Trimenon

2.2.2.1.5 Wechselwirkungen

NSAR und ASS: Es wird von einer gleichzeitigen Einnahme von NSAR und ASS abgeraten, da NSAR bei gleichzeitiger Einnahme die Wirkung von ASS mindern können. Dies ist vor allem bei Verabreichung über längere Zeiträume relevant. Bei gelegentlicher Anwendung von NSAR ist nicht von einer klinisch relevanten Wechselwirkung auszugehen. Die Einnahme der ASS soll eine halbe Stunde vor oder acht Stunden nach Einnahme des NSAR erfolgen, um diese Wechselwirkung zu umgehen [31].

NSAR und Antihypertensiva: Die Wirkung von Betablockern kann durch NSAR reduziert werden. Der Mechanismus beruht vermutlich auf der Hemmung der gefäßerweiternd wirkenden Prostaglandine.

Die Anwendung von NSAR und ACE-Inhibitoren und AT-II-Rezeptorantagonisten kann bei Patienten und Patientinnen mit Störung der Nierenfunktion aufgrund des

direkten Effektes auf die glomeruläre Filtration zu einem erhöhten Risiko für akutes Nierenversagen führen. Des Weiteren kann die blutdrucksenkende Wirkung der ACE-Inhibitoren und AT-II-Rezeptorantagonisten herabgesetzt werden [31].

NSAR und Digoxin: Das Risiko für toxische Wirkungen des Digoxins kann durch NSAR steigen, da sich die Plasmakonzentration erhöhen kann [31].

NSAR und Phenytoin: Manche NSAR sind in der Lage Phenytoin von seiner Proteinbindung zu verdrängen, was eine erhöhte Plasmakonzentration an Phenytoin zur Folge haben kann [31].

NSAR und Antikoagulantien: Die Wirkung von Antikoagulantien wie Warfarin kann durch NSAR verstärkt werden. Vor Beginn der Einnahme von NSAR ist es empfehlenswert INR und Blutungszeit zu bestimmen und gegebenenfalls die Dosis des antikoagulatorischen Wirkstoffes anzupassen [31].

NSAR und Lithium: Die Plasmakonzentration von Lithium kann durch NSAR erhöht werden, da die renale Ausscheidung reduziert wird. Kann eine gleichzeitige Gabe von NSAR und Lithium nicht vermieden werden, sind regelmäßige Kontrollen des Lithium-Spiegels unerlässlich. Gegebenenfalls ist die Lithium-Dosis anzupassen [31].

NSAR und Methotrexat (Dosis über 15 mg / Woche): Bei einer Gabe von NSAR und Methotrexat binnen 24 Stunden kann die Plasmakonzentration von Methotrexat aufgrund einer Verringerung der renalen Clearance erhöht werden [31].

2.2.2.1.5.1 Dexibuprofen

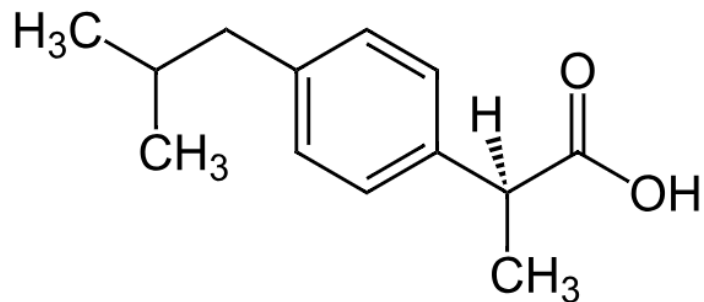


Abbildung 4: Strukturformel Dexibuprofen

Dexibuprofen gehört zur Gruppe der NSAR, genau genommen ist es ein Propriensäurederivat, und wird zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung angewendet. Die Anwendungsgebiete umfassen rheumatische Erkrankungen, Arthrosen, Dysmenorrhoe, schmerzhafte Schwellungen und Entzündungen nach Traumata, Kopfschmerzen sowie Zahnschmerzen [31].

Dexibuprofen ist das S-Enantiomer von Ibuprofen. Ibuprofen liegt als Racemat im Verhältnis 1:1 vor. Pharmakologisch wirksam ist nur das rechtsdrehende S-Enantiomer (Dexibuprofen). Das R-Enantiomer per se ist unwirksam, wird jedoch im menschlichen Körper zu S-Ibuprofen umgewandelt [32].

Die maximale Einzeldosis für Dexibuprofen wird mit 400 mg angegeben, die maximale Tagesdosis mit 1200 mg. Ibuprofen darf höher dosiert werden mit einer maximalen Einzeldosis von 800 mg und einer maximalen Tagesdosis von 2400 mg. Um eine antiphlogistische Wirkung zu erreichen sind höhere Dosen notwendig als für die Analgesie. Die Dosis sollte in Abhängigkeit der Schwere der Beschwerden des Patienten oder der Patientin gewählt werden sie sollte so hoch wie nötig, aber so niedrig wie möglich sein. Die Dauer der Anwendung soll so kurz wie möglich sein [33].

Bei per oraler Verabreichung von Dexibuprofen erfolgt die Resorption umfassend und überwiegend im Duodenum, zum Teil jedoch schon im Magen. Nach 2 Stunden werden die höchsten Plasmakonzentrationen erreicht. Dies ist ähnlich zu konventionellem Ibuprofen. Es sind auch Formulierungen erhältlich (z.B.

Ibuprofen-Natrium) die schneller resorbiert werden und ihre höchste Konzentration im Plasma bereits nach einer Stunde erreichen. Bis jetzt ist jedoch noch kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem Erreichen der höchsten Plasmakonzentration und dem klinischen Wirkungsbeginn gefunden worden. Die Bindung an Plasmaproteine ist mit 99% sehr hoch. Der Wirkstoff wird in der Leber metabolisiert (durch Hydroxylierung und Carboxylierung) und in Form vom unwirksamen Metaboliten zu 90% über die Niere ausgeschieden. Die HWZ beträgt 1,8 – 3,5 Stunden [31].

2.2.2.1.5.2 Diclofenac

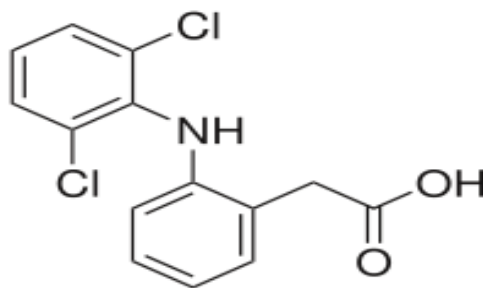


Abbildung 5: Strukturformel Diclofenac [34]

Bei Diclofenac handelt es sich um ein NSAR aus der Gruppe der Essigsäure-Derivate. Diclofenac ist ein präferenzzieller COX-II-Inhibitor[26]. Die Anwendungsgebiete umfassen entzündliche Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie schmerzende Schwellungen oder Entzündungen in Folge von Verletzungen oder Operationen. Idealweise erfolgt die Anwendung nur kurzzeitig bis zu einem Zeitraum von zwei Wochen [35].

Die empfohlene Dosierung beträgt 50 mg Diclofenac pro Einzeldosis bei einer gesamten Tagesdosis von bis zu 150 mg. Ein Zeitintervall von sechs bis acht Stunden zwischen den Gaben sollte eingehalten werden. Es existieren für Diclofenac auch retardierte Arzneiformen, die eine Einnahme nur ein Mal pro Tag ermöglichen. Bei einer Anwendung die einen Zeitraum von zwei Wochen übersteigt ist eine Anwendung von magensaftresistenten Darreichungsformen empfehlenswert [35].

In Abhängigkeit von der Darreichungsform wird der Wirkstoff bei oraler Applikation schnell im Magen bzw. distal des Magens resorbiert. Zu welchem Zeitpunkt die höchsten Konzentrationen im Plasma erreicht werden hängt sehr vom Füllungszustand des Magens ab. Die Dauer variiert zwischen 43 Minuten und 16 Stunden. Im Mittel wird die maximale Plasmakonzentration jedoch zwei bis drei Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach oraler Applikation ist der First-pass-Effekt ausgeprägt. Ungefähr 30% des Wirkstoffes unterliegen dem hepatischen Metabolismus und werden mit den Fäces ausgeschieden. 70% werden nach Hydroxylierung und Konjugation in der Leber in Form von unwirksamen Metaboliten über die Niere ausgeschieden. Es erreichen nur 35 – 70% des aus dem Magen-Darm- Trakt aufgenommenen Wirkstoffes die posthepatische Zirkulation. Die HWZ beträgt zwei Stunden und die Bindung an Plasmaeiweiße ist mit 99% sehr hoch [35].

Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen ähnelt denen der übrigen NSAR. Nicht außer Acht gelassen werden darf die Hemmung der Thrombozytenfunktion[35].

2.2.2.1.5.3 Mefenaminsäure

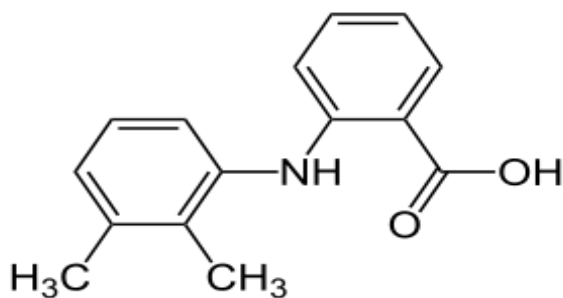


Abbildung 6: Strukturformel Mefenaminsäure [36]

Mefenaminsäure ist ein Derivat der Anthralinsäure. Der Wirkmechanismus gleicht dem von (Dex)ibuprofen und Diclofenac. Die antiphlogistische Wirkung ist bei Mefenaminsäure stärker ausgeprägt als bei (Dex)ibuprofen und Diclofenac. Anders als andere NSAR antagonisiert Mefenaminsäure zusätzlich direkt am Rezeptor noch bestimmte Effekte von Prostaglandin [37].

Die Dosierungsempfehlung beträgt zwischen 500 mg und 1500 mg täglich. Die maximale Dosis sollte auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden, wobei die Intervalle zwischen zwei Gaben zwischen sechs und acht Stunden betragen sollten [38].

Der Wirkstoff Mefenaminsäure wird schnell aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert. Nach ein bis vier Stunden werden die höchsten Plasmaspiegel erreicht. Die Konzentration des Wirkstoffes im Plasma ist proportional zur verabreichten Dosis. Die HZW beträgt zwei Stunden. Mehr als 90% des Wirkstoffes liegen in gebundener Form vor. Die Metabolisierung in der Leber erfolgt durch Konjugation und Oxidation. Eliminiert wird Mefenaminsäure unverändert oder metabolisiert über die Nieren (ungefähr 60%), jedoch auch biliär[38].

Die unerwünschten Wirkungen sowie Kontraindikationen umfassen die der anderen NSAR. Verglichen mit anderen NSAR, wie Ibuprofen oder Diclofenac, kann es bei der Anwendung von Mefenaminsäure schon bei niedrigen Dosen (ab 3500 mg) zu systemisch toxischen Erscheinungen kommen. Diese umfassen Azidose, Konvulsionen und Koma [37]

2.2.2.1.5.4 Naproxen

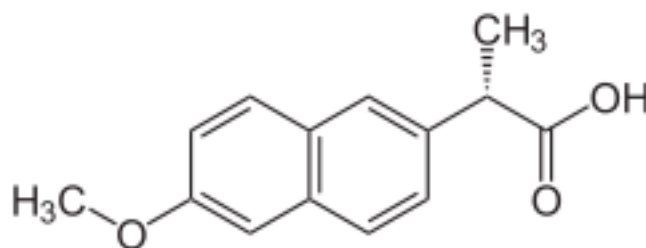


Abbildung 7: Strukturformel Naproxen [39]

Bei dem Wirkstoff Naproxen handelt es sich ebenfalls um ein Derivat der Propionsäure. Es hemmt durch Entzündung bedingte Schmerzen und Schwellungen und wirkt antipyretisch [40].

Erwachsene sollten in Abhängigkeit von der Indikation Dosen zwischen 500 und 1250 mg erhalten. Es sollten zwischen ein und drei Einzeldosen verabreicht

werden, wobei eine Einzeldosis 1000 mg nicht überschreiten sollte. Die Dosierung bei Kindern erfolgt bezogen auf das Körpergewicht und wiederum abhängig von der Indikation. Die Dosierung beträgt zwischen 10 und 15 mg/kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf zwei Dosen [40].

Naproxen wird nach per oraler Gabe bereits in geringem Umfang im Magen resorbiert. Im Dünndarm erfolgt dann eine vollständige Resorption. Die höchsten Konzentrationen im Blutplasma sind nach 2 – 4 Stunden zu verzeichnen. Die Bindung an Plasmaproteine ist mit 99% sehr hoch. Die Bioverfügbarkeit beträgt 90%. Der Wirkstoff wird in der Leber metabolisiert und zum größten Teil über die Niere eliminiert. Wie viel biliär ausgeschieden wird ist noch nicht genau erforscht. Die HWZ bei Gesunden und bei Patienten und Patientinnen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion liegt zwischen 10 und 18 Stunden. Die HWZ schwankt bei ausgeprägter Störung der Nierenfunktion individuell. Patienten und Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung weisen niedrigere Plasmakonzentrationen auf als Gesunde. Anders verhält es sich bei Patienten und Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen. Bei diesen Patienten und Patientinnen ist die Clearance des freien, nicht an Plasmaeiweiß gebundenen Anteils um ungefähr 60% reduziert. Die HZW ist verlängert und die Konzentration im Plasma erhöht [40].

Die unerwünschten Wirkungen, Kontraindikationen und Wechselwirkungen gleichen jenen der anderen NSAR. Durch die vollständige Hemmung der COX-I unter Naproxen ist jedoch das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen im Vergleich zu Diclofenac reduziert. Eine Metaanalyse von Richy et al. zeigt, dass das Risiko für das Auftreten von Gastrointestinalen Komplikationen bei der Anwendung von Naproxen höher ist als bei der Anwendung von Diclofenac oder Ibuprofen [41].

2.2.2.2 Nichtsaure Analgetika

Im Gegensatz zu den sauren Analgetika sind die pharmakologischen und physikochemischen Eigenschaften der Wirkstoffe aus der Gruppe der nichtsauren Analgetika bei weitem heterogener. Es gilt im Wesentlichen zwischen den

Anilinderivaten (z.B. Paracetamol) und den nichtsauren Pyrazolinen (z.B. Metamizol) zu unterscheiden. Beide Gruppen wirken fiebersenkend und schmerzstillend. Ursächlich für diese Wirkungen ist wahrscheinlich eine Inhibition der Prostaglandinbildung in ZNS. Der genaue Mechanismus ist aber noch nicht gesichert. Das Modell eines zentralen Wirkmechanismus würde sowohl die gute Verträglichkeit auf den Magen-Darm- Trakt als auch die nur geringfügige Entzündungshemmung erklären [6] [42].

2.2.2.2.1 *Paracetamol*

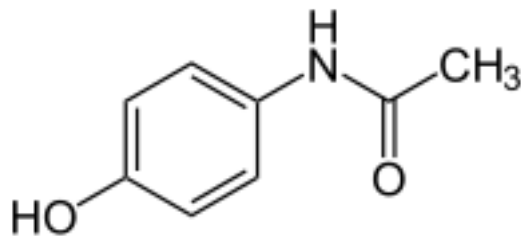


Abbildung 8: Strukturformel Paracetamol [43]

Paracetamol ist ein Anilinderivat und wirkt sowohl analgetisch als auch antipyretisch. Es findet seine Anwendung bei leichten bis mäßigen Schmerzen und bei Fieber. Die Hemmung der Prostaglandinbildung ist stark, jene in der Peripherie schwach ausgeprägt. Außerdem wird die Wirkung körpereigener Pyrogene auf das Temperaturregulationszentrum des Hypothalamus inhibiert [44].

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht, Alter und der Symptomatik. Die maximal zulässigen Dosen dürfen nicht überschritten werden, da ansonsten toxisches Leberversagen droht. Es sind Einzeldosen mit 10 – 15 mg/kg KG und Gesamtdosen bis höchstens 60 mg/kg KG zulässig. Der Zeitraum zwischen den Gaben sollte mindestens 6 Stunden betragen. Bei Leber- und Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung nach unten erfolgen [44].

Nach oraler Gabe erfolgt eine schnelle und vollständige Resorption. Die höchsten Plasmakonzentrationen werden nach 30 – 60 Minuten erreicht und die absolute Bioverfügbarkeit liegt zwischen 70 und 90%. Bei rektaler Anwendung liegt die Resorptionsrate mit 68 – 88% niedriger und die Dauer der höchsten

Plasmakonzentration ist mit 3 – 4 Stunden länger und einer Bioverfügbarkeit von 30 -40%. Die Bindung an Plasmaproteine ist mit bis zu 10% niedrig bei Dosen im therapeutischen Bereich. Die Verteilung in den Geweben erfolgt schnell [45].

Die Verstoffwechslung erfolgt in der Leber durch Konjugation mit Glucuron- und Schwefelsäure. Ein kleiner Anteil wird über Cytochrom P 450 (vorrangig CYP2E1) metabolisiert. Dabei entsteht der toxische Metabolit N-Acetyl-p-benzchinonimin, welcher durch Gluthation entgiftet wird. Cystein und Mercaptursäure binden ihn. Bei zu hohen Dosen an Paracetamol liegt eine höhere Konzentration des toxischen Metaboliten vor. Der Großteil wird über die Niere ausgeschieden [44].

Bei Leberzirrhose mit einer Child-Pugh-Score über 9 und bei Mangel an Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ist die Anwendung von Paracetamol kontraindiziert. Bei Leberzirrhose mit einem Child-Pugh-Score unter 9, chronischem Alkoholabusus, schwerer Niereninsuffizienz und Morbus Meulengracht muss die Dosis reduziert und/oder die Zeit zwischen den Gaben verlängert werden. [44].

Bei gelegentlicher Einnahme über einen kurzen Zeitraum gilt Paracetamol als sehr gut verträglich. Es ergeben sich bei der Anwendung keine Komplikationen des Magen-Darm-Trakt betreffend und auch eine klinische relevante Hemmung der Thrombozytenaggregation bleibt aus. Die unerwünschten Wirkungen umfassen toxisches Leberversagen bei zu hoher Dosierung. Bei langjähriger Einnahme kann es auch zu Nierenzellnekrosen kommen durch den Metaboliten Aminophenol [15].

Die analgetische Wirkung von Paracetamol wird bei simultaner Verabreichung von 5HT₃-Antagonisten (Antiemetika), wie beispielsweise Tropisetron, aufgehoben. Werden gleichzeitig Medikamente verabreicht, welche die Leberenzyme induzieren (z.B. Antiepileptika) werden vermehrt toxische Metaboliten gebildet. Bei wiederholter Verabreichung von Paracetamol kann die Wirkung oraler Antikoagulanzen verstärkt werden.

Paracetamol gilt bei Schwangeren und in der Stillzeit als Analgetikum der ersten Wahl. Es führt nicht zu einem vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli. Es existieren keine Hinweise auf fruchtschädigende Wirkungen [26].

2.2.2.2.2 Metamizol

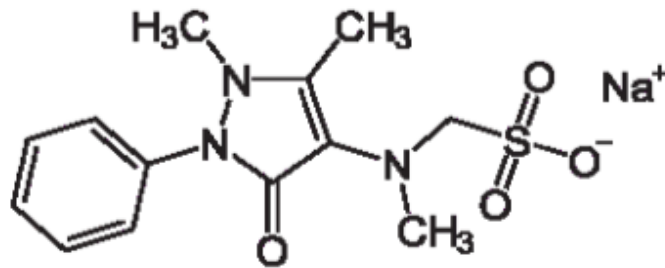


Abbildung 9: Strukturformel Metamizol [46]

Metamizol ist ein Pyrazolonderivat mit einer analgetischen Potenz, welche vergleichbar ist mit der analgetischen Potenz von Opioiden. Es wirkt auch antipyretisch und spasmolytisch, jedoch nur sehr gering antiphlogistisch. Der Wirkmechanismus ist noch nicht hinreichend geklärt, ähnelt aber vermutlich dem von Paracetamol. Aufgrund einiger Untersuchungen wird angenommen, dass zentrale und periphere Wirkmechanismen vorliegen. Die Anwendungsgebiete umfassen akute starke Schmerzen in Folge von Verletzungen oder Operationen, Koliken, Tumorschmerzen, akute und chronische Schmerzen bei denen andere Maßnahmen kontraindiziert sind sowie hohes Fieber [47].

Bei Erwachsenen dürfen Einzeldosen von 1000 mg und Tagesdosen von 3000 mg nicht überschritten werden. Die Dosis ist der Schmerzintensität bzw. dem Fieber anzupassen [47].

Nach oraler Verabreichung erfolgt schon im Magen-Darmtrakt eine vollständige Hydrolyse zu 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA), welches pharmakologisch wirksam ist. Die Bioverfügbarkeit beträgt 90%. Es werden noch weitere Metaboliten gebildet, die zum Großteil inaktiv sind. MAA liegt zu 58% an Plasmaeiweiße gebunden vor. Die HWZ beträgt 2-5 Stunden und die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich renal [47].

Eine gefährliche unerwünschte Wirkung von Metamizol ist die Agranulozytose. Die Inzidenz für das Auftreten einer Agranulozytose ist regional sehr unterschiedlich. So ist das Risiko für das Auftreten in Skandinavien sehr hoch. In Schweden wurde

der Wirkstoff deshalb bereits vom Markt genommen [48]. Das Risiko im westlichen Mitteleuropa ist mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01% jedoch sehr gering [49]. Bei intravenöser Verabreichung kann es zu Schockzuständen kommen. Nach Absetzen zeigt sich die Agranulozytose reversibel. Dies ist jedoch für den Einsatz in der Zahnmedizin nicht relevant.

Zu den bedeutendsten Kontraindikationen gehört Schwangerschaft im 3. Trimenon aufgrund des vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus botalli.

In der Zahnmedizin hat Metamizol den Stellenwert eines Reserveanalgetikums, das im Falle von Kontraindikationen von NSAR oder bei unzureichender analgetischer Wirkung von NSAR verordnet werden kann [29].

2.3 Antibiotika

Neben den Analgetika/Antiphlogistika gehören Antibiotika zu den meist verordneten Pharmaka in der Zahnheilkunde. Dem Arzneiverordnungsreport 2018 zu Folge entfallen in Deutschland beinahe die Hälfte aller Arzneiverordnungen im zahnmedizinischen Bereich auf Antibiotika. Die Verordnungen durch die Zahnmedizin machen einen Anteil von 9% des gesamten Verordnungsvolumens für Antibiotika aus. Den Hauptanteil stellen Clindamycin und Aminopenicilline dar [13].

2.3.1 Wissenschaftliche Empfehlungen

Durch die Verabreichung von Antibiotika sollen entweder bestehende Infektionen behandelt oder drohende Infektionen verhindert werden. Sie werden also prophylaktisch oder therapeutisch eingesetzt. Die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) publizierte im Jahr 2002 eine Stellungnahme zum Einsatz von Antibiotika in der Zahnheilkunde. Die Stellungnahme basiert auf publizierten Studien und hat auch heute noch Gültigkeit. Demnach sind β -Laktam-Antibiotika Mittel der ersten Wahl. An dieser Stelle ist vor allem Amoxicillin zu erwähnen, welches zusammen mit einem β -

Laktamase-Inhibitor angewendet werden sollte [50]. Bei Penicillinallergie wird ein Ausweichen auf Clindamycin oder Makrolide empfohlen [42]. Die β -Laktam-Antibiotika sind die zentrale Säule der antibiotischen Therapie in der Zahnmedizin [52]

2.3.2 Indikationen für Antibiotika in der Zahnmedizin

In der Zahnmedizin ist keine genaue Indikationsstellung für die Verabreichung von Antibiotika definiert. Vorrangig ist immer die Suche und Sanierung des Infektionsherdes. Es kann in bestimmten Fällen jedoch trotz des Findens und der Sanierung des Herdes eine ergänzende Antibiotikatherapie erforderlich sein. So sind Antibiotika beispielsweise bei Patienten und Patientinnen unter Radiatio, Patienten und Patientinnen mit antiresorptiver Therapie, immunsupprimierten Patienten und Patientinnen, Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Endokarditis oder bei drohender Gefahr einer Abszessausbreitung in benachbarte Logen indiziert. Keinen Anlass für eine antibiotische Therapie stellen bakterielle Infektionen welche lokal ausreichend behandelt werden können oder Schmerzen und Schwellung unklarer Genese dar [50].

2.3.3 Keimspektrum der Mundhöhle

Die Mundhöhle ist mit über 500 verschiedenen Bakterienspezies besiedelt, welche miteinander ständig kommunizieren. Die Bakterien können bei Änderung der Bedingungen (z.B. Abwehrschwäche) ihr Verhalten anpassen. Sie können beispielsweise ihren Pathogenitätsfaktor ändern. Diese Fähigkeit kommt bei der Parodontitis zum Tragen, bei der das Verhältnis der physiologischen Flora aus grampositiven, aeroben Keimen und gramnegativen, anaeroben Keime zu Gunsten der gramnegativen, anaeroben Keime verschoben ist [50]. Andererseits können durch tief kariös zerstörte Zähne Bakterien direkt zum Kieferknochen gelangen und dort Entzündungen verursachen. Die Entzündung breitet sich zunächst im Knochenmark aus. Tritt dann der Pus durch die Knochenhaut, kann eine Ausbreitung in andere Schichten und Logen der Weichteile erfolgen [50].

In einer deutschen Studie von Eckert et al. wurde das Keimspektrum von 65 odontogenen Abszessen untersucht. Es zeigte sich dabei ein Verhältnis von Aerobier zu Anaerobier von 2:1. In 70% der Isolate lag eine Aerob-Anaerobe Mischinfektion mit im Durchschnitt 3,65 Erregern vor [53]. In der Studie von Bresco-Salinas et al. wurden 64 odontogene Abszesse hinsichtlich ihres Keimspektrums untersucht. Es waren 68% fakultative Anaerobier und 30% gramnegative strikte Anaerobier nachzuweisen. Durchschnittlich waren zwischen 2 und 5 Erreger an einer Infektion beteiligt. Es wurden 184 Bakterienstämme isoliert. Streptokokkus mutans fand sich in über 70% der Isolate, gefolgt von Enterococcus faecalis und Bacteroides forsythus mit je 28% [54].

2.3.4 Formen der antibiotischen Therapie

Es gibt zwei unterschiedliche Ansätze bei der Wahl des Antibiotikums:

- Bei einer **kalkulierten Therapie** erfolgt die Auswahl des Antibiotikums nach der Wahrscheinlichkeit der zu erwartenden Keime und deren Empfindlichkeit.
- Bei der **gezielten Therapie** erfolgt die Gabe nach Auftritt der Infektion bei vorliegendem bakteriologischen Befund und entsprechendem Biogramm. Im niedergelassenen Bereich wird (mit Ausnahme der Parodontologie) zumeist auf einen bakteriologischen Befund verzichtet [52].

2.3.5 Auswahl des Antibiotikums

Bei Wahl des Präparates sollten folgende Kriterien Beachtung finden [2]:

- Das Wirkspektrum des gewählten Antibiotikums sollte breit genug sein um die Bakterien, welche die Infektion verursachen abzutöten oder zu hemmen, jedoch so schmal wie möglich um die physiologische Bakterienbesiedelung des Magen-Darm- Traktes nicht zu zerstören.
- Die Wirkung sollte, wenn möglich, bakterizid sein.

- Das Antibiotikum muss am Ort der Infektion seine Wirkkonzentration erreichen.
- Bestehende Vorerkrankungen (Allergien, Leber- und Nierenfunktionsstörungen) und Dauermedikationen des Patienten oder der Patientin müssen berücksichtigt werden, um Wechselwirkungen gering zu halten.
- Die Dauer der Therapie muss lange genug sein.

2.3.6 Wirkmechanismen

In der Pharmakologie haben die Antibiotika eine Sonderstellung, da ihre Wirkung auf den Mikroorganismus abzielen soll und nicht wie bei vielen anderen Wirkstoffgruppen auf eine Struktur oder Funktion des menschlichen Organismus. Streng genommen ist jede Wirkung auf den Organismus per se eine unerwünschte Wirkung [55]. Dass Antibiotika bevorzugt bakterielle Zellen hemmen, erklärt sich durch die divergierende Bauweise und Funktion zwischen bakteriellen Zellen und jenen des menschlichen Körpers.[55].

Bei der Wirkung von Antibiotika muss zwischen bakteriostatischer und bakterizider Wirkung unterschieden werden. Bei der Bakteriostase kommt es zu einer Hemmung der Vermehrung und bei der Bakterizidie zu einer Abtötung der Bakterien. Bei Schädigung der Zellwand oder Zellmembran ist die Wirkung bakterizid, bei Eingriff in die Proteinsynthese bakteriostatisch. Die Bakterizide sind entweder abhängig von der Zeit oder von der Konzentration [3].

Es gibt verschiedene Mechanismen, an denen die unterschiedlichen Antibiotika angreifen [9]:

- Hemmung der Zellwandbildung
- Schädigung der Zellmembran
- Hemmung der Proteinsynthese
- Hemmung der Tetrahydrofolat-Bereitstellung
- Interferenz mit der DNA
- Hemmung der RNA-Synthese

2.3.7 Wirkstoffe in der Zahnmedizin

2.3.7.1 β -Laktam-Antibiotika

Wirkmechanismus:

β -Laktam-Antibiotika haben auf Bakterien, welche sich nicht in der Proliferation befinden kaum eine Wirkung. Die Wirkung auf proliferierende Bakterien ist bakterizid und zeitabhängig.

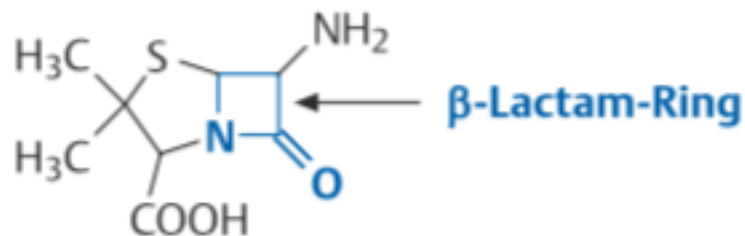


Abbildung 10: Strukturformel 6-Aminopenicillansäure [3]

Für die antibakterielle Wirkung bedeutend ist der viergliedrige β -Laktam-Ring. Dieser ist auch in anderen Substanzen zu finden. β -Laktam-Antibiotika interferieren mit der Zellwandsynthese indem sie an den Transpeptidasen der Zellwand angreifen. Die Transpeptidasen sind zuständig für die Quervernetzung der Peptidoglykanseitenstränge. Der Wirkstoff bindet an die Transpeptidasen wodurch diese irreversibel gehemmt werden. Aus der Störung der Zellwandsynthese resultieren Deformierung und Lyse der Bakterien durch steigenden osmotischen Druck. Da die Zellen des menschlichen Organismus keine Zellwand besitzen, wirken β -Laktam-Antibiotika nicht auf diese. β -Laktam-Antibiotika sind aufgrund ihres Angriffspunktes in der Synthese der Zellwand auch unwirksam gegen Bakterien die keine Zellwand besitzen (z.B. Mykoplasmen). Gramnegative Keime sind außen noch von einer Membran aus einer Phospholipid-Doppelschicht umgeben. Diese stellt eine Diffusionsbarriere dar, weshalb diese Keime gegen viele Penicilline und andere (vor allem polare Antibiotika) resistent sind. In der äußeren Membran befinden sich Transportproteine, die auch für den Stoffwechsel der Bakterien wichtige polare

Moleküle transportieren. Durch diese Transportproteine können β -Laktame mit einer geeigneten Struktur sich Zugang in den periplasmatischen Raum verschaffen und dort wirksam werden. Da Penicilline nur schlecht Membranen passieren können, sind sie nicht wirksam gegen Bakterien die intrazellulär liegen (z.B. Chlamydien oder Rickettsien) [3].

Einige Bakterien sind fähig, β -Laktamasen die den β -Laktamring der Antibiotika aufspalten zu bilden. Dadurch wird der Wirkstoff inaktiviert. Dies führte zur Entwicklung vom β -Laktamase-Hemmstoffen (z.B. Clavulansäure), welche die Penicilline bei gleichzeitiger Verabreichung vor der Inaktivierung schützen [3].

Unerwünschte Wirkungen:

Bei der Anwendung von Penicillinen tritt bei 3% aller Patienten und Patientinnen eine allergische Reaktion auf. Damit ist sie die häufigste unerwünschte Nebenwirkung. Das Spektrum der Reaktion reicht von Hautausschlägen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Das Ausmaß der Reaktion ist unabhängig von der verabreichten Dosis. Die toxische Wirkung auf Organe ist ausgesprochen gering, nur bei sehr hohen Dosen können neurotoxische Symptome wie Krämpfe und sensible wie motorische Störungen vorkommen. Es kann zu einer Veränderung der physiologischen Darmflora und damit verbundener Diarrhoe kommen [3]

Penicilline und Cephalosporine sind in der Schwangerschaft und in der Stillzeit nicht kontraindiziert. Es können jedoch geringe Konzentrationen des Wirkstoffes in der Muttermilch nachgewiesen werden, welche beim Säugling Durchfälle auslösen können. Dementsprechend verlangt es nach einer gründlichen Risiko-Nutzen-Abwägung [3,56].

2.3.7.1.1 Amoxicillin und Clavulansäure

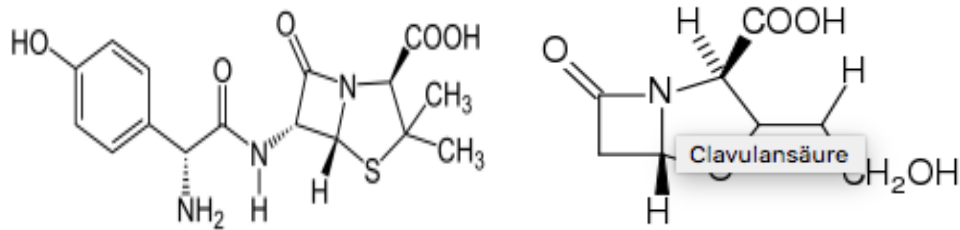


Abbildung 11: Strukturformel Amoxicillin[57] Abbildung 12: Strukturformel Clavulansäure [58]

Das Mittel der Wahl bei dentogen-pyogenen Infektionen stellt eine Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure dar. Amoxicillin ist ein Aminopenicillin. Es weist ein breites Wirkungsspektrum auf mit einer besseren Wirkung im gramnegativen Bereich als Penicillin V. Die den zahnmedizinischen Bereich betreffenden Anwendungsgebiete sind Infektionen der Haut und Weichteile (massive dentale Abszesse mit drohender Ausbreitung der Infektion) sowie Infektionen des Knochens [2,56].

Die standardmäßige Dosierung für Erwachsene und Kinder mit über als 40kg Körpergewicht beträgt eine zweimalige Gabe von 875 mg Amoxicillin und 125 mg Clavulansäure [56].

Amoxicillin und Clavulansäure soll zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen werden, da in diesem Fall eine bessere Resorption erfolgt. Bei oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit ungefähr 70%. Die höchste Plasmakonzentration beider Substanzen ist nach einer Stunde gegeben. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 25% bei Amoxicillin und 18% bei Clavulansäure [56].

Zwischen 10% und 25% des Amoxicillin wird in Form eines inaktiven Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden. Clavulansäure wird beinahe vollständig metabolisiert und mit Urin und Fäces ausgeschieden. Die Ausscheidung von Amoxicillin erfolgt größtenteils renal. Clavulansäure wird sowohl über die Niere als auch über nicht-renale Mechanismen ausgeschieden[56].

Kontraindiziert ist eine Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure nur bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen einen der beiden Stoffe oder ein anderes β -Laktam-Antibiotikum und bei Leberfunktionsstörung in der Anamnese, welche durch ein derartiges Präparat hervorgerufen wurde[56].

Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid kann es zur Erhöhung der Wirkspiegel von Amoxicillin kommen, da die tubuläre Sekretion von Amoxicillin in der Niere herabgesetzt wird. Bei Patienten und Patientinnen mit Acenocoumarol oder Warfarin-Therapie konnten Fälle beobachtet werden, bei denen die INR erhöht war. Die Wirkung oraler Antikonzeptiva und die von Thrombozytenaggregationshemmern kann herabgesetzt werden[1,56].

2.3.7.1.2 Cefalexin

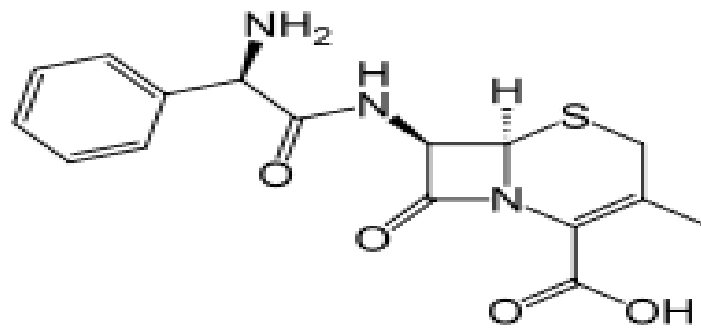


Abbildung 13: Strukturformel Cefalexin [59]

Cefalexin ist ein Cephalosporin der 1. Generation und wirkt vor allem gegen gramnegative Stäbchen, Streptokokken, Pneumokokken und Haemophilus influenzae. Der Wirkmechanismus ist dem der Penicilline gleich und es wirkt zeitabhängig bakterizid [3].

Die Dosierung beträgt für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren zwischen 1500 mg und 3000 mg täglich verteilt auf 3 bis 4 Gaben. Die maximale Tagesdosis darf 4000 mg nicht überschreiten [60].

Nach oraler Applikation wird Cefalexin schnell und fast vollständig resorbiert. Die höchste Plasmakonzentration zeigt sich nach einer Stunde. Der Wirkstoff wird zu 6-15% an Plasmaeiweiß gebunden und ist gut gewebeängig. Er kann die Plazentaschranke überwinden [60].

Die Ausscheidung erfolgt Großteils unverändert renal. Deshalb sind im Urin hohe Konzentrationen Cefalexin nachweisbar. 80% des aktiven Stoffes werden binnen 6 Stunden mit dem Harn ausgeschieden. Die Serumeliminationshalbwertszeit von einer Stunde kann bei Patienten und Patientinnen mit Niereninsuffizienz verlängert sein [60].

Bei Patienten und Patientinnen mit allergischen Reaktionen auf Penicilline oder andere β -Laktam-Antibiotika ist die Anwendung von Cefalexin kontraindiziert. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate von weniger als 50 ml/min soll das Dosisintervall verlängert werden um eine Kumulation zu verhindern [60].

Wie bei Amoxicillin kann es auch bei Cefalexin bei simultaner Anwendung von Probenecid zur einer Erhöhung der Konzentration von Cefalexin im Serum kommen. Die Wirkung von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern kann herabgesetzt werden [60].

2.3.7.2 Clindamycin

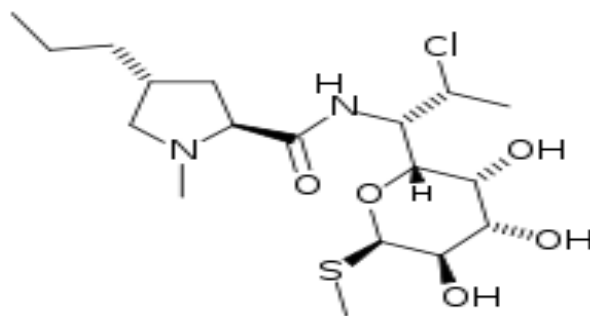


Abbildung 14: Strukturformel Clindamycin [61]

Clindamycin ist ein Lincosamidantibiotikum mit überwiegend bakteriostatischer Wirkung. Bei hohen Konzentrationen am Infektionsort und bei empfindlichen Bakterien kann es auch eine bakterizide Wirkung haben [62]. Es stellt ein Ausweichpräparat dar, wenn Amoxicillin oder Cefalexin aufgrund einer Allergie nicht verabreicht werden darf oder wenn diese sich nicht wirksam zeigen. Es ist als Reserveantibiotikum anzusehen [52]. Es besteht keine Kreuzallergie zwischen

Clindamycin und den Penicillinen, da sie sich deutlich in ihrer Struktur unterscheiden. Die Anwendungsgebiete im zahnärztlichen Bereich umfassen Infektionen wie Parodontalabszesse, Parodontitis und Infektionen des Kieferknochens (Osteomyelitis). Es ist das am Besten gegen Anaerobier wirkende Antibiotikum. Das Spektrum umfasst auch grampositive Aerobier, gramnegative Aerobier sind hingegen meist resistent. Die Wirkung gegen Staphylokokken, Streptokokken und Pneumokokken ist ausgezeichnet. Clindamycin hat seinen Angriffspunkt an der ribosomalen 50S-Untereinheit. Es greift somit in die Proteinsynthese ein, welche dadurch gehemmt wird [62].

In Abhängigkeit von der Infektion sollten verteilt auf 3-4 gleiche Gaben zwischen 600 und 1800 mg täglich verabreicht werden. Bei Patienten und Patientinnen mit schwerer Leber- oder Nierenfunktionsstörung muss die Plasmakonzentration kontrolliert werden und dementsprechend evtl. das Intervall zwischen den einzelnen Gaben verlängert oder die Dosis reduziert werden [62].

Nach per oraler Verabreichung von Clindamycin wird dieses rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration zeigt sich bei Nüchterngabe nach 45 bis 60 Minuten, nach postprandialer Gabe erst nach zwei Stunden. Die minimale Hemmkonzentration (für den Großteil der grampositiven Keime) bleibt für 6 Stunden bestehen. Die HWZ beträgt bei gesunden Patienten und Patientinnen ungefähr 2,4 Stunden, bei Patienten und Patientinnen mit Niereninsuffizienz oder moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung ist sie verlängert [62].

Nach erfolgter Resorption verteilt sich der Wirkstoff schnell in den Körperflüssigkeiten und Körpergeweben (insbesondere dem Knochen). Es kann die Plazentaschranke passieren und ist auch in der Muttermilch nachzuweisen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 60-94% [62].

Über 90% der Dosis wird metabolisiert und die Metaboliten mit den Fäces ausgeschieden. Knappe 10% der Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgt zu zwei Drittel mit den Fäces und zu 1/3 mit dem Urin [62].

Bei der Anwendung an Patienten und Patientinnen mit Erkrankungen des Magen-Darmtraktes (vor allem Kolitis) in der Anamnese ist Vorsicht geboten, da Clindamycin zu pseudomembranöser Enterokolitis (durch die Toxine von Clostridium difficile) und damit verbundener massiver Diarrhoe führen kann[62]. Bei Verabreichung über lange Zeiträume kann es zu Veränderungen des Blutbildes (Leukopenie, Thrombozytopenie) kommen [6].

Clindamycin hat einen neuromuskulär-blockierenden Effekt welcher die Wirkung von Medikamenten die ebenfalls eine neuromuskuläre Blockade bewirken (z.B. Tubocurarin und Suxamethonium) verstärken kann. Die Wirkung oraler Kontrazeptiva kann eingeschränkt werden[62].

Clindamycin kann sowohl im Nabelschnurblut als auch in der Muttermilch nachgewiesen werden. Klinische Untersuchungen ergaben jedoch keinen Hinweis auf erhöhte Fehlbildungsraten[62].

2.3.7.3 Metronidazol

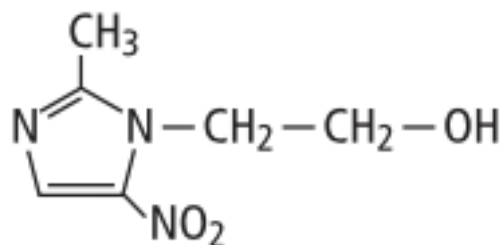


Abbildung 15: Strukturformel Metronidazol [6]

Metronidazol ist ein Nitroimidazol und findet seinen Einsatz sowohl lokal als auch systemisch in der Zahnmedizin bei schweren Formen der Parodontitis [52]. Eine besonders starke Wirkung ist gegen obligat anaerobe Keime gegeben. Metronidazol ist eine Prodrug, das heißt der Wirkstoff muss erst durch Metabolisierung zu antibakteriell wirkenden Metaboliten umgewandelt werden. Die aktiven Metaboliten führen zu Strangbrüchen der DNA. Dadurch wird die Nukleinsäuresynthese gehemmt und die Erreger sterben ab [6].

Nach oraler Applikation erfolgt eine beinahe vollständige Resorption des Wirkstoffes im Magen-Darm- Trakt. Die höchste Plasmakonzentration wird nach ein bis zwei Stunden erreicht. Die HWZ beträgt zirka 8 Stunden, kann bei schweren Funktionsstörungen der Leber jedoch auf bis zu 30 Stunden ansteigen. Durch Metabolisierung werden die wirksamen Metaboliten gebildet, welche dann renal ausgeschieden werden. Nur knapp 10% werden unverändert ausgeschieden. Ungefähr 6% werden über die Leber ausgeschieden. Die Bindung an Plasmaeiweiße ist mit 20% gering [63].

Die empfohlene Dosierung von Metronidazol variiert stark je nach Indikation der Anwendung. Für Entzündungen im Bereich des Mundraumes werden Dosierungen mit initial 1,6 – 2 g und erhaltend 1 g pro Tag empfohlen [63].

Bei Einnahme oraler Antikoagulantien (Cumarine) kann sich deren Wirkung verstärken, nicht jedoch bei Heparin. Barbiturate und Phenytoin reduzieren die HWZ von Metronidazol auf 3 Stunden. Die Konzentration von Lithium kann sich erhöhen. Beim Genuss von Alkohol können Unverträglichkeitsreaktionen auftreten, die ähnlichen denen von Disulfiram sind. Patienten und Patientinnen die Metronidazol einnehmen sollen darüber aufgeklärt werden, während der Dauer der Behandlung keinen Alkohol zu trinken [63].

3 Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche bezüglich sehr häufiger in der Zahnmedizin verordneter Arzneimittel. Es wurde ausschließlich bereits publizierte Literatur herangezogen. Es wurden Informationen aus Lehrbüchern der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz sowie Lehrbücher aus privatem Bestand entnommen. Die Bücher umfassten die Bereiche allgemeine Pharmakologie sowie auf den zahnmedizinischen Bereich adaptierte Pharmakologiebücher. Des Weiteren wurden Lehrbücher sowie Fachjournale in elektronischer Form aus dem Bestand der Medizinischen Universität Graz und anderer online Bibliotheken (insbesondere google books) verwendet. Die weitere Literatursuche erfolgte mittels PubMed, Google-Scholar und allgemeiner Google-Suche.

4 Diskussion

Die Pharmakologie ist die Lehre von Arzneimitteln und deren Interaktionen mit dem Organismus. Im Bereich der Zahnmedizin ist aus diesem großen Gebiet jedoch nur ein vergleichsweise kleiner Teil essenziell, da die Anzahl der eingesetzten Arzneistoffe relativ gering ist. Aufgrund der Tatsache, dass die meisten in der Zahnheilkunde verwendeten Wirkstoffe eine relativ große Sicherheit aufweisen werden die Nebenwirkungen und Wechselwirkungen bei bestehender Dauermedikation oft vernachlässigt. Die Lebenserwartung der Bevölkerung nimmt stetig zu und damit verbunden auch die Anzahl polymorbider Patienten und Patientinnen in der zahnärztlichen Praxis, häufig mit bestehender Dauermedikation. Gerade diese sensitive Patientengruppe stellt eine multidisziplinäre Herausforderung an die behandelnden Ärzte dar und erfordert speziell von pharmakologisch weniger versierten Zahnmedizinern und Zahnmedizinerinnen die Kenntnis von Wirkmechanismen, Kontraindikationen und Interaktionen der eingesetzten Arzneimittel.

Der Einsatz von Arzneimitteln in der Zahnmedizin unterscheidet sich in gewissen Punkten von deren Anwendung in der Humanmedizin. So ist zum Beispiel die Dauer der Medikation in der Zahnheilkunde mittelwertig relativ kurz, teilweise erfolgt sogar nur eine einmalige Gabe (z.B. im Rahmen einer Lokalanästhesie). Der überwiegende Anteil der Wirkstoffe ist durch eine große therapeutische Breite gekennzeichnet, wodurch ein hoher Sicherheitsgrad der Arzneimittel generiert werden kann.

Mit 1,2% der Gesamtverordnungen ist der Anteil der Arzneverordnungen aus dem zahnmedizinischen Sektor relativ gering. Diese Daten beziehen sich auf die aktuelle Situation in Deutschland. Den Großteil der zahnmedizinischen Verordnungen bilden reine Analgetika oder Analgetika/Antiphlogistika. Lokalanästhetika sind hierbei ausgenommen, da sie nicht verordnet werden. Verglichen mit anderen Ärztegruppen verordnen Zahnärzte und Zahnärztinnen die wenigsten Arzneimittel mit durchschnittlich 126 Verordnungen jährlich [13].

Beinahe die Hälfte der Verordnungen machen Antibiotika aus. Hier wiederum werden zu 60% Penicilline (insbesondere Aminopenicilline) verordnet. An zweiter Stelle steht der Wirkstoff Clindamycin. Diese Datenlage widerspricht den Empfehlungen der DGZMK, welche in einer wissenschaftlichen Stellungnahme Clindamycin lediglich als Ausweichpräparat bei Vorliegen einer Allergie gegen Penicilline empfiehlt [13]

In der Häufigkeit der Verordnungen folgen Antiphlogistika den Antibiotika. Führend ist hierbei mit einem Anteil von 80% die Gruppe der NSAR. Wiederum mit 80%igem Anteil ist in dieser Gruppe Ibuprofen der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff [13]. Die Beliebtheit von Ibuprofen lässt sich durch seine gute antiphlogistische und analgetische Wirkung erklären, bei (im Vergleich zu anderen NSAR) guter Verträglichkeit und Sicherheit. Dies gilt für Dosen zwischen 800-1200 mg Ibuprofen pro Tag. Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar mit jenem von Paracetamol, bei welchem jedoch die antiphlogistische Komponente nur unzureichend gegeben ist [13][64]. Betreffend der Analgesie zeigen aktuelle systematische Reviews, dass NSAR das Beste Risiko-Nutzen-Verhältnis aufweisen [65]. Vorsicht ist geboten bei Patienten und Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Myocardinfarkt, da das Risiko für einen Infarkt bereits bei kurzer Anwendungsdauer um 20 bis 50% steigt [66]. Bei Schwangeren und in der Stillzeit stellt Paracetamol den Wirkstoff der Wahl dar, da hier die Gefahr des vorzeitigen Verschlusses des Ductus arteriosus botalli nicht gegeben ist.

Bei den Lokalanästhetika gestaltet sich eine Datenerhebung schwieriger, da sie (in Deutschland) neben Apotheken auch durch Dentalhändler vertrieben werden dürfen. Eine Studie, welche die Daten von 770 Zahnärzten und Zahnärztinnen erhob, zeigt, dass 97% der Lokalanästhesien mit dem Wirkstoff Articain durchgeführt wurden. Mit einem Anteil von 95% stellte Adrenalin den am häufigsten zugesetzten Vasokonstriktor dar [18]. Da Articain zu einem großen Teil direkt über unspezifische Esterasen im Blut abgebaut wird, eignet es sich auch gut für ältere Patienten und Patientinnen mit eingeschränkten Organfunktionen. Jedes Jahr werden ungefähr 70 Millionen Kapseln Lokalanästhetika in Deutschland verabreicht. Eine Studie an 2731 Patienten und Patientinnen zeigte in nur 4,5% der Fälle Komplikationen (Tachykardie, Übelkeit, Agitiertheit, Tremor), wobei der

Großteil vorübergehend war und keiner Therapie bedurfte. Ernsthafte Komplikationen wie Bronchospasmen traten nur in 0,07% der Fälle auf. Um die Sicherheit im Rahmen der Lokalanästhesie zu erhöhen muss eine genaue Anamnese hinsichtlich vorangegangener Lokalanästhesien erhoben werden sowie eine Körpergewichtsbezogene Dosisanpassung erfolgen [67].

Zusammenfassend sind trotz der anteilmäßig geringen Verschreibungsrate und der durchschnittlich hohen Arzneimittelsicherheit der angewandten Medikamente die Indikationsstellungen in der Zahnmedizin kritisch zu hinterfragen. Es fehlen insbesondere in Bezug auf Antibiotika klare evidenzbasierte Indikations- und Dosierungsempfehlungen. Guidelines der zuständigen Gesellschaften sind veraltet oder schlichtergreifend nicht existent. Es fehlen allenfalls systematische Reviews sowie konsekutive Metaanalysen um ein gezieltes fächerspezifisches Konzept zu entwickeln. Im Hinblick auf das progrediente Resistenzproblem bei Antibiotika, der alternden Bevölkerung sowie der zunehmenden Polypharmazie ist die Bewusstseins-schaffung und Entwicklung entsprechender Therapiekonzepte eine dringend notwendige Maßnahme um ein reproduzierbares evidenzbasiertes medizinisches Handeln auch im zahnmedizinischen Alltag zu integrieren.

5 Literaturverzeichnis

- [1] Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 4. Aufl. Berlin: Springer; 2018. 252 S.
- [2] Halling F. Zahnärztliche Pharmakologie. 1. Aufl. Balingen: Spitta; 2008. 240 S.
- [3] Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 17. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015. 666 S.
- [4] Sandner F, Kuse M. BASICS Allgemeine Pharmakologie. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009. 128 S.
- [5] Herdegen T. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
- [6] Estler C-J, Schmidt H. Pharmakologie und Toxikologie: Für Studium und Praxis. 6. Aufl. Stuttgart: Schattauer, F.K. Verlag GmbH; 2006. 1150 S.
- [7] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 12. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004. 1216 S.
- [8] Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2009. 512 S.
- [9] Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015.
- [10] Kullak-Ublick GA, Siepmann T, Kirch W. Arzneimitteltherapie: Wirksamkeit - Sicherheit - Praktische Anwendung. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. 424 S.
- [11] Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2016. 840 S.
- [12] Wehling M, Busch E, Diener HC, Dippel E, Ebert U, Frölich JC, u. a. Klinische Pharmakologie. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2011. 208 S.
- [13] Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Arzneiverordnungs-Report 2018. 1. Aufl. Berlin: Springer; 2018. 906 S.
- [14] Schneider, D, Mathers, F G, Kämmerer, P W. Aktuelle Aspekte der dentalen Lokalanästhesie. ZWR- Das Deutsche Zahnärzteblatt. 124(11):522–8.
- [15] Balogh A, Haen E. Klinische Pharmakologie: in der zahnärztlichen Praxis. 1. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2009. 367 S.

- [16] Daubländer M, Kämmerer PW, Liebaug F. Differenzierte Lokalanästhesie. Dental Magazin. 2016;34(8):1–8.
- [17] Halling F. Verbrauch dentaler Lokalanästhetika in Deutschland und im internationalen Vergleich. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 2015;70(6):426–32.
- [18] Halling F. Verbrauch dentaler Lokalanästhetika in Deutschland und im internationalen Vergleich. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 2015;70(6):426–32.
- [19] Weber T. Memorix Zahnmedizin. 3. Vollständ. überarb. Stuttgart New York: Thieme; 2009. 632 S.
- [20] Striebel HW. Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung. 8. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2012. 680 S.
- [21] Müller CK, Nentwig G-H. Lokalanästhesie bei chronisch Kranken. Quintessenz. 2009;60(12):1417–22.
- [22] SANOFI. FACHINFORMATION Ultracain® D-S Ultracain® D-S forte [Internet]. 2015 [zitiert 24. November 2018]. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Ultracain-D-S-forte/Downloads?id=a1c56c60-12f9-4d13-8d15-7da1432abf1a>
- [23] Wilms H. Lokalanästhetika in der Zahnheilkunde - Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika. Oralchirurgie Journal. 2003;(3):22–4.
- [24] Nickel U. Analgetika in der zahnärztlichen Praxis. Quintessenz. 2006;57(9):941–5.
- [25] Beck H, Martin E, Motsch J, Esch JS am, Kochs E, Krier C, u. a. AINS- (Anästhesiologie - Intensivmedizin - Notfallmedizin - Schmerztherapie) Paket: ains, 4 Bde, Bd.4, Schmerztherapie. 1., Aufl. Stuttgart: Thieme; 2002. 615 S.
- [26] Beubler E, Kunz R, Sorge J. Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie: Wirkungen, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten. 6. Aufl. Wien: Springer; 2016. 145 S.
- [27] Horn F. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 7., korrigierte. Stuttgart New York: Thieme; 2018. 704 S.
- [28] Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. April 2010;24(2):121–32.
- [29] Ziegler A. Die Analgetika in der Zahnmedizin. Quintessenz. 2009;60(12):1441–51.
- [30] James M. Ritter, Rod J. Flower, Graeme Henderson, Yoon Kong Loke,

David McEwan, Humphrey P. Rang. Rang & Dale's Pharmacology. 8 edition. Edinburgh? Churchill Livingstone; 2015. 776 S.

[31] PHARMORE. Fachinformation Deltaran® 300 mg / 400 mg Filmtabletten [Internet]. 2016 [zitiert 25. November 2018]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/75325.pdf

[32] European Medicines Agency. Assessment report: Ibuprofen and dexibuprofen containing medicinal products (systemic formulations) [Internet]. 2015 [zitiert 25. November 2018]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/ibuprofen-dexibuprofen-article-31-referral-assessment-report_en.pdf

[33] Beubler E. Klinische Pharmakologie der Schmerzmittel: Chancen und Risiken. Der Internist. Oktober 2005;46(10):1076–86.

[34] Diclofenac [Internet]. 2018 [zitiert 6. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Diclofenac>

[35] SANDOZ. Fachinformation: Diclofenac Sandoz® Uno 150 mg [Internet]. 2013 [zitiert 6. Dezember 2018]. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/diclofenac_sz_uno_150_mg_51006187.pdf

[36] Mefenaminsäure [Internet]. 2018 [zitiert 6. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Mefenaminsäure>

[37] Meyer J, Belser U, Gmür R, Hotz P, Waltimo T, Attin T, u. a. Mefenaminsäure und andere NSAR in der zahnärztlichen Praxis. Schweiz Monatsschr Zahnmed. Jänner 2007;117:12–8.

[38] Pfizer. Fachinformation: Parkemed® 500 mg - Filmtabletten [Internet]. 2018 [zitiert 6. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2061>

[39] Naproxen [Internet]. 2018 [zitiert 6. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Naproxen>

[40] ARISTO. Fachinformation. Naproxen Aristo 500 mg Tabletten [Internet]. 2018 [zitiert 5. Dezember 2018]. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/naproxenaristo500mgtabletten.pdf>

[41] Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Rabenda V, Bouvenot G, Audran M, u. a. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis. Juli 2004;63(7):759–66.

- [42] Becker DE, Phero JC. Drug therapy in dental practice: nonopioid and opioid analgesics. *Anesth Prog.* 2005;52(4):140–9.
- [43] Paracetamol [Internet]. 2018 [zitiert 25. November 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Paracetamol>
- [44] Fachinformation): Paracetamol Sandoz ® 500 mg Tabletten [Internet]. 2019 [zitiert 25. November 2019]. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/paracetamol_sandoz_500_mg_tabletten.pdf
- [45] Berlit P. *Therapielexikon Neurologie*. Berlin: Springer; 2004. 1356 S.
- [46] Metamizol [Internet]. 2018 [zitiert 25. November 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Metamizol>
- [47] SANOFI. Fachinformation: Novalgin® Tropfen [Internet]. 2017 [zitiert 25. November 2018]. Verfügbar unter: <https://mein.sanofi.de/produkte/Novalgin/Downloads?id=79ece511-cb23-4df8-af49-2e85fd2a5c>
- [48] Bastigkeit M, Jansen J-P, Jost W, Pfaffenrath V. *Analgetische Arzneistoffe - Pharmakologie und Anwendung*. 1. Aufl. Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH; 2008.
- [49] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008. 1243 S.
- [50] Halling F. Zahnärztliche Antibiotikaverordnungen. *Krankenhausthygiene up2date*. 10. September 2012;07(03):167–81.
- [51] Al-Nawas, B. Wissenschaftliche Stellungnahme: Einsatz von Antibiotika in der zahnärztlichen Praxis. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. 2002;57(8):451–4.
- [52] Halling F. Antibiotika in der Zahnmedizin. *Zahnmedizin up2date*. 2014;(1):68–82.
- [53] Eckert AW, Maurer P, Wilhelms D, Schubert J. Keimspektren und Antibiotika bei odontogenen Infektionen: Renaissance der Penicilline? *Mund Kiefer Gesichtschirurgie*. November 2005;9(6):377–83.
- [54] Salinas MB, Riu NC, Aytés LB, Escoda CG. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Buc*. 2006;11(1):70–5.
- [55] Al-Nawas B, Ziegler A. Die Antibiotika in der Zahnmedizin. *Quintessenz*. 2009;60(12):1425–37.

- [56] STADApharm. Amoxi-Clavulan STADA 875/125 mg Filmtabletten [Internet]. 2017 [zitiert 13. November 2018]. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/amoxi-clavulanstada875125mgfilmtabletten.pdf>
- [57] Amoxicillin [Internet]. 2018 [zitiert 26. November 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Amoxicillin>
- [58] Clavulansäure [Internet]. 2018 [zitiert 24. November 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Clavulansäure>
- [59] Cefalexin [Internet]. 2018 [zitiert 15. November 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Cefalexin>
- [60] ratiopharm GmbH. Fachinformation: Cephalexin-ratiopharm® 500 mg / 1000 mg Filmtabletten [Internet]. 2015 [zitiert 20. November 2018]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/65609.pdf
- [61] Clindamycin [Internet]. 2018 [zitiert 23. November 2018]. Verfügbar unter: <https://de.wikipedia.org/wiki/Clindamycin>
- [62] SANDOZ. Fachinformation: Clindamycin Sandoz ® 450 mg/600 mg Filmtabletten [Internet]. 2010 [zitiert 22. November 2018]. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/clindamycin_sandoz_450_mg_600_mg_filmtabletten.pdf
- [63] Fachinformation:Metronidazol Aristo® 400 mg Tabletten [Internet]. 2017 [zitiert 28. November 2018]. Verfügbar unter: <http://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/metronidazolaristo400mgtabletten.pdf>
- [64] Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol.* 1. Dezember 2009;17(6):275–342.
- [65] Moore PA, Ziegler KM, Lipman RD, Aminoshariae A, Carrasco-Labra A, Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews. *The Journal of the American Dental Association.* 1. April 2018;149(4):256-265.e3.
- [66] Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, u. a. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* [Internet]. 9. Mai 2017 [zitiert 2. Dezember 2018];357. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5423546/>

[67] Daubländer M, Müller R, Lipp MD. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry. *Anesth Prog.* 1997;44(4):132–41.