

## BEHANDLUNG VON SCHMERZZUSTÄNDEN

Zu den allgemein schmerzlindernd wirkenden Analgetika gehören Stoffe sehr unterschiedlicher chemischer Konstitution, die auf verschiedene Weise zur Verminderung der Schmerzwahrnehmung oder -bewertung führen. Die hierfür zur Verfügung stehenden Substanzen lassen sich nach ihrer Wirkart unterteilen in:

1.  
Analgetika mit antipyretischer und z.T. auch antiphlogistischer Wirkung. Für einen Teil dieser Stoffe konnte ein Eingriff in Regulationsvorgänge am Ort der Schädigung (Entzündungsreaktionen, Schmerzperzeption) nachgewiesen werden, die ursächlich mit einer Hemmung der intrazellulären Cyclooxygenase-Aktivität und damit der Biosynthese von Prostaglandinen in Zusammenhang gebracht wird.

2.  
Analgetika mit vorwiegend zentraler Wirkung, die zumeist morphinartige Wirkungen und Nebenwirkungen - wenn auch unterschiedlicher Ausprägung - haben und nur dann eingesetzt werden sollten, wenn die Schmerzen durch andere Mittel nicht ausreichend zu bekämpfen sind.

### ANALGETIKA MIT ANTIPTYRETISCHER WIRKUNG

Zu diesen meist verwendeten Schmerzmitteln gehören zum einen Stoffe, die zusätzlich mehr oder weniger ausgeprägte antiphlogistische Effekte aufweisen, wie z.B. die Derivate der Salicylsäure und der Arylpropionsäure, zum anderen die Pyrazolone und das Anilin-Derivat Paracetamol, die zwar analgetisch und antipyretisch, aber kaum antiphlogistisch wirksam sind.

Neben Monopräparaten aus den einzelnen Gruppen werden Kombinationen verwendet, bei denen durch Vertreter aus verschiedenen Gruppen versucht wird, eine Addition der analgetischen Effekte bei gleichzeitiger Verminderung akuter, mit der Höhe der verabreichten Menge verbundener Nebenwirkungen zu erreichen. Bei chronischer oder häufig wiederholter Einnahme hebt sich dieser mögliche Vorteil durch die bei langfristige Kontakt auftretenden Risiken allerdings wieder auf.

In Kombinationspräparaten finden sich ferner Zusätze, von denen eine günstige Beeinflussung der Wirkung oder der Allgemeinsituation des Patienten erwartet wird.

Hier ist zunächst Coffein zu nennen, das wegen seines zentral stimulieren - den Effektes besonders in sog. Tagesanalgetika anzutreffen ist. Die analgetische Wirkung wird durch diesen Zusatz verstärkt, das Allgemeinbefinden des Patienten etwas verbessert. Der therapeutische Vorteil einer solchen Kombination ist also zumindest kritisch zu betrachten. Z. Zt. wird darüber hinaus eine vermehrte Abhängigkeitsbildung bei derartigen Kombinationen diskutiert.

**Zusätze in  
Handels-  
präparaten**

Bei stärkeren Schmerzen kann auch eine Kombination mit Codein (Methylmorphin) verordnet werden, das schwächer analgetisch wirksam ist als Morphin, aber auch eine geringere Suchtgefährdung darstellt. Das Abhängigkeitspotential, wie auch die Verwendbarkeit codeinhaltiger Kombinationen als Ausweichdrogen muss jedoch immer bedacht werden. Wenn eine Verordnung eines derartigen Präparates für notwendig erachtet wird, sollte grundsätzlich nur die kleinste im Handel befindliche Packung verschrieben werden.

Kombinationspräparate, die neben den genannten Analgetika Sedativa /Hypnotika oder Spasmolytika enthalten, haben für die Schmerzbekämpfung in der zahnärztlichen Praxis keine Bedeutung. Auch Zusätze von Vitaminen (Vitamin B-Gruppe oder Vitamin C) sind meist ohne Relevanz für die analgetische Wirkung.

## Salicylsäure- und Arylpropionsäure-Derivate

Durch verschiedene Substituierungen der Salicylsäure ist es gelungen, Derivate zu finden, denen die intensive Reizwirkung auf die Magenschleimhaut fehlt, so dass sie oral besser verträglich sind. Die Salicylsäure-Derivate (Salicylate)

**Acetylsalicylsäure (DAB), Acetoxybenzoesäure,**

### Difluorphenyl-salicylsäure

werden allein oder in Kombination mit Analgetika anderer Gruppen zur Bekämpfung vornehmlich entzündlich bedingter Schmerzzustände verwendet.

Aus der Reihe der Arylpropionsäure-Derivate (Profene), die zahlreiche Arzneimittel mit überwiegend antiphlogistischer Wirksamkeit umfasst, wird

**Ibuprofen (INN), 2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure,**

### Ketoprofen

in den unteren Dosierungsbereichen (bis 200 mg/Zubereitung) als verschreibungsfreies Analgetikum verwendet. Dabei steht es ausschließlich als Monopräparat zur Verfügung.

Die Wirkung der Salicylate und Profene beruht - wie die anderer Antiphlogistika - zu mindestens teilweise auf einer Hemmung der Synthese von Prostaglandinen, die als Mediatoren von Entzündungsreaktionen und Schmerzperzeption anzusehen sind. Auf diesen Wirkmechanismus geht auch die Bezeichnung "periphere Analgetika" für diese Wirkgruppe zurück.

## Wirkung

(Salicylate haben, besonders in höherer Dosierung, eine deutliche antiphlogistische Wirkung. Da sie aber in erster Linie als Analgetika eingesetzt werden, werden sie bei den Schmerzmitteln ausführlich besprochen. Ihr antiphlogistischer Effekt kann sich bei entzündungsbedingten Schmerzen im Mund und Kieferbereich günstig auswirken.)

Da Prostaglandine vielerorts im Organismus als Mediatoren oder Modulatoren von Zell- und Organfunktionen Bedeutung haben, ist mit dieser Art der Wirkung auch eine Reihe von unerwünschten Effekten ursächlich verbunden

Die Resorption nach oraler Verabreichung ist schnell und weitgehend voll-ständig; Spitzenkonzentrationen im Plasma werden nach im Mittel 2 Stunden erreicht. Bei allen Stoffen findet eine hohe Bindung an Plasmaproteine (90% und mehr) statt. Die Ausscheidung durch die Nieren erfolgt nach mehr oder weniger vollständiger Metabolisierung und Konjugation der Metabolite.

## Pharmakokinetik

Ein Mangel an Prostaglandinen wird für Nebenwirkungen verantwortlich gemacht, die auf einer Störung physiologischer Regulationsvorgänge beruhen. Hierzu gehören: Veränderungen in der Sekretionsleistung des Magens, die von Inappetenz und Völlegefühl bis hin zu Gastritis mit Schleimhautdefekten und Mikroblutungen führen, Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur, wodurch speziell bei Patienten mit sog. intrinsic Asthma bronchokonstriktorische Anfälle ausgelöst werden können (sog. Analgetika-Asthma), und Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation mit verzögerter Blutgerinnung

## **Neben- wirkungen**

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation wird therapeutisch auch zur Thromboseprophylaxe genutzt, wobei Dosierungen bis zu 1,5 g Acetylsalicylsäure pro Tag eingesetzt werden. Da diese Dosen auch bei Schmerzzuständen verwendet werden, sollte der Zahnarzt bei Patienten, bei denen eine längere Einnahme von Schmerzmitteln vermutet werden muss, bei operativen Eingriffen an die Möglichkeit verstärkter Nachblutung aufgrund einer Gerinnungsstörung denken.

Bei dem sog. Reye-Syndrom, einer vornehmlich im Anschluss an eine Virusinfektion im Kindesalter auftretende Encephalitis mit Hepatitis, wird ein Zusammenhang mit der Verabreichung von Acetylsalicylsäure diskutiert. Kindern sollte daher vorzugsweise Paracetamol verordnet werden.

Neuerdings wird auf das Auftreten einer abakteriellen Meningitis unter Ibuprofenanwendung aufmerksam gemacht, ohne dass die Zusammenhänge (evtl. allergisch) bisher geklärt sind. Beim Auftreten der ersten Symptome - Kopfschmerz, Übelkeit und Erbrechen, Fieber - ist die Medikation zu unterbrechen und der Patient ärztlicher Behandlung zuzuführen.

Nierenfunktionsstörungen sind sowohl nach Salicylaten als auch nach Profenen beschrieben; auch sie machen eine sofortige Unterbrechung der Einnahme und ärztliche Behandlung notwendig.

Auch wenn die kurzfristige Anwendung von Acetylsalicylsäure oder Ibuprofen, wie sie im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung erforderlich sein kann, per se nicht zu den genannten Nebenwirkungen führen dürfte, so muss doch berücksichtigt werden, dass aufgrund der Selbstmedikation dieser verschreibungsfreien Mittel diese jederzeit auftreten können.

Kontraindikationen gegen die Einnahme stellen Haematopoesestörungen, Magen- und Duodenalulzera, Bronchialasthma und bestehende Nieren- und Leberfunktionsstörungen dar. In der Perinatalzeit und Stillperiode sollten sie ebenfalls nicht gegeben werden. (Siehe Tabelle im Anhang: "Interaktionen zahnärztlicher Medikamente mit anderen Pharmaka).

## **Kontrain- dikationen, Wechsel- wirkungen**

Als allergische Symptome werden Urticaria, Pruritus, Erytheme und ödematöse Schwellungen (Quincke-Oedem) beschrieben, aber auch Schock oder Schockfragmente wie z.B. Asthma können auftreten.

## **Sensibili- sierung**

Bei Salicylat-Intoleranz sind auch die sog. nichtsteroidalen Antiphlogistika, incl. Ibuprofen, zu meiden (siehe oben).

Zur Bekämpfung speziell entzündungsbedingter Schmerzen werden von den Salicylaten bis zu 2,0 g pro Tag verteilt auf 3 - 4 Einzeldosen gegeben.

Die Tagesdosis von Ibuprofen unter dieser Indikation sollte 1,2 g nicht überschreiten und bei Kindern unter 10 Jahren die Gabe möglichst vermieden werden.

## Dosierung

Während Ibuprofen ausschließlich als Monopräparat vorliegt, kommen die Salicylate in den verschiedenen Kombinationen vor, wobei die zu empfehlende Tagesdosis von dem jeweiligen Kombinationspartner mitbestimmt wird.

Handelspräparate (siehe unten)

### Dexketoprofen (Sympal®)

Die Substanz wurde bereits im Kapitel „Entzündungen“ abgehandelt. Dexketoprofen wirkt stark analgetisch und stark antiphlogistisch. Die empfohlene Dosis beträgt 12.5 mg alle 4 – 6 h oder 25 mg alle 8 h. Die tägliche Gesamtdosis sollte 75 mg nicht überschreiten. Sympal® 25 mg-Tabletten sind nicht zur Langzeittherapie vorgesehen und sollten nur zur unmittelbaren postoperativen Schmerztherapie angewendet werden.

## Anwendung, Dosierung

In verschiedenen Studien trat die analgetische Wirkung bereits 30 Minuten nach Einnahme von Dexketoprofen ein und dauerte 4 – 6 h Stunden an. In einer Vergleichsstudie zwischen 14 mg Dexketoprofen mit 400 mg Ibuprofen zur Anwendung bei mittelstarken bis starken Zahnschmerzen wurde unter Dexketoprofen bereits nach 20 Minuten eine stärkere analgetische Wirkung dokumentiert als unter Ibuprofen 400 mg. In der Literatur sind nach Einnahme antiphlogistischer Dosen von Dexketoprofen jedoch auch somnolente Zustände beschrieben worden, so dass die Substanz nur mit Vorbehalt verordnet werden sollte

## Selektive Hemmer der Cyclooxygenase 2 (COX-2) - Coxibe

Grundlage der wesentlichen Wirkungsmechanismen der nichtsteroidalen Antiphlogistika ist die Hemmung der Cyclooxygenase (COX). Während die Schmerz- und Entzündungshemmung im wesentlichen durch die COX-2-Hemmung erfolgt, wird die Hemmung der physiologischen Prostaglandinsynthese, die vor allem für die unerwünschten gastrointestinalen Nebenwirkungen verantwortlich ist, über die COX-1 vermittelt. Die Entwicklung selektiver COX-2-Inhibitoren als neue pharmakologische Wirkstoffklasse zielte darauf ab, die gastrointestinale Unverträglichkeit nichtsteroidaler Antiphlogistika zu reduzieren. Im Vergleich zu nicht selektiven COX-Inhibitoren kann daher durch die Gabe eines spezifischen COX-2-Hemmers die Magen-Darm-Verträglichkeit erheblich verbessert werden.

### Celecoxib (Celebrex®)

Nach oraler Applikation wird Celecoxib nur relativ langsam resorbiert. Nach einer Einzelgabe von 200 mg werden nach 2-3 h maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 97%. Als typischer COX-2-Inhibitor hemmt es die Plättchenaggregation nicht. Die Substanz ist chemisch ein Sulfonamid und zeigt daher eine Kreuzallergie bei Sulfonamidallergikern. Zur Schmerzbehandlung nach Zahnextraktionen waren in Studien 100, 200 bzw. 400 mg Celecoxib signifikant stärker wirksam als Placebo, 100 bzw. 400 mg in ihrer analgetischen Wirksamkeit vergleichbar zu 650 mg Acetylsalicylsäure, 200 mg hingegen signifikant weniger wirksam als 400 mg Ibuprofen und 50 mg Rofecoxib (auf dem Markt nicht mehr verfügbar). Vergleichsstudien mit den bei passageren Schmerzen (z.B. Zahnschmerzen) empfohlenen, niedrigeren Dosen konventioneller NSAR (z.B. 3 x 400 mg Ibuprofen) wurden bisher nicht publiziert.

Gastrointestinale Probleme wie Durchfall, Dyspepsie und Bauchschmerzen sind ähnlich häufig wie unter nichtselektiven NSAR, Perforation, GIT-Blutungen und Ulcus sind jedoch seltener.

**Nebenwirkungen,  
Kontraindikationen**

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 200 – 400 mg auf zwei Einzelgaben verteilt. Celecoxib war der erste COX-2-Inhibitor auf dem Markt und wird hauptsächlich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt.

**Anwendung  
Dosierung**

### **Etoricoxib (Arcoxia®)**

Seit September 2004 ist in Deutschland der neueste selektive COX-2-Inhibitor zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sowie der akuten Gichtarthritis zugelassen. Als häufige Nebenwirkungen werden Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen, Sodbrennen, Durchfall oder Übelkeit), Müdigkeit, grippeartige Beschwerden und ein Anstieg der Leberfunktionswerte genannt. Die Substanz ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen und bei akuter Gichtarthritis. Die empfohlene Dosis beträgt 60 bis max. 120 mg /1 x täglich.

### **Markrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®), Valdecoxib (Bextra®) und Parecoxib (Dynastat®)**

Am 30.09.2004 hat als erste die Firma MSD Sharp & Dohme GmbH die freiwillige weltweite Rücknahme Rofecoxib-haltiger Arzneimittel (Vioxx®, Vioxx dolor®) bekannt gegeben. Als Begründung wurden neueste Studienergebnisse aus der sogenannten APPROVe-Studie angeführt, die die Wirksamkeit von Rofecoxib bei der Verhinderung des Wiederauftretens von Kolonpolypen belegen sollte. Es zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle bei Patienten, die längerfristig über Monate kontinuierlich 25 mg Rofecoxib täglich erhalten hatten. Als hochselektiver Hemmer der COX-2 hemmt Rofecoxib die Plättchenaggregation nicht. Es wirkt analgetisch, antipyretisch und antiinflammatorisch.

Die Pfizer GmbH hat am 7.4.2005 den Vertrieb des COX-2-Hemmers Bextra® (Valdecoxib) in Europa und den USA mit sofortiger Wirkung eingestellt. Grund für die Marktrücknahme von Bextra® sind neue Bewertungen von Berichten über schwere kardiovaskuläre Störungen sowie Hautreaktionen. Damit wurde nach Vioxx® (Rofecoxib) innerhalb weniger Monate der zweite COX-2-Hemmer wegen unerwünschter Wirkungen vom Markt genommen.

## Fazit zum zahnärztlichen Einsatz von selektiven COX-2-Inhibitoren:

Im zahnärztlichen Bereich sind COX-2-Hemmer zur Behandlung von Entzündungs- und Schmerzzuständen nicht Mittel der ersten Wahl. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten gastrointestinalen Unverträglichkeitsreaktionen oder pseudoallergischen Reaktionen nach Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika oder bei anamnestisch bekannten Blutgerinnungsstörungen kann die Gabe von Celecoxib (Celebrex®/Pfizer) oder Etoricoxib (Arcoxia®/MSD) unter Umständen erwogen werden. In den Fachinformationen beider Präparate wird darauf hingewiesen, dass Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung mit einem Coxib behandelt werden sollten. Das Coxib sollte dann in der niedrigsten noch wirksamen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum gegeben werden. Rofecoxib, Valdecoxib und Parecoxib sind als Arzneimittel weltweit auf dem Markt nicht mehr verfügbar. In Deutschland ist derzeit keines der auf dem Markt verbliebenen Coxibe (Celecoxib, Etoricoxib) zur postoperativen zahnärztlichen Schmerztherapie zugelassen, eine Verordnung durch den Zahnarzt erfolgt also in jedem Fall „off label“, also außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikation.

## Pyrazolon-Derivate

Von den als Analgetika heute therapieüblichen Pyrazolon-Derivaten können:

### Phenazon (INN), Phenylmethylpyrazolon (DAB)

und

### Propyphenazon (INN), Dimethylphenyl-isopropyl-phenazon

nur oral und rektal appliziert werden. Das Methylamino-methansulfonsäure-Derivat des Phenazons steht als Natriumsalz

Metamizol (INN), Novaminsulfon

in 50%iger Lösung außerdem auch zur Injektion zur Verfügung.

Die Pyrazolon-Derivate wirken analgetisch und antipyretisch, aber nur relativ schwach antiphlogistisch. Hemmwirkungen auf Freisetzung und / oder Synthese von intrazellulär gelagerten Substanzen (z.B. Prostaglandine), die als Mediatoren entzündlicher Gewebsreaktionen anzusehen sind, werden auch hier für die lokalen Effekte verantwortlich gemacht.

## Wirkung

Nach oraler Verabreichung werden die Substanzen schnell aus Magen und oberen Darmabschnitten resorbiert, so dass nach 1 - 2 Stunden bereits die höchste Blutkonzentration erreicht ist. Der Abbau scheint nur relativ langsam in der Leber zu erfolgen, da z.B. von Phenazon noch 15 Stunden nach der Einnahme messbare Konzentrationen unveränderter Substanz im Blut vorliegen. Nach 24 Stunden dürfte die Hauptmenge - nur zu einem geringen Prozentsatz unverändert - ausgeschieden sein.

## Pharmakokinetik

Bei nicht durch frühere Kontakte vorbelasteten Patienten und Anwendung in therapeutisch üblicher Dosierung sind Nebenwirkungen relativ selten. Ein Asthma-Anfall kann jedoch ausgelöst werden, wenn eine nicht erkannte (und - soweit man weiß - nicht allergisch bedingte) Tendenz zur Bronchokonstriktion (sog. intrinsic asthma) besteht (s. Analgetika-Asthma bei Salicylaten):

## Nebenwirkungen

Ein Mangel an Prostaglandinen wird für Nebenwirkungen verantwortlich gemacht, die auf einer Störung physiologischer Regulationsvorgänge beruhen. Hierzu gehören: Veränderungen in der Sekretionsleistung des Magens, die von Inappetenz und Völlegefühl bis hin zu Gastritis mit Schleimhautdefekten und Mikroblutungen führen, Tonuserhöhung der Bronchialmuskulatur, wodurch speziell bei Patienten mit sog. intrinsic Asthma bronchokonstriktorische Anfälle ausgelöst werden können (sog. Analgetika-Asthma), und Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation mit verzögerter Blutgerinnung).

Hautreaktionen, evtl. auch herpesartige Symptome, können als Zeichen einer Sensibilisierung auftreten. Schock(fragmente) oder anaphylaktische Reaktionen werden nicht nur nach parenteraler Verabreichung, sondern auch nach oraler Einnahme von Pyrazolon-Derivaten beobachtet.

## Sensibilisierung

Besonders gefährlich ist dies, weil die Symptome zumeist nicht bereits in der Praxis und damit unter ärztlicher Kontrolle auftreten, sondern erst, wenn der Patient - evtl. allein - zu Hause ist, so dass Hilfe nur schwer und spät herbeigeholt werden kann.

Vor der Verordnung sollte der Patient immer nach früherer Verträglichkeit derartiger Präparate befragt (Hauterscheinungen sind vielfach Vorläufer schwererer allergischer Reaktionen) und darüber aufgeklärt werden, dass bei Sensationen von Seiten des Kreislaufs (Schwindel, Ohrensausen, Schwarzsehen, Übelkeit) und / oder der Atmung (asthmatische Beschwerden) sofort ärztliche Hilfe gesucht werden sollte. Allergisch bedingt sind auch Störungen der Haematopoese, die nach wiederholtem Kontakt mit einem Pyrazolon-Derivat - vornehmlich Metamizol - auftreten können und sich in einer Granulozytopenie manifestieren. Bei rechtzeitiger Erkennung und Beendigung der Medikation ist diese Blutbildungsstörung reversibel.

## anamnestische Befragung!

Bei Allergie gegen ein Derivat verbietet sich die Anwendung aller Pyrazolone und Pyrazolidindione.

Der Patient sollte nachdrücklich auf die Packungsbeilage hingewiesen werden, in der speziell auf Symptome und Behandlung von Nebenwirkungen eingegangen wird.

## Hinweis

Zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln siehe Zusammenstellung im Anhang "Einteilung und Mechanismen der Interaktionen".

## Wechselwirkungen

Die Anwendung von Metamizol, das in allen Zubereitungsformen verschreibungspflichtig ist, soll nach Weisung des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) beschränkt werden auf schwere Schmerzzustände, die mit anderen Mitteln (außer morphinartig wirkenden Analgetika) nicht ausreichend zu bekämpfen sind. Alle Kombinationspräparate mit dieser Substanz wurden aus dem Verkehr gezogen.

## Anwendung

Bei Phenazon und Propyphenazon besteht z.Zt. noch keine Indikationsbeschränkung; auf die aufgezeichneten Risiken muss jedoch immer geachtet werden.

Metamizol, Propyphenazon und Phenazon werden als Monopräparate (evtl. mit Zusatz von Coffein) als Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von zumeist 0,5 g angeboten, von denen 1 - 2 pro Dosis und 6 (max. 8) pro Tag genommen werden können. (Siehe nachfolgend aufgeführte Handelspräparate)

**Dosierung**

Phenazon und Propyphenazon finden sich außerdem in Kombination mit Analgetika aus anderen Stoffgruppen in Mengen von 0,1 - 0,3 g pro Tablette. Eine Auswahl derartiger Präparate ist nachfolgend zusammengestellt.

Metamizol, Propyphenazon und Phenazon werden als Monopräparate (evtl. mit Zusatz von Coffein) als Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von zumeist 0,5 g angeboten, von denen 1 - 2 pro Dosis und 6 (max. 8) pro Tag genommen werden können. Siehe nachfolgend aufgeführte Handelspräparate

**Dosierung**

Phenazon und Propyphenazon finden sich außerdem in Kombination mit Analgetika aus anderen Stoffgruppen in Mengen von 0,1 - 0,3 g pro Tablette. Eine Auswahl derartiger Präparate ist nachfolgend zusammengestellt:

Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff - Gehalt in g pro /Zubereitung	Zusätze in g pro Zubereitung	Stück
Demex <sup>®</sup> Zahnschmerz-Tbl. (Berlin-Chemie)	Propyphenazon 0,5/Tbl.	-----	10 20
Rp. Berlosin <sup>®</sup> (Berlin-Chemie)	Metamizol-Na 0,5/Tbl.	-----	10 20 30 50
Rp. Novalgin <sup>®</sup> (Aventis)	Metamizol-Na 0,5/Tbl.	-----	10 20 50
Rp. Novaminsulfon- ratiopharm <sup>®</sup> (ratiopharm)	Metamizol-Na 0,5/Tbl.	-----	10 30 50
Migräne-Kranit <sup>®</sup> (Krewel Meuselbach)	Phenazon 0,5/Tbl.	-----	10 20 50 100
Optalidon <sup>®</sup> N (Novartis Consumer Health)	Propyphenazon 0,125 Drg	Coffein 0,025	10 30

## p-Aminophenol-Derivate

Zu dieser Gruppe gehörten über viele Jahre Phenacetin und Lactylphenetidin, die wegen gravierender Nebenwirkungen aus dem Verkehr gezogen wurden. Heute wird lediglich

Paracetamol (INN), N-Acetyl-p-aminophenol, 4-Hydroxyacetanilid

allein oder in Kombinationspräparaten verwendet.

Paracetamol wirkt - allerdings schwächer als die Salicylate und Pyrazolone - analgetisch und antipyretisch; eine antiphlogistische Wirksamkeit konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden, wie auch der Wirkmechanismus z.Zt. noch in der Diskussion ist.

**Wirkung**

Paracetamol wird gut und schnell resorbiert und nach Glukuronidierung in der Leber in 24 Stunden ausgeschieden. Die Wirkdauer einer therapeutisch üblichen Dosis beträgt 4 - 6 Stunden

**Pharmako-  
kinetik**

In analgetisch wirksamer Dosierung sind von Paracetamol abgesehen von selten auftretenden Allergien bisher keine Nebenwirkungen bekannt; bei Überdosierung können Lebernekrosen auftreten. Ob auch mit diesem p-Aminophenol-Derivat bei Langzeitanwendung, vor allem in unüblich hoher Dosis, Nierenschädigungen ausgelöst werden können, wird nach dem derzeitigen Kenntnisstand für möglich gehalten.

**Neben-  
wirkungen**

Paracetamol wird als Monopräparat mit einem Wirkstoffgehalt von zumeist 0,5 g angeboten; als Tagesdosis werden maximal 4,0 g angesehen. In Kombinationspräparaten finden sich Mengen von 0,2 - 0,3 g.

**Dosierung**

Auf der folgenden Seite sind Handelspräparate zusammengestellt, die lediglich Paracetamol als Analgetikum - evtl. neben den eingangs erwähnten Zusätzen - enthalten; Kombinationen mit Analgetika aus den anderen beiden Gruppen finden sich auf S. 13 dieses Dokumentes.

Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff- Gehalt in g pro Zubereitung	Zusätze in g pro Zubereitung	Stück
Paracetamol BC <sup>®</sup> (Berlin-Chemie)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	10 20 30
ben-u-ron <sup>®</sup> (Novartis Consumer Health)	Paracetamol 0,5/Kps.	-----	10 20
Captin <sup>®</sup> (Krewel Meuselbach)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	10

Paracetamol-Sandoz <sup>®</sup> (Sandoz)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	30
Paracetamol AL <sup>®</sup> (Aliud)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	30
Paracetamol STADA <sup>®</sup> 500 mg (STADApHarm)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	10 30
Paracetamol 500 HEXAL <sup>®</sup> (Hexal)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	30
Paracetamol ratiopharm <sup>®</sup> (ratiopharm)	Paracetamol 0,5/Tbl.		30
paracetamol 500 von ct <sup>®</sup> Tbl. (ct-Arzneimittel)	Paracetamol 0,5/Tbl.	-----	10 20 30

---

## Kombinationspräparate

Auf den folgenden Seiten sind Präparate zusammengestellt, die Substanzen aus den drei besprochenen Gruppen, evtl. unter Zusatz von Coffein und / oder Codein enthalten. Damit soll nicht der Verwendung von Kombinationspräparaten Vorschub geleistet werden, die immer das Risiko von Mehrfachsensibilisierungen oder von komplexen Nebenwirkungen beinhalten. Es erscheint der Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzte aber notwendig, den Kollegen die Möglichkeit zu verschaffen, sich über die Zusammensetzung dieser immer noch weit verbreiteten und viel verwendeten Präparate zu informieren und im Falle einer Unverträglichkeit ein Mittel auszuwählen, in dem die schädigende Komponente nicht enthalten ist.

Packungen, die nebeneinander Zubereitungen unterschiedlicher Zusammensetzung, z.B. Dolomo<sup>®</sup> für die Anwendung bei Tag oder Nacht enthalten, sind nach Ansicht der Arzneimittelkommission bedenklich, da dem Patienten kaum die Gefährdung bewusst wird, die die unterschiedliche Zusammensetzung in sich birgt.

Die Zusammenstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, zumal gerade auf diesem Gebiet neben lokalen Unterschieden ein ständiger Zu-, aber auch Abgang stattfindet.

Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff- Gehalt in g pro Zubereitung	Zusätze in g pro Zubereitung	Stück (FB)
Chephapyrin <sup>®</sup> N (MIP Pharma)	Acetylsalicylsäure Paracetamol	0,25 Coffein 0,2	0,05 20
HA <sup>®</sup> -Tabletten N (Thomae)	Acetylsalicylsäure Paracetamol	0,25 Coffein 0,2	0,05 20
Neuralgin <sup>®</sup> Tbl. (Pfleger)	Acetylsalicylsäure Paracetamol	0,25 Coffein 0,2	0,05 20
Thomapyrin <sup>®</sup> (Thomae)	Acetylsalicylsäure Paracetamol	0,25 Coffein 0,2	0,05 10 20
dolomo <sup>®</sup> TN (Astellas)	Acetylsalicylsäure Paracetamol	0,25 Tag Coffein Nacht Codein 0,25	0,05 0,03 10 27 36

**Analgetika-Einzelstoffe mit Codein**

Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff- Gehalt in g pro Zubereitung	Zusätze in g pro Zubereitung	Stück
Rp. Dolviran <sup>®</sup> N (Meda Pharma)	Acetylsalicyl-säure 0,5/Tbl.	Codein-phosphat	0,03 10 20
Rp. Praecineural <sup>®</sup> (Pfleger)	Acetylsalicyl-säure 0,35 /Tbl.	Codein-phosphat Glycin	0,02 0,175 20
Rp. talvosilen <sup>®</sup> Tabl. (bene-Arzneimittel)	Paracetamol 0,5 /Tbl.	Codein-phosphat	0,02 20

Rp. Paracetamol Comp STADA® (STADApHarm)	Paracetamol 0,5 /Tbl.	Codein-phosphat	0,03	10 20 100
Rp. Gelonida® Schmerz-tabl. (Pfizer)	Paracetamol 0,5 /Tbl.	Codein-phosphat	0,03	10 20
Rp. Titretta® (Berlin-Chemie)	Paracetamol /Tbl.	0,5 Codein-phosphat	0,03	10 20

### Kombination von Paracetamol und Propyphenazon

Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff- Gehalt in g pro Zubereitung	Zusätze in g pro Zubereitung	Stück
Saridon® (Bayer Selbstmedikation)	Paracetamol 0,25 Propyphenazon 0,15	Coffein 0,05	20

## ZENTRAL WIRKENDE, STARKE ANALGETIKA

Nur in den seltensten Fällen besteht im Rahmen der zahnärztlichen Behandlung - von den klinischen Bedingungen abgesehen - eine Notwendigkeit zum Einsatz von Analgetika dieser Wirkgruppe, so dass sie hier nur kurz besprochen werden sollen.

Es handelt sich dabei um die aus Opium gewonnenen Alkaloide Morphin und Codein, ihre teilsynthetischen Varianten Oxycodon (OXYGESIC®), Hydromorphon (Dilaudid® ,Palladon®) und das neuere Buprenorphin (Temgesic®, SUBUTEX®) sowie eine zunehmende Zahl von Synthetika unterschiedlicher chemischer Struktur. Allen gemeinsam ist eine Bindungsfähigkeit an Opioid- Rezeptoren in ZNS und / oder Rückenmark, die nach Lokalisation und vermitteltem Effekt unterteilt werden in My-, Kappa- und Delta- Rezeptoren. Alle Stoffe, bei denen eine Bindung an diese Rezeptoren nachgewiesen werden konnte, werden unabhängig von ihrer Gewinnung als "Opiode" bezeichnet. Unterschiede in der Bindungsfähigkeit und Aktivität an den Rezeptoren bedingen bei den einzelnen Opioiden ein breites Spektrum in der Intensität erwünschter und unerwünschter Effekte.

So ist das als klassisch zu bezeichnende Wirkbild von Morphin mit sedativ-hypnotischer Wirkkomponente, Hemmwirkungen auf Atem- und Hustenzentren und die Temperaturregulation, Veränderung der Stimmungslage (Euphorie, aber auch Dysphorie), Störung der Darmperistaltik und des Sphinctertonus (Gallenblase, Harnblase) etc. mit allerdings unterschiedlicher Ausprägung bei allen Opioiden nachweisbar. Derartiges war bereits bei dem vorwiegend als Antitussivum verwendeten Codein mit seiner im Vergleich zu Morphin schwächeren analgetischen und hypnotischen Wirkung bekannt, fand aber erst durch die Differenzierung der Rezeptoren eine befriedigende Erklärung.

Auf der Basis dieser Erkenntnisse ist es heute möglich, einige Analgetika dieser Reihe für die zahnärztliche Praxis zu empfehlen, bei denen sich das Ausmaß unerwünschter Effekte in Grenzen hält. In keinem Falle auszuschließen ist allerdings eine abhängigkeitsbildende Wirkung, die bei einigen Substanzen allerdings so gering ausgeprägt ist, dass von einer Unterstellung unter die Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) abgesehen werden konnte (z.B. Tramadol). Dennoch sollte immer berücksichtigt werden, dass auch bei diesen Stoffen eine Wirkung vorhanden ist, die sie zu mindestens als Ausweichdroge bei evtl. Versorgungspässen interessant macht.

Für die den gesetzlichen Regelungen unterstellten Betäubungsmittel besteht lt. Betäubungsmittelgesetz (BtMG) eine strenge Indikationsbeschränkung, die besagt, dass sie nur dann eingesetzt werden dürfen, wenn der angestrebte Effekt auf andere Weise nicht zu erreichen ist. Die Verschreibung darf nur auf den vom BfArM anfordernden Rezeptformularen erfolgen und muss bestimmte, in der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) festgelegte Formvorschriften erfüllen:

[\(Formblätter als Downloads über die Bundesopiumstelle des Bundesinstituts für Arzneimittel\)](#)

Alle Betäubungsmittel sind unabhängig von der Originalpackung in der für den Einzelfall erforderlichen Stückzahl (Ampullen, Tabletten etc.) zu verschreiben.

Für die parenterale Anwendung empfiehlt es sich, - wenn überhaupt - Opiode zu verwenden, deren Wirkintensität und Nebenwirkungsspektrum bekannt sind, wie z.B. Morphin (Ampullen mit 10 mg zur s.c.-Injektion), Pethidin (Dolantin®, Ampullen mit 50 mg zur i.m.-Injektion), Levomethadon (L-Polamidon®, Ampullen mit 2,5 mg zur s.c. oder i.m.-Injektion) oder Pentazocin (Fortral®, Ampullen mit 30 mg zur i.m.-Injektion).

Zur oralen Applikation stehen Zubereitungen zur Verfügung, bei denen Bioverfügbarkeit und Wirkdauer eine ausreichende Schmerzbekämpfung gewährleisten, so dass ihr Einsatz bei schweren Schmerzzuständen oder alternativ bei Unverträglichkeit gegenüber den vorstehend besprochenen Analgetika aus der Antipyretika-Reihe berechtigt erscheint. In Anbetracht eines möglichst geringen Abhängigkeitspotentials sind hier zu nennen:

### **Pentazocin (INN),**

Pentazocin ist ein mittelstark wirkendes Opioid (20% der Morphinwirksamkeit). Es ist Agonist und Antagonist an Opiatrezeptoren. Es bewirkt im Gegensatz zum Morphin eine geringere spastische Kontraktion der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes.

### **Wirkung**

Einzeldosen von 25 - 50 mg kommen bei oraler Dosierung zur Anwendung, nach 3 bis 4 Stunden kann die wiederholte Gabe erfolgen. Bei parenteraler Verabreichung werden Einzeldosen von 30 mg angewandt, maximal können 360 mg pro Tag zur Anwendung kommen. Bei Nierenfunktionseinschränkung ist die Dosis um 25 - 50% zu reduzieren.

**Dosis**

Das Pharmakon verursacht häufig Euphorie, Schwindel, Brechreiz, Erbrechen und Obstipation. Es können auch Alpträume, Erregungszustände, Halluzinationen, Panikzustände, Hörstörungen, Nystagmus, Abdominalspasmen und ein Erythem beobachtet werden.

**Nebenwirkungen**

Etwa gleich wirksam ist

### **Tramadol (INN),**

Tramadol ist ein Analgetikum vom Opiat-Typ, es wirkt als Agonist an Opiatrezeptoren. Es hat auch eine sedierende Wirkung.

**Wirkung**

50 - 100 mg werden oral oder parenteral 1 bis 4-mal täglich verabreicht. Die Tagesmaximaldosis beträgt für alle Zubereitungen 400 mg. Dosisadjustierung ist bei Nierenfunktionseinschränkung und chronischen Lebererkrankungen zu beachten.

**Dosis**

Benommenheit und verstärktes Schwitzen sind unter der Tramadoltherapie zu beobachten. Es können Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen auftreten, und das Reaktionsvermögen kann eingeschränkt sein.

**Nebenwirkungen**

Dextropropoxyphen (INN), das ebenfalls dieser Gruppe zugeordnet werden muss und das in früheren Ausgaben der "Informationen" hier besprochen wurde, ist von der Aufbereitungskommission des BGA negativ beurteilt worden, wobei der relativ geringe analgetische Effekt bezogen auf die opioid-entsprechenden Nebenwirkungen, die Kumulationsgefahr und ein - wenn auch schwach ausgeprägtes - Abhängigkeitspotential das negative Nutzen/Risiko-Verhältnis bedingen. Dextropropoxyphen-Zubereitungen sind z.Zt. zwar noch auf dem Markt, ihre Anwendung kann aber unter diesen Bedingungen nicht empfohlen werden.

### **Morphin**

Morphin hemmt als Agonist an Opiatrezeptoren die Schmerzleitung und -Wahrnehmung in Rückenmark und Gehirn. Es wird bei starken akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt. Es bewirkt in therapeutischen Dosen eine leichte Sedierung und Euphorisierung, kann aber auch dysphorische Effekte hervorrufen.

**Wirkung**

Oral kommen Dosen von 30 - 60 mg bei Bedarf alle 8 bis 12 Stunden zur Anwendung, die Tagesmaximaldosis ist 180 mg. Bei subkutaner und intramuskulärer Verabreichung ist die Dosierung 10 - 30 mg, bei intravenöser Gabe 5 - 10 mg bei Bedarf alle 4 bis 6 Stunden. Dosisanpassung bei Leber- und Nierenfunktionseinschränkung!

**Dosis**

Morphin kann durch eine Histaminfreisetzung zur Vasodilatation und zum Blutdruckabfall führen, weiterhin bewirkt es eine Bradykardie. Es können Schwindel, Kopfschmerzen, Akkomodationsstörungen und Miosis auftreten. Schläfrigkeit und Bewusstseinsstörungen können häufig beobachtet werden. In hohen Dosierungen kann es zu Krampfanfällen und zu Muskelzuckungen kommen.

**Nebenwirkungen**

## Codein

Der analgetische Effekt von Codein ist ebenso wie die atemdepressive Wirkung weit geringer im Vergleich zu Morphin. Es ist als Antitussivum und in Analgetikamischpräparaten im Handel.

Zur Schmerzbehandlung kommen Dosierungen von 30 - 60 mg 3-mal täglich zum Einsatz. Die Tagesmaximaldosis beträgt 300 mg. Bei chronischen Lebererkrankungen und bei eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisadjustierung erfolgen.

Unter der Therapie mit Codein treten häufig Kopfschmerzen, Müdigkeit und Obstipation auf. Ferner werden Benommenheit, Desorientiertheit, Reaktionsvermögeenseinschränkung, Schwindel, Abdominalschmerzen, Brechreiz und Erbrechen beschrieben.

**Wirkung**

**Dosis**

**Nebenwirkungen**

### Eine Sonderstellung nimmt

#### Tilidin (INN)

das zur Gruppe der Cyclohexene gehört, ist eindeutig den Opioiden zuzurechnen und daher dem BtMG unterstellt. Es ist ein starkes Analgetikum und wird zur Behandlung akuter und chronischer Schmerzzustände eingesetzt. In Fertigpräparat mit einem Zusatz von 7,5 % Naloxon untersteht Tilidin nicht der Betäubungsmittelverordnung, sondern ist lediglich verschreibungspflichtig. Naloxon wirkt der missbräuchlichen Verwendung des Präparates durch Opiatabhängige entgegen, die analgetische Wirkung bleibt dabei im therapeutischen Bereich unbeeinflusst.

Dosen von bis zu 4-mal täglich 20 - 40 Tropfen bzw. 1 - 2 Kapseln werden oral verabreicht. Die Tagesmaximaldosis beträgt 400 mg Tilidin. Bei Nierenfunktionseinschränkung muss die Dosis adjustiert werden, denn die Elimination ist hier verzögert.

Gelegentlich können Schwindelgefühl, Benommenheit, Übelkeit und Erbrechen auftreten. Bei der Gabe von Tilidin und Naloxon, auch als Lösung und Tabletten im Handel, sind Überempfindlichkeitsreaktionen möglich.

#### Pethidin (INN)

Pethidin gehört zu den Opioiden, es hat jedoch nur 10% der analgetischen Wirkungsstärke des Morphins. Es kommt zur symptomatischen Behandlung starker Schmerzen, die auf Nichtopioide nur unzureichend ansprechen, zur Anwendung.

Einzeldosen von 25 bis 150 mg werden bei der subkutanen, intramuskulären und oralen Gabe verabreicht. Bei der intravenösen Injektion gibt man Einzeldosen von 25 -100 mg. Eine Tagesdosis von 500 mg sollte nicht überschritten werden. Dosisanpassung bei Nierenfunktionseinschränkung, chronischen Lebererkrankungen und älteren Patienten beachten!

Pethidin kann zur Atemdepression, zum Koma und zur Hypotension führen. Es können Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Kopfschmerzen und Benommenheit auftreten.

**Wirkung**

**Dosis**

**Nebenwirkungen**

#### Nefopam (INN),

Seine analgetische Wirkung setzt nach oraler Gabe relativ langsam (nach ca. 60 Minuten) ein und wird von den Patienten z.T. sehr unterschiedlich beurteilt. Als Nebenwirkungen werden Mundtrockenheit und leichte Übelkeit, seltener Schwitzen und Abgeschlagenheit beobachtet. Im Gegensatz zu den anderen hier genannten Substanzen kann Nefopam zu einer Erregungssteigerung ("coffeinartiger Effekt") führen. Bei epileptiformen Erkrankungen soll Nefopam nicht gegeben werden.

**Wirkung**

**Nebenwirkungen**

Es besteht der Verdacht, dass Nefopam die Lebertoxizität von Paracetamol verstärkt, so dass von einer gleichzeitigen Gabe dieser beiden Substanzen abzusehen ist.

In analgetisch wirksamer Dosierung sind von Paracetamol - abgesehen von selten auftretenden Allergien - bisher keine Nebenwirkungen bekannt; bei Überdosierung können Lebernekrosen auftreten. Ob auch mit diesem p-Aminophenol-Derivat bei Langzeitanwendung, vor allem in unüblich hoher Dosis, Nierenschädigungen ausgelöst werden können, wird nach dem derzeitigen Kenntnisstand für möglich gehalten.

Dosierung: 1 – 2- (-3) Tabletten 3mal täglich

**Dosis**

Handelsname (Hersteller)	Wirkstoff- Gehalt in mg / Zubereitung	Stück
Tramador® (Hexal)	Tramadol-HCl 50 /Kps.	10
		30
		50
Valoron® N retard 50/4 mg (Pfizer)	Tilidin-HCl 50 + Naloxon-HCl 4 / Kps.	20
		50
		100
Katadolon® (awd pharma)	Flupirtinmaleat 100 / Kps.	30
		50

Ein ausschließlich zentral wirkendes Analgetikum ist

**Flupirtin (INN),**

Eine Reaktion mit bisher bekannten Opioidrezeptoren konnte nicht festgestellt werden; Charakteristika eines Abhängigkeitspotentials (psychische wie physische Bindung, Toleranzsteigerung) fehlen. Naloxon kann die analgetische Wirkung nicht aufheben oder abschwächen und Flupirtin lässt sich nicht zur Unterdrückung von Entzugerscheinungen bei Opiatabhängigen verwenden. Es muss also ein anderer Wirkmechanismus als bei den Opioiden angenommen werden, der bisher jedoch noch nicht abgeklärt werden konnte.

Die analgetische Wirksamkeit von Flupirtin ist der von Pentazocin oder Metamizol vergleichbar und zur Bekämpfung posttraumatischer bzw. postoperativer Schmerzen geeignet.

Neben der analgetischen besitzt Flupirtin eine muskelrelaxierende Wirkung, die den Effekt bei z.B. degenerativen Gelenkerkrankungen unterstützt. Eine Reaktion mit den Rezeptoren der Benzodiazepinwirkung ist nicht nachweisbar.

Als Nebenwirkungen werden Müdigkeit, seltener Schwindel, Schwitzen, Kopfschmerzen und gastroenterale Beschwerden beobachtet.

**Nebenwirkungen**

Die übliche Dosierung beträgt 3 - 4 mal 100 mg p.o., eine Erhöhung auf 3- mal 200 mg ist möglich.

**Dosierung**