

Die Arzneimittelkommission Zahnärzte informiert

Diese Nebenwirkungen wurden 2012 gemeldet

Christoph Schindler, Wilhelm Kirch

Um die Arzneimittelsicherheit auch nach der Zulassung eines Arzneimittels gewährleisten zu können ist es notwendig, Einzelberichte zu Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels in der klinischen Praxis bekannt werden, von zentraler Stelle systematisch zu erfassen und auszuwerten. Für den zahnärztlichen Bereich ist dafür die Arzneimittelkommission der Bundeszahnärztekammer und der KZBV (AKZ) zuständig. Die statistische Übersicht der Meldungen des vorvergangenen Kalenderjahres liegt nun vor.

Seit 1995 schwankt die Anzahl der von Zahnärzten aus zahnärztlicher Verordnungspraxis bundesweit gemeldeten Nebenwirkungen zwischen minimal 37 (1995) und maximal 158 (2005) Meldungen. Im Jahr 2012 gingen bei der AKZ insgesamt 82

Meldungen meist von niedergelassenen Zahnärzten ein. Nach wie vor ist der Anteil der von Zahnärzten in Deutschland gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) sehr gering: Beim Bundesinstitut für Arzneimittel und

INFO

Allgemeines zum Melden von Nebenwirkungen

Die Verpflichtung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) durch den Zahnarzt ergibt sich aus der zahnärztlichen Berufsordnung. Gemäß § 2 Absatz 6 der Musterberufsordnung der Bundeszahnärztekammer in der aktuellen Fassung vom 19. Mai 2010 ist der Zahnarzt verpflichtet, die ihm aus seiner zahnärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden UAWs der Arzneimittelkommission der deutschen Zahnärzteschaft (AKZ) mitzuteilen. Insbesondere unerwartete UAWs, solche zu neuen Arzneimitteln sowie klinisch besonders schwere beziehungsweise prolongierte Verläufe sollten gemeldet werden. Hierzu ist lediglich das Absenden des im Internet unter <http://www.bzaek.de/fileadmin/PDFs/za/Meldebogen%20UAW%20Stand%202004.pdf> zum Download bereitstehenden Formulars zur Meldung von UAWs an die AKZ erforderlich. Dieses wird in regelmäßigen Abständen von der AKZ überarbeitet.

Bitte vermerken Sie unbedingt den Handelsnamen sowie den Wirkstoff und die angewendete Dosis beziehungsweise die

Applikationsart (wie oral, s.c., i.v.) des verdächtigten Präparats und die Dauer der Anwendung in diesem Formular sowie in kurzen Stichworten die beobachtete unerwünschte Symptomatik des Patienten. Bitte vermerken Sie ebenfalls Ihren Namen und die Praxisadresse als Absender. Der Meldebogen ist so ausgelegt, dass der für den Zahnarzt erforderliche Zeitaufwand für das Ausfüllen des Formulars dreieinhalb Minuten nicht überschreiten sollte. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, den individuellen gemeldeten Fall in Form eines kurzen Beratungsbriefes unabhängig durch die AKZ bewerten zu lassen. Die Anforderung eines Beratungsbriefes wird insbesondere dann empfohlen, wenn es sich um eine schwere UAW handelt beziehungsweise wenn eine bisher in der Fachinformation des entsprechenden Präparats noch nicht beschriebene UAW vermutet wird. Die Abgabe der Meldung an die AKZ entbindet den Zahnarzt von der Meldung an die Bundesoberbehörde BfArM, die von der AKZ automatisch vorgenommen wird. ■



Foto: Osterland/Fotolia.com

Medizinprodukte (BfArM) in Bonn wurden im Vergleich dazu 2012 insgesamt rund 52 500 Berichte über UAWs registriert [BfArM, 2013]. Davon stammten 86 Prozent direkt von pharmazeutischen Unternehmen. Die übrigen 14 Prozent wurden zum überwiegenden Teil von den Arzneimittelkommissionen der Ärzte und Apotheker an das BfArM weitergeleitet. Die Anzahl der Meldungen von Ärzten und anderen Heilberufen betrug im Jahr 2012 $n = 1\,329$ Meldungen. Im Rahmen von Studien wurden 310 UAW-Meldungen erfasst. Die Meldung einer UAW an die AKZ der BZÄK entbindet den Zahnarzt von der Meldung an die Bundesoberbehörde BfArM, da diese dann durch die AKZ vorgenommen wird.

Fortsetzung auf Seite 32

Beobachtete Nebenwirkungen von in der Zahnarztpraxis verwendeten Medikamenten

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Analgetika	ASS, Paracetamol, Codein	1		3 cm x 4 cm kreisrunder Haarausfall occipital (1);			
	Diclofenac	1		Quaddeln an Hand, Arm, Hals (1);			
	Etoricoxib	1					Ödembildung Fußknöchel (1);
	Ibuprofen	4	salziger, bitterer Geschmack (1);	Ausschlag Gesicht und Dekolleté, Juckreiz (1); Schwellung Kopf, Hände, Füße (1);			kompletter Haarausfall (1);
	Meloxicam	1		Erythema multiforme (1); pustulöses Exanthem (1);			Hypokaliämie (1); Hypothyreose (1);
	Metamizol	1	erhöhte Leberwerte (1);	Jucken Hand- u. Fussflächen (1); Quaddeln an Hand, Arm, Hals (1);			
Antibiotika	Amoxicillin	18	Clostridium difficile Colitis (1); Diarrhoe (1); Diarrhoe über 3 Tage (1); Durchfall (1); Magenkrämpfe (1); Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Diarrhoe (1);	3 cm x 4 cm kreisrunder Haarausfall occipital (1); Ausschlag Gesicht, Unterarme, Dekolleté (1); Ausschlag, Juckreiz Gesicht, Unterarme, Dekolleté (1); Erythema multiforme (1); Exanthem Bauch, Oberschenkel, Oberarminnenflächen (1); Exanthem ganzer Körper (1); Mundschleimhaut wund, wunde Finger (1); pustulöses Exanthem (1); Quaddeln an Hand, Arm, Hals (1); rote juckende Quaddeln an den Unterarmen (1); Urtikaria ganzer Körper (1);	anaphylaktischer Schock (1); Hypertone Krise, Herzrasen, Schwindel (1); Kreislaufbeschwerden (1);	depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit (1);	Hypokaliämie (1); Hypothyreose (1);
	Amoxicillin, Clavulansäure	2		Exanthem am ganzen Körper (1); Zungenbrennen (1);			
	Ciprofloxacin	1	hohes Fieber mehrere Tage, starkes Krankheitsgefühl, Gelbfärbung Haut, bettlägerig (1);				

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige	
Antibiotika	Clindamycin	27	Clostridium difficile Colitis (1); Diarrhoe (2); Diarrhoe, Übelkeit (1); Durchfall (1); Geschmacksirritationen (1); Mundtrockenheit, Zunge belegt, Candida-infektion (1); pseudomembranöse Colitis (1); salziger, bitterer Geschmack (1);	allergisches Exanthem (1); Arzneimittelexanthem (1); Ausschlag Gesicht und Dekolleté, Juckreiz (1); Ekzem windpockenartig (1); Exanthem (1); Exanthem ganzer Körper (1); generalisiertes Exanthem (1); Hautexanthem (1); juckender Hautausschlag ganzer Körper (1); Juckreiz (1); Pusteln, Quaddeln, gelbe Flecken, Juckreiz (1); rote Flecken und Pusteln ganzer Körper (1); rote Pusteln 2 mm Durchmesser, v.a. Hüftbereich (1); Schwellung am Hals, Rötung Kopf-Hals-Bereich (1); Urtikaria (1); Zungenmykose (1);	allergischer Schock, RR 60/45, HF 125 (1); starke Schweißausbrüche (1);	Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1); Schüttelfrost (1); starke Schweißausbrüche (1);	starke Gelenkschmerzen rechtes Handgelenk (1);	
	Metronidazol	11	Diarrhoe, Schmerzen GI-Trakt (1); Durchfall (1); hohes Fieber mehrere Tage, starkes Krankheitsgefühl, Gelbfärbung Haut, bettlägerig (1); Magenkrämpfe, Durchfall (1); Magenprobleme (1); Übelkeit, Erbrechen (1); Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Diarrhoe (1);	Arzneimittelexanthem Thorax (1); Urtikaria ganzer Körper (1);	Hypertone Krise, Herzrasen, Schwindel (1);	depressive Verstimmung, Schlaflosigkeit (1); Müdigkeit (1); Schwindel, Kreislaufprobleme (1); Wahrnehmungsstörungen (1);	Blutung aus der Nase (1); eiskalte Füße (1);	
	Nystatin	1		Brennen, Jucken, Zungenschwellung (1);				
	Phenoxy-methylpenicillin	1		Urtikaria, Quaddelbildung (1);				
Lokalanästhetika	Articain	1		Anschwellen Schleimhaut und Lidödem (1);				
	Articain, Epinephrin	10	Geschmacksirritationen (1); Zungenbelag ganze Zunge, Schluckbeschwerden (1);	Anästhesieversagen und Weichteilschwellung (1); Rötung, Ulzeration (1); Schwellung der Oberlippe (1); Schwellung rechte Gesichtshälfte mit Ödem um Auge (1); Schwellung und Urtikaria (1); Quaddeln, Juckreiz, Apathie (1);		Gesichtsfeld-einschränkung, drohender Sehkraftverlust (1); Schluckbeschwerden, Atembeschwerden (1); starker Kopfschmerz und Schwindel (1); starkes, anfallartiges Zittern am ganzen Körper (1);		
	Bupivacain	1					Anästhesieversagen (1);	
	Lidocain	2		Schleimhautreötung, Schwellung, Bläschen (1); Zungenschwellung (1);				
	Mepivacain	1		lokale Schwellung (1);				

	Substanz	n	Gastrointestinaltrakt	Haut	Herz-Kreislauf	ZNS	Sonstige
Sonstige	ASS	1				Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1);	
	Bisoprolol	1				Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1);	
	Chlorhexidin	3		Brennen und Bläschen vorderes Zungendrittel (1); extraoraler Hautausschlag nach intraoraler Applikation (1);			Erosionen Gingiva (1); starke Schmerzen angeschwollene Gingiva (1);
	Clopidogrel	1				Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1);	
	Dabigatran	1					massive Nachblutung nach Extraktion (1);
	Dectaflur, Olafur	1		Zungenschwellung, Brennen (1);			
	Lisinopril	1				Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1);	
	Methotrexat	1		Quaddeln an Hand, Arm, Hals (1);			
	Molsidomin	1				Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1);	
	Omeprazol	1			akute Atemnot, Bronchospasmus (1);		
	Paroxetin	1				Lokalanästhesie schlägt nicht an, starke Schmerzen (1);	
Tamsulosin	1				Lähmung rechte Hand mit schmerzhafter Schwellung (1);		

Tabelle 1, Quelle: Schindler, Kirch

Der vorliegende Beitrag fasst die Meldungen zu UAWs des Jahres 2012 aus dem zahnärztlichen Bereich zusammen. Nach dem sogenannten Stufenplanverfahren sind die Arzneimittelkommissionen der Heilberufe – so auch die AKZ – aufgerufen, Nebenwirkungsmeldungen an das BfArM weiterzuleiten, um so eine Risikominimierung beziehungsweise ein Höchstmaß an Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten. Insbesondere seltene UAWs von Arzneimitteln werden meist erst im Zeitraum nach der Zulassung in Phase IV der Arzneimittelentwicklung – der sogenannten Post Marketing Surveillance – durch Auswertung und Überwachung von Spontanmeldungen verschreibender Ärzte erfasst.

Nebenwirkungsvergleich 1995 bis 2012

Im Zeitraum 1995 bis 2012 wurden insgesamt 1 633 Meldungen bei der AKZ registriert. Im Jahr 2012 gingen insgesamt 82 Meldungen zu UAWs ein. Die Gesamtanzahl an UAW-Meldungen liegt somit im Vergleich zu 94 Meldungen im Jahr 2010 und 106 Meldungen im Jahr 2011 in etwa auf dem gleichen Niveau. Teilweise wurden als mögliche Ursachen der beobachteten Nebenwirkung mehrere Arzneimittel in einer Meldung angegeben. Betrachtet man den Zeitraum der vergangenen Jahre von 1995 bis 2012, so werden jährlich von Zahnärzten

durchschnittlich nur 91 Meldungen zu UAWs abgegeben (Abbildung 1). Die Tendenz ist insgesamt rückläufig.

UAWs von Antibiotika

Der Anteil der Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von Antibiotika liegt 2012 mit 64 Prozent einen Prozentpunkt höher als im Vorjahr 2011. Am häufigsten wurden nach wie vor UAWs zu Clindamycin ($n = 27$; 45 Prozent), gefolgt von Amoxicillin ($n = 20$; 33 Prozent), Kombinationspräparate mit Clavulansäure mitgezählt, gemeldet. Mit etwas Abstand folgt Metronidazol ($n = 11$; 18 Prozent). Penicillin ($n = 1$; 2 Prozent) und Chinolone ($n = 1$; 2 Prozent) spielen in der UAW-Statistik praktisch keine Rolle. Die Anzahl der Meldungen zu Clindamycin ist absolut von $n = 51$ (2011) auf $n = 27$ (2012) rückläufig. Dafür ist absolut und auch relativ eine deutliche Zunahme der Meldungen zum Präparat Metronidazol zu verzeichnen. Bezüglich der berichteten Beschwerden überwiegen vor allem allergische Hautreaktionen sowie gastrointestinale Beschwerden und Unverträglichkeitsreaktionen. Vereinzelt treten Müdigkeit und Schwindel auf.

Clindamycin: Mit insgesamt 27 Meldungen steht das Präparat Clindamycin auch weiterhin an der Spitze der zahnärztlichen UAW-Statistik, nicht nur innerhalb der Antibiotika, sondern unter allen gemeldeten Präparaten, wobei die Anzahl der Meldungen zu Clindamycin 2012 im Vergleich zum Jahr 2011 rückläufig ist. Die therapeutische Stellung von Clindamycin in der Zahnmedizin ist im Rahmen der vorjährigen Bewertung der UAWs sehr ausführlich beleuchtet worden [Schindler et al., 2012]. Diese Bewertung wird weiterhin als aktuell erachtet.

Clindamycin wird aufgrund seines ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils explizit als Mittel der zweiten Wahl



Foto: Digitalpress/Fotolia.com

empfohlen, zum Beispiel bei Penicillin-Allergie. Es gibt keinen hinreichenden Grund, Clindamycin gegenüber der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure zu bevorzugen. Das Risiko für unerwünschte Wirkungen insbesondere im gastrointestinalen Bereich ist bei Verordnung von Clindamycin anhand des individuellen Patienten kritisch abzuwägen.

Amoxicillin/Clavulansäure: Ergänzend sollte an dieser Stelle aber nochmals darauf hingewiesen werden, dass Amoxicillin in der Kombination mit Clavulansäure auf bakterielle Erreger odontogener Infektionen gut wirksam ist. Diese Kombination weist eine große therapeutische Breite auf und wird als Mittel der ersten Wahl im zahnärztlichen Bereich angesehen. Nicht geeignet ist diese Kombination hingegen bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und/oder bei Patienten mit anamnestisch bereits bekannten Transaminasenerhöhungen. Patienten sollten generell sorgfältig vor der Behandlung nach früheren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalactam-Antibiotika befragt werden. Die Leber betreffende UAWs sind unter Amoxicillin und Clavulansäure mit höherer Wahrscheinlichkeit bei männlichen und älteren Patienten zu erwarten. Meist treten die Symptome während oder kurz nach der Behandlung auf. In der Regel sind diese Ereignisse reversibel. Schwere Verläufe sind bisher sehr selten und bei Patienten mit schwerwiegender Grunderkrankung beschrieben worden.

Sultamicillin: Eine mögliche Alternative zur Behandlung mit einer Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure stellt auch im zahnärztlichen Bereich die Gabe von Sultamicillin dar (wie Unacid PD oral®). Sultamicillin ist ein Doppel-Ester, der nach oraler Gabe gut absorbiert und sofort in seine beiden Bestandteile gespalten wird, so dass im Plasma nur Ampicillin und Sulbactam nach-



Foto: SENTELLO/Fotolia.com

weisbar sind. Die Bioverfügbarkeit beider Komponenten liegt bei > 80 Prozent und somit deutlich höher als nach Gabe der beiden Wirkstoffe alleine. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann das Präparat zur antibiotischen Behandlung auch bei Indikationen im zahnärztlichen Bereich als geeignet angesehen werden, obwohl es – im Gegensatz zur Kombination aus Amoxicillin und Clavulansäure – für den zahnärztlichen Einsatz keine explizite Zulassung gibt. Die Arzneimittelkommission bereitet eine gesonderte Publikation zu dieser Thematik vor.

Chinolone: Chinolone spielen in der UAW-Statistik der BZÄK derzeit keine Rolle. Dies spiegelt sicherlich auch eine niedrige Verordnungshäufigkeit im zahnärztlichen Bereich wieder. In klinischen Studien konnte zwar gezeigt werden, dass unter einer Behandlung mit einem Chinolon wie zum Beispiel Moxifloxacin aufgrund der guten Wirksamkeit gegen Anaerobier und einer günstigen Pharmakokinetik mit hohen Gewebespiegeln im Vergleich zur Standardtherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure klinisch günstigere Ergebnisse erzielt werden konnten [Al-Nawas et al., 2009]. Dennoch sind Chinolone im zahnärztlichen Bereich als Reserveantibiotika zu betrachten und sollten nur in Ausnahmefällen bei schweren, anders nicht beherrschbaren Infektionen und sorgfältiger Indikationsstellung zum Einsatz kommen.

UAWs von Analgetika

Die Anzahl der Meldungen zu Analgetika schwankt zwischen den Jahren 2004 und 2012 kontinuierlich zwischen einem Anteil von minimal sechs Prozent in den Jahren 2007 und 2010 und maximal 13 Prozent in den Jahren 2000, 2004 und 2005.

Im Jahr 2012 betrafen mit neun Prozent der zahnärztlichen UAW-Meldungen ein Prozent weniger ein Analgetikum als im Vorjahr 2011 (Abbildung 2). Hauptsächlich wurden im Jahr 2012 UAWs des bereits gut bekannten Nebenwirkungsspektrums peripherer Analgetika in Form von allergischen Reaktionen gemeldet, die sich auf der Haut in Form von Erythem, Exanthem oder Quaddeln manifestieren.

Neben der bewährten Gabe von Ibuprofen oder Diclofenac in der zahnärztlichen Schmerztherapie als Monotherapie zeigen klinische Studien, dass die niedrigdosierte kombinierte Gabe zum Beispiel von 200 mg Ibuprofen und 500 mg Paracetamol hoch-effektiv zur Behandlung von starken postoperativen Zahnschmerzen ist. Diese Kombination war in Studien zudem wirksamer und nebenwirkungsärmer als eine Kombination

bestehend aus Codein und Ibuprofen [Daniels, 2011]. Der Vorteil der Kombination aus Paracetamol und Ibuprofen liegt darin, dass Ibuprofen niedriger dosiert werden kann und dadurch das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen von Ibuprofen insbesondere auf den Gastrointestinaltrakt reduziert wird. Die number needed to treat (NNT), also die statistisch erforderliche Anzahl zu behandelnder Patienten, um therapeutisch eine 50-prozentige Schmerzreduktion zu erzielen, liegt für die Kombination aus Ibuprofen 200 mg und Paracetamol 500 mg bei unter zwei.

In Deutschland ist allerdings bisher kein Kombinationspräparat mit diesen beiden Wirkstoffen verfügbar, so dass jeweils zwei Tabletten eingenommen werden müssen, was in der Praxis umständlich und wenig praktikabel ist. Mit Etoricoxib, einem selektiven COX-2-Inhibitor, ist seit 2012 ein neues Mittel gegen Zahnschmerzen auf dem Markt, das mit unter zwei eine ebenso niedrige NNT aufweist wie die kombinierte

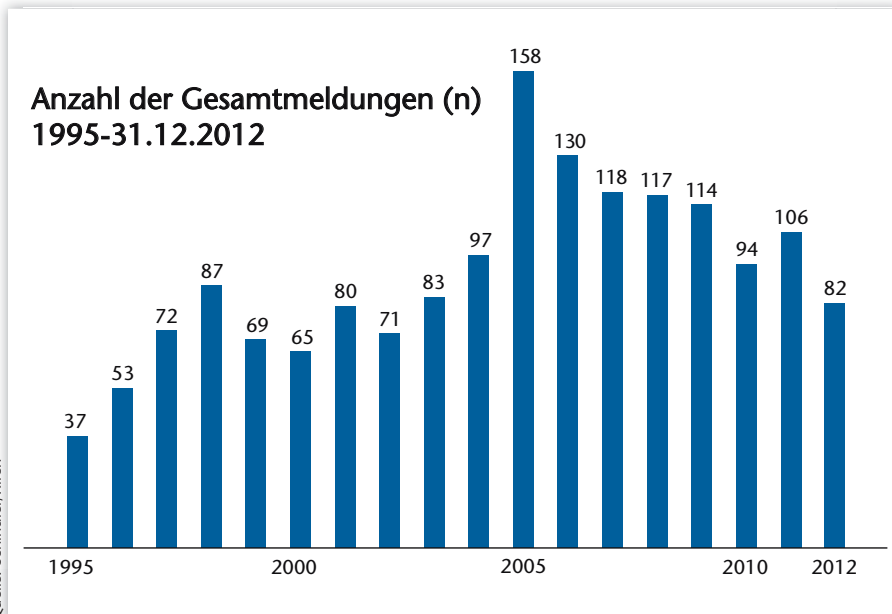


Abbildung 1: Anzahl der jährlichen UAW-Meldungen 1995 bis 2012



Gabe von 200 mg Ibuprofen und 500 mg Paracetamol. Die empfohlene Dosis Etoricoxib beträgt 90 mg einmal täglich, begrenzt auf eine Einnahmedauer von maximal drei Tagen. Oftmals ist eine einmalige Einnahme ausreichend, um Zahn- und Kieferschmerzen in den Griff zu bekommen.



Foto: Robert Neumann/Fotolia.com

UAWs von Lokalanästhetika

In der Gruppe der Lokalanästhetika ist die Anzahl von Berichten zu UAWs mit 17 Prozent exakt auf demselben Niveau wie im Vorjahr. Wie bereits schon in den Vorjahren wurden vor allem Meldungen zu Articain ($n = 11$), meist in Kombination mit dem Vasokonstringens Epinephrin registriert, was auf die breite Anwendung des Präparats zurückzuführen ist (Tabelle 1). Am häufigsten werden allergische Symptome sowie mittlere bis vereinzelt auch schwerwiegendere zentralnervöse Symptome wie zum Beispiel Kopfschmerzen, Sehfeld einschränkung und Zittern gemeldet, die mit der Gabe von Lokalanästhetika in Zusammenhang stehen können und am ehesten für einen dosisabhängigen, zentralnervös toxischen Effekt des Präparats sprechen, der oftmals auf eine trotz sorgfältiger Aspiration unbemerkte akzidentelle intravasale Applikation beziehungsweise auf eine erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit des Lokalanästhetikums zurückzuführen sein kann.

Zentralnervöse Effekte nach Lokalanästhetikaapplikation sind dosisabhängig: Zunächst kommt es zu exzitatorischen zentralen Symptomen wie Erregung, Unruhe, Schwindel, akustischen und visuellen Störungen, perioralem Kribbeln, verwaschener Sprache, Übelkeit, Erbrechen, Zittern und Muskelzuckungen als Vorzeichen eines

drohenden Krampfanfalls. Wir empfehlen, bei einem erneuten zahnärztlichen Eingriff bei betroffenen Patienten die zu applizierende Gesamtdosis niedriger zu wählen. In einem Fall wurde nach Anwendung von Bupivacain ein Anästhesieversagen beschrieben, das pharmakologisch nicht erklärt werden konnte.

Sonstige Nebenwirkungen

Im Vergleich zu den Vorjahren mit 17 Prozent und 11 Prozent war der Anteil der Meldungen in der Gruppe „Sonstige“ im Jahr 2012 weiterhin rückläufig auf nur noch 10 Prozent. In dieser inhomogenen Gruppe sind Präparate enthalten, die primär oftmals nicht vom Zahnarzt verordnet wurden (Tabelle 1). Dies erklärt sich aus der Tatsache, dass eine vom Zahnarzt beobachtete UAW nicht immer eindeutig dem vom Zahnarzt applizierten Präparat zuzuordnen ist und daher die vom Haus- oder Facharzt verschriebene Medikation ebenfalls mitgemeldet wird.

Antikoagulanzen: Erstmals wurde der BZÄK eine UAW zu einem sogenannten neuen Antikoagulanzen gemeldet: Unter „neuen Antikoagulanzen (NOAKs)“ versteht man die Gruppe der neu entwickelten, hochselektiven Faktor-Xa-Antagonisten, zu denen Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (nur in Japan zugelassen) gehören, sowie den

Thrombinantagonisten Dabigatran (= einziger Vertreter seiner Klasse). Im vorliegenden Fall wurde unter Behandlung mit Dabigatran eine schwere Nachblutung nach Zahnextraktion gemeldet. Die wesentlichen bislang vorliegenden Studien mit NOAKs wurden für die Indikationsgebiete „Akut-



und Langzeitbehandlung der venösen Thromboembolie (VTE)“ und „Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern“ durchgeführt. Dabigatran (Pradaxa®) ist zugelassen in der Standarddosierung 150 mg zweimal täglich zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei nicht-valvulärem VHF sowie zur Primärprävention von VTE nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz (zweimal 110 mg/d).

Für Akut- oder Langzeittherapie von VTE besteht derzeit keine Zulassung. Die reduzierte Dosis von 110 mg zweimal täglich wird bei Alter ≥ 80 Jahren und Komedikation mit Verapamil (CYP P 450-Interaktion) empfohlen. Dabigatran und auch Rivaroxaban (Xarelto®) werden zu 80 Prozent beziehungsweise zu 65 Prozent renal ausgeschieden, so dass bei eingeschränkter Nierenfunktion ein Kumulationsrisiko mit erhöhter Blutungsgefahr besteht. Alle neuen Substanzen Rivaroxaban, Apixaban (Eliquis®) und Dabigatran sind gegenüber den herkömmlichen Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) selektiver und daher besser steuerbar. Die gerinnungshemmende Wirkung setzt schneller ein und ist nach Absetzen der neuen Präparate beim Nierengesunden innerhalb von 24 Stunden reversibel. Vorsicht hingegen ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geboten, bei denen von einer verlängerten Wirkung ausgegangen werden muss. Für Apixaban gilt diese Limitation nur eingeschränkt (nur 25 Prozent renale Elimination). Der wesentliche Nachteil im Umgang und im klinischen Management mit den neuen Gerinnungs-

INFO

Arzneimittelkommission

Die Arzneimittelkommission Zahnärzte (AKZ) ist ein gemeinsamer Ausschuss von BZÄK und KZBV. Sie besteht aus acht bis zehn Experten unterschiedlicher Fachrichtungen, darunter Pharmakologen, Toxikologen, Werkstoffkundler, Spezialisten für Implantologie und niedergelassene Zahnärzte, die sich auf Teilgebiete der zahnärztlichen Arzneimitteltherapie spezialisiert haben. Die AKZ führt die Bezeichnung Pharmakovigilanzzentrum als Anerkennung ihres Beitrags zur Qualität und Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten. ■

hemmern ist die derzeit fehlende klinische Verfügbarkeit eines Antidots zur notfallmäßigen Beendigung der gerinnungshemmenden Wirkung. Unter Therapie mit herkömmlichen VKA steht Vitamin K (Konakion®) zur Antagonisierung zur Verfügung. Die wesentlichen Ziele der Entwicklung neuer Antikoagulanzen (NOAKs) waren erstens die Reduktion der Rate an Blutungskomplikationen und zweitens der Wegfall der Notwendigkeit regelmäßiger Gerinnungskontrollen (INR). Die großen Zulassungsstudien mit NOAKs [RELY, 2009; ROCKET AF, 2011; AVERROES, 2011; ARISTOTLE, 2011] haben eine klare Dosisabhängigkeit von Blutungskomplikationen gezeigt. Für die Indikation postoperative Thromboseprophylaxe zeigte Apixaban numerisch niedrigere Blutungsraten, wohingegen Rivaroxaban und Dabigatran numerisch leicht erhöhte Ereignisraten zeigten, die jedoch statistisch nicht signifikant waren. Bemerkenswert ist, dass unter Gabe der NOAKs insbesondere kritische und fatale Blutungen in den bisherigen Studien seltener auftraten. Besonders auffällig war die signifikante Reduktion intrakranieller Blutungen um 30 bis 60 Prozent mit allen drei neuen Substanzen in den Zulassungsstudien. Apixaban konnte in den Thrombosestudien zusätzlich auch die Gesamtsterblichkeit reduzieren. Dabigatran und Rivaroxaban zeigten wiederum einen Trend zu einer etwas erhöhten Rate an gastrointestinalen Blutungen im Vergleich mit VKAs.

Im zahnärztlichen Bereich gibt es derzeit noch so gut wie keine Studiendaten zur realen Einschätzung des Blutungsrisikos durch zahnärztliche oder oralchirurgische Eingriffe bei Patienten unter Therapie mit NOAKs. Dies führt zu einer vermehrten Versicherung im Praxisalltag.

Daher kann eine vorläufige, sehr vorsichtige Einschätzung zunächst nur ausgehend von den etablierten VKA vorgenommen werden: Wenn man die wissenschaftliche Literatur betrachtet, so ist zunächst nur für die Behandlung mit den etablierten Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) festzustellen, dass zumindest in der wissenschaftlichen Fachliteratur keine Fälle schwerer postextraktionaler Blutungen unter fortlaufender VKA-Thera-

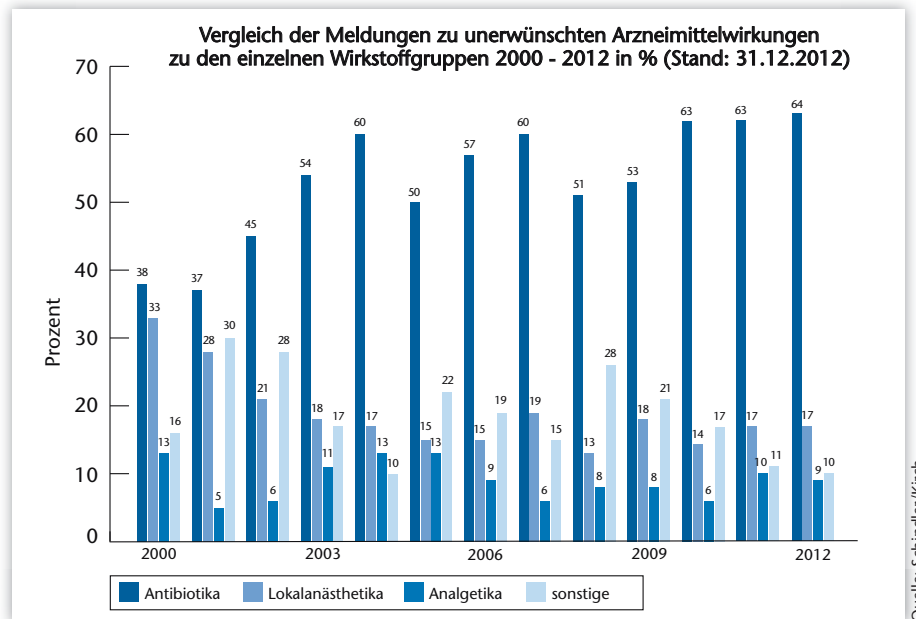


Abbildung 2: Überblick der verschiedenen Nebenwirkungsmeldungen bezüglich der einzelnen in der Zahnarztpraxis eingesetzten Arzneiwirkstoffe der letzten zwölf Jahre

Quelle: Schindler/Kirch

pie beschrieben sind. Fälle fataler thromboembolischer Komplikationen sind hingegen sehr wohl beschrieben, wobei die Inzidenz für Thromboembolien durch kurzzeitiges Absetzen der VKA-Therapie mit 0,5 bis 1 Prozent angegeben wird. Eine zunehmende Anzahl wissenschaftlicher Autoren betont, dass dentale Extraktionen unter VKA ohne schwere Komplikationen möglich sind [Wahl, 1998; Yasaka, 2006; Bajkin, 2009; Sammartino, 2012]. Auch eine Implantationstherapie wird unter VKA-Therapie nicht als Kontraindikation eingestuft [Madrid, 2009; Eichhorn, 2012].

Zahnärztlicher Umgang mit NOAKs

Aus den bisherigen Erfahrungen mit NOAKs werden in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur nun für die neuen Substanzen erste vorsichtige dentale Implikationen abgeleitet [Firriolo, 2012; Crockett, 2012]: Bei leichtem Blutungsrisiko (wie unkomplizierte Extraktion) und normaler Nierenfunktion wird das Absetzen eines NOAK im Allgemeinen als nicht erforderlich erachtet. Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko sollte ein NOAK hingegen 24 Stunden vor einem elektiven Eingriff abgesetzt werden. Diese Empfehlung



gilt jedoch nur bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Creatininclearance < 80 ml/min.) besteht bei hauptsächlich renal eliminierten NOAKs (Dabigatran zu ~ 80 Prozent renal eliminiert; Rivaroxaban zu ~ 65 Prozent renal eliminiert; Apixaban nur zu 27 Prozent renal eliminiert [Dewald, 2013]) hingegen ein Kumulationsrisiko, das eine erhöhte Blutungsgefahr in sich birgt.

Da Apixaban hingegen nur zu 27 Prozent renal eliminiert wird, ist das Kumulationsrisiko deutlich geringer. Bei Patienten, die Dabigatran oder Rivaroxaban einnehmen

und eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist somit insbesondere bei Eingriffen mit erhöhtem Blutungsrisiko ganz besondere Vorsicht geboten.

Empfehlungen zur Karenzzeit nach Einnahme der letzten Dosis vor elektiven chirurgischen Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko (wie Herzkatheteruntersuchungen, diagnostischen Endoskopien, Brustbiopsien, „kleiner“ orthopädischer

Chirurgie) und hohem prozeduralem Blutungsrisiko (wie herzchirurgische Eingriffe, Gefäßchirurgie, spinale beziehungsweise Neurochirurgie und Abdominalchirurgie) wurden kürzlich im renommierten Cleveland Clinical Journal of Medicine publiziert; Tabelle 2 [Fawole, 2013]. Inwieweit diese Empfehlungen auf zahnmedizinische beziehungsweise MKG-chirurgische Eingriffe übertragbar sind, kann derzeit noch nicht ausreichend valide beurteilt werden.

In der aktuellen zahnmedizinischen Literatur [Kämmerer, 2013] wird zur Beurteilung des Blutungsrisikos unter Therapie mit alten oder neuen Antikoagulanzen nach der Größe des Eingriffs in kleine/unkomplizierte Eingriffe (Zahnextraktionen \geq drei Zähnen



und Implantationen) und große/umfangreiche Eingriffe (OPs > drei Zähnen, Zystektomien, komplizierte Osteotomien und Kieferhöhleneingriffe) unterteilt: Die Autoren empfehlen, kleine Eingriffe unter bestehender Medikation durchzuführen. Bei größeren Eingriffen mit höherem Blutungsrisiko

wird bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen, diese abzusetzen und den Eingriff unter Bridging-Therapie mit einem niedermolekularen Heparin durchzuführen. Bei Patienten unter einem NOAK beziehungsweise auch bei Kombinationstherapien mit Thrombozyten-

aggregationshemmern (wie ASS, Clopidogrel, Prasugrel) sollte immer eine Rücksprache mit dem Hausarzt erfolgen, bevor eine solche Therapie abgesetzt wird.

Über die Sinnhaftigkeit einer Bridging-Therapie nach Absetzen eines NOAK besteht noch kein wissenschaftlicher Konsensus. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit (im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten), der schnelleren Bioverfügbarkeit und der besser steuerbaren Wirkung kann wahrscheinlich auf ein Bridging verzichtet werden.

Besonders kontrovers wird wissenschaftlich die Frage nach der Sinnhaftigkeit von Gerinnungskontrollen unter Therapie mit einem NOAK zur Einschätzung des Blutungsrisikos diskutiert. Prinzipiell ist es für Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban) möglich, mithilfe kalibrierter Anti-Xa-Assays Plasmaspiegel zu quantifizieren. Eine exakte Quantifizierung der Plasmaspiegel in ng/ml ist aber nur nach Rivaroxaban- beziehungsweise Apixaban-spezifischer Kalibrierung der Assays möglich. Für Apixaban stehen noch keine entsprechenden Kalibratoren zur Verfügung (Stand Drucklegung), werden aber demnächst erwartet.

Nebenwirkungen nach Organsystemen bis 31.12.2012

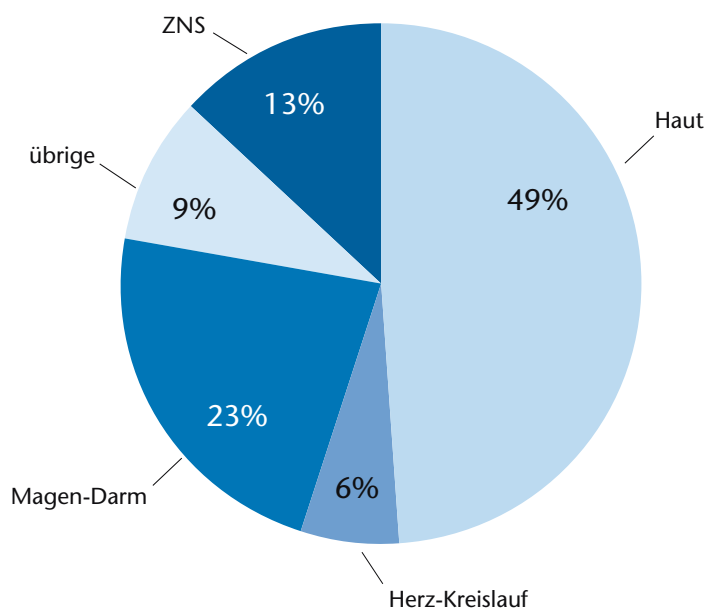


Abbildung 3: Organsysteme, die von UAWs betroffen sind: Die Haut ist bei nahezu jeder zweiten Meldung beteiligt.

Quelle: Schinder/Kirch

Empfehlungen zur Karenzzeit vor chirurgischen Eingriffen nach Einnahme der letzten NOAK-Dosis

NOAK	Creatininclearance ml/min	niedriges Blutungsrisiko	hohes prozedurales Blutungsrisiko
Dabigatran	> 50	24 Stunden	2 Tage
	31 – 50	2 Tage	4 Tage
	\leq 30	4 Tage	6 Tage
Rivaroxaban	> 30	24 Stunden	2 Tage
	\leq 30	2 Tage	4 Tage
Apixaban	> 30	24 Stunden	2 Tage
	\leq 30	2 Tage	4 Tage

Tabelle 2, Quelle: Fawole, 2013

Analog wird in der Fachinfo des Thrombinantagonisten Dabigatran darauf hingewiesen, dass eine aPTT von rund 80s, bestimmt zum Zeitpunkt unmittelbar vor der nächsten Einnahme (Talspiegel), mit Dabigatran-Spiegeln im Blut von 200 ng/ml korreliert und höhere Werte mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert sein können (unter der Behandlung mit zweimal 150 mg/d bei der Indikation Vorhofflimmern). In einer beachtenswerten Veröffentlichung in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift DMW wird von Kasper und Co-Autoren darauf hingewiesen [Kasper, 2013], dass diese in der Fachinformation beschriebene aPTT/Spiegel-Korrelation in keiner Studie bisher so reproduziert werden konnte und dass sich der Arzt im klinischen Alltag nicht auf solche Messungen verlassen sollte. Insgesamt ist für alle NOAKs festzuhalten, dass Plasmaspiegel und Intensität der Gerinnungshemmung im Tagesverlauf schwanken. Somit schwankt auch der Einfluss auf die Gerinnungstests. Zudem ist der Einfluss verschiedener NOAKs auf den gleichen Test unterschiedlich. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass ein und derselbe gemessene Wert in einem Gerinnungstest nicht mit einer Gerinnungshemmung in vergleichbarer Intensität gleichgesetzt werden kann. Somit ist derzeit mithilfe von Gerinnungskontrollen nur eine sehr grobe Orientierung im Hinblick auf die Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten unter Therapie mit einem NOAK möglich. Ohne genaue Kenntnis des Zeitpunkts der Einnahme der letzten Dosis ist eine sinnvolle Interpretation eines Gerinnungstests kaum möglich.

Da derzeit für keine der neuen Substanzen ein Antidot zur sofortigen Antagonisierung verfügbar ist, ist der Stellenwert von Gerinnungstests im klinischen Umgang mit den neuen Antikoagulanzen umstritten.

Trotz derzeit noch vorherrschender Unsicherheit bieten NOAKs klare Vorteile: In Zulassungsstudien konnte ein besserer Schutz vor Schlaganfällen bei geringerem Blutungsrisiko gezeigt werden, die Substanzen sind aufgrund kürzerer Halbwertszeiten pharmakologisch besser steuerbar, und es sind keine routinemäßigen Gerinnungskontrollen im Alltag erforderlich.

Organbezogenheit der Nebenwirkungen

Haut und Schleimhaut: Im Jahr 2012 manifestierten mit 49 Prozent die meisten der gemeldeten UAWs an Haut und Schleimhäuten, meist in Form allergischer Exantheme, von Urtikaria, Schwellungen, Juckreiz und Ödemen. Schwere (wie Lyell-Syndrom) oder irreversible Verlaufsformen wurden nicht gemeldet. Im Vergleich zum Vorjahr 2011 kam es aber zu einer Zunahme von UAWs an diesem System um insgesamt 15 Prozent.

Gastrointestinaltrakt: Mit 23 Prozent am zweithäufigsten manifestierten sich UAWs am beziehungsweise im Gastrointestinaltrakt in Form von Übelkeit und Diarrhoe (Abbildung 3). Beeinträchtigungen des Gastrointestinaltrakts wurden hauptsächlich im Zusammenhang mit Antibiotikatherapie und hier insbesondere unter Behandlung mit Clindamycin beobachtet. In zwei Fällen wurde unter Behandlung mit Clindamycin eine pseudomembranöse Colitis gemeldet, in einem Fall unter Amoxicillin. Nach Absetzen des Präparats kam es zu einer Restitutio ad integrum. Über ZNS-Störungen wurde 2012 in 13 Prozent der Fälle berichtet, wobei diese am häufigsten im Zusammenhang mit antibiotischer Therapie, aber auch nach Gabe von Lokalanästhetika gemeldet wurden.

Herz-Kreislauf: Unerwünschte Herz-Kreislauf-Effekte machten 2012 nur einen Anteil von sechs Prozent am Gesamtanteil aller UAW-Meldungen aus, wobei akute Blutdruckabfälle meist im Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen beobachtet wurden. Auch hypertensive Reaktionen wurden beschrieben, am häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Antibiotika.

Resümee

Im Jahr 2012 wurden der AKZ der BZÄK/KZBV insgesamt 82 Meldungen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) mitgeteilt. 64 Prozent der angezeigten Präparate betrafen Antibiotika, 17 Prozent Lokalanästhetika, 9 Prozent Analgetika und 10 Prozent sonstige, nicht näher zuzuord-



nende Arzneistoffe. Eine Gesamtübersicht aller im Jahr 2012 gemeldeten Fälle ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Die gemeldeten Nebenwirkungen waren meist leicht bis mittelgradig ausgeprägt. Insgesamt ist zu beobachten, dass sich das jährlich von Zahnärzten berichtete Nebenwirkungsspektrum über die Jahre immer mehr angleicht und in den letzten drei Jahren kaum noch variiert. Eine neue Herausforderung für die Zahn- und Oralmedizin ist in der Entwicklung und zunehmenden Verbreitung der neuen Antikoagulanzen zu sehen, die den Zahnarzt und die MKG-Chirurgen bei invasiven Eingriffen vor neue Herausforderungen stellen.

*Prof. Dr. med. Christoph Schindler
Clinical Research Center Hannover &
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover
Schindler.Christoph@mh-hannover.de*

*Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Wilhelm Kirch
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät der TU Dresden
Fiedlerstr. 27
01307 Dresden*



zm Leaser service

Die Literaturliste kann auf www.zm-online.de abgerufen oder in der Redaktion angefordert werden.