

Kleine Medikamentenkunde



UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

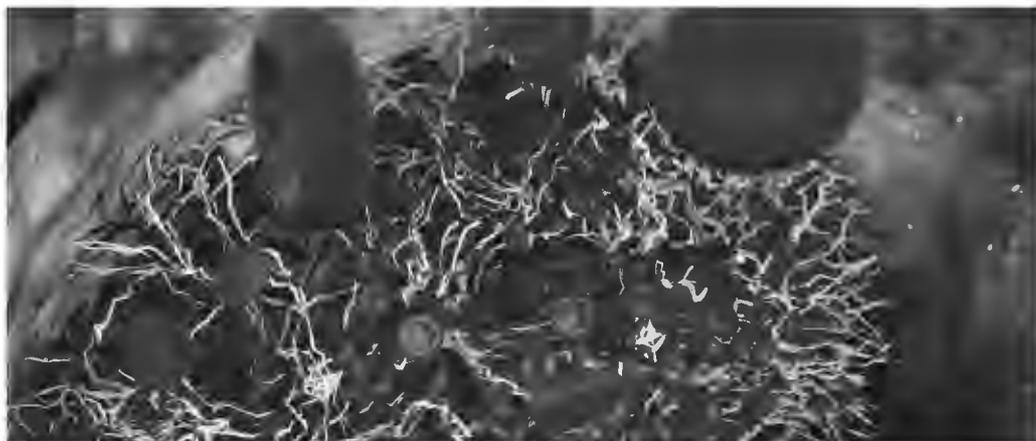
Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Al-Nawas

Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, plastische Operationen

Universitätsmedizin der J. Gutenberg Universität Mainz, Germany

1

Blutgerinnungshemmer



<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-49-2013/stoerungen-der-blutgerinnung>



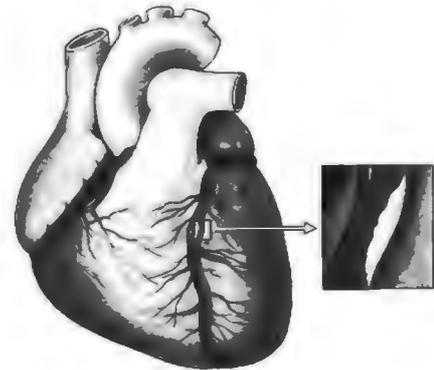
UNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

2

Koronare Herzerkrankung

- Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen
=> Missverhältniss zw. Sauerstoffangebot und Bedarf
- Angina pectoris,
Rhythmusstörung,
Infarkt



3

Herzinsuffizienz



4

Akutes Koronarsyndrom Angina pectoris / Herzinfarkt

Erkennen!

- Symp: Retrosternale Schmerzen bei Belastung (Abklingen nach 5-10 min),
- Sauerstoff (Pulsoxymetrie)
- Nitroglycerin (cave Blutdruck)
- *ASS und Clopidogrel* (frühe Diagnose!!!!)
- *Schmerzreduktion (Morphin)*
- *Revaskularisierung*
(*PTCA, Bypass danach Belastbarkeit oft besser*)



5

Worst case: Herzinfarkt

Langfristige Folgen für ZÄ Behandlung:

- Kritisch erste 6 Mon
- Cave: Langfristige Antikoagulation
- Re-Infarktrisiko, Leistungsfähigkeit erfragen
- Ggf. Monitoring RR & O2



Infarktsymptome – Lokalisation bei Männern und Frauen

Foto: Jochmann

6

Gefäßverschluss „Schlaganfall / Herzinfarkt“ Primäre vs. sekundäre Prävention

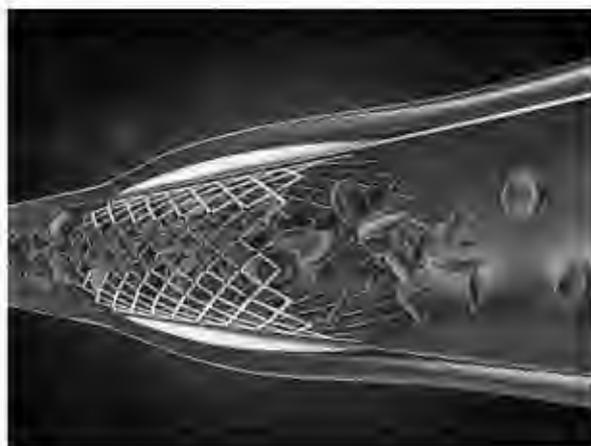


www.allgemeinarzt-online.de/a/neues-in-der-sekundaerpraevention-1684426

JGU UNIVERSITÄTS**medizin.**
MAINZ

7

Stent



JGU UNIVERSITÄTS**medizin.**
MAINZ

8

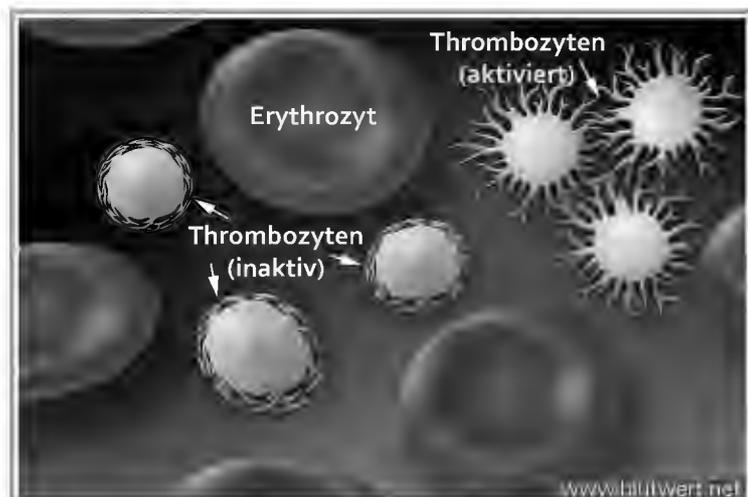
“Blutverdünnung“ Antikoagulation, bzw. Thrombozytenaggregationshemmung:

- Bei künstlichen Herzklappen
- Bei Vorhofflimmern
- Tiefe Beinvenenthrombose
- Fortgeschrittener Arteriosklerose
- Perioperative Thromboseprophylaxe (Bettlägerigkeit)
- Bei Herzkathetereingriffen (Stent)
- Bei Dialyse oder Herz-Lungen-Maschine

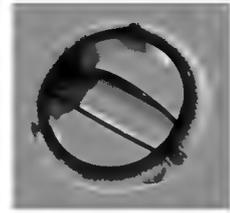
Thrombozytenaggregationshemmer

- Aspirin (ASS)
- Clopidogrel (Plavix, Iscover)

„Wirkzeit“ 7d
Vorsicht bei ASS & Plavix



Der klappenoperierte Patient



Risikoeinschätzung:

- Mechanische Klappe vs biologische Klappe
- Risiko: Klappenthrombosen
=> cave Antikoagulation (bei mech. Klappen fast immer Markumar)
- Risiko: Endokarditis => Prophylaxe
- Risiko: Funktionsverlust => Leistungsfähigkeit erfragen

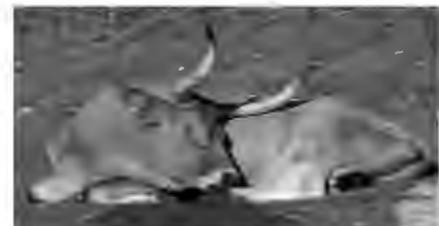


JGU UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

11

Markumar

- Phenprocoumon (Marcumar)
- Hemmung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren
- Regelmäßige Gerinnungskontrolle (INR)
- Halbwertszeit Marcumar: 6,5 Tage



JGU UNIVERSITÄTSmedizin.
forschungslaboratorien-trobisch.de
MAINZ

12

Markumar => INR

Indikation	INR-Bereich
Postoperative Prophylaxe tiefer venöser Thrombosen	2-3
Längere Immobilisation nach Hüftchirurgie und Operationen von Femurfrakturen	2-3
Therapie tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und transitorischer ischämischer Attacken	2-3
Rezidivierende tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien	2-3
Myokardinfarkt, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse gegeben ist	2-3
Vorhofflimmern	2-3
Herzklappenersatz, biologisch	2-3
Herzklappenersatz, mechanisch	2-3,5

„Wirkzeit“ 7d
Nicht mehr absetzen („bridgen“)
Aktueller INR!



13

Direkte orale Antikoagulantien DOAK

- Dabigatran (Pradaxa)
- Argatroban (Agrata)
- Apixaban (Eliquis)
- Rivaroxaban (Xarelto)

HWZ: ca 12 h
Kein Laborwert verfügbar
Darf oft 48h abgesetzt werden

14

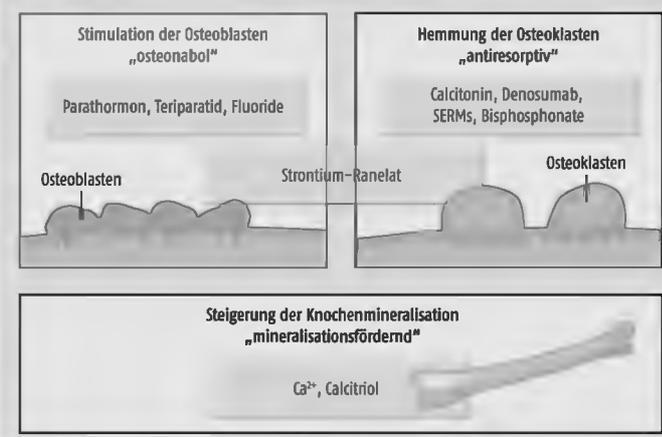
Anamnese 2
Speziell bei NOAKs soll der Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme erfragt werden.
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Starker <u>Konsens</u> : 13/13

Anamnese 3
Speziell bei NOAKs soll vor zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen eine Nierenfunktionseinschränkung erfragt werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dabigatran“).
Empfehlungsgrad A
Level of Evidence 4 (LoE 4)
Konsens: 10/13

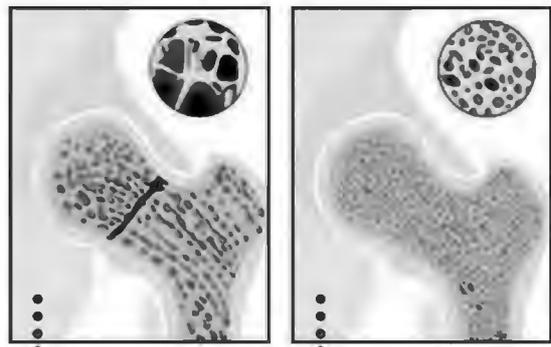


15

Osteoporose



© DAZ/oberist



- Das Knochengewebe ist löchrig. Das erhöht das Risiko für Brüche.
- Gesunde stabile Knochen mit festem Knochengewebe.



16

Stadien der ONJ



- I Exponierter, nekrotischer Knochen: asymptomatisch, keine Infektion
- II Exponierter, nekrotischer Knochen: symptomatisch, Schmerzen, Rötung, fakultativ putride
- III Zuzüglich zu 2.:
pathologische Frakturen, extraorale Fistel, Osteolysen bis an die Unterkieferbasis

17

Epidemiologie: Risikoprofile

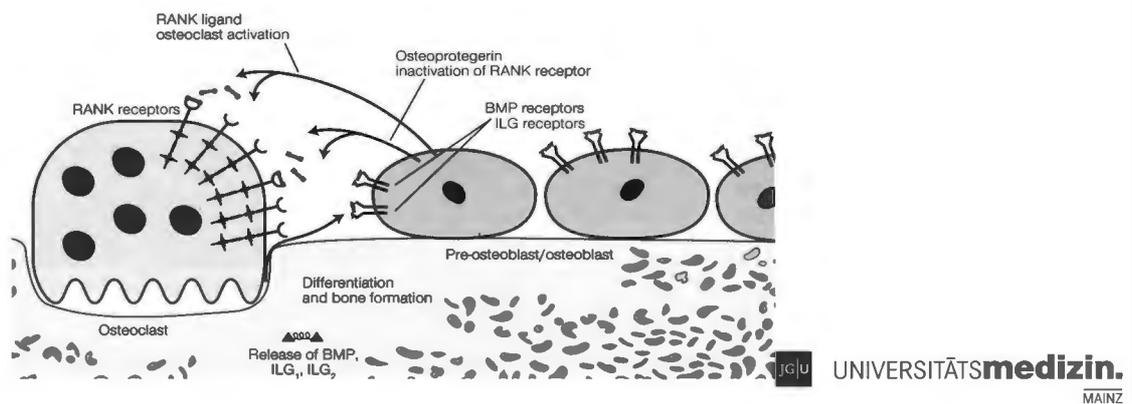
- **Niedrig (0,1%)**
 - z.B. primäre Osteoporose
 - Medikation oral oder i.v.
- **Mittel (1%)**
 - Sekundäre Osteoporose, TU ohne Knochenmetastase
 - Medikation alle 6 Monate
- **Hohes Risikoprofil (10%)**
 - Z.B. Multiples Myelom, Knochenmetastasen
 - Medikation alle 4 Wochen

S3-LL: Der Patient soll über das Risiko einer ONJ (inklusive Einschätzung des Risikoprofils anhand Medikation und Begleitfaktoren) unterrichtet werden.

18

Denosumab vs. Bisphosphonat

- spezifische Wirkung
- kurze Halbwertszeit
- besser steuerbar ??
- unspezifischere Wirkung
- lange Halbwertszeit
- schlechter steuerbar ??



19

ONJ-Prophylaxe vor Therapie

Tsao C et al., 2013; Kontrollierte Querschnittsstudie
 Vergleich n = 22 BP-ONJ-Pat. vs. n = 41 gematchten BP-Pat. (Kontrolle)

- Karies-Status zwischen den Gruppen gleich
- Parodontitis-Status (4 PAR-assoziierte Keime, Sulcus fluid): p = 0,002
- Taschentiefen \geq 4 mm: p = 0,003
- Serum-IgG Titer gegen Porphyromonas gingivalis: p = 0,018
- Serum-GCF interleukin-1 β Level : p = 0,044

Zus.: PAR-Indizes signifikant mit ONJ assoziiert

Walter et al. 2013
 Thumigere-Math et al. 2013
 Kimmel et al. 2013

20

Marginale Parodontitis als Trigger?



21

Elektive Chirurgie: Zahnextraktion als Auslöser?



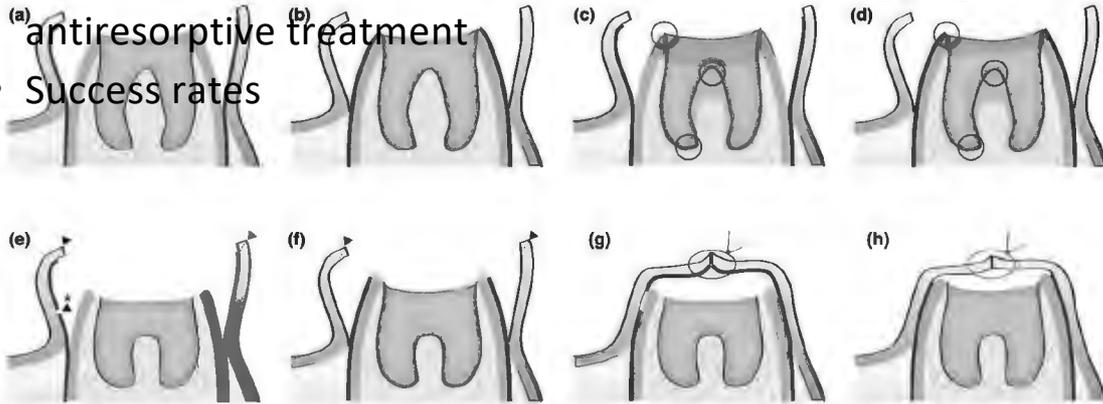
Saia et al. 2010: Baseline Osteomyelitis!

22

RCT: mucoperiosteal flap vs. epi-periosteal (split-)flap

Ristow et al. 2020

- Patients with preventive tooth extraction undergoing/after antiresorptive treatment
- Success rates



23

S3-Leitlinie (Langversion)

Zahnimplantate bei medikamentöser Behandlung mit Knochenantiresorptiva (inkl. Bisphosphonate)

AWMF-Registernummer: 083-026

Stand: Juli 2016

Gültig bis: Juli 2021

6.1 Perioperatives Absetzen der Antiresorptiva

6.1	Konsensbasiertes Statement
	Es gibt keine belastbaren Daten, die den Nutzen eines zeitweiligen Absetzen der Antiresorptiva (drug holiday) darstellen. Es lässt sich keine Empfehlung ableiten.
	Starker Konsens: 25/25, 1 Enthaltung (LL-Koordinator)

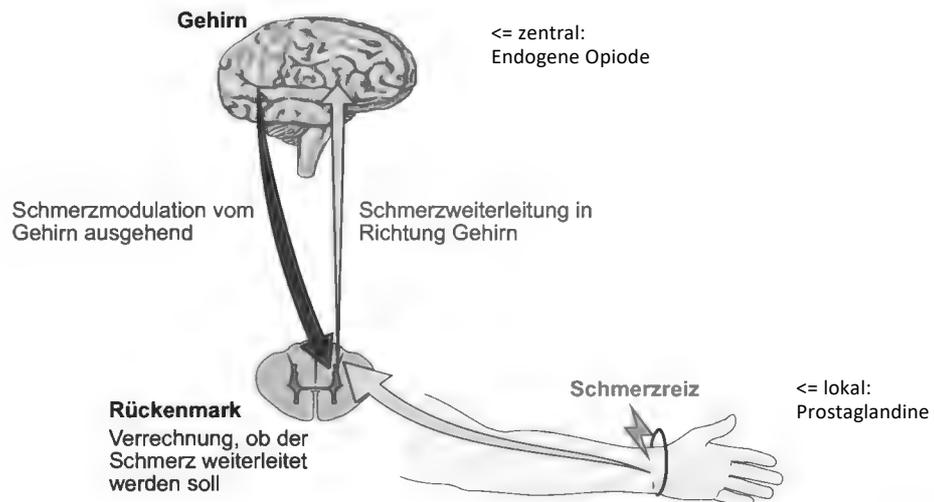
24

Risikoanalyse

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
Blutgerinnung	ASS 100	Marcumar, Neue orale Antikoagulantien	Frischer Stent, Frischer Herzinfarkt (6 - 12 Mon)
Immunstörung	Gesund o. gut eingestellter Diabetes HIV unter cART	schlecht eingestellter Diabetes, Kortisoneinnahme	Medikamentöse Immunsuppression (chron. Poliarthritits, Organtransplantation)
Bestrahlung	keine	Bestrahlung >50 Gy	Bestrahlung < 12 Mon
Knochen- physiologie	Osteoporose	Antiresorptiva bei Osteoporose	

25

Schmerztherapie



Adapted from Servier Medical Art by Servier, CC BY 3.0

26

Verbale Rating-Skala (VRS)

kein schmerz	Mäßiger Schmerz	mittelstarker Schmerz	starker Schmerz	stärkster vorstellbarer Schmerz
--------------	-----------------	-----------------------	-----------------	---------------------------------

Visuelle Analog-Skala (VAS)

keine Schmerzen stärkster vorstellbarer Schmerz

Numerische Rating-Skala (NRS)

0	1	2	3	4	5					
---	---	---	---	---	---	--	--	--	--	--

Smiley-Skala (3.-4. Lebensjahr): 5-stufige Analogskala (SAS) nach Pothmann

JGU UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

Beubler 2012

27

WHO Schmerzschema

III

Stufe III: stark wirksames Opioid
± Nicht-Opioid-Analgetikum
± Begleitmedikamente

SCHMERZEN

II

Stufe II: schwach wirksames Opioid
± Nicht-Opioid-Analgetikum
± Begleitmedikamente

SCHMERZEN

I

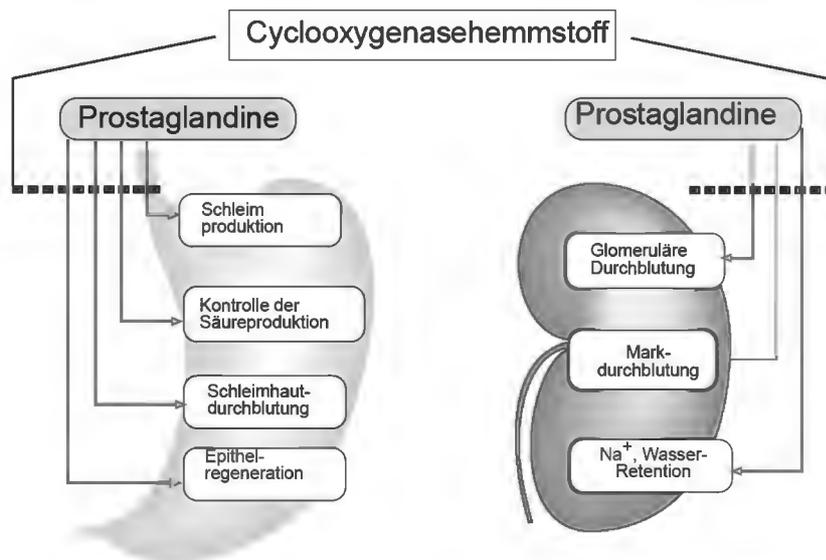
Stufe I: Nicht-Opioid-Analgetikum
± Begleitmedikamente

SCHMERZEN

JGU UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ

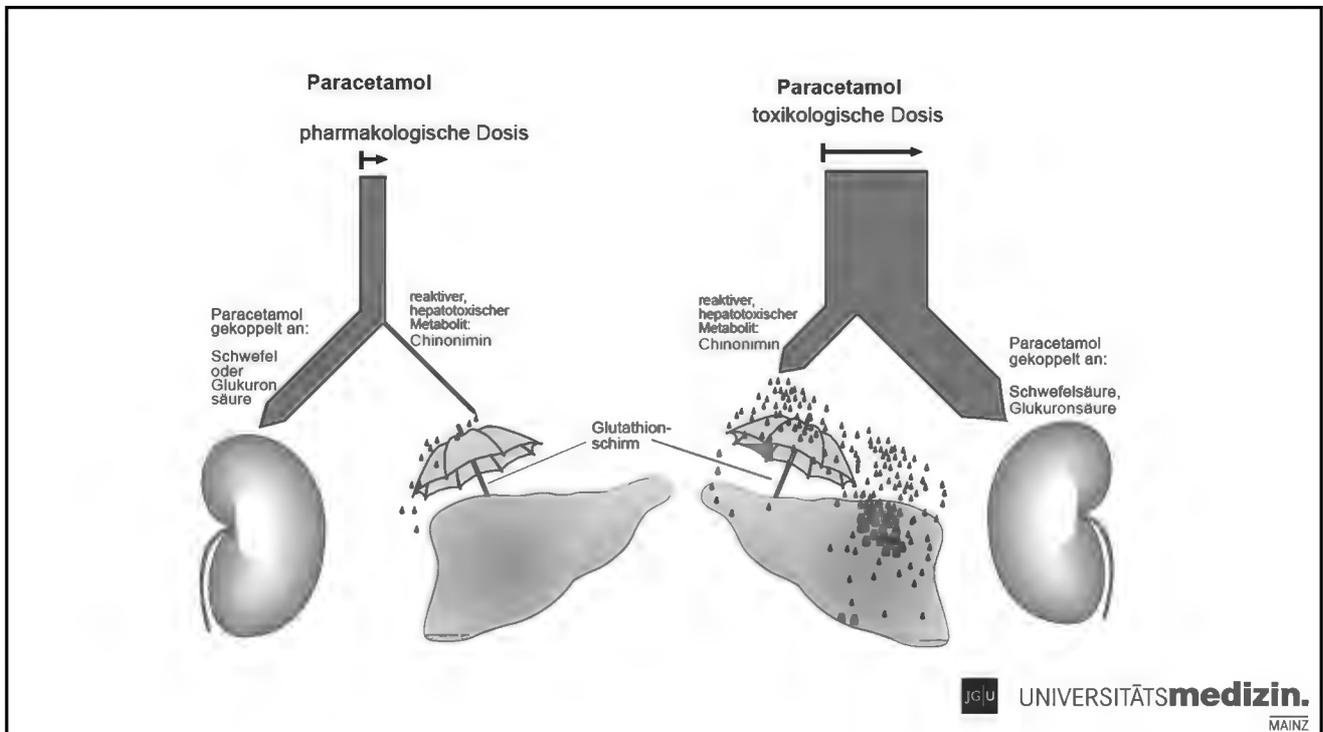
28

Wirkstoff	Handelsnamen (Bsp)	Schmerstillend &	Wirkdauer	Typische Nebenwirkungen
Acetylsalicylsäure	ASS, Aspirin	entzündungshemmend, fiebersenkend	4h	Magen-Darmbeschwerden
Diclofenac	Voltaren	entzündungshemmend, fiebersenkend	4h	Magengeschwüre, Blutungen, Nierenschäden
Ibuprofen	Ibuprofen, Nurofen	entzündungshemmend, fiebersenkend	8 – 12h	Magen-Darmbeschwerden
Celecoxib	Celebrex	entzündungshemmend, fiebersenkend	12h	Magen-Darmbeschwerden



Wirkstoff	Handelsnamen (Bsp)	Schmerstillend &	Wirkdauer	Typische Nebenwirkungen
Acetylsalicylsäure	ASS, Aspirin	entzündungshemmend, fiebersenkend	4h	Magen-Darbeschwerden
Diclofenac	Voltaren	entzündungshemmend, fiebersenkend	4h	Magengeschwüre, Blutungen, Nierenschäden
Ibuprofen	Ibuprofen, Nurofen	entzündungshemmend, fiebersenkend	8 – 12h	Magen-Darbeschwerden
Celecoxib	Celebrex	entzündungshemmend, fiebersenkend	12h	Magen-Darbeschwerden
Paracetamol	Benuron, Paracetamol	fiebersenkend	4h	Leberschäden

31



32

Wirkstoff	Handelsnamen (Bsp)	Schmerstillend &	Wirkdauer	Typische Nebenwirkungen
Acetylsalicylsäure	ASS, Aspirin	entzündungshemmend, fiebersenkend	4h	Magen-Darbeschwerden
Diclofenac	Voltaren	entzündungshemmend, fiebersenkend	4h	Magengeschwüre, Blutungen, Nierenschäden
Ibuprofen	Ibuprofen, Nurofen	entzündungshemmend, fiebersenkend	8 – 12h	Magen-Darbeschwerden
Celecoxib	Celebrex	entzündungshemmend, fiebersenkend	12h	Magen-Darbeschwerden
Paracetamol	Benuron, Paracetamol	fiebersenkend	4h	Leberschäden
Metamizol	Novalgin	entzündungshemmend, fiebersenkend krampflösend	4h	Knochenmarksschäden

33

Empfehlungen – präemptive Analgesie

- Intraprozedural weniger Schmerz
- Schwellungsprophylaxe
- Postinterventionell weniger Schmerz

- **600 mg Ibuprofen oral 0,5-1 h vor Eingriff**
 - **+ gleiche Dosis 5 h postinterventionell**
- **4 mg Dexamethason oral 1 h vor Eingriff**

34

Empfehlungen – postinterventionelle Analgesie

- Aufrechterhaltung Dosis durch regelmäßige Gabe
- 600 mg Ibuprofen / 6 h (+ 500-1000 mg Paracetamol / 6 h)
- Dexamethason 4 g / 6 h
- Bei starken Schmerzen: 0,5 – 1 g Metamizol / 6 h

35

Was ist chronischer Schmerz?

- Psyche und Schmerz sind eng miteinander verknüpft -

Schmerz
verarbeitende
Funktionsbereiche

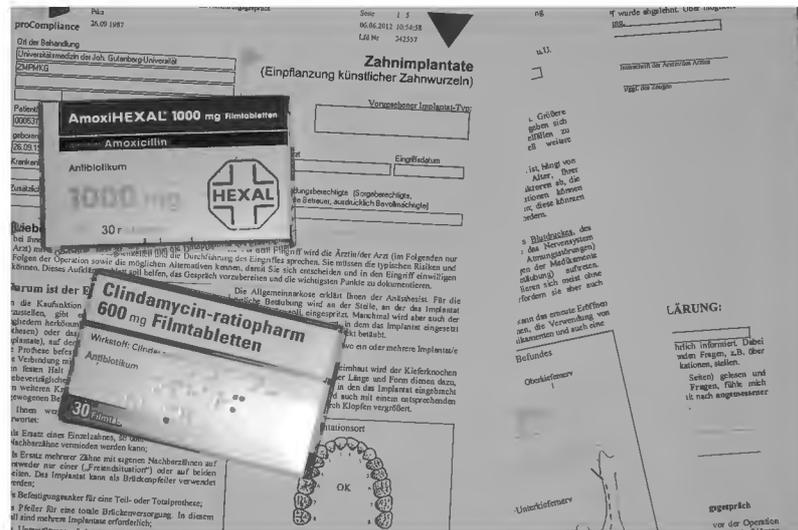


Emotionen
verarbeitende
Funktionsbereiche
(z. B. Limbisches System)



36

Antibiotika



37

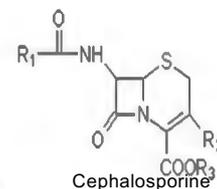
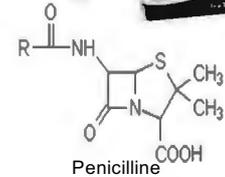
Substanzen

- β -Laktame (Penizillin, Amoxicillin \pm Clavulansäure)
- Lincosamine (Clindamycin)
- Chinolone (Ciprofloxacin, Moxifloxacin)
- Tetrazykline (Doxizyklin, Minozyklin)
- Makrolide (Erythromycin, Azithromycin, Claritromycin)

38

β-Laktame

- Gute Wirksamkeit auf orale Pathogene
- Große therapeutische Breite
- Dokumentierte Knochenspiegel
(Weismeier et al. 1989, Al-Nawas et al. 2008)
- Anstieg der Leberenzyme für Clavulansäure beschrieben
(Gresser et al. 2001)
- => Basispeniziline (Penicillin / Amoxicillin) bei Infektionen im oralen Bereich Mittel der 1. Wahl
- Amoxicillin / Clavulansäure (z.B. Augmentan) als Reserve



39

MKG-Chirurg 2019 · 12:271–272
<https://doi.org/10.1007/s12285-019-00223-8>
 Online publiziert: 24. September 2019
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Redaktion
 M. Kunkel, Bochum



M. Kunkel

Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Bochum, Deutschland

„Mein Haus, mein Auto, mein Boot“ – „meine Penizillinallergie“: eine Lösungsstrategie zur Falsifizierung der nationalen „fake-Diagnose“ Nr. 1

Savic et al. 2019:

- Low Risk vs high risk (zB Angioödeme)
- High Risk: Cutane Testung
- Low Risk: 56 Patienten ansteigend po 50– 500 mg Ampicillin
- 55 Patienten ohne Symptome
- 70% der Patienten mit der Diagnose unzufrieden

40

β Laktam - Cephalosporine

- Kreuzreaktion mit Penizillin, große therapeutische Breite
- Gruppe 1: hauptsächlich gegen grampositive Bakterien (Penicillinase-stabil) Staphylokokken
 - Oral: Cefalexin, Cefadroxil
- Gruppe 2: stärkere Wirksamkeit im Gramnegativen Bereich
 - Oral: Cefuroxim-Axetil, Loracarbef, Cefaclor
- Gruppe 3: sehr gute Wirksamkeit im gramnegativen Bereich bei schwacher Wirksamkeit im grampositiven Bereich
 - Oral: Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Ceftibuten

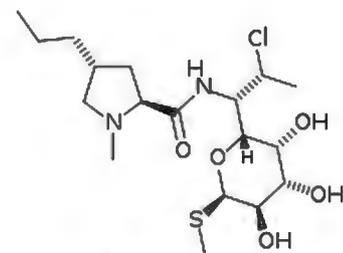
Expertengruppe der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. (PEG): Einteilung der Oralcephalosporine

JGU UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

41

Clindamycin

- Gute Wirksamkeit auf orale Pathogene
- Dokumentierte Spiegel in Knochen (Müller et al. 1999)
- Führend bei gastrointestinalen Nebenwirkung
- Resistenzentwicklung beobachten
- => Präparat der 2. Wahl



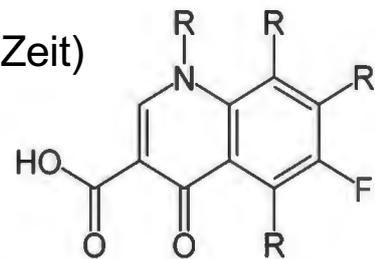
JGU UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

42

Chinolone



- Günstige Kinetik: gewebebegängig
- Ciprofloxacin: weniger gut gegen Anaerobier
- Moxifloxacin (Avalox) gut gegen orale Pathogene wirksam
(Warnke et al. 2003, Sobottka et al. 2003, Al-Nawas et al. 2008)
- Ungünstige Risiko-Nutzen-Abwägung (QT-Zeit)
- Resistenzentwicklung beobachten
- => Ausweichpräparat



JGU UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

43

Wichtige Arzneimittelinformation

Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen

08.04.2019



Verschreiben Sie Fluorchinolone **nicht** bei leichten bis mittelschweren Infektionen (...akuter bakterieller Rhinosinusitis und akuter Otitis media), es sei denn, andere Antibiotika, die üblicherweise für diese Infektionen empfohlen werden, werden als ungeeignet erachtet.

JGU UNIVERSITÄTSmedizin.
MAINZ

44

Makrolide

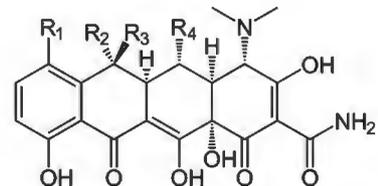
- wenig Anaerobierwirksamkeit
- Resistenzentwicklung!
- Ausweichpräparate in unserem Fachgebiet
- Erythromycin: schlechte Resorption (nicht mehr up to date)
- Clarithromycin: Standardpräparat



45

Tetracycline

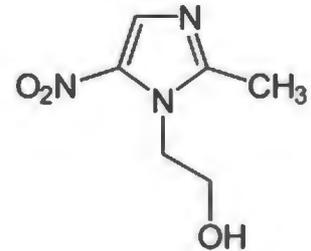
- Tetracyclin, Doxycyclin
- Sehr gute Gewebegängigkeit (orale Gabe)
- Einlagerung in Knochen/Zähne (Cave! Schwangere, Stillende, Kinder)
- Photosensibilisierung



46

Metronidazol

- Ausschließlich Anaerobier
- Kontraindikationen (ZNS Erkrankungen)
- Kein Alkohol!
- Nicht bei Schwangeren
- Karzinogenität?

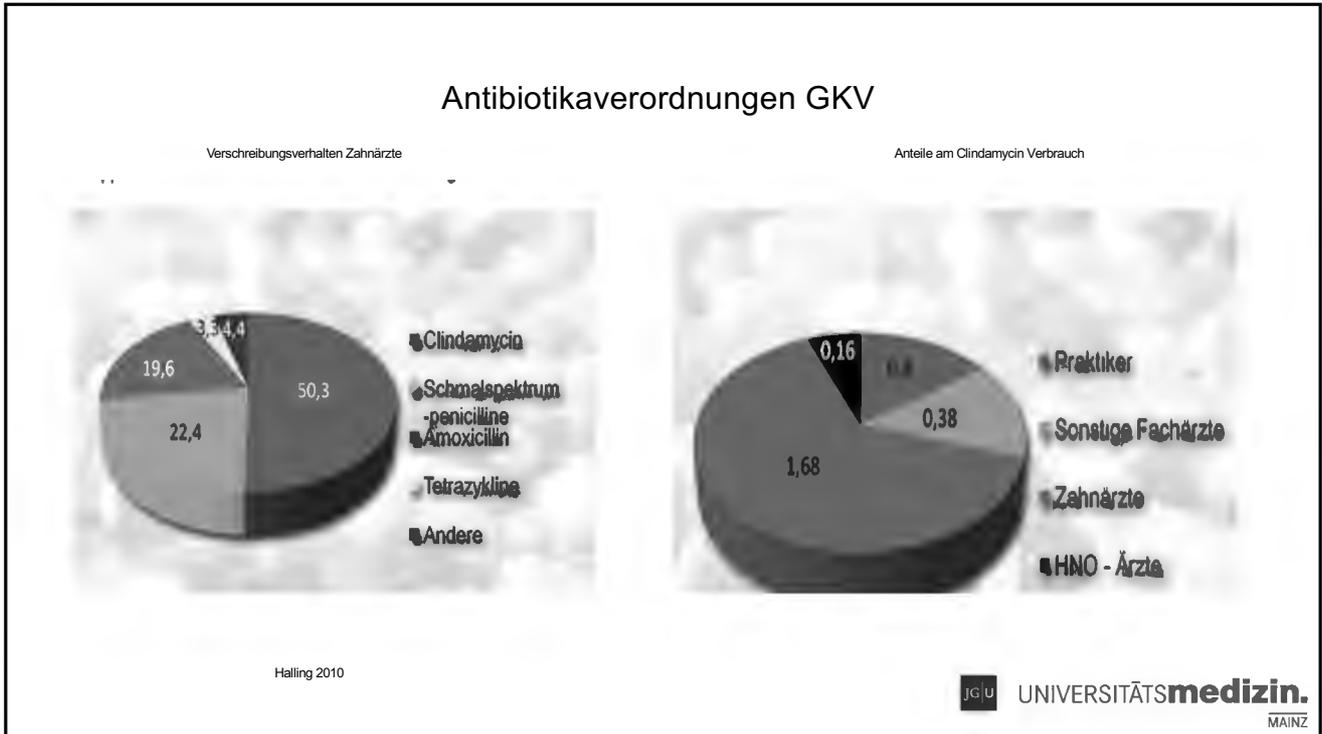


47

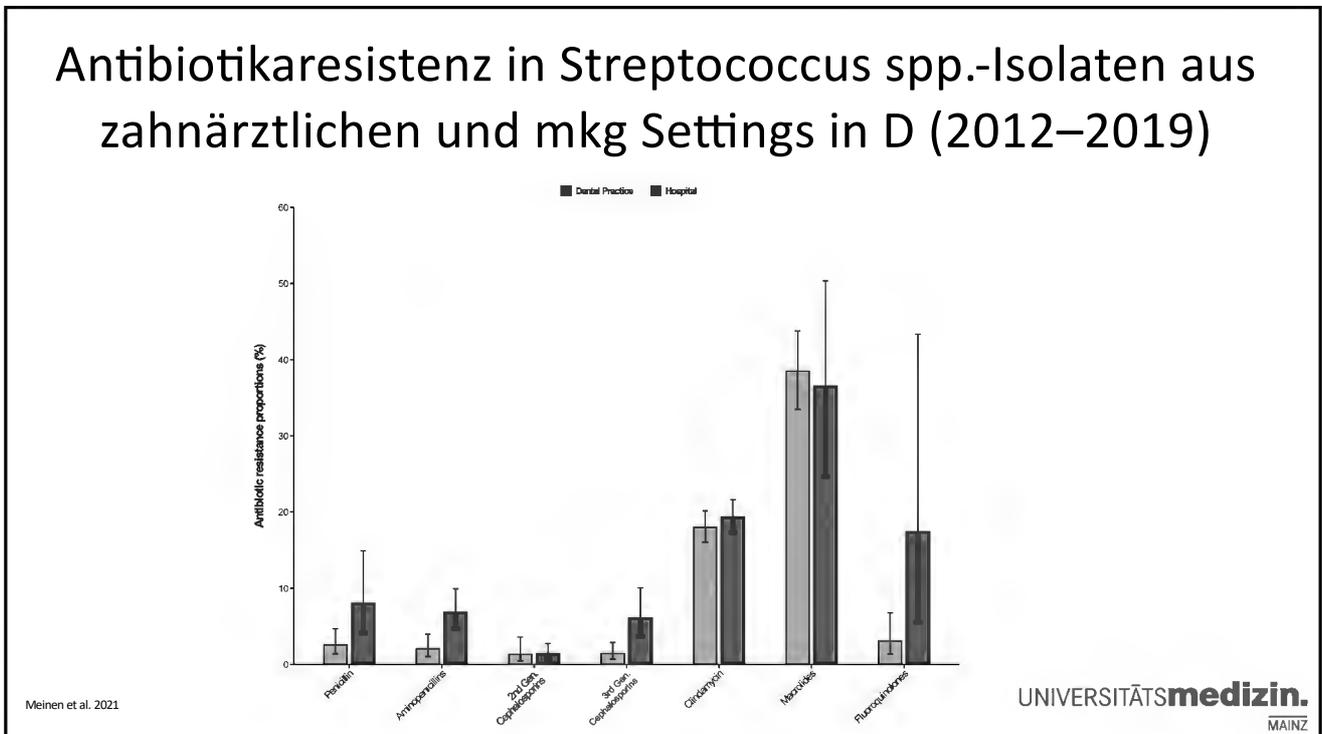
Fazit - Nebenwirkungen

- Antibiotika-assoziierte Diarrhoe ist am häufigsten mit Clindamycin, aber auch anderen Breitspektrumantibiotika assoziiert.
- Reduktion des Einsatzes von Antibiotika => Resistenzbildung entgegenwirken.
- Probiotika zur Prophylaxe der AAD eingesetzt werden.

48



49



50



51

Fazit für Klinik und Praxis

- Keine neuen Substanzklassen erwartbar
- Sparsamer Umgang
- Indikationsstellung?
- „Hit them hard and short“



52