

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie-plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Systemische Nebenwirkungen der zahnärztlichen Lokalanästhesie mit Articain
und Lidocain - Systematische Analyse von Nebenwirkungen**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
vorgelegt von

Florian Kreusser
aus Erlenbach am Main

Mainz, 2017

Wissenschaftlicher
Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 28.11.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis	VII
1. Einleitung/ Ziel der Dissertation	- 10 -
2. Literaturdiskussion.....	- 12 -
2.1 Anwendungsbeschränkungen für Lokalanästhetika	- 12 -
2.1.1 Lokalanästhetika	- 12 -
2.1.2 Katecholamine	- 13 -
2.1.3 Gravidität.....	- 14 -
2.1.4 Kinder.....	- 15 -
2.2 Grenzdosierungen.....	- 15 -
2.3 Vergleich zwischen Articain, Lidocain und anderen Lokalanästhetika	- 17 -
2.3.1 Vergleich Ester- und Amid-Lokalanästhetika	- 18 -
2.3.2 Vergleich Lidocain und Articain	- 18 -
2.4 Lokale Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie.....	- 20 -
2.4.1 Kanülenbruch.....	- 20 -
2.4.2 Hämatome	- 21 -
2.4.3 Nekrosen.....	- 21 -
2.4.4 Infektionen	- 21 -
2.4.5 Kieferklemme	- 22 -
2.4.6 Weichteilverletzungen	- 22 -
2.4.7 Facialisparese	- 22 -
2.4.8 Ödembildung.....	- 22 -
2.4.9 Intraligamentäre Injektion.....	- 23 -
2.4.10 Nervschädigung	- 23 -
2.5 Systemische Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie-	- 25 -

2.5.1	Unspezifische systemische Reaktion	- 25 -
2.5.2	Intoxikation durch das Lokalanästhetikum	- 26 -
2.5.3	Überempfindlichkeitsreaktionen	- 28 -
2.5.4	Intoxikationen durch den Vasokonstriktor.....	- 29 -
2.5.5	Komplikationen durch Natriumsulfit.....	- 31 -
2.5.6	Interaktion mit anderen Pharmaka	- 32 -
2.6	Pharmakovigilanz und Spontanberichtserfassung.....	- 33 -
2.7	Adversed drug reaction bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkung	- 33 -
2.8	Pharmakovigilanzsysteme.....	- 35 -
2.9	Underreporting	- 36 -
2.10	Qualität der Meldungen	- 37 -
2.11	Ernsthafte und nicht ernsthafte Nebenwirkungsmeldungen	- 37 -
2.12	Offene Fragen der Datenerhebung	- 37 -
3.	Material und Methoden	- 39 -
3.1	Material	- 39 -
3.2	Methoden	- 44 -
4.	Ergebnisse.....	- 48 -
4.1	Systemische Nebenwirkungen	- 48 -
4.2	Alle Nebenwirkungen	- 52 -
4.3	Articain 1	- 57 -
4.4	Articain 2	- 59 -
4.5	Lidocain 1.....	- 61 -
4.6	Lidocain 2.....	- 63 -
4.7	Immunsystemstörungen	- 65 -
4.8	Nervensystemstörungen	- 68 -
4.9	Kardiale Störungen.....	- 72 -
5.	Diskussion.....	- 76 -
5.1	Übersicht	- 76 -

5.2	Vergleich.....	- 77 -
5.3	Underreporting	- 82 -
5.4	Methodische Bewertung	- 84 -
5.5	Gesamtresultate	- 85 -
5.6	Systemische Komplikationen.....	- 86 -
5.7	Organklassen	- 87 -
5.8	Todesfälle	- 91 -
5.9	Schlussfolgerung.....	- 93 -
6.	Zusammenfassung	- 95 -
7.	Literaturverzeichnis.....	- 97 -
8.	Anhang	- 107 -
	Danksagung.....	- 118 -
	Tabellarischer Lebenslauf	- 119 -

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abk.	Abkürzung
Art 1	Articain 1
Art 2	Articain 2
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
Dr.	Doktor
EEG	Elektroenzephalografie
etc.	et cetera
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunden
incl.	inklusive
Inj.	Injektionen
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LA	Lokalanästhetikum
Lido 1	Lidocain 1
Lido 2	Lidocain 2
mg	Milligramm
min.	Minuten
Mio.	Million
ml	Milliliter
n	Anzahl
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
Nn.	Nervi
NW	Nebenwirkung
pg	Picogramm
Prof.	Professor
PSUR	Periodic Safety Update Report

s.	siehe
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Grenzdosierungen für Articain 4 %	- 16 -
Tabelle 2: Vergleich verschiedener lokalanästhetischer Wirkstoffe	- 17 -
Tabelle 3: Die 20 häufigsten gemeldeten systemischen Nebenwirkungen der untersuchten PSURs	- 51 -
Tabelle 4: Häufigkeitsangaben in der Packungsbeilage von Medikamenten	- 77 -
Tabelle 5: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Hauptklassen unter Ultracain® aus dem Zeitraum von 1975- 1999	- 80 -
Tabelle 6: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Organklassen unter Ultracain® aus dem Zeitraum von 1975 - 1999	- 80 -
Tabelle 7: Vergleich der durchgeführten Studie mit der Studie von Rahn und Jakobs (Nebenwirkungen pro 1 Mio. Injektionen)	- 81 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign	- 44 -
Abbildung 2: Gesamtzahl (n) systemischer Nebenwirkungsmeldungen je nach Anästhetikum	- 49 -
Abbildung 3: Meldedifferenz zwischen den einzelnen Anästhetika	- 50 -
Abbildung 4: Vergleich der systemischen Nebenwirkungen der Articain- und Lidocainpräparate in Bezug auf 10 ⁶ Ampullen	- 50 -
Abbildung 5: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen (%) nach Hauptklassen bezogen auf die Gesamtzahl (n) aller registrierten Nebenwirkungen für die untersuchten Anästhetika	- 53 -
Abbildung 6: Verteilung der Meldungen der vier Anästhetika nach Hauptklassen in Bezug auf 10 ⁶ Ampullen	- 54 -

Abbildung 7: Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen nach Hauptklassen in Bezug auf 10 ⁶ Ampullen	- 55 -
Abbildung 8: Vergleich aller gemeldeten Nebenwirkungen je nach Anästhetikum in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n).....	- 55 -
Abbildung 9: Vergleich aller gemeldeten Nebenwirkungen je nach Anästhetikum in Bezug auf 10 ⁶ Ampullen.....	- 56 -
Abbildung 10: Unterschied aller Nebenwirkungsmeldungen zwischen den beiden Wirkstoffen, bezogen auf 10 ⁶ Ampullen	- 56 -
Abbildung 11: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen bei Art 1 in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)	- 57 -
Abbildung 12: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen bei Art 1	- 58 -
Abbildung 13: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen für Art 2 in Prozent, errechnet nach der Gesamtzahl (n) der Meldungen für dieses Präparat	- 59 -
Abbildung 14: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen für Art 2.....	- 60 -
Abbildung 15: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen für Lido 1 in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)	- 61 -
Abbildung 16: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen bei Lido 1.....	- 62 -
Abbildung 17: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen für Lido 2 in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)	- 63 -
Abbildung 18: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen bei Lido 2.....	- 64 -
Abbildung 19: Gesamtzahl (n) der gemeldeten Immunsystemstörungen mit den einzelnen Symptomen für die untersuchten Anästhetika.....	- 65 -
Abbildung 20: Vergleich der Gesamtzahl (n) der Immunsystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum	- 66 -
Abbildung 21: Vergleich der Immunsystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum in Bezug auf 10 ⁶ Injektionen.....	- 67 -
Abbildung 22: Vergleich der Immunsystemstörungen und deren Symptome je nach Wirkstoff in Bezug auf 10 ⁶ Injektionen	- 68 -

Abbildung 23: Gesamtzahl (n) der gemeldeten Nervensystemstörungen mit den einzelnen Symptomen für die untersuchten Anästhetika.....	- 69 -
Abbildung 24: Vergleich der Gesamtzahl (n) der Nervensystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum.....	- 70 -
Abbildung 25: Vergleich der Nervensystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum in Bezug auf 10^6 Injektionen	- 71 -
Abbildung 26: Vergleich der Nervensystemstörungen und deren Symptome je nach Wirkstoff in Bezug auf 10^6 Injektionen	- 72 -
Abbildung 27: Gesamtzahl (n) der gemeldeten kardialen Störungen mit den einzelnen Symptomen für die untersuchten Anästhetika.....	- 73 -
Abbildung 28: Vergleich der Gesamtzahl (n) der kardialen Störungen und deren Symptome je nach Anästhetikum.....	- 73 -
Abbildung 29: Vergleich der kardialen Störungen und deren Symptome je nach Anästhetikum in Bezug auf 10^6 Injektionen	- 74 -
Abbildung 30: Vergleich der kardialen Störungen und deren Symptome je nach Wirkstoff in Bezug auf 10^6 Injektionen.....	- 75 -

1. Einleitung/ Ziel der Dissertation

Im Laufe der Zeit entwickelte sich die Lokalanästhesie zu einem sicheren Verfahren der Schmerzausschaltung. Der Beginn war jedoch nicht einfach, denn bei den ersten Versuchen mit lokalen Anästhetika traten noch erheblich häufiger Nebenwirkungen auf, als dies heute der Fall ist (Cox et al. 2003). Den Anfang stellten Morphininjektionen dar. Mitte des 19. Jahrhunderts begann die eigentliche geschichtliche Entwicklung des heutigen Lokalanästhetikums (Klammt 2005). Koller brachte schließlich den entscheidenden Fortschritt für die Lokalanästhesie. Er führte erstmals eine schmerzfreie Operation am Auge durch, indem er 2 %iges Kokain in die Konjunktiva träufelte (Koller 1884). Daraufhin anästhesierten viele Zahnärzte über Jahre hinweg ihre Patienten mit Kokainlösungen (Klammt 2005). Heinrich Braun erkannte, dass die Durchblutung im Anästhesiebereich durch Zugabe von Adrenalin deutlich reduziert wurde und diese Reduktion die Anästhesiewirkung erhöht (Braun 1903). Ein Vasokonstringens wurde von da an bevorzugt als Zusatz im Lokalanästhetikum verwendet (Hoffmann-Axthelm et al. 1985).

Nach Jahren der Euphorie über die Wirkung des Kokains folgte eine deutliche Ernüchterung. Vermehrte Berichte über die toxische Wirkung der weithin verwendeten kokainhaltigen Lösung verbreiteten sich (Mattison 1891; Ruetsch et al. 2001) und setzten Energien frei, modernere und zuverlässigere Lokalanästhetika zu entwickeln, die auch heute noch verwendet werden. Im Jahre 1904 gelang es dem Pharmazeuten Einhorn, das Lokalanästhetikum Procain aus der Estergruppe zu synthetisieren – ein Meilenstein in der Entwicklung moderner Lokalanästhetika (Ruetsch et al. 2001). Die Ester-Typ-Lokalanästhetika haben jedoch heute aufgrund zu hoher Nebenwirkungsraten größtenteils ihre Indikation verloren und sind durch die Lokalanästhetika der Amidgruppe ersetzt worden. Dazu zählen die Wirkstoffe Lidocain, Mepivacain, Prilocain, Bupivacain und Articain. Mit diesen Lokalanästhetika ist es heute möglich, eine sehr sichere und nebenwirkungsarme lokale Schmerzausschaltung durchzuführen (Rahn 2003).

Amid-Lokalanästhetika haben gegenüber Lokalanästhetika der Estergruppe eine höhere anästhetische Potenz, einen schnelleren Wirkungseintritt, ein besseres Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität sowie eine geringere allergene Potenz (Rahn 2003). Das erste Lokalanästhetikum der Amidgruppe, Lidocain (Löfgren 1948),

wurde 1948 in den Markt eingeführt. Das 1975 in Deutschland zugelassene Articain ist aktuell das modernste Lokalanästhetikum. Seit dem Jahr 2000 wird es auch in den USA verwendet. Dieser Wirkstoff unterscheidet sich von allen anderen Amid-Lokalanästhetika. Articain besitzt neben der Amidgruppe zusätzlich eine Estergruppe, die im Vergleich zu den anderen reinen Amid-Lokalanästhetika eine schnellere Inaktivierung ermöglicht (Malamed 2013). Articain besitzt eine Relation zwischen Wirksamkeit und Toxizität, die von einigen Autoren im Vergleich zu allen anderen Lokalanästhetika als überlegen bewertet wird (Rahn 2003).

In der aktuellen Literatur gibt es eine Datenlücke bei der Suche nach einer Antwort, ob Articain oder Lidocain mehr Nebenwirkungen verursacht. In dieser Studie wurden vier verschiedene Periodic Safety Update Reports (PSURs) zweier Wirkstoffe von je zwei verschiedenen Herstellern lokalanästhetischer Lösungen aus dem Zeitraum 2000 bis 2010 systematisch analysiert und speziell auf ihre systemischen Nebenwirkungen hin untersucht und verglichen. Die Wahl der Lokalanästhetika fiel auf Articain und Lidocain, da sie aktuell weltweit am häufigsten Verwendung finden (Halling 2015). Allerdings ließ sich keine Studie finden, welcher der beiden Wirkstoffe gefährlicher für den Patienten ist. Deshalb sollte in dieser Dissertation folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit und dem Profil der systemischen und gesamten Nebenwirkungsmeldungen zwischen Articain und Lidocain?

2. Literaturdiskussion

2.1 Anwendungsbeschränkungen für Lokalanästhetika

2.1.1 Lokalanästhetika

Heute finden weltweit fast ausschließlich Lokalanästhetika des Amidtyps Verwendung. Diese zeichnen sich im Allgemeinen durch eine sehr gute Verträglichkeit aus (Jacobi-Haumer 2010). Eine absolute Kontraindikation für ein Lokalanästhetikum liegt nur dann vor, wenn eine bekannte Überempfindlichkeitsreaktion auf den Wirkstoff besteht (Malamed 2013). Dies ist aber äußerst selten (<1%) (Specia et al. 2010; Rood 2000). Allergische Reaktionen werden meist nicht durch den Wirkstoff selbst, sondern durch Zusätze in der lokalanästhetischen Lösung hervorgerufen. Zum Beispiel enthalten Lokalanästhetika aus Mehrfachentnahmeflaschen Methylparabene als Konservierungsstoff, die allergische Reaktionen verursachen können (Becker 2013).

Bei folgenden Erkrankungen besteht eine relative Kontraindikation. Deshalb soll das Lokalanästhetikum in solchen Fällen in niedrigeren Dosen und sehr langsam appliziert werden, um mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen und behandeln zu können (Malamed 2013):

- Cholinesterasemangel
- Methämoglobinämie (idiopathisch oder kongenital)
- Leber- oder Niereninsuffizienz

Liegt ein Cholinesterasemangel vor, muss bedacht werden, dass bei der Verwendung von Articain die Metabolisierung verlangsamt sein kann (Fachinformation Septanest 2012). Durch Stresssituationen, wie z.B. die Injektion eines Lokalanästhetikums, kann ein epileptischer Anfall ausgelöst werden. Lokalanästhetika können die Krampfbereitschaft erhöhen. Deshalb sind diese bei einer bekannten Epilepsie niedrig zu dosieren und zu fraktionieren. Das in diesem Fall verwendete Lokalanästhetikum sollte zudem ein schnell zu metabolisierendes sein (Daubländer und Kämmerer 2012a; Rahn und Jakobs 2004).

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz (z.B. Leberzirrhose, Hepatitis) kann der Einsatz zur Kumulation und Intoxikation führen, weil die Metabolisierung der Lokalanästhetika der Amidgruppe nicht mehr ausreichend funktioniert (Malamed 2013).

2.1.2 Katecholamine

Eine absolute Kontraindikation von Adrenalinzusätzen im Lokalanästhetikum gilt bei einer vorliegenden Sulfitallergie. Hierbei muss gänzlich auf den vasokonstriktorisches Zusatz verzichtet werden (Daubländer und Kämmerer 2014). Außerdem darf kein Adrenalin als Vasokonstriktor bei Patienten mit einem Asthma bronchiale, einer allergischen Diathese, einer Hyperthyreose oder tachykarden Rhythmusstörung verwendet werden (Daubländer und Kämmerer 2014).

Zu den relativen Kontraindikationen für Adrenalin zählen (Daubländer und Kämmerer 2014):

- Epilepsie
- Hypertonie
- Koronare Herzkrankheit
- Herzinsuffizienz (kompensiert)
- Diabetes mellitus
- Engwinkelglaukom
- Dauermedikation mit trizyklischen Antidepressiva, MAO-Hemmer, Antiparkinson-Mittel, β -Blocker, Methyl-Dopa, Digoxin, Digitoxin oder Guanethidin

Liegt eine relative Kontraindikation für die Verwendung von Katecholaminen vor, sollte die Adrenalin-Dosierung auf mindestens 1:200.000 bei Articain bzw. 1:100.000 bei Lidocain reduziert werden (Daubländer und Kämmerer 2012a). Dabei fällt nicht ins Gewicht, welches der beiden Anästhetika für den entsprechenden Risikopatienten gewählt wird; signifikante Unterschiede konnten nicht ausgemacht werden (Elad et al. 2008).

Auch allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika mit Adrenalinzusatz werden beschrieben. Dabei enthalten die Lokalanästhetika Natrium-Sulfit bzw. Natrium-Disulfit als Antioxidans, was verantwortlich für allergische oder pseudoallergische Reaktionen gemacht werden kann (Schwartz et al. 1989).

In einer Studie von Daubländer et al. (1997) wurde gezeigt, dass Articain mit einem Zusatz von 1:200.000 weniger sympathomimetische Nebenwirkungen verursachte als Articain mit einem Zusatz von 1:100.000. Es sollte daher immer die geringste vasokonstriktorisch wirksame Dosis bei einer Behandlung gewählt werden. Dies entspricht auch der Empfehlung der American Heart Association, die lautet: „When a vasoconstrictor is indicated, extreme care should be taken to avoid intravascular injection. The minimum possible amount of vasoconstrictor should be used (Kaplan 1986).“

2.1.3 Gravidität

Seit Jahrzehnten kommen die Lokalanästhetika Lidocain und Articain in der Zahnmedizin auch in allen Phasen der Schwangerschaft erfolgreich zum Einsatz. Unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Embryo wurden bislang nicht gemeldet. Daher geht man von keinen bekannten toxischen Wirkungen gegenüber dem Ungeborenen aus (Rahn 2003).

Allerdings sollte erwähnt werden, dass der lokalanästhetische Wirkstoff die Plazentaschranke passiert und es dadurch zu möglichen Intoxikationen beim Kind kommen kann. Wie hoch die Konzentration des Lokalanästhetikums im Serum der Mutter und des Kindes ist, unterscheidet sich bei den jeweiligen Wirkstoffen. Dies ist vor allem abhängig von den Proteinbindungsqualitäten und der Lipidlöslichkeit der jeweiligen Lösung. Eine hohe Proteinbindungsqualität und eine niedrige Lipidlöslichkeit des Lokalanästhetikums bedeuten eine geringere Durchlässigkeit des Lokalanästhetikums an der Plazentaschranke (Rahn und Jakobs 2004).

Aufgrund der hohen Proteinbindung eignet sich Articain daher sehr gut für eine Lokalanästhesie von Schwangeren. Zudem ist es nur gering lipidlöslich und wird schnell metabolisiert, was mit einer Reduzierung der systemischen Intoxikationsgefahr einhergeht (Willershausen-Zönnchen 1994). Bei dem beigefügtem Adrenalin konnte kein negativer Effekt auf das Embryo beobachtet werden (Lang et al. 2002). Wie alle pharmazeutischen Präparate sollte die Applikation von Lokalanästhetika in der Schwangerschaft und Stillzeit unter strenger Indikationsstellung erfolgen (Daubländer und Kämmerer 2014).

2.1.4 Kinder

Bei Kindern ist zu beachten, dass die Grenzdosis bei der Lokalanästhesie wegen des geringeren Körpergewichtes relativ gering ist und klinisch schnell erreicht werden kann. Zum Beispiel darf ein 10 kg schweres Kind maximal mit 70 mg einer 4 %igen Articainlösung (incl. Vasokonstriktor) anästhesiert werden. Dies entspricht lediglich einer Ampulle lokalanästhetischer Lösung (=1,7 ml) (Jakobs et al. 1995). Bei Kindern wird zusätzlich häufig vor der Injektion ein Oberflächenanästhetikum verwendet. Die dabei angewandte Dosis muss auf die Injektionsdosis addiert werden (Viergutz und Hetzer 2013).

Bei Kindern wird die Verwendung einer intraligamentären Anästhesie empfohlen. Zum einen ist hierbei eine viel geringere Dosis notwendig und zum anderen wird die Technik oft als nicht so schmerzhaft empfunden (Malamed 2013).

2.2 Grenzdosierungen

In den Anfängen der Lokalanästhesie wurden im Durchschnitt nur 1,5 ml Lokalanästhetikum pro Patient verwendet (Jakobs 2004). Heute kann dies weitaus mehr sein, so dass bei umfangreichen Eingriffen die benötigte Dosis ein limitierender Faktor bei einer Behandlung darstellen kann (Rahn 2003).

Die Höhe der Serum-Konzentrationen des Lokalanästhetikums bzw. des Vasokonstriktors entscheiden über das Ausmaß systemisch-toxischer Reaktionen. Es kann zu Intoxikationen kommen, wenn die empfohlene Maximaldosis (*Tab. 1*) überschritten wird, eine verstärkte Resorptionsrate vorliegt (z.B. Hyperämie) oder versehentlich intravasal injiziert wird (Zink und Graf 2003). Die Grenzdosis für Articain und Lidocain liegt bei einem gesunden 70 kg schweren Patienten bei ca. 500 mg (Fachinformation Septanest 2012). Appliziert man diese Dosis einem gesunden Erwachsenen einzzeitig, resultiert daraus eine maximale Serum-Konzentration von ungefähr 3-4 mg/l. Ab Serum-Konzentrationen von etwa 5-6 mg/l ist mit leichten Intoxikationssymptomen zu rechnen. Bei versehentlich intravasaler Injektion von 80 mg Articain/Lidocain ohne Adrenalin (=2 ml einer 4 %igen Articainlösung oder 4 ml einer 2 %igen Lidocainlösung) könnten beim gesunden Erwachsenen ebenfalls leichte Intoxikationssymptome auftreten. Liegt die Serum-Konzentration unter 5 mg/l, ist normalerweise nicht mit Intoxikationszeichen zu

rechnen (Rahn et al. 1994). Wird bei einer Behandlung nachinjiziert, muss man sich nach den Plasmahalbwertszeiten der einzelnen Lokalanästhetika richten (Daubländer und Kämmerer 2014). Für Articain beträgt diese etwa 20 min., für Lidocain ungefähr 96 min. (Borchard 1990).

Die Plasmahalbwertszeit beschreibt die Zeit, bei der die Konzentration des Pharmakons von der Maximalkonzentration auf die Hälfte gesunken ist (Lüllmann et al. 2006). Die empfohlene Maximaldosis für zahnärztliche Lokalanästhetika ist bei Articain und Lidocain die Gleiche. Die Maximaldosis für Articain/Lidocain beträgt ohne Vasokonstriktor 4 mg/kg Körpergewicht. Mit vasokonstriktorischem Zusatz liegt die Grenzdosis bei 7 mg/kg Körpergewicht (Fachinformation Septanest 2012; Fachinformation Ultracain D 2012).

Tabelle 1: Grenzdosierungen für Articain 4 % (Fachinformation Septanest 2012; Fachinformation Ultracain D 2012)

Gewicht	ohne Vasokonstriktor: Articaindosis/Injektionsdosis	mit Vasokonstriktor: Articaindosis/Injektionsdosis
50 kg	200 mg/5 ml	350 mg/8,75 ml
60 kg	240 mg/6 ml	420 mg/10,5 ml
70 kg	280 mg/7 ml	490 mg/12,25 ml

Auch durch die Vasokonstriktoren kann es trotz geringer Konzentration in der Lösung zu Intoxikationen kommen. In zahnärztlichen Lokalanästhetika wird Adrenalin im Verhältnis 1:50.000 bis 1:400.000 beigemischt. Dies entspricht am Beispiel von Septanest® bei 1:100.000 einem Adrenalinanteil von 0,010 mg/ml und bei 1:200000 einem Anteil von 0,005 mg/ml (Fachinformation Septanest 2012).

Ab Serumkonzentrationen des Adrenalins von 50-450 pg/ml besteht die Gefahr, systemische Nebenwirkungen hervorzurufen. Nach zwei Zylinderampullen mit einem Adrenalinzusatz von 1:200.000, was einer Adrenalindosis von 20 µg entspricht, liegt die Serumkonzentration von Adrenalin bei etwa 50-100 pg/ml. Bei diesen Konzentrationen steigt die Pulsfrequenz merklich an. Empfohlen wird bei gesunden Patienten eine Maximaldosis von 250 µg Adrenalin, bei Patienten mit Koronarinsuffizienz und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollten nur 40 µg Adrenalin verabreicht werden (Rahn 2003).

2.3 Vergleich zwischen Articain, Lidocain und anderen Lokalanästhetika

Die folgenden Tabelle (Tab. 2) gibt einen Überblick über die pharmakologischen Kenngrößen der einzelnen Lokalanästhetika.

Tabelle 2: Vergleich verschiedener lokalanästhetischer Wirkstoffe (Lipp et al. 1993)

	Potenz des LA (Bezug auf Procain = 1)	Molekular- gewicht	pK _s	Verteilungs- koeffizient	Protein- bindung (%)	Systemische Toxizität (Bezug auf Procain = 1)
Articain	5,0	284	7,80	0,04	95	1,5
Lidocain	4,0	234	7,91	2,9	64	2,0
Procain	1,0	236	9,05	0,02	5	1,0
Bupivacain	16,0	288	8,16	27,5	96	8,0
Prilocain	3,5	220	7,90	0,9	55	1,8
Mepivacain	3,5	245	7,76	0,8	77	2,0

2.3.1 Vergleich Ester- und Amid-Lokalanästhetika

Vergleicht man die Werte der Ester- (z.B. Procain) mit den Amid-Lokalanästhetika, so stellt man fest, dass die Entwicklung hin zu den Amid-Lokalanästhetika mit einer Wirkungssteigerung verbunden ist. Zudem war das Risiko der Auslösung allergischer Reaktionen bei Esterpräparaten relativ hoch (Daubländer und Kämmerer 2014). Aufgrund der fehlenden Paragruppe bei den Amid-Lokalanästhetika werden nur sehr selten allergische Reaktionen beobachtet (Specia et al. 2010; Rood 2000). Diese besitzen, im Gegensatz zu den Esterpräparaten, einen relativ niedrigen pK_s -Wert, der näher am physiologischen pH-Wert liegt, so dass die Diffusionsmöglichkeiten verbessert sind, der Wirkungseintritt schneller erfolgt und letztendlich die Wirkung stärker ist. Lidocain z.B. ist vier Mal potenter als Procain. Tetracain als Ester-Typ-Lokalanästhetikum hingegen besitzt eine stärkere lokalanästhetische Wirksamkeit als Lidocain, weist aber eine höhere Toxizität auf. Es besitzt sogar die höchste Toxizität aller Lokalanästhetika und ist zehn Mal toxischer als Procain. Amid-Lokalanästhetika weisen ein besseres Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität auf und sind durch die sehr hohen Plasmaeiweißbindungsqualitäten als geringer systemisch-toxisch einzustufen (Rahn 2003, Oertel et al. 1997; Borchard 1990).

Bei der Metabolisierung der Lokalanästhetika hingegen liegen die Vorteile auf Seiten der Esterpräparate. Durch unspezifische Pseudocholinesterasen werden die Estermoleküle schnell vor Ort und im Blutkreislauf inaktiviert. Amid-Lokalanästhetika müssen vor ihrer schrittweisen Metabolisierung erst über den Blutkreislauf in die Leber transportiert werden und werden dort erst in mehreren Schritten metabolisiert. Die Plasmahalbwertszeit der Esterpräparate beträgt nur wenige Minuten, während die Halbwertszeit der Amidpräparate etwa zwei Stunden und mehr beträgt (Malamed 2013; Daubländer 2010).

2.3.2 Vergleich Lidocain und Articain

Lidocain und Articain gehören beide zur Gruppe der Amid-Lokalanästhetika, wobei Articain in dieser Gruppe eine Sonderstellung einnimmt. Es ist das einzige Lokalanästhetikum, welches eine Amid- und eine Estergruppe gleichzeitig trägt. Anstelle eines Benzolringes trägt der Wirkstoff einen Thiopenring und eine

Estergruppe. Dadurch besitzt Articain im Vergleich zu allen anderen Amid-Lokalanästhetika eine relativ kurze Halbwertszeit von etwa 20 min. (Borchard 1990), da es sowohl von unspezifischen Pseudocholinesterasen (ca. 85-90 Prozent) im Gewebe und im Plasma, als auch in der Leber (ca. 10 %) metabolisiert wird (Oertel et al. 1997). Lidocain weist eine Halbwertszeit von ungefähr 96 min. auf (Borchard 1990). Die Metabolisierung findet ausschließlich in der Leber statt. Beide Wirkstoffe werden etwa zu 5-10% nicht verstoffwechselt und unverändert renal ausgeschieden. Im Alter nimmt der hepatische Metabolismus ab, die Funktion der unspezifischen Pseudocholinesterasen hingegen bleibt dauerhaft auf gleichem Niveau erhalten (Daubländer 2010).

Lidocain wurde 1948 als Lokalanästhetikum in den Markt eingeführt. Inzwischen wird es darüber hinaus auch als Antiarrhythmikum angewandt (Lüderitz 1998). Articain ist aktuell das modernste Lokalanästhetikum, das 1975 auf den Markt kam und derzeit in Deutschland bei zahnärztlichen Lokalanästhesien am häufigsten eingesetzt wird (Halling 2015). Der Marktanteil in Deutschland liegt bei 97 Prozent (Halling 2015). In den USA erfolgte die Markteinführung im Jahre 2000 (Malamed et al. 2001).

Articain ist weniger lipidlöslich und kann deshalb im Gegensatz zu Lidocain nicht als Oberflächenanästhetikum verwendet werden. Obwohl Lidocain eine relativ hohe Lipidlöslichkeit besitzt, wird es vergleichsweise schnell absorbiert, da der Wirkstoff analog zu Articain einen vasodilatatorischen Effekt auf die umliegenden Blutgefäße ausübt. Articain weist im Vergleich zu Lidocain eine geringere systemische Toxizität auf, da es eine viel höhere Plasmaproteinbindung besitzt. Zur Auslösung systemisch toxischer Reaktionen im ZNS trägt nur der im Plasma nicht gebundene „freie“ Anteil des Lokalanästhetikums bei. Lidocain ist lipophiler und dadurch affiner für Diffusionsvorgänge ins ZNS und Myocard (Malamed 2013; Malhotra et al. 2013; Nizharadze et al. 2011).

Des Weiteren besitzt Articain eine größere Potenz, obwohl Lidocain im Vergleich lipophiler ist. Das Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Toxizität ist bei Articain am besten. Der Wirkungseintritt ist bei beiden Lösungen ungefähr gleich schnell. Zudem weisen beide Anästhetika ähnlich gute pK_s -Werte auf, was auf gute

Diffusionsvoraussetzungen schließen lässt (Malhotra et al. 2013; Daubländer 2010; Oertel et al. 1997; Borchard 1990).

Lidocain benötigt höhere vasokonstriktorische Zusätze (0,01-0,012 mg/ml) im Vergleich zu Articain (0,012-0,003 mg/ml). Aufgrund des besseren Wirksamkeits-Toxizitätsverhältnisses darf Articain in der Zahnmedizin als 4 %ige Lösung injiziert werden. Lidocain wird üblicherweise als 2 %ige Lösung appliziert. Da für beide Lösungen die gleiche Grenzdosierung angegeben wird, kann die 2 %ige Lösung im Vergleich zur 4 %igen Lösung im Bedarfsfall in doppelter Menge verabreicht werden (Rahn 2003).

2.4 Lokale Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Die zahnärztliche Lokalanästhesie hat sich zu einer sehr sicheren Methode der Schmerzausschaltung entwickelt. Komplikationen können dennoch auftreten. Verursacht werden können sie durch (Jakobs 2010):

- Art der Applikation
- das Lokalanästhetikum selbst
- Vasokonstriktor
- beigefügte Zusätze oder Antioxidantien

Wenn man von lokalen Komplikationen spricht, bedeutet dies im Zusammenhang mit lokaler Anästhesie, dass Komplikationen am Injektionsort durch die eingesetzte Technik oder das lokalanästhetische Präparat auftreten.

Zu den lokalen Komplikationen gehören:

2.4.1 Kanülenbruch

Der Bruch und Verlust der Kanüle tritt seit der Verwendung von Einmalkanülen sehr selten auf. Brüchigkeit als Auswirkung des Sterilisationsprozesses konnte somit vermieden werden. Ein Abbrechen der Kanülen durch Materialfehler ist sehr selten. Eher bricht eine Kanüle durch Abknicken oder durch die Verwendung von zu langen oder zu dünnen Kanülen. Auch plötzliche ruckartige Bewegungen des Patienten, die zu einem Kontakt der Kanüle mit der Muskulatur oder dem Knochen führen, können für ein Brechen verantwortlich sein (Haas 1998; Burke 1986).

2.4.2 Hämатome

Wird durch die Kanülenspitze bei der Injektion ein Gefäß verletzt, kann sich ein Hämatom bilden. Normalerweise ist eine Gefäßverletzung ungefährlich, da unter anderem auch durch die Hämатombildung ein schnelles Sistieren der Blutung bewirkt wird. Auf jeden Fall soll eine intravasale Injektion vermieden werden. Daher empfiehlt es sich, vor jeder Injektion in zwei Ebenen zu aspirieren, da bei einer ersten negativen Aspiration die Kanülenöffnung auch intravasal an der Intima anliegen könnte. Bei der Aspiration würde dann nur die innere Gefäßwand und kein Blut angesaugt werden. Auszuschließen ist bei der Aspiration in zwei Ebenen eine Gefäßverletzung trotzdem nicht, da ein Gefäß mit der Kanüle auch perforiert werden kann. Bei jeder Gefäßverletzung kann sich ein Hämatom ausbilden, das sich infizieren oder die Muskelaktivität blockieren und letztlich dadurch auch eine Kieferklemme auslösen kann (Malamed 2013; Haas 1998).

2.4.3 Nekrosen

Schleimhautnekrosen können als Folge des Vasokonstriktorzusatzes, eines zu hohen Injektionsdruckes oder einer zu großen Injektionsmenge auftreten. Diese wurden vor allem im Bereich der befestigten Schleimhaut (z.B. palatinal) beobachtet, da hier das Gewebe nur eine begrenzte Flüssigkeitsmenge aufnehmen kann. Der Vasokonstriktor verursacht eine Minderdurchblutung des Gewebes. Nach Überschreiten der gewebespezifischen Ischämiezeit wird das Gewebe nekrotisch (Schwenzer und Schwenzer-Zimmerer 2008; Haas 1998).

2.4.4 Infektionen

Seit der Verwendung von Einmalkanülen lassen sich Infektionen, die durch eine Injektion ausgelöst werden, relativ selten beobachten (Haas 1998). Heute kommen Infektionen vor allem durch Kanülenkontakt mit infiziertem Gewebe (auch durch Speichelkontakt) oder durch eine Injektion in infizierte Gewebe bzw. darüber hinaus zustande (Malamed 2013; Haas 1998). Eine Infizierung durch kontaminierte lokalanästhetische Lösungen wäre nur bei nicht bestimmungsmäßiger Anwendung von Lokalanästhetika in Flaschen vorstellbar (Daubländer 2010).

2.4.5 Kieferklemme

Eine Kieferklemme kann als Folge einer Hämatombildung oder einer lokalen Infektion im perimandibulären Raum nach einer Injektion auftreten. Häufigste Ursache ist ein Hämatom im Bereich des Musculus pterygoideus medialis nach inkorrekt er Injektionstechnik. Die Mundöffnung ist in diesem Fall deutlich eingeschränkt und schmerzt stark. Grundsätzlich aber ist festzuhalten, dass Lokalanästhetika gering myotoxisch wirken (Malamed 2013; Haas 1998; Hoffmann-Axthelm et al. 1985; Hinton et al. 1985)

2.4.6 Weichteilverletzungen

Infolge einer effektiven und lang anhaltenden Anästhesie kann sich der Patient Bissverletzungen an Zunge und Lippe zuziehen. Weichteilverletzungen entstehen aber auch iatrogen durch z.B. Verbrennungen mit heißen Instrumenten oder Wärmebestrahlung, die vom Patienten wegen der Anästhesie nicht bemerkt werden (Schwenzer und Schwenzer-Zimmerer 2008).

2.4.7 Facialisparese

Wenn bei einer Injektion zu weit nach distal ins Spatium pterygomandibulare appliziert wird, kann das Lokalanästhetikum in den retromandibulär gelegenen Teil der Glandula parotis und in Teile des Nervus facialis diffundieren und so eine reversible Facialisparese verursachen. Nach Abklingen der Lokalanästhesie verschwinden diese Symptome jedoch wieder (Malamed 2013).

2.4.8 Ödembildung

Ein Ödem kann durch eine traumatische Injektion, eine Infektion, eine allergische Reaktion, eine Injektion mit gewebetoxischen Substanzen oder durch ein hereditäres Angioödem ausgelöst werden (Malamed 2013).

2.4.9 Intraligamentäre Injektion

Bei dieser Anästhesieform besteht die Gefahr, das Desmodont zu verletzen. In der Folge führt dies zu einer reversiblen Aufbissempfindlichkeit des Zahnes. Die Verletzungsgefahr besteht vor allem bei Nachinjektionen an der gleichen Stelle oder bei der Applikation mit zu hohem Druck (Bender und Taubenheim 2016). Wenn die desmodontalen Fasern nicht zu stark beschädigt sind, kann das Gewebe allerdings meistens spontan regenerieren. Die intraligamentäre Anästhesie führt in über 70 Prozent der Fälle zu einer Bakteriämie. Daher ist diese Methode bei erhöhtem Endokarditisrisiko kontraindiziert (Benz et al. 2015).

2.4.10 Nervschädigung

Die Verletzung eines Nervs durch die Kanüle kommt bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie sehr selten vor. Der genaue Mechanismus der Neuropathien bleibt jedoch meist ungeklärt. Inwieweit ein Nadeltrauma durch einen Kontakt zwischen der Nadel und dem Nerven zur Entstehung einer Neuropathie beiträgt, wird differenziert diskutiert (Jakobs 2009). Bei traumatischen Läsionen wird die Weiterleitung von Impulsen im Nerven eingeschränkt. Für die Prognose und Therapieentscheidung ist es wichtig das Ausmaß und Muster einer Nervläsion zu kennen. Alle Läsionsgrade können zu einer kompletten Anästhesie im Ausbreitungsgebiet eines sensiblen Nervs führen. Nur bei der Neurapraxie und der Axonotmesis ist mit einer spontanen Rückkehr der Sensibilität zu rechnen, bei einer Neurotmesis hingegen nicht mehr (Neugebauer et al. 2010). Die Folge einer Nervverletzung nach Lokalanästhesie ist üblicherweise eine Hyp- oder Parästhesie im Versorgungsgebiet des betroffenen Nervs. Von Dauer sind diese Missempfindungen meist nicht (Moore und Haas 2014; Jakobs 2009).

Reversible Sensibilitätsstörungen des N. lingualis kommen bei 0,1 Prozent aller Anästhesien vor. Eine bleibende Nervenschädigung am N. lingualis wird bei Hidding und Khoury (1991) mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01 Prozent angegeben.

Am häufigsten sind der N. alveolaris inferior und der N. lingualis betroffen (Pogrel et al. 1995). Der N. lingualis wird ungefähr doppelt so häufig verletzt wie der N. alveolaris inferior (Pogrel et al. 2003).

Ursachen der Nervschädigung können sein (Jakobs 2012):

- mechanische Verletzung von Nervenfasern oder Perineurium durch die Kanüle
- Kompression von extern oder intern durch ein Hämatom, ein Ödem oder durch zu starken Injektionsdruck mit der Injektionsflüssigkeit
- direkt toxische Wirkung des Lokalanästhetikums (Lokalanästhetikum wurde in den Nerven appliziert)
- vaskuläre Reaktionen, Gefäßspasmen der Vasa nervorum mit konsekutiven hypoxischen Schäden der nervalen Substanz
- infizierte Hämatome bzw. Infektionen in der Nähe des Nerven bzw. im Nerven
- intraneurales Hämatom
- vernarbtes Gewebe im verletzten Gebiet.

Hillerup und Jensen (2006) publizierten, dass Articain 4 % eine höhere Neurotoxizität als Lidocain 2 % besitze. Damit geht von Articain eine größere Gefahr aus, Nervschäden zu verursachen. Begründet wurde die These durch die Beobachtung, dass nach der Injektion von Articain 4 % mehr Neuropathie-Fälle auftraten. Grundsätzlich sind alle zurzeit auf dem Markt befindlichen Lokalanästhetika in der Lage, Nerven- und Muskelgewebe zu beschädigen, da generell von all diesen Substanzen eine gewebetoxische Wirkung ausgeht. Allerdings wurden diese Effekte erst in Konzentrationen festgestellt, die weit über denjenigen der in der Zahnmedizin verwendeten liegen (Zink und Graf 2003).

In Versuchen von Kroin et al. (1986) zeigte sich, dass bei perineuraler Applikation an der Ratte mit Lidocain 1-4 % durch eine 4 %ige Lösung die vergleichsweise meisten degenerativen Veränderungen am Nerven verursacht wurden. Eine andere Studie berichtete jedoch, dass sich Articain 4 % mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 kaum gewebetoxischer auswirkte als Lidocain 2 % (Ribeiro et al. 2003). Laut Jakobs (2009) sei die klinische Relevanz einer höheren Neurotoxizität bei der Applikation einer 4 %igen im Vergleich zu einer 2 %igen Lösung nicht bewiesen. Fest stehe nur, dass die 4 %ige Lösung ein höheres gewebetoxisches Potenzial besitze.

2.5 Systemische Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie

Systemische Nebenwirkungen auf ein Lokalanästhetikum beschreiben Reaktionen, die sich auf den ganzen Körper auswirken können. Dazu zählen Intoxikationen (relative oder absolute Überdosierungen), allergische Reaktionen oder Interaktionen mit einem anderen Pharmakon (Sambrook et al. 2011).

Die lokalanästhetische Lösung enthält neben dem Wirkstoff weitere Inhaltsstoffe (z.B. Adrenalin als Vasokonstriktor), die ebenfalls systemische Nebenwirkungen auslösen können (Becker und Reed 2012). Außerdem enthalten Lokalanästhetika, denen ein vasokonstriktorisches Zusatz beigefügt wurde, als Antioxidans Sulfid bzw. Disulfid, dem ein gewisses allergisches Potenzial zugeschrieben wird (Schwartz et al. 1989). Der Konservierungsstoff Methylparaben ist in Mehrfachentnahmeflaschen, nicht jedoch in Ampullen, enthalten. Auch er kann als eine mögliche Ursache systemischer Nebenwirkungen in Frage kommen (Silva et al. 2012).

Gelangen Lokalanästhetika in den Körperkreislauf, üben sie lokal sowie am Nerv ihre blockierende Wirkung an Natriumkanälen aus. Dies betrifft vor allem bei ausreichend hoher Konzentration das ZNS und das kardiovaskuläre System (v.a. das Reizleitungssystem) (Zink und Graf 2003). Konzentrationsabhängig können Intoxikationsreaktionen folgen, während Überempfindlichkeitsreaktionen konzentrationsunabhängig ausgelöst werden können. Insgesamt kommen systemische Nebenwirkungen nach der Gabe von Lokalanästhetika relativ selten vor (Sambrook et al. 2011; Cox. et al. 2003). Trotzdem sollte jeder Behandler die Therapiemaßnahmen im Falle einer systemischen Nebenwirkung kennen.

2.5.1 Unspezifische systemische Reaktion

Bei zahnärztlichen Lokalanästhesien zeigen Patienten gelegentlich unspezifische psychogene Reaktionen. Diese können zu einer vasovagalen Synkope mit kurzzeitiger Bewusstlosigkeit, ausgelöst durch einen überschießenden Vagotonus, oder zu einer Hyperventilation führen (Sambrook et al. 2011). Durch vermehrtes Abatmen von Sauerstoff kommt der Patient bei einer Hyperventilation in eine respiratorische Alkalose. Es entsteht ein relativer Kalziummangel im Blut, der zu Muskelkrämpfen führen kann. Als Notfalltherapie bieten sich eine CO₂-Gabe, die

Beruhigung des Patienten und die Aufforderung zur Normalatmung an (Meechan und Skelly 1997; Laskin 1984; Moore 1980).

2.5.2 Intoxikation durch das Lokalanästhetikum

Eine Intoxikation kommt dann zustande, wenn das nicht gebundene Lokalanästhetikum in ausreichend hoher Konzentration im Systemkreislauf wirksam werden kann. Die Wirkung des Lokalanästhetikums ist unspezifisch auf alle Neurone und Nervenzellen im Körper. Das bedeutet, dass das Lokalanästhetikum an allen Nervenzellen bei ausreichender Konzentration reversibel die Reizweiterleitung hemmt, indem es unabhängig spannungsgesteuerte Natriumkanäle der Nervenfasern blockiert. Im ZNS mit den meisten Nervenzellen sind daher schwerwiegende Nebenwirkungen zu beobachten (Zink und Graf 2003; Fruncillo et al. 1982). Das Reizleitungssystem des Myokards scheint bei höheren systemischen Konzentrationen ebenfalls sensibel auf den lokalanästhetischen Wirkstoff zu reagieren (Zink und Graf 2003).

Eine Intoxikation kann verursacht werden, wenn die empfohlene Maximaldosis überschritten, versehentlich intravasal injiziert wurde oder eine erhöhte Resorptionsrate vorliegt (z.B. bei einer Hyperämie) (Daubländer und Kämmerer 2014). Bei einem 70 kg schweren Patienten liegt die Grenzdosis von Articain und Lidocain unter Verwendung eines Vasokonstriktors bei 500 mg (Fachinformation Septanest 2012). Würden einmalig 500 mg bei dieser Durchschnittsperson lokal injiziert werden, kann eine Serum-Konzentration von 3-4 mg/l erreicht werden. Erste leichte Intoxikationssymptome können ab einer Serum-Konzentration von ungefähr 5-6 mg/l auftreten (Rahn et al. 1994).

Wurde jedoch versehentlich das Lokalanästhetikum bei einem Normalgewichtigen (70 kg) intravasal appliziert, treten schon bei einer Injektion von 80 mg Articain oder Lidocain leichte Intoxikationssymptome auf (Schwindel, Benommenheit und EEG-Veränderungen) (Rahn 2003). Im Rahmen einer Studie (Rahn et al. 1994) wurde 1 mg/kg einer Articain- bzw. Lidocainlösung injiziert (entspricht 2 ml einer 4 %igen oder 4 ml einer 2 %igen Lösung). Unmittelbar nach der Injektion wurden leichte Intoxikationszeichen im ZNS und mit EEG-Veränderungen, die allerdings meist nicht lange andauerten, festgestellt.

Die individuelle Toleranz eines Patienten kann stark variieren. Die Dosisempfehlungen stellen lediglich grobe Anhaltspunkte dar, bei deren Überschreitung nicht zwangsläufig toxische Reaktionen folgen müssen. Andererseits können aber auch bereits bei wesentlich geringeren Dosen toxische Reaktionen auftreten (z. B. bei einer abnorm raschen Resorption) (Zink und Graf 2003).

Die Serum-Konzentration ist der entscheidende Parameter für das Auslösen und die Schwere einer toxischen Reaktion (Becker 2014). Treten Intoxikation auf, sind Gehirn, Herz und Gefäße die relevanten Zielorgane. Um im Gehirn toxische Reaktionen auszulösen, muss der lokalanästhetische Wirkstoff, in ungebundener Form und in ausreichender Menge, die Blut-Hirn-Schranke überwinden (Daubländer et al. 2012a).

In der Prodromalphase setzen zuerst unspezifische Frühsymptome wie Hitzegefühl, metallischer Geschmack, Kribbeln, Frösteln, Schwindel, Übelkeit und Kopfschmerzen ein. Es folgt eine Erregungsphase (vermehrter Rededrang, Unruhe, Angst, sensorische Halluzinationen, Erbrechen, Puls- und Herzfrequenzanstieg, fibrilläre Zuckungen, tonisch klonische Krämpfe). Das Endstadium entspricht der Lähmungsphase (Bewusstlosigkeit, Koma, Atemdepression, Apnoe, Puls- und Blutdruckabfall, Schock, Bradykardie, Arrhythmie, Asystolie, Herzstillstand) (Zink und Graf 2003).

Bei wiederholten Injektionen hängt die Intoxikationsgefahr in erster Linie davon ab, wie schnell das Lokalanästhetikum metabolisiert wird. Articain besitzt eine Plasmahalbwertszeit von etwa 20 min. (Oertel et al. 1997; Borchard 1990) und ist damit allen anderen Amid-Lokalanästhetika (Plasmahalbwertszeit 90-120 min.) überlegen (Daubländer 2010). Leichtere toxische Reaktionen kommen häufiger vor. Ursache ist jedoch selten eine absolute Überdosierung, sondern meist eine zu rasche Resorption oder eine intravasale Injektion, mit der Folge einer relativen Überdosierung mit hohen Plasma-Konzentrationen (Daubländer und Kämmerer 2012a).

Sind Anzeichen einer leichten Intoxikation zu beobachten, ist die Injektion sofort abubrechen und ein Monitoring von Atmung, Herz-Kreislauf und Bewusstsein

durchzuführen. Der Patient sollte gegebenenfalls mit einer Sauerstoffgabe therapiert werden (Malamed 2013). Bei einer leichten Intoxikation gehen z.B. bei Articain durch die rasche Metabolisierung die Symptome nach wenigen Minuten wieder zurück (Rahn 2003). Bleiben die Symptome toxischer Reaktionen bestehen, sollen neben den Basismaßnahmen Benzodiazepine (Diazepam 5 bis 10 mg) intravenös gegeben werden. Benzodiazepine vermindern die Empfindlichkeit des ZNS gegenüber Lokalanästhetika und können die Krampfschwelle des Gehirns anheben. Zusätzlich kann durch die Gabe von sechs Litern Sauerstoff eine Verbesserung des Zustandes durch eine Reduktion des Hypoxierisikos erzielt werden (Daubländer und Kämmerer 2012a).

2.5.3 Überempfindlichkeitsreaktionen

Gell and Coombs (1975) haben allergische Reaktionen in vier Kategorien eingeteilt. Für allergische Zwischenfälle, die durch das Lokalanästhetikum verursacht werden, sind praktisch nur Typ I und Typ IV relevant. Typ I- Reaktionen beginnen unmittelbar (wenige Minuten bis einige Stunden) nach der Exposition. Typ IV-Reaktionen treten erst verspätet ein (ein Tag oder mehr) (Becker 2013). Typ I- Reaktionen sind durch IgE-Antikörper vermittelt, die durch B-Lymphocyten produziert werden. T-Lymphocyten vermitteln hingegen die Typ IV-Reaktion. Es kommt nach der Exposition durch verschiedene Mediatoren (u.a. Histamin, Serotonin, Prostaglandine) zur Gefäßdilatation und Permeabilitätszunahme der Gefäße. Meist entstehen flüchtige Exantheme und Ödeme (Levinson 2012).

Überempfindlichkeitsreaktionen sind normalerweise nicht von der Dosis abhängig und können zum Teil nicht vorhergesehen werden. Auch wenn zuvor ein Allergietest auf das jeweilige Pharmakon negativ ausfiel, kann trotzdem bei der nächsten Anwendung eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten. Eine echte allergische Reaktion tritt nur dann auf, wenn zuvor eine Sensibilisierung stattgefunden hat. Der Patient muss mindestens einmal mit dem Pharmakon in Kontakt gekommen sein und nach erfolgter Sensibilisierung erneut mit dem Stoff in Kontakt kommen (Becker 2013). Es gibt allerdings auch allergische Reaktionen ohne vorherige Sensibilisierung. Diese werden pseudoallergische Reaktionen genannt. Das

Pharmakon induziert eine Degranulation von Mastzellen oder die Aktivierung des Komplementsystems ohne Antigen-Antikörper-Reaktion (Becker 2013).

Allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika des Amid-Typs sind sehr selten (<1%) (Specia et al. 2010; Rood 2000). Nach der Applikation von Ester-Typ-Anästhetika konnten häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen belegt werden (Daubländer und Kämmerer 2014). Die allergischen Reaktionen in Zusammenhang mit der Injektion von Amid-Typ-Lokalanästhetika sind eher auf die Zusätze (Konservierungsstoffe und Natriumsulfite als Antioxidantien) zurückzuführen und kommen meistens nicht durch den Wirkstoff selbst zustande (Schwartz et al. 1989). Typische Vertreter der Amide sind Articain, Lidocain, Mepivacain, Prilocain und Bupivacain. Der Vasokonstriktor löst keine allergischen Reaktionen aus, da es sich hier um ein körpereigenes Substrat handelt (Becker und Reed 2012).

Bei einer leichten allergischen Reaktion lassen sich Symptome an der Haut wie Rötung, Urtikaria, Juckreiz und Angioödeme erkennen. Bei einer mittelschweren Reaktion kommt es zur Tachykardie und zum Blutdruckabfall. Bei der schwersten Form allergischer Reaktionen kommt es zu einem anaphylaktischen Schock, der tödlich enden kann. Bei der leichten Form wird gegen die Histaminausschüttung therapiert. Bei einem anaphylaktischen Schock ist es unerlässlich, eine bestimmte Therapiereihenfolge einzuhalten, weil die zu verabreichenden Medikamente unterschiedlich lange brauchen, um zu wirken. Mit der Adrenalingabe sollte begonnen werden. Danach folgen Antihistaminika, Steroide und zuletzt eine Volumensubstitution (Ring et al. 2014).

2.5.4 Intoxikationen durch den Vasokonstriktor

Adrenalin ist in den zahnärztlichen Lokalanästhetika niedrig dosiert (0,010 - 0,005 mg/ml) (Fachinformation Septanest 2012). Trotzdem kann es auch hier, vor allem bei rascher Resorption oder versehentlicher intravasaler Injektion, zu Nebenwirkungen kommen (Daubländer und Kämmerer 2012a). Klinisch imponieren bei den Intoxikationspatienten Blässe, Beklemmungsgefühl, Tachykardie, Arrhythmie, und Blutdruckerhöhung (Schwenzer und Schwenzer-Zimmerer 2008).

Des Weiteren kann es durch Adrenalin auch zu lebensbedrohlichen Reaktionen wie einer hypertensiven Krise, Herzinfarkt, Schock, Kammerflimmern und zum Auftreten einer intracerebralen Blutung kommen (Daubländer und Kämmerer 2014). Nach submuköser Injektion eines Lokalanästhetikums mit einem Adrenalinzusatz steigt die Serumkonzentration von Adrenalin linear zur injizierten Dosis an. Wird beispielsweise eine Ampulle (1,8 ml) mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 injiziert, steigt die Adrenalinserumkonzentration auf etwa das Dreifache an. Bei einer Applikation von 3 ml dieser Lösung würde durch die erhöhte AdrenalinKonzentration im Serum ein Anstieg der Herzfrequenz um circa 30 Prozent und ein Anstieg des Herzzeitvolumens von etwa 20 Prozent ausgelöst werden (Lipp et al. 1993). Bei Risikopatienten und kardiovaskulär Erkrankten können diese Dosen bereits Komplikationen verursachen.

Die Schwellenkonzentration von Adrenalin zur Auslösung systemischer Wirkungen liegt zwischen 50-450 pg/ml. Man geht davon aus, dass der Puls ab etwa 50-100 pg/ml (entspricht 20 µg = zwei Ampullen mit 1:200.000 Adrenalinzusatz) steigt. Der systolische Blutdruck steigt nach circa vier Ampullen mit Adrenalin 1:200.000. Alle anderen Nebenwirkungen treten erst nach Überschreitung der empfohlenen Maximaldosis von Articain auf und kommen damit erst nach der Applikation von mehr als sieben Ampullen mit 1:200.000 in Frage (Rahn 2003).

Hersh et al. (2006) untersuchten die Unterschiede zwischen den Adrenalinzusätzen von 1:100.000 und 1:200.000, indem sie „gesunden“ Probanden an verschiedenen Tagen die Maximaldosis (11,9 ml) Articain (4 %, 1:100.000 bzw. 1:200.000) injizierten. Die Plasmakurven des Wirkstoffes Articain zeigten bei beiden Lösungen gleiche Werte. Der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz waren jedoch bei Articain 1:100.000 signifikant höher als bei Articain 1:200.000.

Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen bestehen größere Risiken, unerwünschte Nebenwirkungen durch Adrenalin auszulösen, wenn die Toleranz gegenüber Adrenalin reduziert ist. Bei gesunden Patienten darf eine Adrenalin-Maximaldosis von 250 µg verwendet werden. Bei Patienten mit Koronarinsuffizienz und anderen Herz-Kreislaufkrankungen wird in der Literatur als Adrenalin-Maximaldosis 40 µg (= 8 ml lokalanästhetische Lösung mit Adrenalinzusatz 1:200.000 oder 4 ml Lösung mit 1:100.000) angegeben (Malamed 2013). Man sollte bei diesen

Risikopatienten und bei einer kurzen Behandlungszeit die Adrenalin-Konzentration reduzieren, um die Gefahr von Nebenwirkungen zu senken (Daubländer et al. 2012b).

Bei einer Intoxikation mit dem Vasokonstriktor ist die Injektion auch bei leichten Intoxikationszeichen sofort abubrechen. Therapiemaßnahmen wie Monitoring der Vitalfunktionen, die Verabreichung von Sauerstoff sowie die intravenöse Gabe von Diazepam sollten dem folgen. Gegebenenfalls ist die Gabe blutdrucksenkender Medikamente indiziert. Falls Vitalfunktionen bedroht sind, sind diese aufrechtzuerhalten (Daubländer et al. 2012a).

2.5.5 Komplikationen durch Natriumsulfit

Jeder lokalenästhetischen Lösung, in der Adrenalin als Vasokonstringens enthalten ist, wurde als Antioxidationsmittel ein Sulfit (Na-Sulfit oder Na-Disulfit) zugesetzt. Diese Sulfite sind in der Lage pseudoallergischen Reaktionen auszulösen. Liegt eine Sulfit-Allergie vor, darf kein Lokalanästhetikum mit Adrenalin verwendet werden (Schwartz et al. 1989). Vor allem Asthmatiker mit bekannter Sulfit-sensibilität sind dafür anfällig (Blackmore 1988). Für nicht steroid-abhängige Asthmapatienten hingegen darf Adrenalin im Lokalanästhetikum Verwendung finden (Perusse et al. 1992).

2.5.6 Interaktion mit anderen Pharmaka

Die Einnahme mehrerer Medikamente kann Interaktionen hervorrufen, die zu einer direkten Wirkungsverstärkung bzw. -abschwächung führen. Außerdem kann es zur Konkurrenz um den Abbauweg kommen. Begründet werden diese Interaktionen zum einen durch veränderte Resorptionsbedingungen (z.B. Konkurrenz um die Resorptionskapazität) und Wettbewerb um den Rezeptor (z.B. kompetitive Hemmung), zum anderen durch Veränderungen der intestinalen Durchblutung (pH-Verschiebungen, etc.) (Daubländer und Kämmerer 2014). Bei Katecholaminen sind einige Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka bekannt. Zahlreiche Medikamente verursachen eine verstärkte Adrenalin-Wirkung. Dazu zählen (Rahn 2003):

- Digoxin, Digitoxin (bei Herzinsuffizienz)
- trizyklische Antidepressiva (bei Depression)
- MAO-Hemmer (bei Depression)
- Antiparkinson-Mittel (bei Morbus Parkinson)
- Methyl-Dopa (bei Hypertonie)
- Guanethidin (bei Hypertonie)

Bei Patienten, die eines dieser Medikamente einnehmen, sollte die Adrenalin-Konzentration auf mindestens 1:200.000 gedrosselt werden (Daubländer und Kämmerer 2014).

Der eigentliche lokalanästhetische Wirkstoff und die anderen Zusätze besitzen bei nicht narkotisierten Patienten keine bekannten Interaktionen. Bei narkotisierten Patienten kann sich dies jedoch anders darstellen. So kann z.B. die muskelrelaxierende Wirkung von Succinylcholin durch Lidocain und die Lokalanästhetika vom Ester-Typ verstärkt werden. Articain konkurriert mit Succinylcholin um die Pseudocholinesterasen und verstärkt somit auch beidseitige Wirkungen. Barbiturate können die lokalanästhetische Wirkung am Herzen verstärken, indem sie die kardiodepressive Wirkung des Lokalanästhetikums am Herzen unterstützen (Daubländer und Kämmerer 2014).

2.6 Pharmakovigilanz und Spontanberichtserfassung

Die Pharmakovigilanz befasst sich mit der Überwachung der Arzneimittelsicherheit und soll sicherstellen, unerwünschte Wirkungen von Pharmaka aufzudecken, zu beurteilen, zu verstehen und ihnen vorzubeugen. Für die Feststellung von Risiken von Arzneimitteln nach ihrer Zulassung ist das Spontanmeldesystem für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) von zentraler Bedeutung. Die Funktion dieses Systems hängt entscheidend von der Mitarbeit der Ärzteschaft ab. Zur Erfassung der UAWs gilt die Spontanberichtserfassung als unverzichtbar (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005).

Der Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung ist in Deutschland nach der Berufsordnung für Heilberufler der jeweilig zuständigen Arzneimittelkommission zu melden (Spontanmeldesystem). Ferner kann mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder dem Hersteller des Arzneimittels in Kontakt getreten werden. Alle Meldungen werden zum Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte geschickt und schließlich in einer zentralen Datenbank pseudonymisiert abgespeichert (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Jedoch findet im Arzneimittelgesetz die Verpflichtung zur Meldung des Verdachts einer UAW keinen Platz (Thürmann und Schmitt 1998). Inzwischen werden auch Verbraucher dazu aufgerufen, vorliegende UAWs zu melden (Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), Paul-Ehrlich-Institut 2013a). Im Jahre 1998 gingen in Deutschland etwa 20000 Verdachtsfälle beim BfArM ein (Beckmann 1998). Im Vergleich gingen im Jahre 2015 bis zum 31.6.2015 schon 27833 Verdachtsfälle ein. Die meisten Meldungen erreichen in Deutschland den Hersteller des Medikaments direkt (Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM), Routinesitzung 2015).

2.7 Adversed drug reaction bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkung

Unter einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW; englisch: adversed drug reaction) versteht man ein unerwünschtes Ereignis, das durch die Anwendung eines Arzneimittels verursacht wird. Hierzu zählen auch Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und unerwünschte Wirkungen durch Überdosierung und Missbrauch. Der Verdacht einer UAW lässt sich zum Beispiel durch erneute Gabe

des Präparats bestätigen. Erfüllt ist die Definition einer UAW, wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Arzneimittel bestätigt werden kann (Edwards und Aronson 2000). Nicht eingeflossen ist in diese Definition jedoch der nicht bestimmungsgemäße Gebrauch wie absichtliche Überdosierungen und Verschreibungs- und Applikationsfehler (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005).

Die Meldungen sollten folgende Daten enthalten (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005):

- Geburtsdatum, Geschlecht, Initialen des Patienten
- Name des Arzneimittels, Applikationsweg, Dosis
- Dauer der Gabe (Beginn und Ende), evtl. Indikation
- Art der Reaktion: Diagnose, Beschreibung, Dauer, Verlauf, ggf. Behandlung
- nur für Rückfragen: Name des Meldenden, Beruf, Adresse (strengster Datenschutz).

Es ist wichtig, UAWs zu melden, da bei der Zulassung von Arzneimitteln im Durchschnitt nur eine Personengruppe von 1500 Probanden getestet wird. Diese Probanden sind „gesunde Erwachsene“. Kinder, Rentner, Multimorbide werden selten in solche Tests mit einbezogen. Gerade diese Patienten aber reagieren oft sensibler auf Arzneimittel, so dass seltenere UAWs oftmals erst nach Markteinführung erkannt werden. UAW-Meldungen sind für die Sicherheit eines Medikaments entscheidend und können sogar in seltenen Fällen über eine Marktrücknahme entscheiden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005).

Nach einer Studie (Thürmann und Schmitt 1998) treten bei ungefähr 5 % aller Patienten, die mit Medikamenten behandelt werden, unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bei allen Patienten, die stationär in einem Klinikum aufgenommen werden, ist eine UAW bei circa 3 - 9 % die Ursache für den Krankenhausaufenthalt (Schneeweiss et al. 2002; Moore et al. 1998; Mühlberger et al. 1997). Allerdings wird diese Ursache vom behandelten Arzt häufig nicht erkannt. Schnurrer und Frölich (2003) schätzten die Zahl der vermeidbaren UAWs, die eine stationäre Behandlung zur Folge hatten, auf ungefähr 30 %. Betrachtet man nur die Patienten, die stationär

aufgenommen werden, treten bei diesen in ungefähr 6 % der Behandlungsfälle unerwünschte Nebenwirkungen durch ein Arzneimittel auf (Lazarou et al. 1998). Auf einer internistischen Station steigt diese Zahl einer Studie zufolge sogar auf über 25 % (Lagnaoui et al. 2000). Nach Schätzungen sind in den USA 1994 106000 Menschen durch die Folgen einer UAW verstorben. Als Todesursache lag 1994 die UAW in den USA an vierter bis sechster Stelle der häufigsten Todesursachen (Lazarou et al. 1998).

UAWs führen häufiger zum Tod als tödliche Verkehrsunfälle (Ebbesen et al. 2001; Schioler et al. 2001; Zinn 1995). Auch eine deutsche Studie liefert entsprechende Zahlen für eine hohe Mortalitätsrate durch UAWs (Schnurrer und Frölich 2003). Aus England liegt eine Studie vor (Pirmohamed et al. 2004), aus welcher hervorgeht, dass etwa 4 % aller Krankenhausbetten durch UAW-Patienten belegt sind. Daraus folgen Kosten von umgerechnet 706 Mio. Euro pro Jahr. In Deutschland schätzt man die Kosten auf 400 Mio. Euro jährlich (Schneeweiss et al. 2002).

UAWs treten am häufigsten durch blutgerinnungsstörende Medikamente auf. Danach folgen nicht steroidale Antirheumatika und kardiovaskuläre Medikamente (z.B. Digitalispräparate und Diuretika). Die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die zur stationären Behandlung führt, ist die gastrointestinale Blutung, meist nach Einnahme nicht steroidaler Antirheumatika (Pirmohamed et al. 2004; Schneeweiss et al. 2002).

2.8 Pharmakovigilanzsysteme

Im Spontanmeldesystem werden Einzelfallberichte von Verdachtsfällen unerwünschter Nebenwirkungen erfasst. Man erhält dadurch neue Erkenntnisse über das Risikopotenzial von Pharmaka. Vor allem seltene, schwere und ungewöhnliche UAWs können so besser überwacht oder neu entdeckt werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Außer über das Spontanmeldesystem werden UAWs zusätzlich durch andere Meldemethoden erfasst. Aus Einzelfallberichten (englisch: case reports), welche in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht werden, können ebenfalls neue Erkenntnisse über das jeweilige Arzneimittel gewonnen werden (Aronson 2003; Edwards und Aronson

2000). Diese Berichte können in die Datenbank des deutschen Spontanmeldesystems integriert werden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005).

2.9 Underreporting

Derzeit werden Nebenwirkungsmeldungen von Ärzten und Zahnärzten an die Pharmakovigilanzsysteme nur selten abgegeben, so dass bei weitem nicht alle aufgetretenen Nebenwirkungen erfasst werden. Man geht davon aus, dass etwa nur 5 - 15 % aller ernsthaften Nebenwirkungen gemeldet werden. Bei den nicht ernsthaften Nebenwirkungen liegt die Prozentzahl noch deutlich darunter (Bégaud et al. 2002; Hasford et al. 2002; Martin et al. 1998).

In Studien (Hasford et al. 2002; Göttler et al. 1999) über das Meldeverhalten von unerwünschten Nebenwirkungen in Deutschland, gaben rund 20 % der Ärzte an, das System der Spontanberichterstattung nicht zu kennen. Wie man eine Meldung abgibt, wussten 30 % der Befragten nicht. Über 70 % meldeten nicht, obwohl sie den Verdacht einer unerwünschten Nebenwirkung hegten.

UAWs werden aus folgenden Gründen nicht gemeldet (Hasford et al. 2002; Göttler et al. 1999):

- die aufgetretene Nebenwirkung sei schon bekannt
- die aufgetretene Nebenwirkung sei nichts Besonderes
- Unsicherheit bei der Diagnosestellung der UAW
- juristische Konsequenzen nach einer Meldung
- der Patient meldet oder bemerkt die UAW nicht.

Ein weiterer Aspekt in der Meldefrequenz ist der sogenannte Weber-Effekt. Dieser besagt, dass Nebenwirkungsmeldungen bei neu eingeführten Medikamenten häufiger eingehen als es bei Medikamenten der Fall ist, die schon seit längerer Zeit auf dem Markt sind (Weber 1984).

2.10 Qualität der Meldungen

Neben den vielen qualitativ hochwertigen Meldungen in diesen Berichten werden allerdings auch immer wieder Nebenwirkungsmeldungen abgegeben, die zwar zur Zeit der Arzneimittelapplikation geschehen, aber letztendlich nicht auf das Arzneimittel zurückzuführen sind. Außerdem sind gelegentlich die Angaben, die über die Berichtsbögen eingehen, unvollständig. Es fehlen zum Beispiel Angaben über das Alter des Patienten, Geschlecht und Begleitmedikation. Die gelieferten Zahlen der UAWs entsprechen zwar den eingetretenen Nebenwirkungsfällen, unbekannt bleibt aber die Anzahl der Patienten, die behandelt wurden (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005).

2.11 Ernsthafte und nicht ernsthafte Nebenwirkungsmeldungen

Die Analyse der Nebenwirkungsmeldungen im Pharmakovigilanzsystem wird in ernsthafte und nicht ernsthafte UAWs unterteilt. Dabei ist wiederum zu beachten, dass die ernsthaften UAWs mit einer höheren Frequenz gemeldet werden als die nicht ernsthaften.

Zu den ernsthaften Nebenwirkungsmeldungen werden unerwünschte Wirkungen gezählt, die dosisunabhängig (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1995):

- tödlich sind
- lebensbedrohlich sind
- eine stationäre Behandlung (bzw. eine Verlängerung der stationären Behandlung) erfordern
- bleibende oder signifikante Schäden/Behinderungen verursachen
- eine angeborene Fehlbildung verursachen
- fast zu einer der oben genannten Fälle geführt hätten

2.12 Offene Fragen der Datenerhebung

Die aktuelle Literatur zum Thema Lokalanästhesie bietet eine große Vielzahl an Informationen. Viele wichtige klinische Entscheidungshilfen lassen sich daraus ableiten. Jedoch blieb eine Frage bislang unbeantwortet. Gibt es einen Unterschied

zwischen den beiden weltweit am häufigsten verwendeten lokalanästhetischen Wirkstoffen Articain und Lidocain in Hinblick auf ihr Nebenwirkungspotenzial? Es ließen sich keine harten Daten finden, ob einer der beiden Wirkstoffe mehr Nebenwirkungen verursacht und damit gefährlicher für den Patienten ist, als der andere. Deshalb sollte mit der Dissertation diese Datenlücke geschlossen werden. Auch in Zukunft sollten vergleichende Daten für die beiden Wirkstoffe gesammelt werden, um unter anderem auch die zu diesem Thema erstmals gewonnenen Ergebnisse zu kontrollieren.

Mit Hilfe der Berichte (Periodic Safety Update Report) über die Unbedenklichkeit von vier unterschiedlichen lokalanästhetischen Lösungen wurde in dieser Arbeit versucht ein Vergleich der Nebenwirkungsprofile zwischen Articain und Lidocain herauszuarbeiten. Zulassungsinhaber und Pharmaunternehmen von Arzneimitteln sind gesetzlich dazu verpflichtet, in regelmäßigen Abständen (abhängig vom Zeitraum seitdem sich ein Arzneimittel auf dem Markt befindet) einen Überblick über die beobachteten Nebenwirkungen, einen sogenannten Periodic Safety Update Report (im Folgenden: PSUR) zu erstellen und bei der Behörde nach bestimmten Vorgaben einzureichen. Darin enthalten sind weltweit gesammelte Nebenwirkungsmeldungen über das jeweilige Produkt. Mit diesen Daten versuchen Pharmaunternehmen, das Nutzen-Risiko-Profil ihres Arzneimittels neu zu bewerten, um gegebenenfalls Maßnahmen wie z.B. Anwendungsbeschränkungen oder zusätzliche Nebenwirkungen zu veröffentlichen. Eine Arzneimittelbehörde prüft den PSUR und kann, falls erforderlich, korrigierend eingreifen. Die Arzneimittelsicherheit soll somit aufrecht erhalten bleiben (BMJV 2015; BfArM 2015).

Für den Vergleich der Nebenwirkungen von Lokalanästhetika war es unerlässlich sich Datenquellen zu suchen, die mit sehr hohen Fallzahlen belegt sind, da Nebenwirkungen auf Lokalanästhetika sehr selten auftreten. PSURs bieten diese Voraussetzung, da weltweit gemeldete Nebenwirkungen für das jeweilige Arzneimittel gesammelt werden.

3. Material und Methoden

3.1 Material

Durch die Genehmigung zweier Pharmaunternehmen stand der durchgeführten Untersuchung folgendes Material zur Verfügung (s. Anhang: *Abb. 1; Abb. 2*):

- der PSUR über das Anästhetikum Septanest® (Articain) des Herstellers Septodont; Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs from May 1, 2006 to April, 2009: Septodont, Malakhoff July 2009 (Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Septanest 2009)

- der PSUR über das Anästhetikum Ubistesin® (Articain) des Herstellers 3MEspe; Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs between 01/01/2000 and 30/06/2009 (Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Ubistesin 2009)

- der PSUR über das Anästhetikum Xylestesin® (Lidocain) des Herstellers 3MEspe; Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs between 01/09/2000 and 31/10/2009 (Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Xylestesin 2009)

- der PSUR über das Anästhetikum Xylonor® (Lidocain) des Herstellers Septodont; Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs from Oct. 1, 2007 to Sept. 30, 2010: Septodont, Malakhoff November 2010 (Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Xylonor 2010).

Jeder Nebenwirkungsbericht wurde in den einzelnen PSURs in ein System nach Organklassen geordnet. Mittels MedDRA® (englisch: Medical Dictionary for Regulatory Activities; deutsch: Medizinisches Wörterbuch im Rahmen der Arzneimittelzulassung) wurde eine international einheitliche Kommunikation bei der Erfassung von Arzneimittelnebenwirkungen geschaffen. Die eingehenden Meldungen werden so hierarchisch geordnet. Die gemeldeten Begriffe können über mehrere Ebenen strukturiert geordnet werden, um letztendlich in oberster Ebene einer der vorgegebenen systemischen Organklassen zugeteilt zu werden. MedDRA wurde

unter der Federführung der International Conference on Harmonisation (ICH) ins Leben gerufen. Ziel war es, eine Basis für eine international einheitliche Kommunikation zwischen Zulassungsbehörden und pharmazeutischen Unternehmen sowie eine automatisierbare Datenübermittlung zu schaffen. (Medical Dictionary for Regulatory Activities 2015).

Septanest®:

Das Lokalanästhetikum Septanest® enthält den Wirkstoff Articain 4%. Ein ml Injektionslösung enthält 40 mg Articainhydrochlorid und 0,018 mg Epinephrinhydrogentartrat (entspricht 0,010 mg Epinephrin; 1:100.000) bzw. 0,009 mg Epinephrinhydrogentartrat (entspricht 0,005 mg Epinephrin; 1:200.000). Sonstige Bestandteile sind: 0,5 mg/ml Natriummetabisulfit entspricht 0,335 mg SO₂, 0,7 mg/ml Natrium, enthalten in 0,5 mg/ml Natriummetabisulfit, 1,60 mg/ml Natriumchlorid, 0,250 mg/ml Natriumedetat, Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung).

In dem PSUR über dieses Anästhetikum sind Nebenwirkungsmeldungen enthalten, die durch Septanest® mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 oder 1:200.000 ausgelöst wurden.

Die gemeldeten Fälle stammen aus 19 Ländern: USA (n=298), Brasilien (n=5), Kanada (n=3), Schweiz (n=1), Vereinigte Arabische Emirate (n=1), Marokko (n=1), Tunesien (n=1), Korea (n=2), Frankreich (n=72), Dänemark (n=38), Deutschland (n=20), Großbritannien (n=10), Belgien (n=5), Spanien (n=5), Niederlande (n=3), Norwegen (n=1), Schweden (n=1) und Finnland (n=1).

Insgesamt wurden in dem Referenzzeitraum vom 1. Mai 2006 bis 30. April 2009 736.395.800 Ampullen des Lokalanästhetikums an Patienten verabreicht. Davon enthielten 535.000.650 einen Adrenalinzusatz von 1:100.000 und 201.395.150 einen Adrenalinzusatz von 1:200.000.

Alle freiwilligen Fallmeldungen, ernsthafte und nicht ernsthafte, benannte und unbenannte und ohne Berücksichtigung der Kausalität wurden direkt an das Herstellerlabor und/oder an zuständige Behörden übermittelt. Ebenso sind in diesem PSUR Fallberichte enthalten, die bereits in der internationalen Literatur veröffentlicht wurden. Insgesamt gingen bei diesem Anästhetikum 408 Nebenwirkungsmeldungen direkt an das Herstellerlabor. Zwölf Meldungen beinhalteten medizinisch nicht

bestätigte Informationen, 54 wurden an zuständige Gesundheitsbehörden übermittelt und vier waren Fallberichte aus der Literatur.

Während des Referenzzeitraums von Mai 2006 bis April 2009 wurden somit insgesamt 466 Meldungen für Septanest® registriert. Davon waren 328 Nebenwirkungsmeldungen und 138 Fälle mit einem verminderten Arzneimitteleffekt (Anästhesieversager).

Ubistesin®:

Das Anästhetikum Ubistesin® enthält ebenfalls den Wirkstoff Articain 4 %. Ein ml Injektionslösung enthält 40 mg Articainhydrochlorid und 0,012 mg Epinephrinhydrochlorid (entspricht 0,010 mg Epinephrin; 1:100.000) bzw. 0,006 mg Epinephrinhydrochlorid (entspricht 0,005 mg Epinephrin; 1:200.000) bzw. 0,003 mg Epinephrinhydrochlorid (entspricht 0,0025 mg Epinephrin; 1:400.000). Sonstige Bestandteile sind: Natriumsulfit (E221) max. 0,6 mg (entsprechend max. 0,31 mg Schwefeldioxid), Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure 14 % und Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Wertes.

In diesem PSUR sind die Nebenwirkungsmeldungen, die durch Ubistesin® 4 % mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000, 1:200.000 oder 1:400.000 verursacht wurden, enthalten.

Die Daten für das Produkt wurden im Zeitraum vom 1. Januar 2000 bis 30. Juni 2009 erhoben. Die Datenquelle enthielt Fallberichte von Behörden, aus klinischen Studien, aus wissenschaftlichen Publikationen und von Patienten, die nicht als medizinisches Fachpersonal arbeiteten. Eine Angabe über das Herkunftsland der einzelnen Meldungen, wie es in den PSURs von Septanest® und Xylonor® der Fall war, gab es bei Ubistesin® und Xylestesin® nicht.

Die Zahlen des PSUR basierten auf den berichteten Nebenwirkungssymptomen und bezogen sich nicht auf die Anzahl der Patienten. Zu beachten gilt, dass die Anzahl der Patienten, die Nebenwirkungen erlitten, geringer war als die Anzahl der berichteten Nebenwirkungssymptome. Die theoretische Patientenbelastung basierte auf den Verkaufszahlen des Herstellers: Von Januar 2000 bis Juni 2009 wurden 444.786.455 Ampullen verkauft.

Auch hier ging man davon aus, dass beim dentalen Gebrauch von Articain/Epinephrine-Kombinationen hauptsächlich eine Einzeldosis pro Behandlung

verwendet wurde und die Hauptdosis eine Ampulle pro Patient betrug. Es scheint wahrscheinlich, dass die Verkaufszahlen ungefähr der Anzahl der injizierten Ampullen entsprechen.

In der Referenzzeit wurden 518 Nebenwirkungen infolge der Injektionen von Ubistesin® gemeldet. Die Nebenwirkungsmeldungen für die verschiedenen Adrenalinzusätze (1:100.000, 1:200.000, 1:400.000) wurden in der Statistik nicht differenziert betrachtet und ausgewertet.

Xylestesin®:

Das Anästhetikum Xylestesin® enthält den Wirkstoff Lidocain 2%. Ein ml Injektionslösung enthält 20 mg Lidocainhydrochlorid und 0,0125 mg Epinephrin (1:80.000). Sonstige Bestandteile sind: Natriumsulfite (0,6 mg), Natriumchloride (1,71 mg) und Wasser für Injektionszwecke, sowie Hydrochloridsäure 14% zur Einstellung des pH-Wertes.

Die Daten für das Produkt Xylestesin® mit dem Wirkstoff Lidocain 2% wurden im Zeitraum vom 1. September 2000 bis 31. Oktober 2009 erhoben. Die lokalanästhetischen Lösungen enthielten einen Adrenalinzusatz von 1:80.000.

Die Datensammlung enthielt Informationen aus Fallberichten, freiwilligen Quellen, von Behörden, aus der wissenschaftlichen Literatur, von Personen, die nicht im medizinischen Bereich tätig waren, sowie von Patienten. Die Datenlage gab Auskunft über die berichteten Symptome der Nebenwirkungen auf lokalanästhetische Injektionen und entsprach nicht der Anzahl der Patienten. Die theoretische Patientenzahl basierte auf den Verkaufszahlen aus dem Zeitraum von September 2000 bis Oktober 2009: 137.885.706 Ampullen wurden in dieser Zeit verkauft.

Mit der Annahme, dass der zahnärztliche Gebrauch von Lidocain/Epinephrin-Kombinationen hauptsächlich in einer Dosis pro Behandlung und die Hauptdosis eine Ampulle pro Patient betrug, scheint es wahrscheinlich, dass die Verkaufszahlen ungefähr der Patientenbelastung entsprechen.

Xylonor®:

Xylonor® enthält den Wirkstoff Lidocain 2%. Ein ml Injektionslösung enthält 20 mg Lidocainhydrochlorid und 0,02 mg Epinephrin (1:50.000) bzw. 0,0125 mg Epinephrin (1:80.000) bzw. 0,01 mg Epinephrin (1:100.000). Sonstige Bestandteile sind: 1,2 mg

Kaliumdisulfit (entsprechend 0,0069 mg Schwefeldioxid), Natriumchlorid, Natriumedetat, Salzsäure 36%, Natriumhydroxidlösung 30%, Wasser für Injektionszwecke.

Die Daten für dieses Produkt wurden im Zeitraum vom 1. Oktober 2007 bis 30. September 2010 erhoben. Dabei flossen Nebenwirkungsberichte mit ein, die durch den Wirkstoff Lidocain 2% dieses Herstellers mit einem Adrenalinzusatz von 1:50.000, 1:80.000 und 1:100.000 verursacht wurden.

Auf Basis der Annahme, dass ein Patient mit einer Ampulle behandelt wurde, errechnete man die Patientenbelastung. Insgesamt wurden 432.071.150 Ampullen verkauft. Einige Verkaufszahlen, vor allem aus Nordamerika, konnten in diesem PSUR nicht komplett aufgenommen werden. Während des Zeitraums wurden 176 Nebenwirkungsfälle in der Herstellerdatenbank registriert. 150 Meldungen gingen direkt an das Herstellerlabor und wurden von Fachpersonal gemeldet. Gesundheitsbehörden übermittelten 12 Meldungen. 13 Meldungen stammten von Patienten bzw. Verbrauchern, eine Meldung wurde aus der Fachliteratur entnommen und ein Fall einer potentiellen Medikamenteninteraktion konnte ermittelt werden. Zwei weitere Fälle wurden als Überdosierung registriert.

3.2 Methoden

Mit Hilfe des Studiendesigns (*Abb. 1*) sollen die zur Ermittlung der in Abschnitt 4. *Ergebnisse*, dargestellten Kennzahlen und Statistiken angewandten Methoden beschrieben werden. Diese Methoden wurden genutzt, um das vorhandene Datenmaterial auf Nebenwirkungsmeldungen, die eine systemische Komplikation zur Folge hatten, hin zu untersuchen und systematisch zu analysieren. Mit den gewonnenen Werten konnten verschiedene Statistiken über die systemischen und gesamten Nebenwirkungen der untersuchten Lidocain- und Articainlösungen aus dem Zeitraum 2000 bis 2010 verglichen und Schlussfolgerungen über die Eignung der Lösungen gezogen werden.

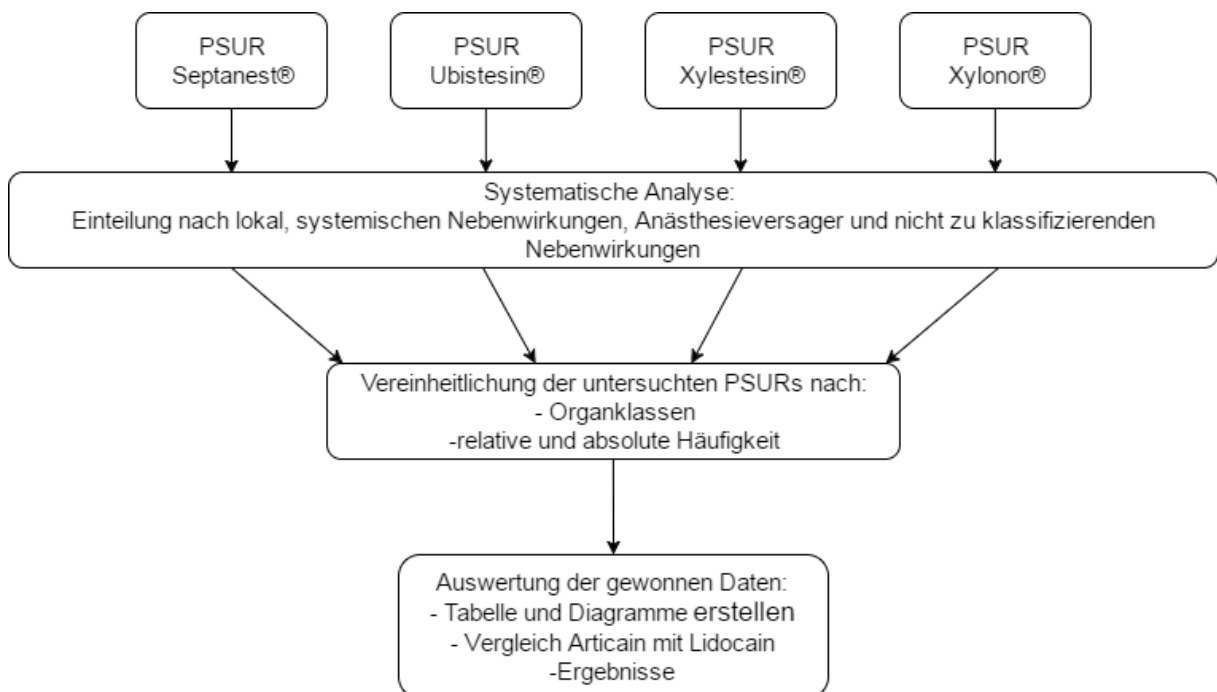


Abbildung 1: Studiendesign

Für diese Untersuchung wurden je zwei Articain- und Lidocainprodukte von je zwei verschiedenen Herstellern einbezogen, um einen Vergleich zwischen beiden Substanzen herauszuarbeiten. Da es um einen Vergleich der Wirkstoffe ging und nicht um einen Vergleich der jeweiligen Produkte, wurden im Abschnitt 4. *Ergebnisse*, die jeweiligen Produkte mit ihrem Wirkstoffnamen subsumiert:

- Articain 1 (Abk.: Art 1) steht für Septanest®
- Articain 2 (Abk.: Art 2) steht für Ubistesin®
- Lidocain 1 (Abk.: Lido 1) steht für Xylestesin®
- Lidocain 2 (Abk.: Lido 2) steht für Xylonor®

Die untersuchten PSURs wurden systematisch analysiert, um letztendlich folgende Fragen beantworten zu können:

- ist die Lokalanästhesie eine sichere Behandlungsmethode?
- welche systemischen Nebenwirkungssymptome traten im Referenzzeitraum unter den untersuchten Lokalanästhetika am häufigsten auf?
- welchen Einfluss hat der Weber Effekt auf die Ergebnisse?
- gibt es Auffälligkeiten in der Melderate der einzelnen Organklassen?
- gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit und dem Profil der systemischen und gesamten Nebenwirkungsmeldungen zwischen Articain und Lidocain?

Zuerst wurden die in den jeweiligen PSURs einzeln aufgeführten Nebenwirkungen in eine der vier übergeordneten Klassen, den systemischen Nebenwirkungen, lokalen Nebenwirkungen, Anästhesieversagern oder nicht zu klassifizierenden Nebenwirkungen, zugeordnet. Es lagen keine Daten über die Anzahl der Injektionen vor. Die Berechnung der verabreichten Dosen erfolgte anhand der Annahme, dass ein Patient mit einer Ampulle behandelt wurde. Im Folgenden ist eine beispielhafte Berechnung für Art 1 dargestellt, wie diese Kennzahl errechnet wurde:

In einem Arzneimittelkarton sind 50 Ampullen enthalten. Es wurden 10.700.013 Kartons mit einem Adrenalinanteil von 1:100.000 und 4.027.903 Kartons mit einem Adrenalinanteil von 1:200.000 verkauft. Daraus errechnet sich die Zahl Dosen/Ampullen: 736.395.800 Ampullen (535.000.650 mit 1:100.000 und 201.395.150 mit 1:200.000)

Da jeder PSUR unterschiedlich aufgebaut und strukturiert war, musste ein System zur Vereinheitlichung der Daten konstruiert werden. Mittels der Organklassen konnte eine einheitliche Einteilung der gemeldeten Nebenwirkungen installiert werden. Die mittlerweile herausgefilterten systemischen Nebenwirkungen wurden der zugehörigen Organklasse zugeteilt.

In der Datenanalyse wurden in folgenden Organklassen systemische Nebenwirkungsmeldungen erfasst:

- Infektionen
- Immunsystemstörungen
- Nervensystemstörungen
- kardiale Störungen
- Gefäßstörungen
- respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen
- Störungen des Blut- und lymphatischen Systems
- Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes
- gastrointestinale Störungen
- Allgemeinerkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort
- Verletzung, Vergiftung, Eingriff-bedingte Komplikationen
- Ohren- und Labyrinthstörungen
- Muskuloskelettale- und Bindegewebsstörungen
- angeborene, familiäre, genetische Störungen
- Untersuchungen
- psychiatrische Störungen.

Die Datenauswertung erfolgte nach der Aufbereitung aller gemessenen Werte mittels der Tabellenverarbeitungssoftware Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA, 2010). Um einen Vergleich der Daten zu erhalten, wurde neben der absoluten Häufigkeit, auch die relative Häufigkeit in Bezug auf die verkauften Ampullen berechnet. Die absolute Häufigkeit beschreibt die Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen. Zur Berechnung der Gesamtzahl der Nebenwirkungsmeldungen für jedes Symptom wurden die jeweiligen Einzelwerte für jedes der vier Anästhetika aus den PSURs entnommen. Die Summe der Nebenwirkungsmeldungen aller Symptome in einer Organklasse wurde als Maß der Gesamtzahl der

Nebenwirkungsmeldungen für jede Organklasse berechnet. Die relative Häufigkeit ist eine Kennzahl, die mit *per 10⁶ Ampullen* bezeichnet wurde. Der errechnete Wert beschreibt die absolute Häufigkeit der gemeldeten Nebenwirkungen in Beziehung zu den verkauften Ampullen. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu erlangen, wurde das Ergebnis auf eine Million injizierte Ampullen berechnet (per 10⁶ Ampullen). Die einzelnen Anästhetika und Wirkstoffe wurden anhand dieser Methode miteinander verglichen.

Folgende Darstellung beschreibt die Berechnung dieser Kennzahl am Beispiel der Organklasse der Gefäßstörungen für das Anästhetikum Art 1:

$$\frac{12 \text{ (= Gesamtzahl der gemeldeten Gefäßstörungen)}}{736 \text{ (= Gesamtzahl der verkauften Ampullen geteilt durch } 10^6)} = 0,016 \text{ (= per } 10^6 \text{ Ampullen)}$$

Diese Kennzahl ist in Abschnitt 4. *Ergebnisse*, nach Organklassen und Symptomen differenziert ausgewiesen. Außerdem sind dort Häufigkeitsabbildungen nach verschiedenen Vergleichskategorien zur Verteilungsanalyse abgebildet. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass die Anzahl der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, geringer war, als die Gesamtzahl der Nebenwirkungsmeldungen. Dies ist darin begründet, dass es Patienten gab, bei denen mehr als eine Nebenwirkung auftrat. Die Anzahl der gemeldeten Symptome war also größer als die Anzahl der Patienten.

Die gewonnenen Ergebnisse konnten im Anschluss in Tabellen, Diagrammen und Statistiken veranschaulicht werden. Ein Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen Articain und Lidocain wurde damit letztendlich ermöglicht.

In dieser Arbeit wurde auf die Unterscheidung zwischen ernsthaften und nicht ernsthaften Nebenwirkungen verzichtet. Den ernsthaften Nebenwirkungen sollen z.B. bleibende oder signifikante Schäden/Behinderungen nach Lokalanästhesien zugeordnet werden. Zum Zeitpunkt der Nebenwirkungsmeldung sind solche Folgeschäden meist noch nicht absehbar. Eine Einteilung der Meldungen in die Kategorien ernsthafte oder nicht ernsthafte Nebenwirkungen ließ sich somit bei der Auswertung der Daten schwer einstufen und erwies sich als nicht zielführend für diese Arbeit.

4. Ergebnisse

Im Referenzzeitraum vom 1. Mai 2006 bis 30. April 2009 wurden 736.395.800 Ampullen des Lokalanästhetikums Art 1 verkauft. Durchschnittlich wurden für dieses Präparat innerhalb der dreijährigen Referenzzeit jährlich 155 Nebenwirkungen abgegeben. Für Ampullen mit Art 2 erzielten die Hersteller im Zeitraum von Januar 2000 bis Juni 2009 eine Verkaufszahl von 444.786.455. Im Mittel wurden in dem Zeitraum für dieses Präparat jährlich 54,5 Nebenwirkungen gemeldet. Ampullen des Präparats Lido 1 verkauften sich von September 2000 bis Oktober 2009 137.885.706 Mal. Durchschnittlich gingen für dieses Präparat jährlich 14,2 Nebenwirkungsmeldungen ein. Die Vergleichszahl für Lido 2- Ampullen im Zeitraum von Oktober 2007 bis Ende September 2010 lag bei 432.071.150. Durchschnittlich wurden für dieses Präparat jährlich in den drei Referenzjahren 58,7 Nebenwirkungen gemeldet.

Die Articainlösungen der Anästhetika Art 1 und Art 2 wurden zusammen 1.181.182.255 Mal verkauft, die Lidocainlösungen der Anästhetika Lido 1 und Lido 2, 569.956.856 Mal. Die Anzahl aller verkauften Lokalanästhetika-Ampullen, die in diese Studie einfließen, betrug 1.751.139.111 (s. *Anhang; Tab. 1*).

4.1 Systemische Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Abbildungen sollen die Ergebnisse der durchgeführten Datenanalyse visualisieren.

Abbildung 2 betrachtet die Gesamtzahl (n) aller systemisch zugeordneten Nebenwirkungsmeldungen aus dem Referenzzeitraum des jeweiligen Anästhetikums. Für das Präparat Art 2 wurden die meisten (n=340) systemischen Nebenwirkungsmeldungen dokumentiert. Vergleichbare Zahlen lieferten die Anästhetika Art 1 (n=86), Lido 1 (n=91) und Lido 2 (n=60).

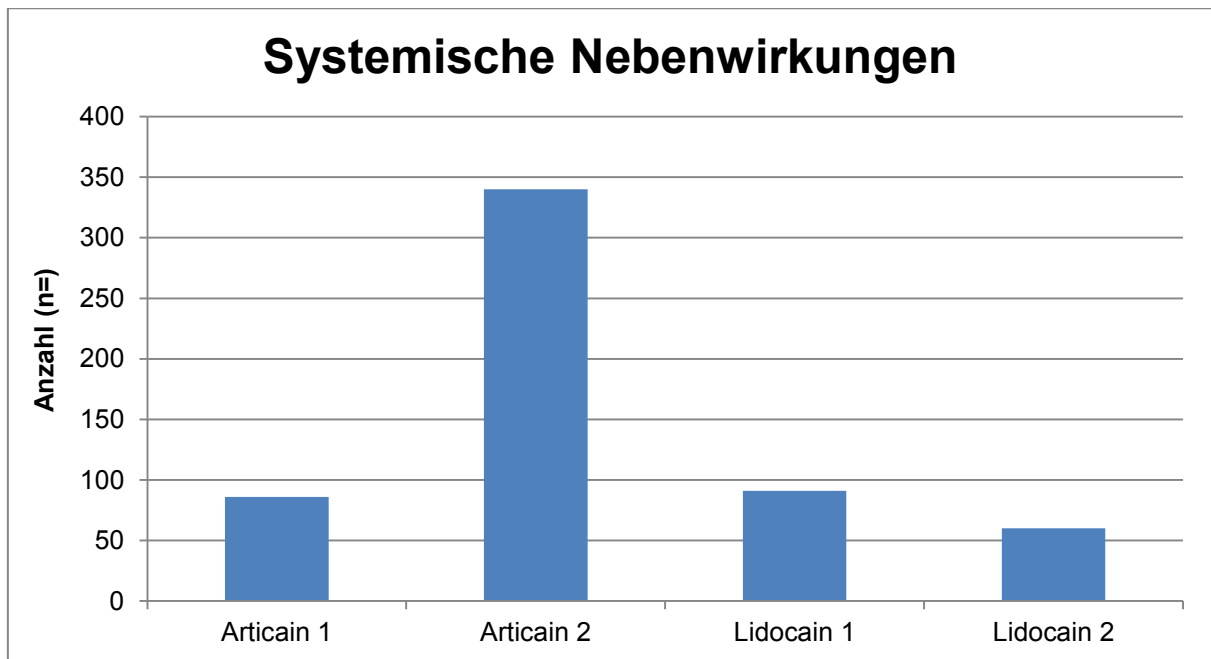


Abbildung 2: Gesamtzahl (n) systemischer Nebenwirkungsmeldungen je nach Anästhetikum

Die folgende Abbildung (Abb. 3) zeigt die Gesamtzahl der systemischen Nebenwirkungsmeldungen, bezogen auf 10^6 Injektionen, im Hinblick auf die einzelnen Anästhetika. Die Art-lösungen 2 verursachten innerhalb dieser Untersuchung den größten Anteil (0,766 per 10^6 Amp.) der Nebenwirkungsmeldungen, dicht gefolgt von den Lido-lösungen 1 (0,644 per 10^6 Amp.). Für Art 1 (0,120 per 10^6 Amp.) und Lido 2 (0,139 per 10^6 Amp.) wurden vergleichsweise wenige Meldungen dokumentiert.

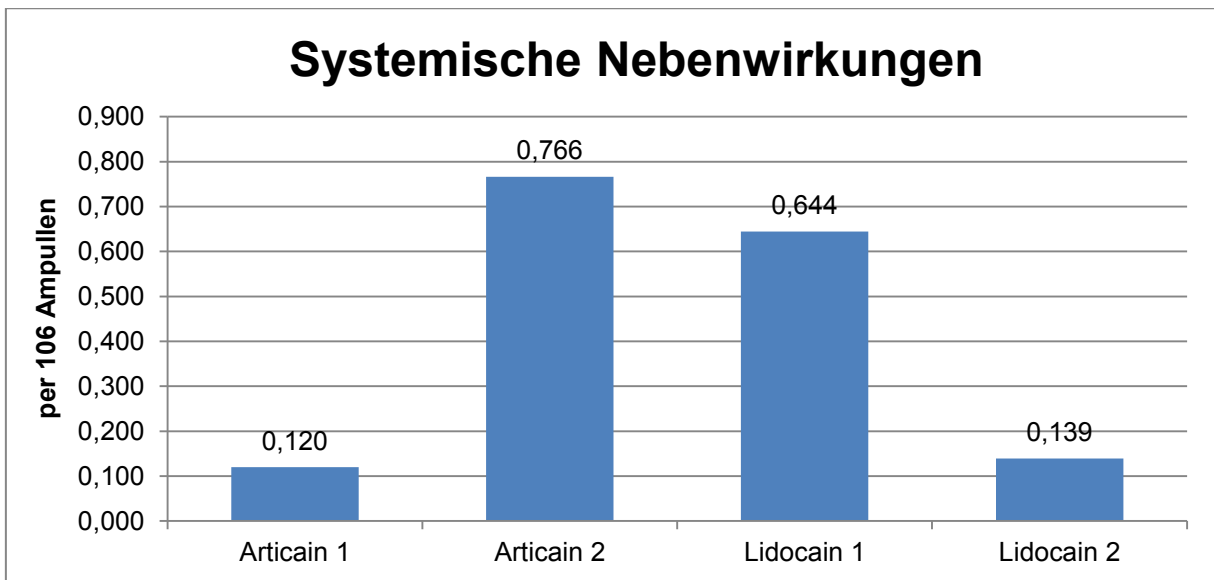


Abbildung 3: Meldedifferenz zwischen den einzelnen Anästhetika

Der Vergleich aller systemischen Nebenwirkungsmeldungen auf die Wirkstoffe Articain und Lidocain in Bezug auf 10⁶ Injektionen lieferte ähnliche Werte. Nebenwirkungsmeldungen auf die Articainlösungen (53%) wurden dabei etwas häufiger abgegeben (s. Abb. 4).

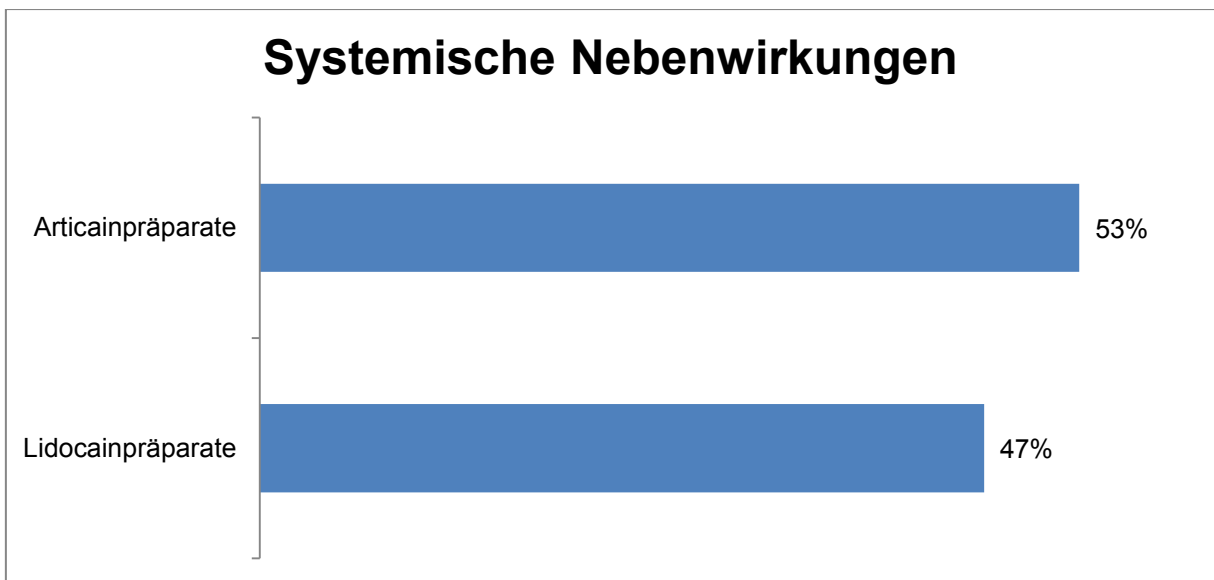


Abbildung 4: Vergleich der systemischen Nebenwirkungen der Articain- und Lidocainpräparate in Bezug auf 10⁶ Ampullen

Die folgende Tabelle (Tab. 3) zeigt die Meldehäufigkeit der einzelnen Symptome, die durch die Auswertung der PSURs aller untersuchten Anästhetika ermittelt wurden. Dabei stellte sich heraus, dass die Symptome Schwindel (n=36), Hypersensitivität (n=35) und Synkope (n=33) am häufigsten gemeldet wurden.

Tabelle 3: Die 20 häufigsten gemeldeten systemischen Nebenwirkungen der untersuchten PSURs

Symptom	Organklasse	Nebenwirkungsmeldungen (n)
Schwindel	Nervensystemstörungen	36
Hypersensitivität	Immunsystemstörungen	35
Synkope	Nervensystemstörungen	33
Palpitation	kardiale Störungen	27
Dyspnoe	respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen	26
Kopfschmerzen	Nervensystemstörungen	22
Tachykardie	kardiale Störungen	19
kardiovaskuläre Störung	kardiale Störungen	18
Kontaktdermatitis	Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	18
Krampfanfall	Nervensystemstörungen	17
Tremor	Nervensystemstörungen	17
Übelkeit	gastrointestinale Störungen	15
Krankheitsgefühl	Allgemeinerkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort	14
Erbrechen	gastrointestinale Störungen	11
Urtikaria	Störungen der Haut und	10

	des subkutanen Gewebes	
Blässe	vaskuläre Störungen	9
Erythem	Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	9
Bewusstseinsstörung	Nervensystemstörungen	8
Hautausschlag	Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	8
Hyperhidrose	Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	7

4.2 Alle Nebenwirkungen

Im folgenden Abschnitt des Ergebnisteils wurden die Zahlen analysiert, die neben den systemischen Nebenwirkungsmeldungen auch die Meldungen aus den drei anderen Hauptklassen (nicht zu klassifizierende Nebenwirkungen, Anästhesieversager und lokale Nebenwirkungen) beinhalten.

Die folgende Abbildung (Abb. 5) zeigt die Verteilung der insgesamt abgegebenen Nebenwirkungsmeldungen (n=1.288) aller untersuchten Anästhetika, aufgeteilt nach systemischen und lokalen Nebenwirkungen sowie nach Anästhesieversager und nicht zu klassifizierende Nebenwirkungen. Im Ergebnis waren die meisten Nebenwirkungsmeldungen systemischer Art (45%).

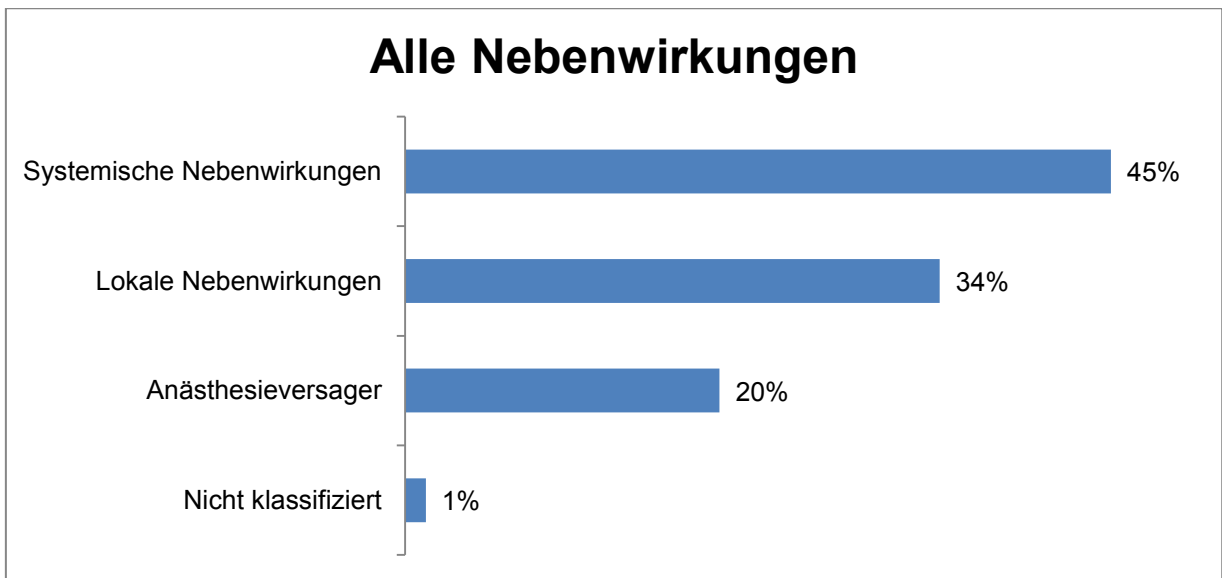


Abbildung 5: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen (%) nach Hauptklassen bezogen auf die Gesamtzahl (n) aller registrierten Nebenwirkungen für die untersuchten Anästhetika

Inwieweit die vier untersuchten Anästhetika sich in den einzelnen Hauptklassen unterscheiden, in Bezug auf 10^6 Injektionen, zeigt die nächste Abbildung (Abb. 6). Nach der Gabe von Art 2 wurden doppelt so häufig systemische (0,766 per 10^6 Amp.) Nebenwirkungen wie lokale (0,358 per 10^6 Amp.) Nebenwirkungsmeldungen gezählt. Für das Anästhetikum Lido 1 waren dies sogar mehr als fünf Mal so viele Meldungen (systemische NW: 0,664 per 10^6 Amp., lokale NW: 0,124 per 10^6 Amp.). Für das Anästhetikum Art 1 wurden am häufigsten lokale Nebenwirkungsmeldungen (0,324 per 10^6 Amp.) abgegeben. Für das Anästhetikum Lido 2 wurden am häufigsten Anästhesieversager (0,218 per 10^6 Amp.) gemeldet.

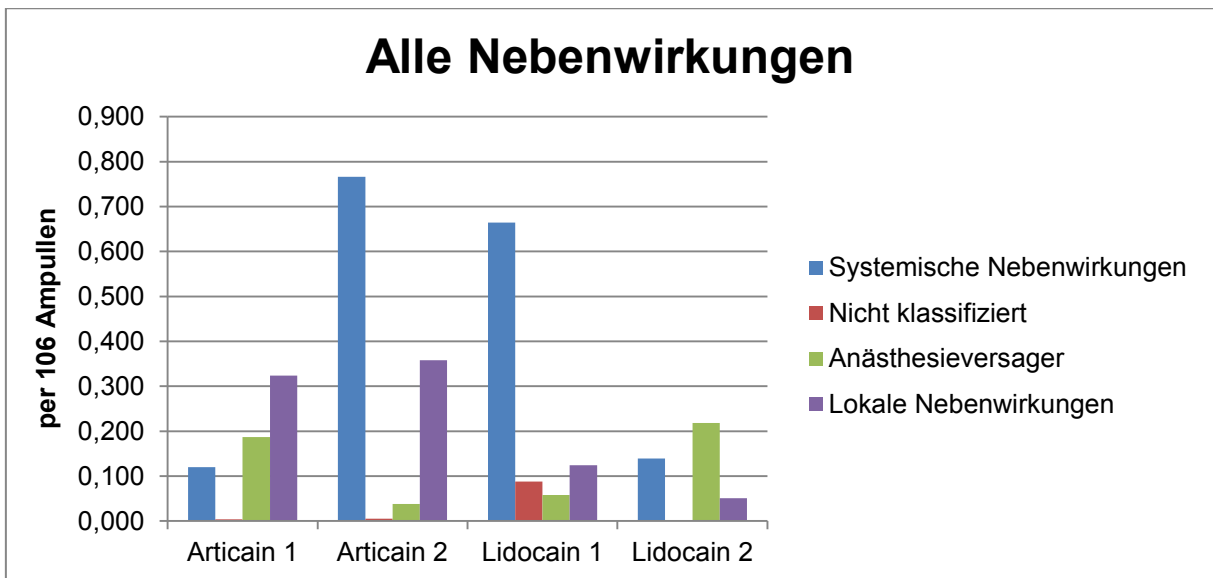


Abbildung 6: Verteilung der Meldungen der vier Anästhetika nach Hauptklassen in Bezug auf 10^6 Ampullen

Die folgende Abbildung (Abb. 7) visualisiert den Unterschied zwischen den beiden Articain- und Lidocainlösungen in den vier übergeordneten Hauptklassen in Bezug auf 10^6 Injektionen. Im Rahmen der systemischen Nebenwirkungen erhielten die Articainlösungen (0,886 per 10^6 Amp.) insgesamt wenige Meldungen mehr als die Lidocainlösungen (0,803 per 10^6 Amp.). Hingegen bestand bei den Meldungen, die den lokalen Nebenwirkungen zugerechnet wurden, eine größere Meldedifferenz. Es wurden fast vier Mal so viele Meldungen auf Articainlösungen (0,682 per 10^6 Amp.) als auf Lidocainlösungen (0,175 per 10^6 Amp.) registriert.

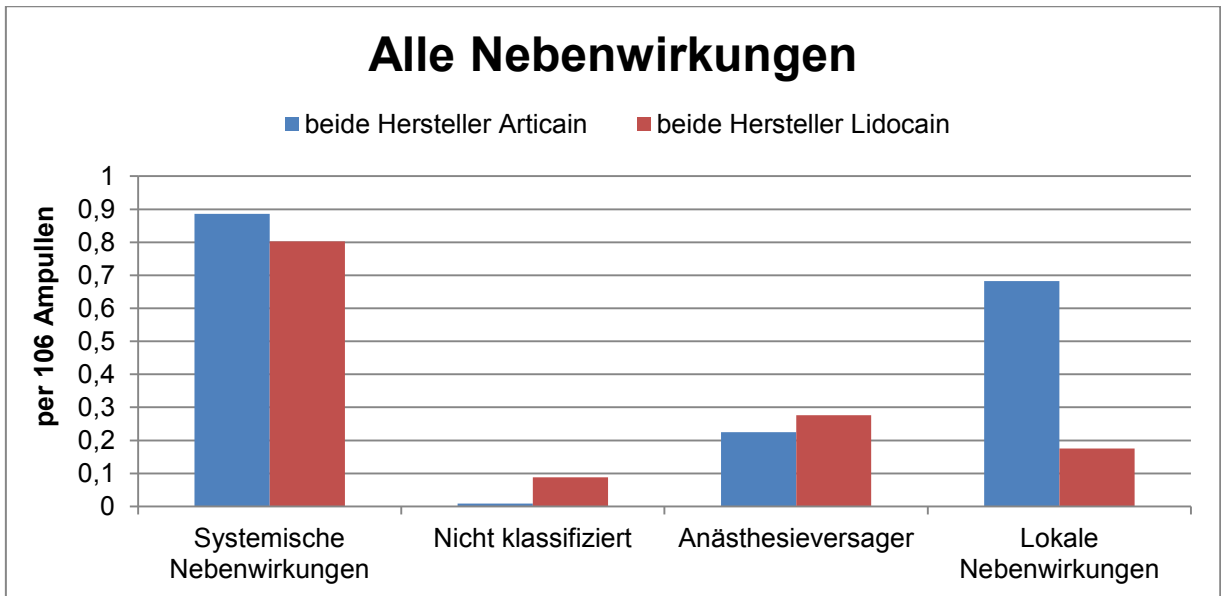


Abbildung 7: Vergleich zwischen den beiden Wirkstoffen nach Hauptklassen in Bezug auf 10⁶ Ampullen

Die *Abbildung 8* zeigt die prozentuale Verteilung aller Nebenwirkungsmeldungen, bezogen auf die Gesamtzahl (n). Dafür wurden die Zahlen aus den einzelnen Hauptklassen für jedes Anästhetikum summiert und der prozentuale Anteil errechnet. Die meisten Meldungen fielen auf die Articainlösungen des Anästhetikums Art 2 (40%).

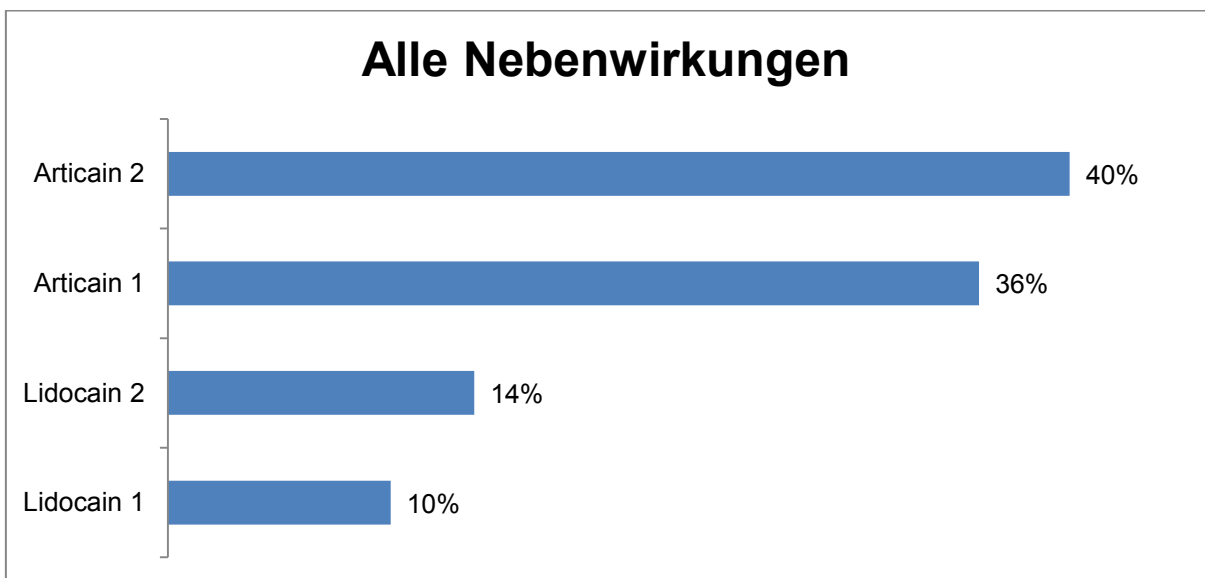


Abbildung 8: Vergleich aller gemeldeten Nebenwirkungen je nach Anästhetikum in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)

Die folgende Abbildung (Abb. 9) gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung aller abgegebenen Nebenwirkungsmeldungen, sortiert nach den einzelnen Anästhetika, in Bezug auf 10^6 Injektionen. Die höchste Nebenwirkungsmeldefrequenz kam dabei den Art-lösungen 2 (37%) zu, gefolgt von den Lido-lösungen 1 (30%).

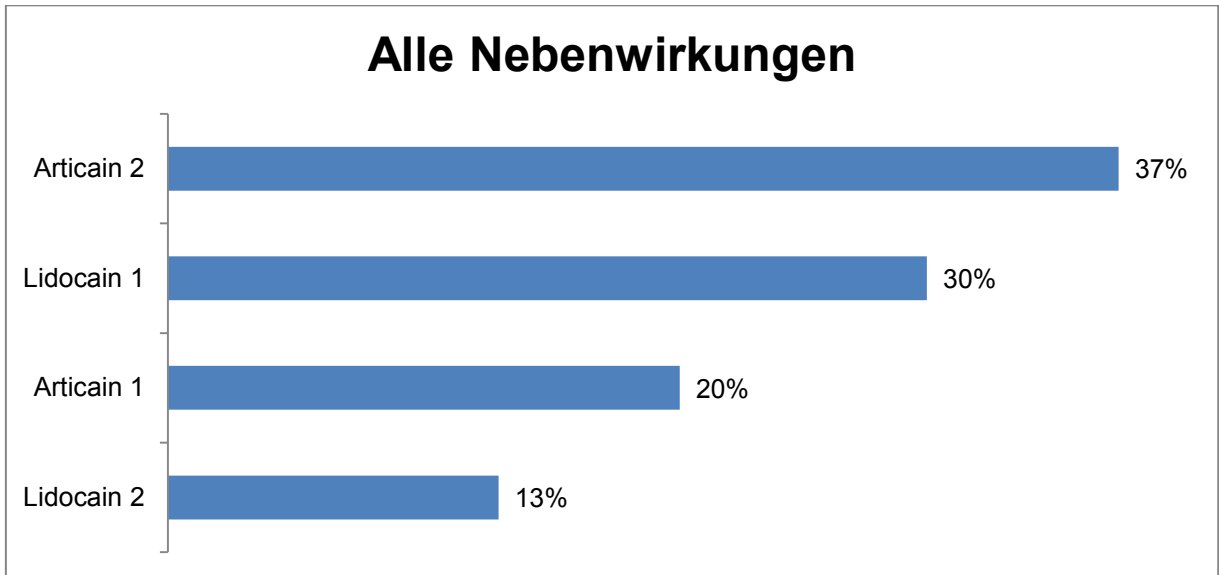


Abbildung 9: Vergleich aller gemeldeten Nebenwirkungen je nach Anästhetikum in Bezug auf 10^6 Ampullen

Im Vergleich aller gemeldeten Nebenwirkungen, in Bezug auf 10^6 Injektionen, wurden rund 7 % mehr Nebenwirkungsmeldungen auf die Articaïn- als auf die Lidocainlösungen registriert (Abb. 10).

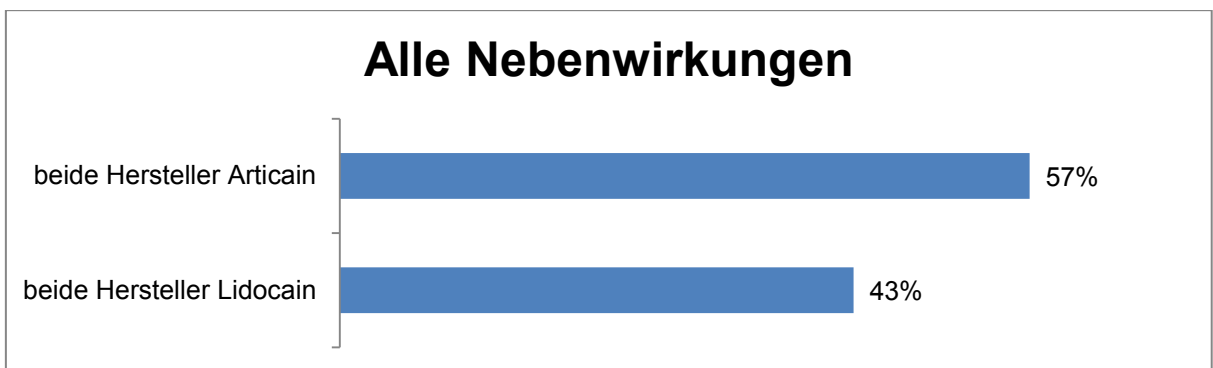


Abbildung 10: Unterschied aller Nebenwirkungsmeldungen zwischen den beiden Wirkstoffen, bezogen auf 10^6 Ampullen

4.3 Articain 1

Die folgende Abbildung (*Abb. 11*) zeigt das Nebenwirkungsprofil des Anästhetikums Art 1. Die für dieses Anästhetikum gemeldeten Nebenwirkungen wurden den vier Hauptklassen zugeordnet und der prozentuale Anteil an diesen errechnet. Über 50 % aller Meldungen konnten dabei den lokalen Nebenwirkungen zugeordnet werden, 30 % fielen auf die Gruppe der Anästhesieversager und 18 % waren systemische Nebenwirkungsmeldungen.

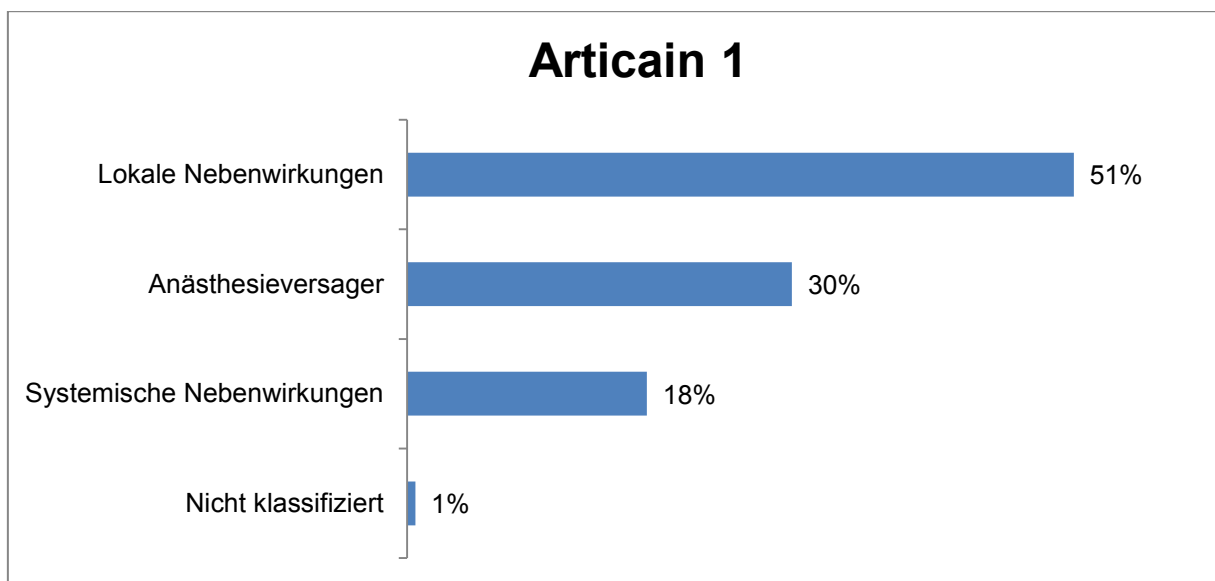


Abbildung 11: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen bei Art 1 in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)

Eine Übersicht über die Gesamtzahl (n) der gemeldeten systemischen Nebenwirkungen auf das Anästhetikum Art 1 ist in der nächsten Abbildung (*Abb. 12*) zu sehen. Die meisten systemischen Nebenwirkungen wurden in der Organklasse der Nervensystemstörungen (n=32) registriert. Es folgten Immunsystemstörungen (n=21) und kardiale Störungen (n=12).

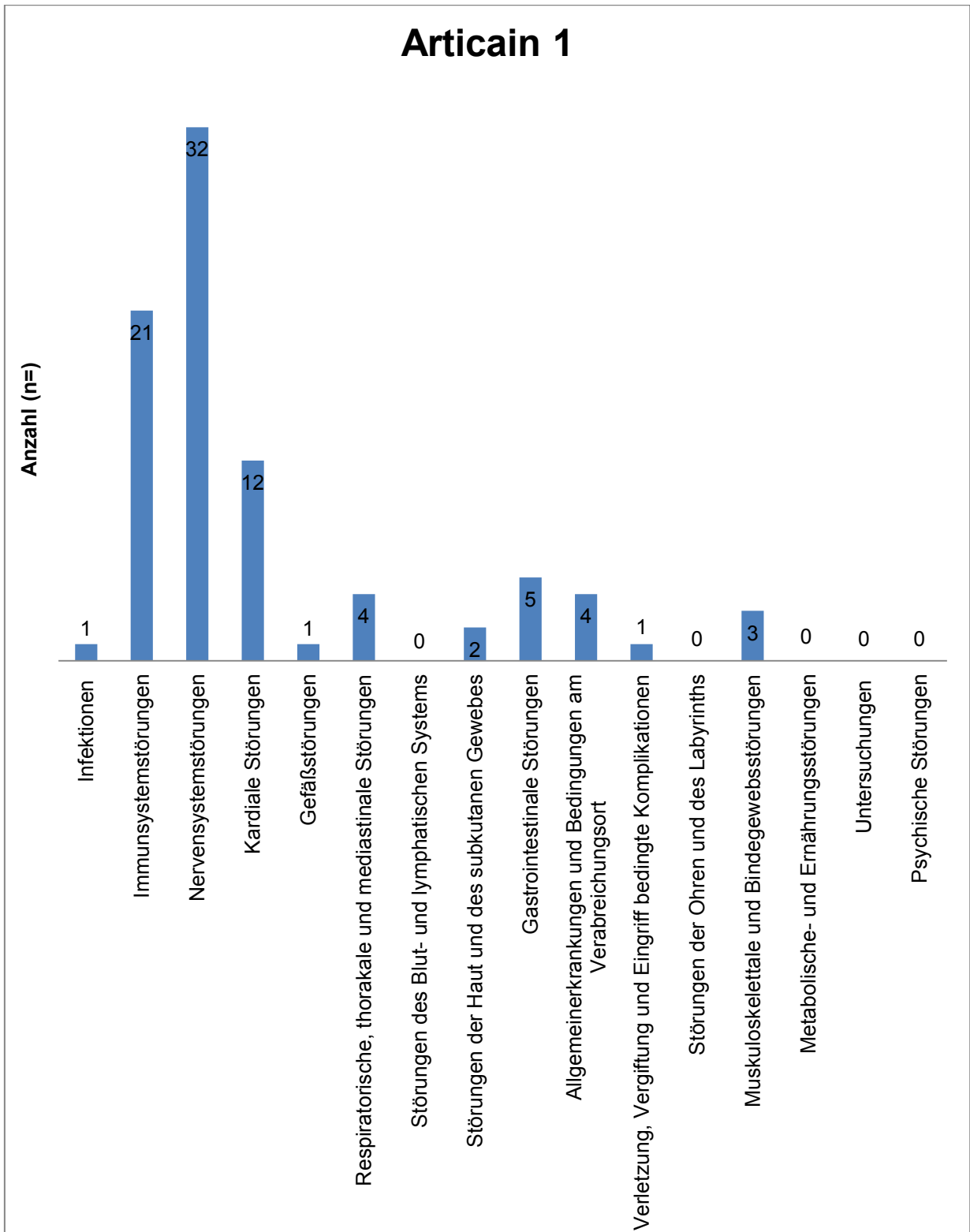


Abbildung 12: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen bei Art 1

4.4 Articain 2

Die prozentuale Verteilung des Art-2-Nebenwirkungsprofils wurde mit Hilfe der nächsten Abbildung (Abb. 13) dargestellt. Rund 2/3 aller Meldungen wurden den systemischen Meldungen (66%) zugeordnet, etwa 1/3 machten lokale Nebenwirkungsmeldungen (31%) aus.

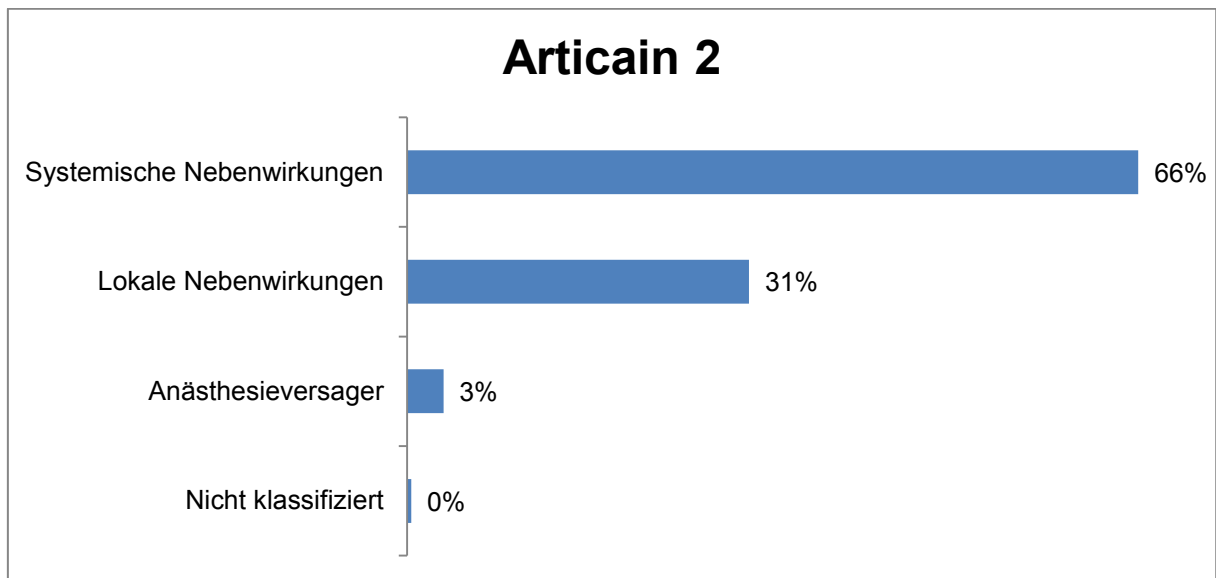


Abbildung 13: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen für Art 2 in Prozent, errechnet nach der Gesamtzahl (n) der Meldungen für dieses Präparat

Die *Abbildung 14* gibt eine Übersicht über die Gesamtzahl (n) der systemischen Nebenwirkungsmeldungen auf die Art-lösungen 2, unterteilt in die einzelnen Organklassen. Störungen des Nervensystems (n=95) wurden bei diesem Anästhetikum am häufigsten gemeldet.

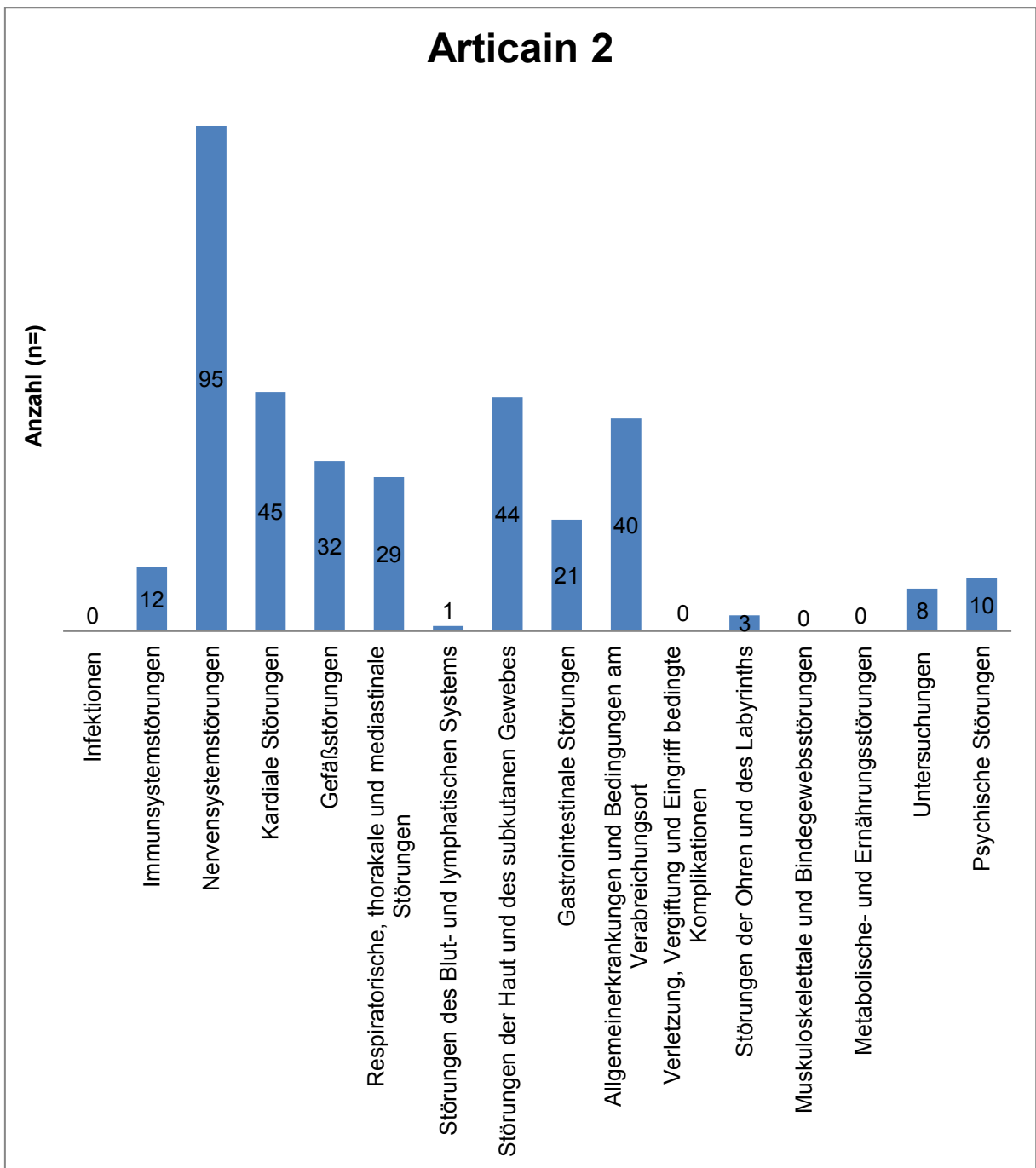


Abbildung 14: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen für Art 2

4.5 Lidocain 1

Die prozentuale Verteilung aller Nebenwirkungsmeldungen, die durch die Lidolösungen 1 ausgelöst wurden, zeigt die nächste Abbildung (Abb. 15). Systemische Nebenwirkungsmeldungen waren mit 71 % am häufigsten.

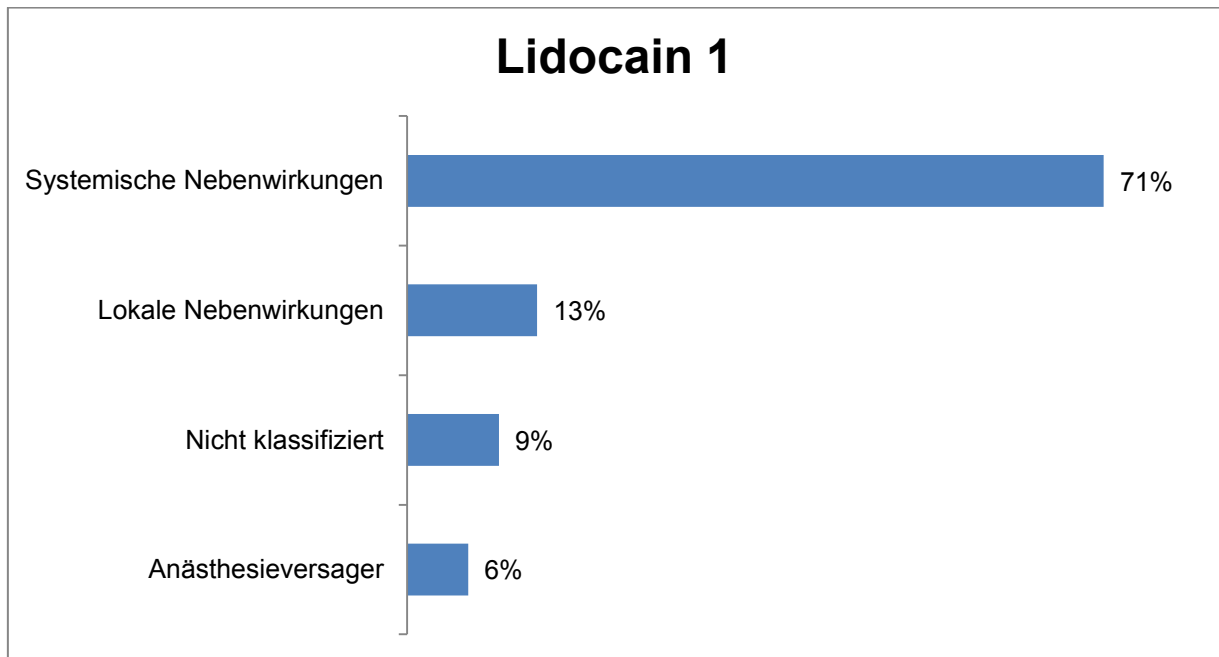


Abbildung 15: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen für Lido 1 in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)

Nach der Auswertung der Zahlen für das Anästhetikum Lido 1 ergab sich folgende Abbildung (Abb. 16), welche die Gesamtzahl (n) aller systemisch gemeldeten Nebenwirkungen, aufgeteilt nach den einzelnen Organklassen, darstellt. Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes (n=24) und Störungen im Bereich des Immunsystems (n=23) wurden am häufigsten gemeldet, Nervensystemstörungen (n=18) sowie respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen (n=11) folgten.

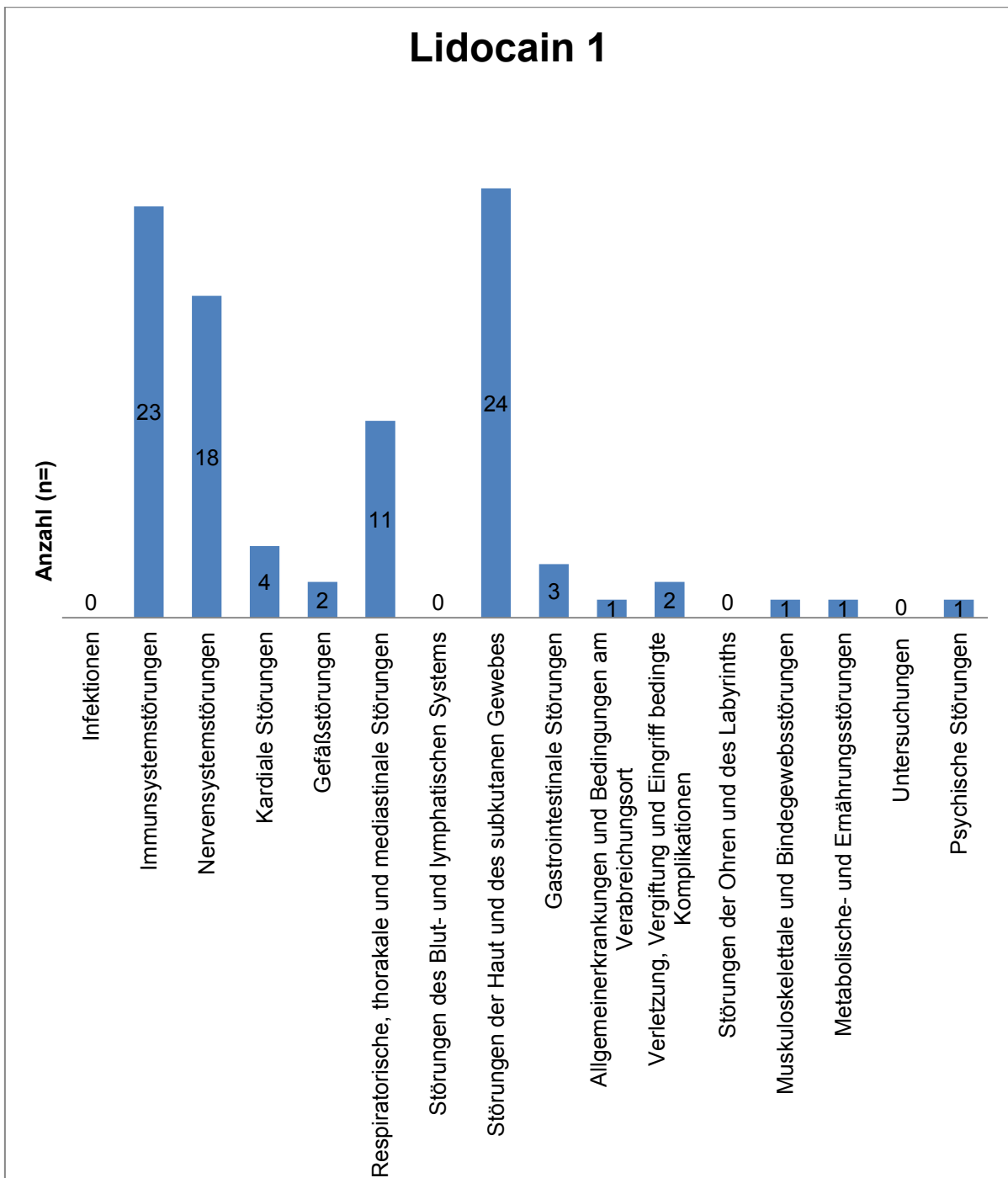


Abbildung 16: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen bei Lido 1

4.6 Lidocain 2

Abbildung 17 beschreibt die prozentuale Verteilung aller Nebenwirkungsmeldungen des Präparates Lido 2, eingeteilt nach den vier übergeordneten Klassen. Dabei fielen 53 % der Meldungen in die Gruppe der Anästhesieversager. Systemische Nebenwirkungen (34 %) wurden mehr als doppelt so häufig wie lokale Nebenwirkungen (13 %) gemeldet.

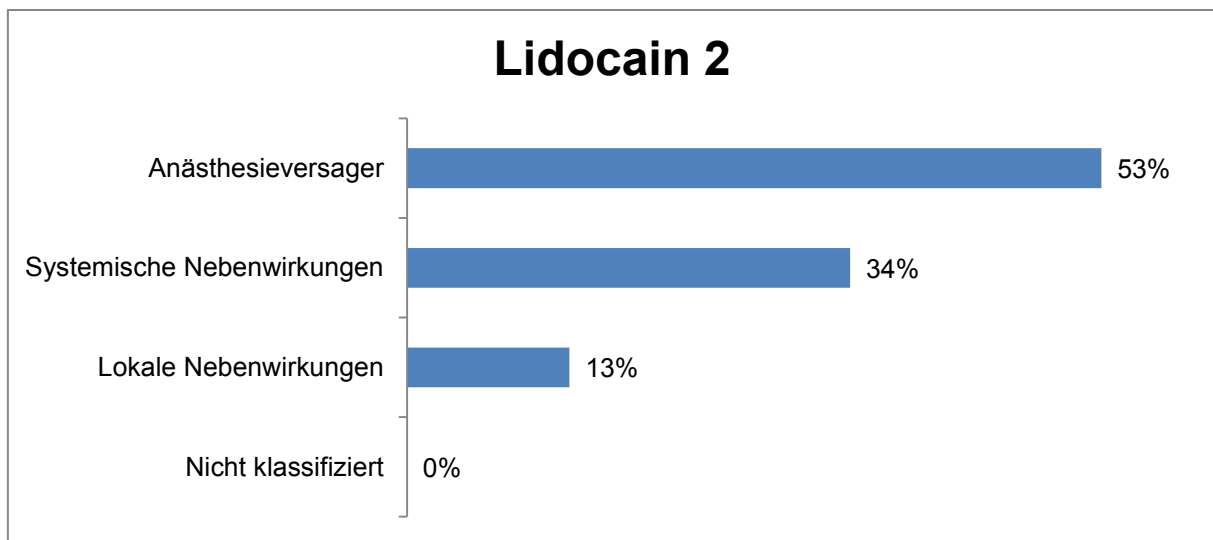


Abbildung 17: Verteilung der Nebenwirkungsmeldungen für Lido 2 in Prozent, bezogen auf die Gesamtzahl (n)

Eine Übersicht über die Gesamtzahl (n) der gemeldeten systemischen Nebenwirkungen auf die Lidocainlösungen des Anästhetikums Lido 2 zeigt die *Abbildung 18*. Meldungen mit Nervensystemstörungen (n=24) sind dabei am häufigsten registriert worden, gefolgt von kardialen Störungen (n=16).

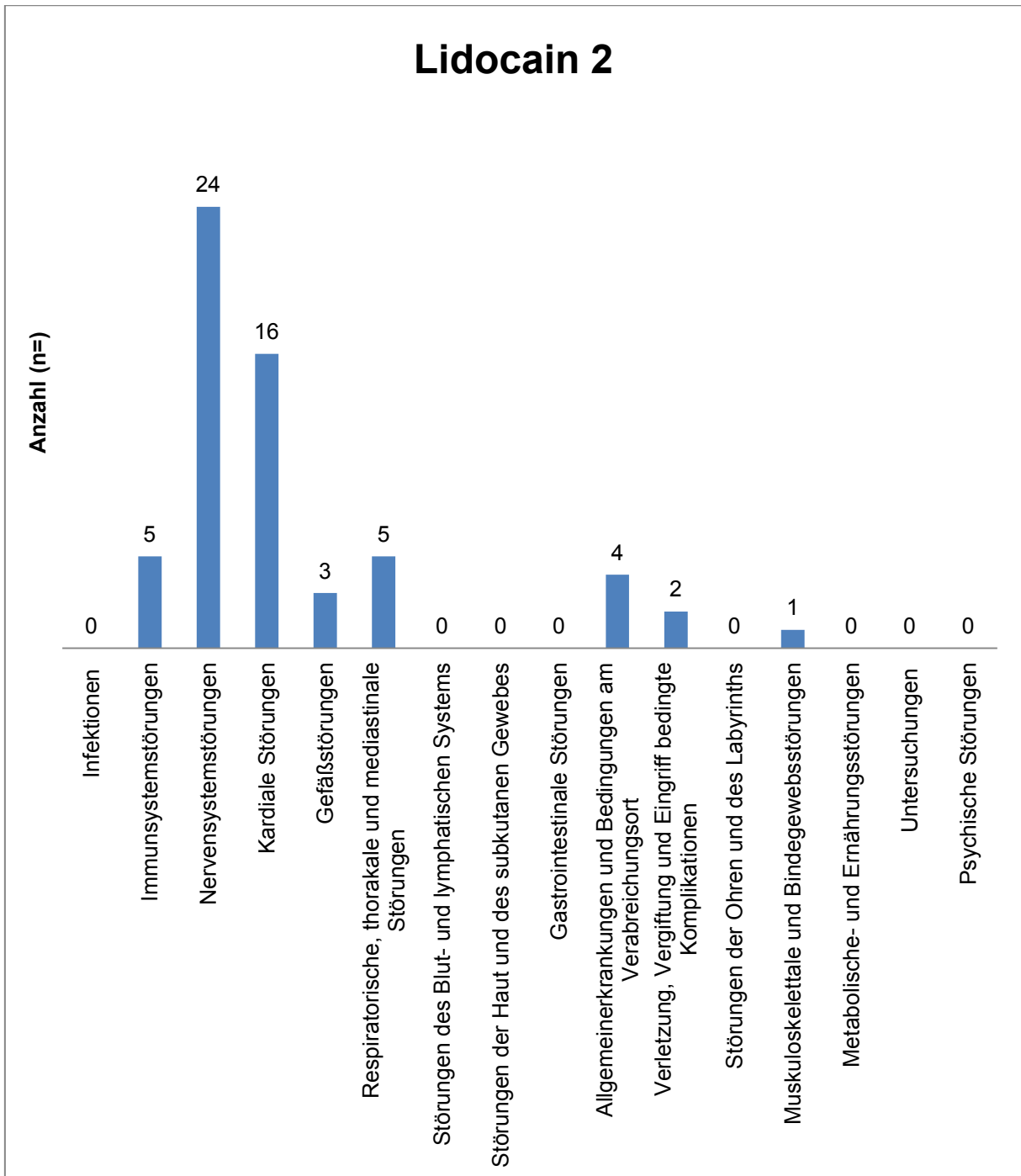


Abbildung 18: Verteilung der systemischen Nebenwirkungsmeldungen (n) nach Organklassen bei Lido 2

4.7 Immunsystemstörungen

Im letzten Abschnitt des Ergebnisteils wurden die auffälligsten Organklassen auf ihr jeweiliges Nebenwirkungsprofil untersucht.

Abbildung 19 zeigt eine Übersicht über die Gesamtzahl (n) der gemeldeten Immunsystemstörungen und deren Symptome. Dafür wurden die Meldungen aller untersuchten Anästhetika auf Symptome, die dieser Organklasse zugeordnet wurden, zusammengetragen und in die Abbildung (Abb. 23) integriert. Auffällig war die relativ hohe Anzahl von gemeldeten Hypersensitivitäten (n=35).

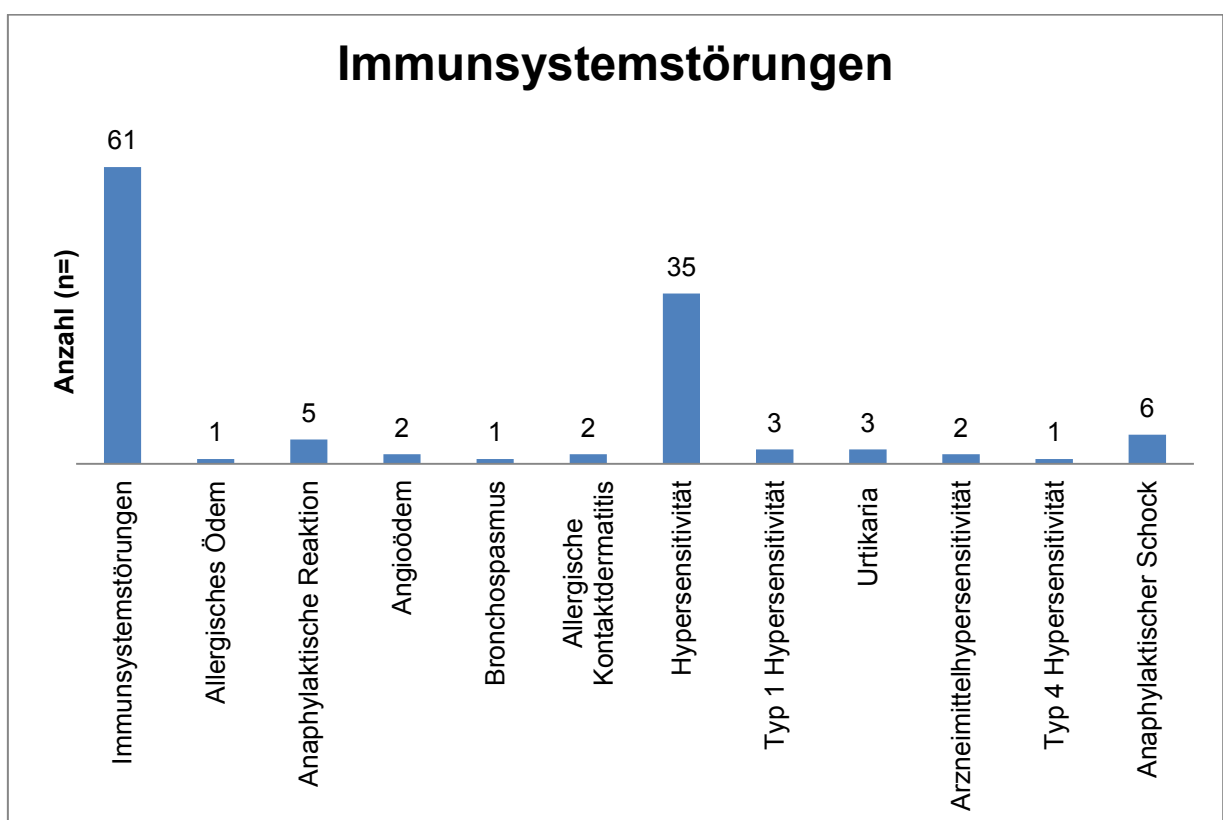


Abbildung 19: Gesamtzahl (n) der gemeldeten Immunsystemstörungen mit den einzelnen Symptomen für die untersuchten Anästhetika

Abbildung 20 zeigt, welches Anästhetikum in welchem Ausmaß für die Anzahl (n) der Meldungen in der Organklasse Immunsystemstörungen verantwortlich war. Lido 1 verursachte die meisten Immunsystemstörungen (n=23) und dominierte auch bei dem Symptom Hypersensitivitäten (n=17).

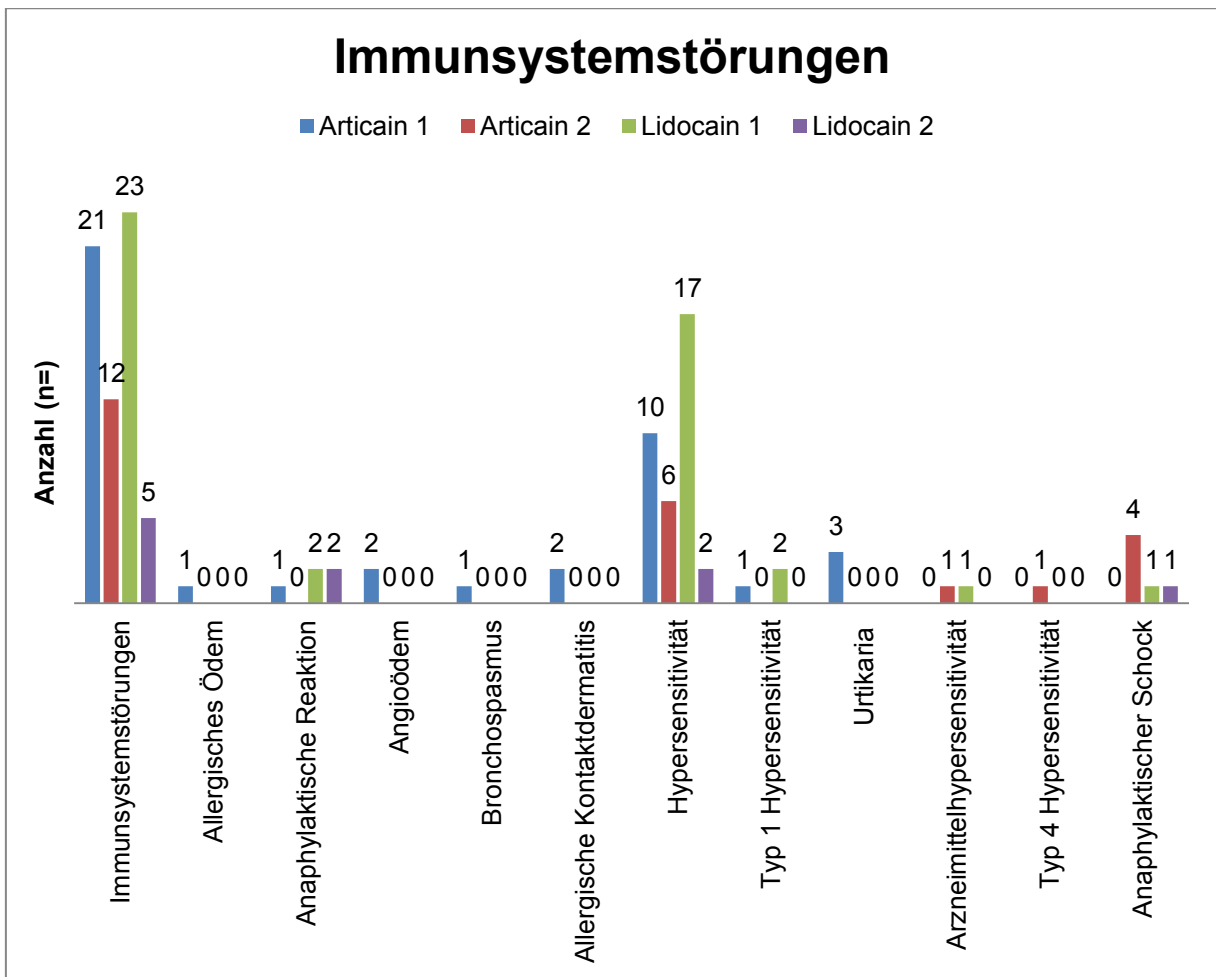


Abbildung 20: Vergleich der Gesamtzahl (n) der Immunsystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum

In der folgenden Abbildung (*Abb. 21*) wurden alle Immunsystemstörungen und deren Symptome, unterteilt nach den einzelnen Anästhetika (in Bezug auf 10^6 Injektionen), ausgewertet. Bei den Lido-lösungen 1 lag der Wert für die Immunsystemstörungen im Vergleich zu den anderen hier untersuchten Anästhetika um ein Achtfaches höher (Lido 1: 0,168 per 10^6 Amp., Art 1: 0,029 per 10^6 Amp., Art 2: 0,027 per 10^6 Amp., Lido 2: 0,012 per 10^6 Amp.). Vor allem Hypersensitivitäten traten bei den Meldungen des Anästhetikums Lido 1 häufiger auf (Lido 1: 0,124 per 10^6 Amp., Art 1: 0,014 per 10^6 Amp., Art 2: 0,014 per 10^6 Amp., Lido 2: 0,005 per 10^6 Amp.).

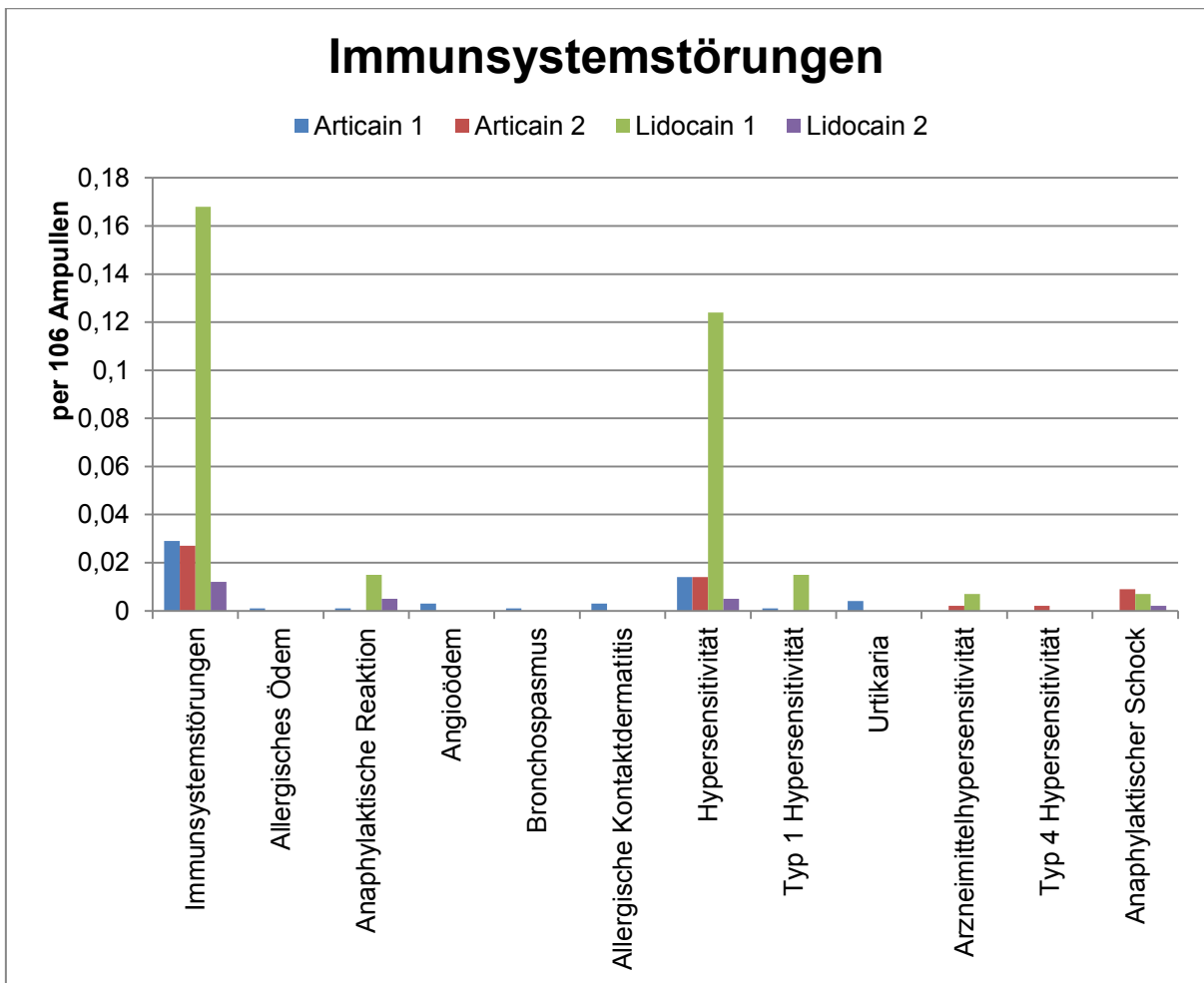


Abbildung 21: Vergleich der Immunsystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum in Bezug auf 10^6 Injektionen

Beim Vergleich der Nebenwirkungsmeldungen der unterschiedlichen Articaïn- und Lidocainlösungen, in Bezug auf 10^6 Injektionen, konnte in der Organklasse Immunsystemstörungen bei den Lidocainlösungen ein mehr als zwei Mal höherer Wert als bei den Articaïnlösungen (Lidocain: 0,180 per 10^6 Amp., Articaïn: 0,056 per 10^6 Amp.) dokumentiert werden (s. Abb. 22).

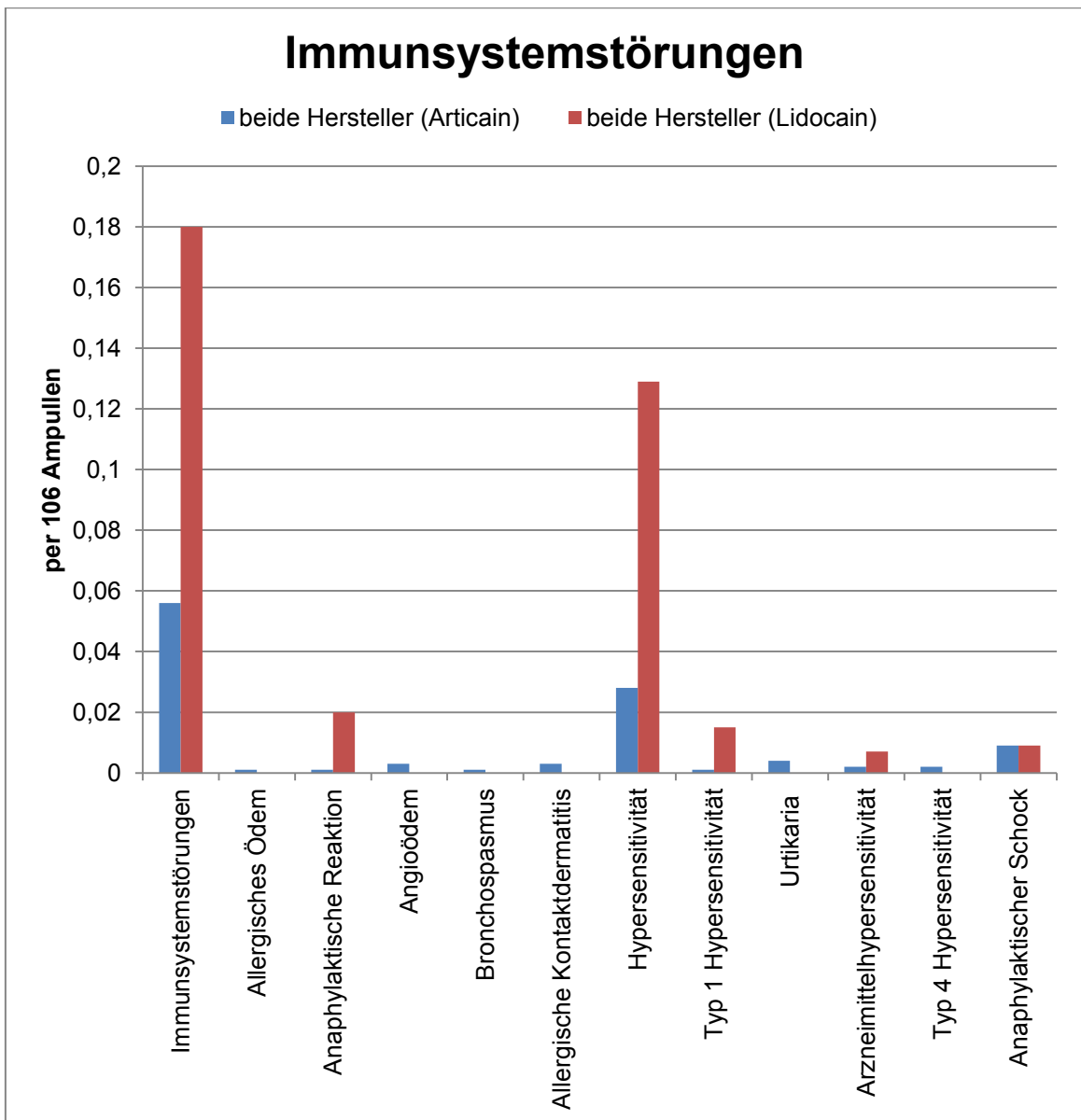


Abbildung 22: Vergleich der Immunsystemstörungen und deren Symptome je nach Wirkstoff in Bezug auf 10^6 Injektionen

4.8 Nervensystemstörungen

Die meisten Nebenwirkungsmeldungen ($n=169$) ließen sich in der Organklasse der Nervensystemstörungen beobachten. Die Meldungen verteilten sich auf mehrere Symptome. Am häufigsten wurden die Symptome Schwindel ($n=36$), Synkope ($n=33$), Kopfschmerzen ($n=22$), Krampfanfälle ($n=17$) und Tremor ($n=17$) gemeldet (Abb. 23).

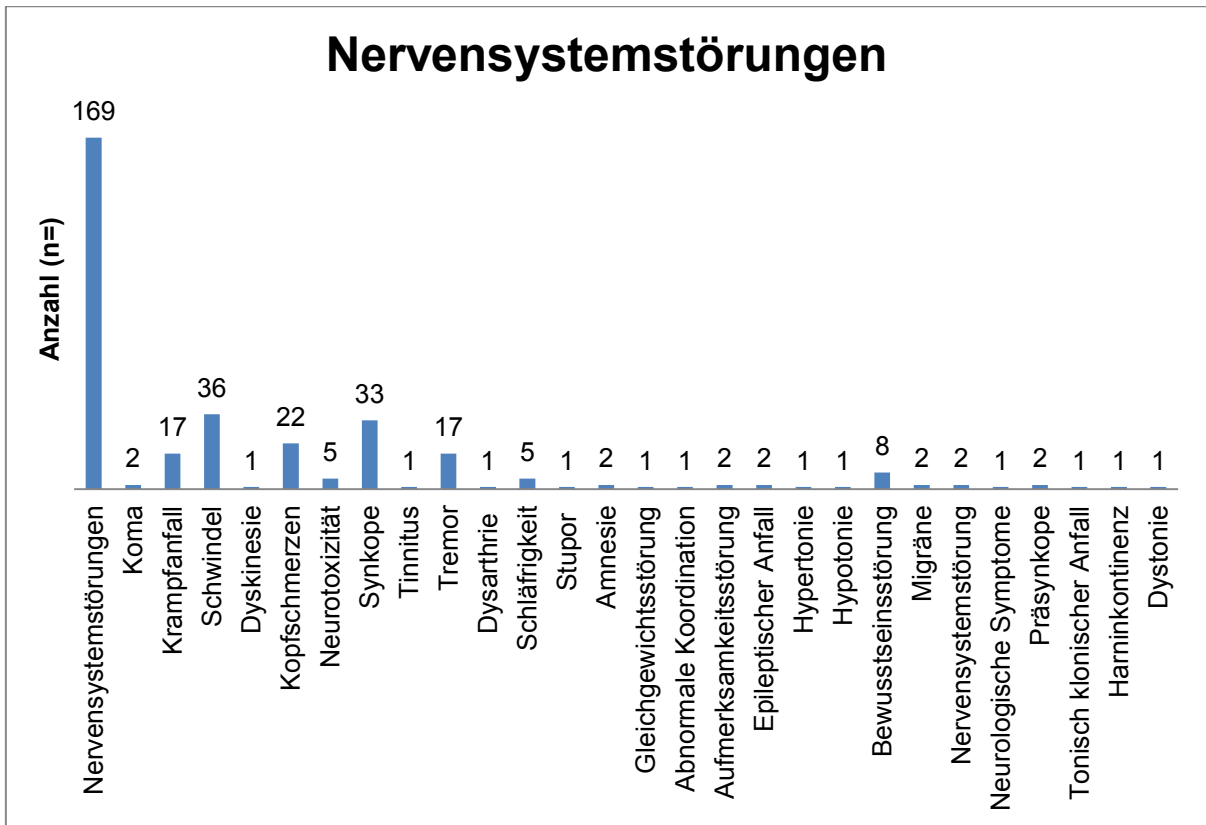


Abbildung 23: Gesamtzahl (n) der gemeldeten Nervensystemstörungen mit den einzelnen Symptomen für die untersuchten Anästhetika

Abbildung 24 zeigt, welches Anästhetikum in welchem Ausmaß für die Anzahl (n) der Meldungen in der Organklasse Nervensystemstörungen verantwortlich war.

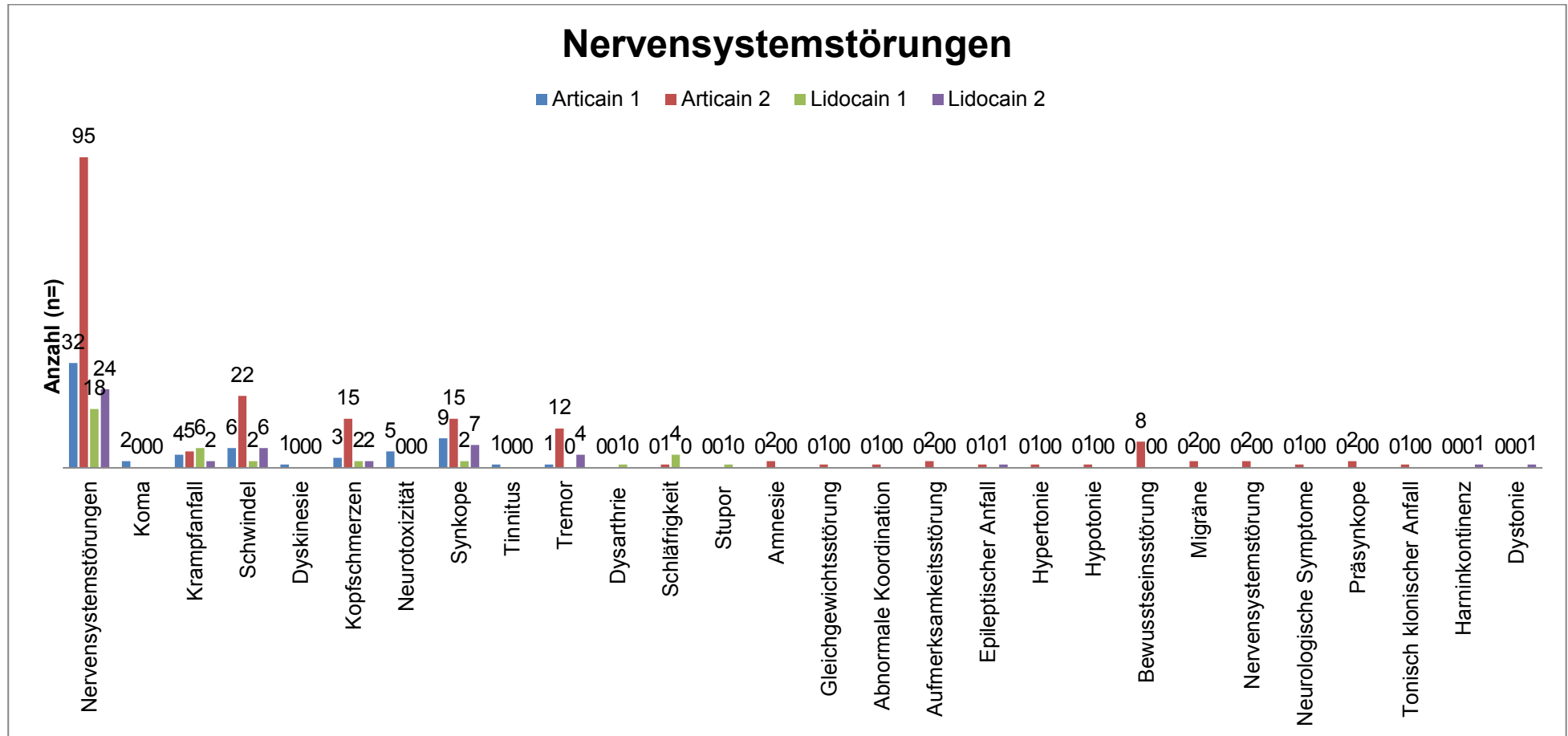


Abbildung 24: Vergleich der Gesamtzahl (n) der Nervensystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum

In der folgenden Abbildung (Abb. 25) wurden Nebenwirkungsmeldungen im Bereich der Organklasse Nervensystemstörung einschließlich der Symptome, in Bezug auf 10^6 Injektionen, dargestellt. Das Anästhetikum Art 2 verursachte die meisten Meldungen (0,214 per 10^6 Amp.). Bei den Lidocainlösungen des Anästhetikums Lido 1 wurden ebenfalls viele Meldungen registriert (0,131 per 10^6 Amp.). Im Vergleich zwischen Art 2 und Lido 1 verursachte das Lidocainpräparat etwas weniger als die Hälfte der Meldungen. Für das Anästhetikum Art 2 wurden deutlich häufiger die Symptome Schwindel, Kopfschmerzen, Synkopen, Tremor und Bewusstseinsstörungen registriert als bei den anderen Lösungen. Die Lido-lösungen 1 erhielten für die Symptome Krampfanfall und Schläfrigkeit die meisten Meldungen.

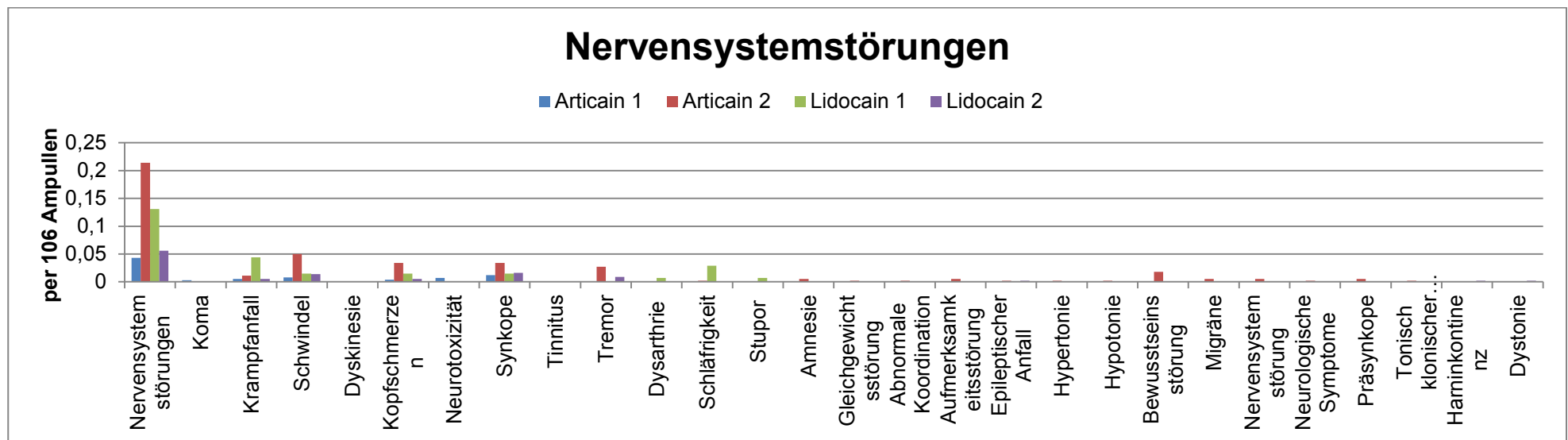


Abbildung 25: Vergleich der Nervensystemstörungen und deren Symptome je nach Anästhetikum in Bezug auf 10^6 Injektionen

Beim Vergleich der beiden Articain- und Lidocainlösungen in Bezug auf 10^6 Injektionen wiesen die Articainlösungen (0,257 per 10^6 Amp.) insgesamt über 1/3 mehr Meldungen auf als die Lidocainlösungen (0,187 per 10^6 Amp.; *Abb.26*).

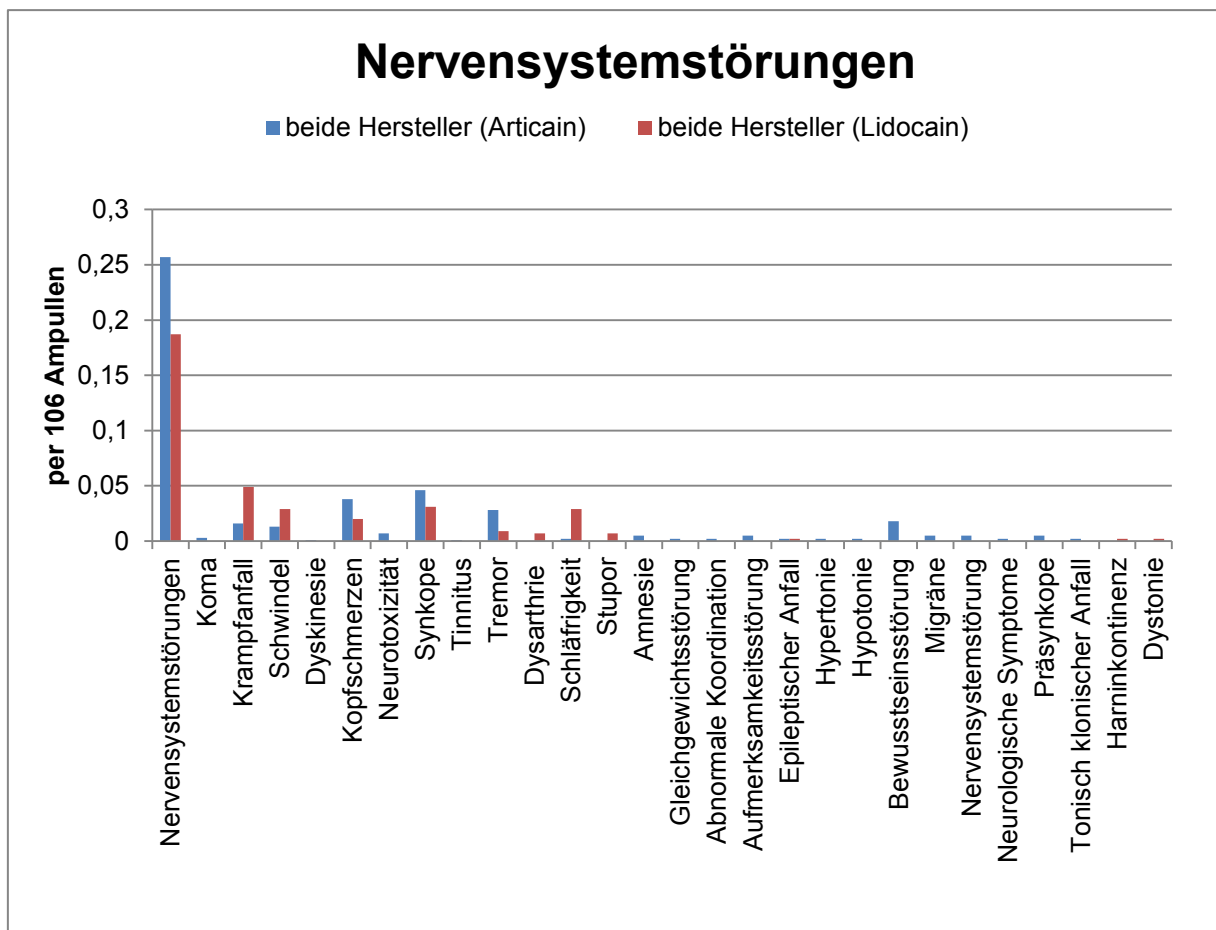


Abbildung 26: Vergleich der Nervensystemstörungen und deren Symptome je nach Wirkstoff in Bezug auf 10^6 Injektionen

4.9 Kardiale Störungen

Am häufigsten wurde in der Organklasse der kardialen Störungen das Symptom Palpitation (n=27) auf die untersuchten Lokalanästhetika gemeldet. Es folgten Tachykardien (n=19) und kardiovaskuläre Störungen (n=18; *Abb. 27*).

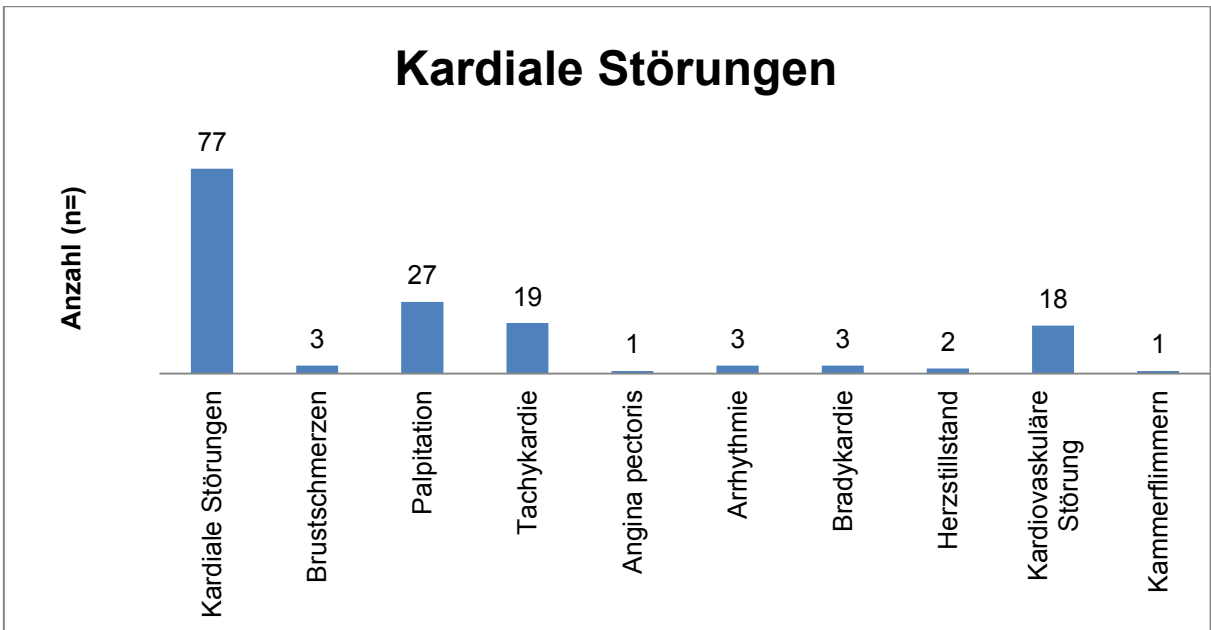


Abbildung 27: Gesamtzahl (n) der gemeldeten kardialen Störungen mit den einzelnen Symptomen für die untersuchten Anästhetika

Art 2 (n=45) verursachte im Vergleich der Gesamtzahlen (n) der Nebenwirkungsmeldungen mit kardialen Störungen und deren Symptome mit Abstand die meisten Meldungen (Abb. 28).

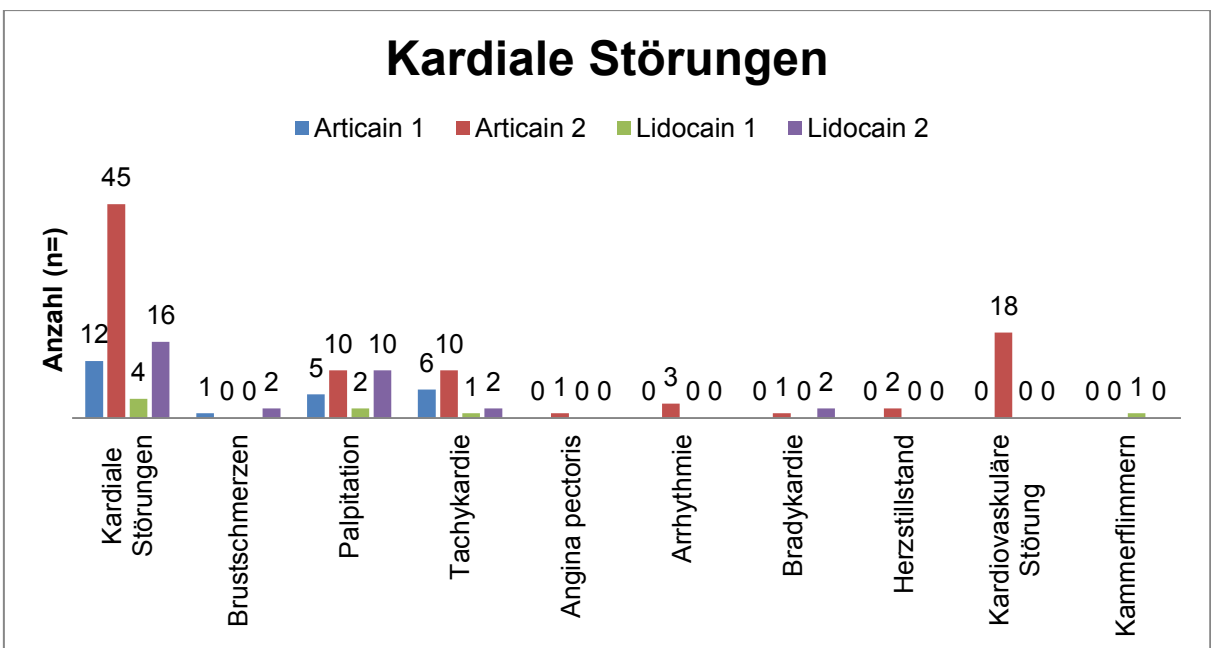


Abbildung 28: Vergleich der Gesamtzahl (n) der kardialen Störungen und deren Symptome je nach Anästhetikum

Abbildung 29 vergleicht die einzelnen Nebenwirkungsmeldungen mit kardialen Störungen miteinander (in Bezug auf 10^6 Injektionen). Die Art-Lösungen 2 zeigten sich dabei für mehr als doppelt so viel gemeldete Vorfälle im Vergleich zu den anderen Anästhetika verantwortlich (Art 2: 0,101 per 10^6 Amp., Art 1: 0,016 per 10^6 Amp., Lido 1: 0,029 per 10^6 Amp., Lido 2: 0,037 per 10^6 Amp.). Die Meldefrequenz für das Anästhetikum Art 2 unterschied sich deutlich von den anderen Anästhetika hinsichtlich der Symptome kardiovaskuläre Störung und Tachykardie. Bei Art 2 und Lido 2 wurden die höchsten Melderaten für das Symptom Palpitation registriert.

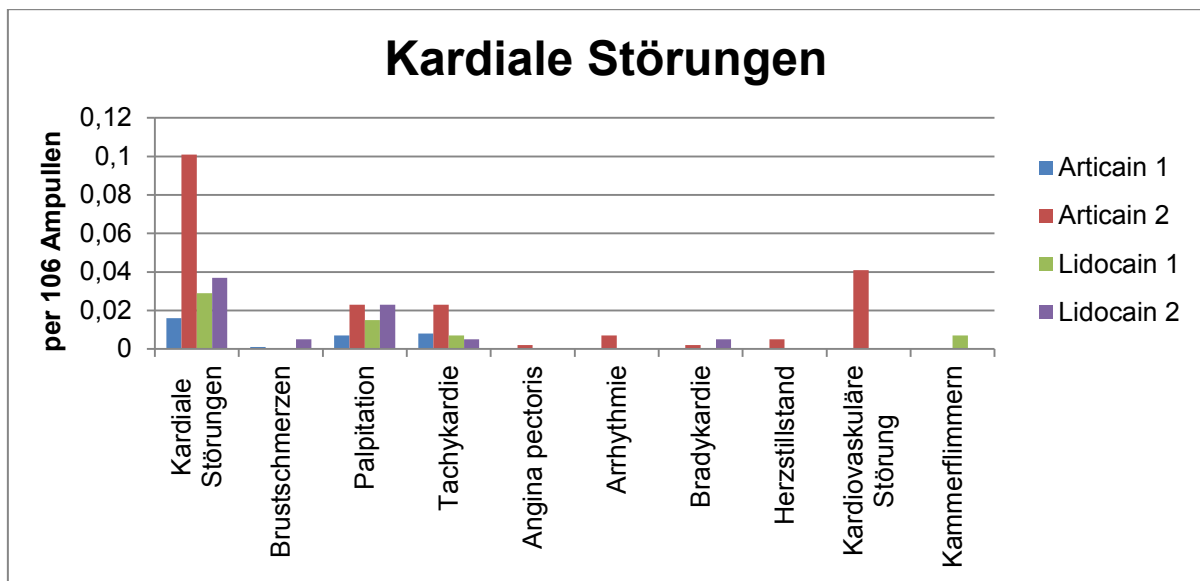


Abbildung 29: Vergleich der kardialen Störungen und deren Symptome je nach Anästhetikum in Bezug auf 10^6 Injektionen

In der folgenden Abbildung (Abbildung 30) ist der Vergleich der Nebenwirkungsmeldungen in der Organklasse kardiale Störungen und deren Symptome zwischen den Articain- und Lidocainlösungen in Bezug auf 10^6 injizierte Ampullen dargestellt. Die Articainlösungen verursachten nahezu doppelt so viele Nebenwirkungsmeldungen (Articain: 0,117 per 10^6 Amp., Lidocain: 0,066 per 10^6 Amp.). Vor allem die Symptome Tachykardie und kardiovaskulären Störungen waren dafür ausschlaggebend.

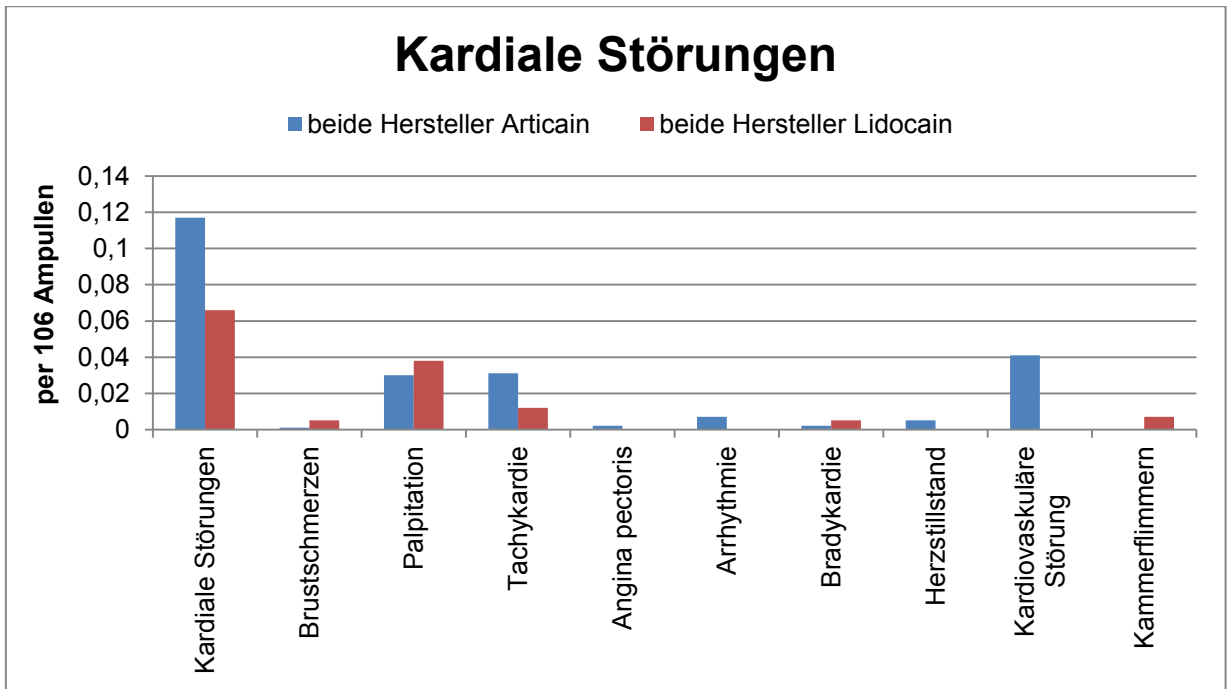


Abbildung 30: Vergleich der kardialen Störungen und deren Symptome je nach Wirkstoff in Bezug auf 10⁶ Injektionen

5. Diskussion

5.1 Übersicht

Lokalanästhetika sind die am häufigsten verabreichten Medikamente in der Zahnarztpraxis (Malamed 2013). Pro Jahr werden in Deutschland circa 70 Millionen Karpulen injiziert (Halling 2015). Articain und Lidocain sind die weltweit am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika. In Deutschland wird im dentalen Bereich in über 90% der Fälle mit Articain anästhesiert (Halling 2015). Systemische Nebenwirkungen auf Lokalanästhetika sind im Allgemeinen selten (Sambrook et al. 2011). Ob es einen Unterschied in der Häufigkeit der systemischen und gesamten Nebenwirkungsmeldungen zwischen Articain und Lidocain gibt, wurde in dieser Arbeit untersucht.

Auf eine Unterscheidung zwischen ernsthaften und nicht ernsthaften Nebenwirkungen wurde verzichtet, da zum Zeitpunkt der Meldung in vielen Fällen eine Zuordnung noch nicht möglich ist. Um die einzelnen Anästhetika miteinander zu vergleichen, wurde eine verkaufte Ampulle der untersuchten Lokalanästhetika mit einer Injektion gleichgesetzt. Insgesamt ergaben sich daraus im Referenzzeitraum 2000 bis 2010 1.751.139.111 injizierte Ampullen. Die einzelnen Referenzzeiträume der untersuchten Anästhetika unterschieden sich (Art 1: 3 Jahre; Art 2: 9 ½ Jahre; Lido 1: 9 Jahre und 2 Monate; Lido 2: 3 Jahre). Für alle untersuchten Lokalanästhetika wurden insgesamt 1.288 Nebenwirkungen gemeldet (s. *Anhang; Tab. 1*). Bei etwa 1,751 Milliarden verkauften Ampullen lag die Inzidenz einer gemeldeten Nebenwirkung, gleich welcher Art, bei 0,736 Meldungen pro einer Million Injektionen (*Tab. 5*). Das bedeutet, dass im Durchschnitt nach circa 1.350.000. Injektionen eine Nebenwirkung gemeldet wurde. Daraus resultiert eine Wahrscheinlichkeit von 0,00007 %.

In den untersuchten PSURs wurden insgesamt 138 verschiedene systemische Symptome (s. *Anhang; Tab. 2*) als Nebenwirkung auf eines der untersuchten Lokalanästhetika gemeldet. Die Inzidenz einer systemischen Komplikation nach einer lokalanästhetischen Injektion lag bei 0,330 Meldungen pro einer Million Injektionen. Im Durchschnitt wurde nach circa jeder 3.030.000. Injektion eine systemische Nebenwirkung gemeldet. Dies entspricht einer Wahrscheinlichkeit von 0,00003 %.

5.2 Vergleich

Die Bewertung der Nebenwirkungen von Medikamenten wird über definierte Häufigkeitsangaben festgelegt. Dies bietet Patienten und Behandlern die Möglichkeit, die Gefahren vor der Medikamenteneinnahme abzuschätzen. Da die Häufigkeitsangaben bei jedem Medikament in gleicher Form aufgeführt werden, sind die Medikamente gut vergleichbar. Folgende Häufigkeitsangaben sind in dieser oder ähnlicher Art auf jeder Packungsbeilage zu finden (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2013b):

Tabelle 4: Häufigkeitsangaben in der Packungsbeilage von Medikamenten (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2013b)

Bewertung	Häufigkeit nach Behandelten	Häufigkeit in %
sehr häufig	mehr als 10 von 100 Behandelten	> 10 % der Behandelten
häufig	1 bis 10 von 100 Behandelten	bei 1-10 % der Behandelten
gelegentlich	1 bis 10 von 1.000 Behandelten	bei 0,1-10 % der Behandelten
selten	1 bis 10 von 10.000 Behandelten	bei 0,01-0,1 % der Behandelten
sehr selten	weniger als 1 von 10.000 Behandelten	< 0,01 % der Behandelten

Um auch die Nebenwirkungshäufigkeiten nach einer lokalanästhetischen Injektion in dieses Schema einordnen zu können, wurden im Folgenden die Werte dieser Arbeit nach den Häufigkeitsangaben der Packungsbeilagen von Medikamenten bewertet. Anhand dieser Werte kann die Gefahr einer Nebenwirkung für Lokalanästhetika realistisch eingeschätzt werden.

Insgesamt wurden 1.288 Nebenwirkungen nach der Injektion der hier betrachteten Lokalanästhetika gemeldet. Bei der Verwendung von 1.751.139.111 Ampullen

Lokalanästhetika ergab sich somit eine im Bewertungsbereich „sehr seltene“ Wahrscheinlichkeit für eine Nebenwirkung von 0,00007 %. Im Durchschnitt trat eine Nebenwirkung erst nach circa 1.350.000 Injektionen auf. Auch wenn die geschätzten 95 % der wahrscheinlich nicht gemeldeten Nebenwirkungen zu den gemeldeten addiert werden (circa 25.760 NW), liegt die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung immer noch bei geringen 0,002 %. Unter Einbezug des Underreportings trat schätzungsweise nach ungefähr jeder 450.000. Injektion eine Nebenwirkung auf. 577 systemische Nebenwirkungen wurden im Rahmen dieser Arbeit registriert, was einer Wahrscheinlichkeit von 0,00003 % entspricht. Die Wahrscheinlichkeit für eine lokale Nebenwirkung lag mit 437 gemeldeten Fällen bei 0,00002 %. Damit war die Wahrscheinlichkeit, eine systemische Nebenwirkung im Vergleich zu einer lokalen Nebenwirkung zu erleiden, etwas größer.

Vergleicht man die Zahlen der Nebenwirkungsmeldungen nach lokalanästhetischer Injektion mit anderen Medikamenten, wird deutlich, dass sich die dentale Anästhesie zu einer sicheren Behandlungsmaßnahme entwickelt hat. Im Durchschnitt tritt bei circa 5 % aller mit Medikamenten behandelten Patienten eine Nebenwirkung auf (Thürmann und Schmitt 1998). Schwilk et al. (1995) veröffentlichten eine Studie, in der die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Vollnarkosen untersucht wurde. Für Nicht-Risiko-Patienten lag diese bei 12,3 %. Bei entsprechender Risikoerkrankung lag die Häufigkeit sogar bei etwa 34 %. In einer apothekenbasierten Studie (Gessner und Petersen-Braun 2008) an über 9.000 Patienten wurde unter Alltagsbedingungen das Medikament Aspirin getestet. Die aufgetretenen Nebenwirkungen wurden registriert. Dabei lag die Häufigkeit einer Nebenwirkung bei rund 10 %. Die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkungsmeldung nach der Applikation von Lokalanästhesie lag den Ergebnissen dieser Studie zufolge lediglich bei 0,00007 %.

Einer der Gründe, warum die Lokalanästhesie im Verlauf der Jahre immer sicherer geworden ist, ist zweifellos die Verwendung von niedrig dosierten vasokonstriktorisches Zusätzen (Becker 2014). Früher wurde noch wesentlich häufiger mit hochkonzentrierten vasokonstriktorisches Zusätzen anästhesiert. So standen z.B. Zusätze mit einer Verdünnung von 1:25.000 zur Auswahl. Heute kann nur noch zwischen deutlich geringer konzentrierten Produkten gewählt werden. Nach

der jeweiligen Behandlung sollte die Konzentration individuell ausgerichtet werden (Daubländer 2010).

Außerdem wird heute meist auf die Verwendung von Mehrfachentnahmeflaschen und damit auf die darin enthaltenen Konservierungsstoffe mit allergischem Potenzial verzichtet. Sicherlich trugen auch Entwicklung und Verwendung der Amid-Lokalanästhetika, die eine geringere systemische Toxizität und günstigere Pharmakokinetik als die Ester-Lokalanästhetika aufweisen, dazu bei, dass systemische Komplikationen durch Lokalanästhetika seltener geworden sind (Daubländer 2010). Mit Lidocain und Articain wurden viel sicherere Lokalanästhetika entwickelt als jene, die noch vor der Einführung der Amid-Produkte weithin Anwendung fanden. Zu Zeiten der Ester-Anästhetika waren unerwünschte Nebenwirkungen nicht selten (Rahn 2003).

Ein weiterer Grund für die über die Jahre gesunkene Melderate ist sicherlich, dass die Behandler versierter in der Anwendung der Lokalanästhetika geworden sind. Noradrenalin kommt z.B. mittlerweile als Vasokonstringens kaum mehr zum Einsatz, da es in der Vergangenheit häufiger als Adrenalin Nebenwirkungen hervorrief (Malamed 2013). Nach einer Studie von Wang und Hägerdal (1992) sind circa 80 % der Komplikationen, die durch eine Lokalanästhesie verursacht werden, vermeidbar. Damit die Anwendung mit Lokalanästhetika weiterhin ein sicheres Verfahren zur Schmerzausschaltung bleibt, können abschließend zwei Empfehlungen abgeleitet werden. Zum einen sollte die Medikamentenanamnese vor jeder Injektion obligatorisch bleiben. Zum anderen sollten sowohl Dosis des Lokalanästhetikums als auch des Vasokonstringens so gering wie nötig gewählt werden.

Rahn und Jakobs (2000) veröffentlichten eine Studie, in der alle eingegangenen Nebenwirkungsmeldungen eines Lokalanästhetikums (Ultracain®) mit dem Wirkstoff Articain 4 % aus dem Zeitraum von 1975 bis 1999 ausgewertet wurden. In diesem Zeitraum wurden 775.000.000 Ampullen Articain 4 % injiziert und 3.335 Nebenwirkungsmeldungen registriert. Systemischer Art waren 1.884 Meldungen und 456 wurden den lokalen Nebenwirkungen zugeordnet (*Tab. 5*). Weitere 925 Fälle von Anästhesieversagen wurden gezählt. Nicht klassifiziert werden konnten 70 Fälle. Die Häufigkeit einer Nebenwirkung lag bei 4,3 pro einer Million Injektionen

(Wahrscheinlichkeit 0,0008 %; *Tab. 7*). Die Inzidenz einer systemischen Nebenwirkung lag bei 2,43 Meldungen pro einer Million Injektionen, die Wahrscheinlichkeit einer systemischen Nebenwirkung bei 0,0002 % (Rahn und Jakobs 2000).

Tabelle 5: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Hauptklassen unter Ultracain® aus dem Zeitraum von 1975- 1999 (Rahn und Jakobs 2000)

Nebenwirkungsmeldungen für Ultracain® (1975-1999)	
systemische Nebenwirkungen	1.884
lokale Nebenwirkungen	456
Anästhesieversager	925
nicht klassifiziert	70
gesamt	3.335
verkaufte Ampullen	775.000.000

Tabelle 6: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Organklassen unter Ultracain® aus dem Zeitraum von 1975 - 1999 (Rahn und Jakobs 2000)

Systemische Nebenwirkungen für Ultracain® (1975-1999)	
Zeichen einer akuten ZNS-Intoxikation	510
andere ZNS-Symptome	67
kardiovaskuläre Symptome	561
vegetative Symptome	131
allergische Symptome	615

Insgesamt 14 % (n=456) aller Meldungen waren dabei lokale Nebenwirkungen wie Hämatome, Entzündungen, Ulzerationen oder Neuropathien. In die Klasse der Anästhesieversager fielen 28 % (n=925) der Meldungen. Überempfindlichkeitsreaktionen machten 18 % der Meldungen aus. Fünf Todesfälle wurden in dem Zeitraum von 1975 bis 1999 gemeldet. Eine nachweisbare direkte Todesursache durch das Lokalanästhetikum konnte allerdings bei keinem dieser Fälle sicher festgestellt werden (Rahn und Jakobs 2000).

Tabelle 7: Vergleich der durchgeführten Studie mit der Studie von Rahn und Jakobs (Nebenwirkungen pro 1 Mio. Injektionen) (Rahn und Jakobs 2000)

	1975-1999 Articain	2000-2010 Gesamt	2000-2010 Articain 1	2000-2010 Articain 2
NW gesamt	4,3	0,736	0,630	1,170
systemische NW	2,43 (56%)	0,330 (45%)	0,120 (18%)	0,766 (66%)
lokale NW	0,59 (14%)	0,250 (34%)	0,324 (51%)	0,358 (31%)
Anästhesieversager	1,1 (28%)	0,147 (20%)	0,187 (30%)	0,038 (3%)
nicht klassifiziert	0,09 (2%)	0,010 (1%)	0,004 (1%)	0,005 (0%)

Die Nebenwirkungsmelderate hat sich im Vergleich zur Studie von Rahn und Jakobs (2000) von 1975-2010 deutlich von 4,3 auf 0,736 Meldungen pro einer Million Injektionen reduziert (*Tab. 7*). Die Ergebnisse im Vergleich zeigen, dass die Anwendung von Lokalanästhetika in den letzten Jahren sicherer geworden ist. Daraus schließen lässt sich auch, dass die Melderate zur Markteinführung des Articains deutlich höher war als im Zeitraum von 2000 bis 2010. In der Studie von Rahn und Jakobs (2000) lag die Melderate (4,3 NW pro 1 Mio. Inj.) fast sechs Mal höher als in dem Zeitraum dieser Studie (0,736 NW pro 1 Mio. Inj.; *Tab. 7*). Der Weber-Effekt (Weber 1984) beschreibt dieses Phänomen. Zur Markteinführung eines neuen Medikaments werden demnach Nebenwirkungen vom Arzt viel aufmerksamer wahrgenommen, als wenn über Jahre und in Routine mit einem Präparat praktiziert wird (Weber 1984). Auf diese Studie bezogen bedeutet das, dass Nebenwirkungen des Lokalanästhetikums Articain im Zeitraum der Markteinführung um 1975 häufiger gemeldet wurden als in den Jahren nach der Jahrtausendwende.

Mit Lidocain wird schon seit 1948 anästhesiert (Malamed 2013). Im Vergleich zwischen Articain- und Lidocainpräparaten könnte in Bezug auf die Melderate demnach der Weber-Effekt ebenfalls eine bedeutende Rolle spielen, da Lidocain das weitaus ältere Produkt ist. Articain wird in den USA sogar erst seit dem Jahr 2000 verkauft (Malamed 2013). Die Zahlen der untersuchten PSURs entstammen weltweiten Meldungen.

Daubländer et al. (1997) untersuchten ebenfalls die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach einer lokalanästhetischen Injektion an 2.731 Patienten. An der Untersuchung

nahmen mehrere Zahnärzte teil, die jede Nebenwirkung aufzeichnen sollten. Sie durften bei der Anwendung ein beliebiges Präparat mit beliebigem Wirkstoff wählen. Die Häufigkeit einer Nebenwirkung lag bei 4,5 %. Bei Risikopatienten fiel sie mit 5,7 % höher aus als bei Nicht-Risikopatienten (3,5 %). Am häufigsten traten die Nebenwirkungen Schläfrigkeit, Tachykardie, allgemeine körperliche Unruhe, Übelkeit und Tremor auf. Des Weiteren zeigte die Studie, dass bei Articain, welches auch insgesamt von allen Behandlern am häufigsten injiziert wurde, mit einem Adrenalinzusatz von 1:100.000 (6,1 %) mehr Nebenwirkungen auftraten als mit einem Zusatz von 1:200.000 (3,1 %). Lidocain verursachte in dieser Studie gar keine Nebenwirkung. Es kam allerdings nur in 56 Fällen und nur bei Nicht-Risiko-Patienten zum Einsatz. Insgesamt verursachten Articain und Lidocain die wenigsten Nebenwirkungen im Vergleich zu allen anderen verwendeten Lokalanästhetika.

Die Nebenwirkungsmelderate aus der Studie von Daubländer et al. (1997) (4,5 %) liegt deutlich über dem Wert (0,00007 %) dieser Arbeit. Die Studie von Daubländer et al. (1997) zeigt unter anderem, welche Bedeutung dem Underreporting zukommt. Man kann davon ausgehen, dass in der Arbeit von 1997 alle aufgetretenen Nebenwirkungen notiert wurden, da Patient und Behandler darauf hingewiesen wurden, alle Symptome zu erfassen. In der Realität schätzt man die Melderate auf lediglich 2-15 % aller aufgetretenen Nebenwirkungen (Bégaud et al. 2002; Hasford et al. 2002; Martin et al. 1998).

Freitag (1966) bezifferte in seiner Studie die Häufigkeit von Nebenwirkungen nach lokaler Anästhesie mit 7 %, Persson (1969) mit 2,5 %. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen, wie schon in den Jahren zuvor (Sambrook 2011; Rahn und Jakobs 2000; Rood 2000; Daubländer et al. 1997), dass die Nebenwirkungsraten von Lokalanästhetika gering sind.

5.3 Underreporting

Generell kommt bei der Untersuchung von Nebenwirkungsprofilen dem Underreporting eine große Bedeutung zu. Nur schätzungsweise 5-15 % der ernsthaften Nebenwirkungen und nur ungefähr 2 % der nicht ernsthaften Nebenwirkungen werden den zuständigen Stellen gemeldet (Bégaud et al. 2002;

Hasford et al. 2002; Martin et al. 1998). Um die Zahl der tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen ungefähr bestimmen zu können, müssten demnach zu den ernsthaften Nebenwirkungsmeldungen rund 85-95 % und zu den nicht ernsthaften Nebenwirkungsmeldungen circa 98 % dazu addiert werden.

Um realistische Zahlen der tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen zu erhalten, wird im Folgenden zur Errechnung von einer durchschnittlichen Meldequote von 5 % ausgegangen. Werden unter der Annahme der hohen Underreporting-Quote die nicht gemeldeten Nebenwirkungen hinzugerechnet, erhält man eine annähernd reelle Zahl aller tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen. Anstatt der in dieser Studie gemeldeten 1.288 Nebenwirkungen, kommt man unter Einbezug des Underreportings auf etwa 25.760 Nebenwirkungen bei 1,751 Milliarden Injektionen. Dies würde einer Nebenwirkungsrate von circa 15 Meldungen pro einer Million Injektionen entsprechen. Demnach würde im Durchschnitt nach jeder 68.000. Injektion eine Nebenwirkung auftreten. Die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung würde bei 0,001 % liegen. Systemische Nebenwirkungen traten dieser Rechnung zur Folge 11.540 Mal auf. Tatsächlich gemeldet wurden jedoch 577. Mit Berechnung der Zahlen zuzüglich des Underreportings ist nach circa jeder 150.000. Injektion (Wahrscheinlichkeit von 0,0007 %) mit einer systemischen Nebenwirkung zu rechnen. Dies würde sieben systemischen Nebenwirkungsmeldungen pro einer Million Injektionen entsprechen.

Auch unter Berücksichtigung des Underreportings kann festgestellt werden, dass sich die Lokalanästhesie über die Jahrzehnte zu einer immer sichereren Methode entwickelt hat.

Gründe für die hohe Anzahl des Underreportings gibt es reichlich. Die meisten Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel, erhöhter Puls, Unwohlsein, die vergleichsweise häufig nach einer Lokalanästhesie entstehen, verschwinden meist nach kurzer Zeit wieder, so dass der Behandler diese als unbedeutend einschätzt und von einer Nebenwirkungsmeldung absieht. Darüber hinaus werden iatrogene Behandlungsfehler wie z.B. Intoxikationen, Druckulzera, Nervverletzungen nur ungern gemeldet, da der Behandler Konsequenzen fürchtet. Obwohl es eine Meldepflicht des Behandlers für unerwünschte Arzneimittelwirkungen gibt und die Meldungen streng vertraulich bleiben, wird von den meisten Kollegen damit mehr als

nachlässig umgegangen. Weitere Gründe für eine ausbleibende Nebenwirkungsmeldung sind z.B. Unsicherheiten bei der Diagnosestellung, fehlende Zeit oder die Annahme, dass die aufgetretene Nebenwirkung schon bekannt sei und durch die Meldung kein Wissensgewinn entstehe (Hasford et al. 2002; Göttler et al. 1999).

5.4 Methodische Bewertung

Die Zahlen für diese Arbeit wurden aus vier verschiedenen PSURs entnommen, in welchen die Hersteller der Arzneimittel in regelmäßigen Abständen die durch ein Medikament ihrer Produktpalette verursachten gemeldeten Nebenwirkungen veröffentlichen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2005). Ein Nachteil dieser Meldungen ist sicherlich, dass es sich um Verdachtsfälle handelt. Ein Beweis für die Kausalität zwischen einem Arzneimittel und einer unerwünschten Arzneimittelwirkung ist nur selten möglich. Dennoch ist dieses System wichtig, denn Erhebungen bei einer breiten Untersuchungsgruppe mit Einschluss aller möglichen Risikopatienten unter alltäglichen Praxisbedingungen lassen sich durch andere Kontrollmethoden vermutlich niemals realisieren. Mit Hilfe der PSURs können neue Erkenntnisse über das jeweilige Medikament gewonnen werden.

Die Entscheidung bei der Auswahl der Datensätze für diese Arbeit fiel bewusst auf die Periodic Safety Update Reports, da diese über solch große Fallzahlen verfügen, aus denen realistische Einschätzungen und Analysen über die Nebenwirkungen, im Speziellen der Hauptnebenwirkungen, von Lokalanästhetika gezogen werden können. Wie schon Moore und Haas (2010) in ihrer Arbeit beschrieben, sind prospektive Studien mit geringen Fallzahlen bei seltenen zu untersuchenden Ereignissen, wie es z.B. bei den Nebenwirkungen von Lokalanästhetika der Fall ist, nicht brauchbar. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit wurde im Durchschnitt nach über einer Millionen verabreichten Injektionen eine Nebenwirkung gemeldet. Wegen den sehr geringen Nebenwirkungszahlen der Lokalanästhetika war es für diese Studie nicht möglich, ein ausreichendes Patientenkollektiv für eine prospektive Studie zusammenzustellen. Die Aussagefähigkeit einer Auswertung von PSURs, die mit einem hinreichend großen Patientenkollektiv aufgestellt sind, ist gegenüber einer selbst gestalteten prospektiven Studie mit deutlich geringerer Fallzahl nicht zu

vergleichen. Trotz des Underreportings war dieses Datenmaterial für den Vergleich der Nebenwirkungsprofile von Articain und Lidocain am ehesten geeignet.

Über die reine Bewertung der PSURs hinaus hat sich die Arbeit zur Aufgabe gemacht, einen Vergleich zwischen dem klassischen Amid-Lokalanästhetikum Lidocain und dem aktuell modernstem Lokalanästhetikum Articain herauszuarbeiten. Während an Articain neben der Amidbindung auch eine Esterbindung sitzt, welche schon im Gewebe eine Metabolisierung einleitet, wird Lidocain rein über die Leber verstoffwechselt. Dadurch ergibt sich für Articain eine kürzere Halbwertszeit im Plasma, wodurch sich die Gefahr systemisch toxischer Reaktionen reduziert. Daneben besitzt Articain noch eine höhere Plasmaeiweißbindung, was zur Folge hat, dass weniger freie Substanzen im Plasma zirkulieren, die systemische Nebenwirkungen hervorrufen können. Von daher war es interessant zu sehen, ob sich diese pharmakologischen Unterschiede der beiden untersuchten Lokalanästhetika auch im Vergleich der Nebenwirkungsprofile so darstellten.

In den untersuchten PSURs wurde keine Unterteilung zwischen lokalen und systemischen Nebenwirkungen vorgenommen. Somit musste in dieser Arbeit jedes einzelne gemeldete Symptom auf ihre Zugehörigkeit zu einer der übergeordneten Hauptklassen untersucht und zugeteilt werden. Erst dadurch ließen sich wichtige zielführende Aussagen treffen. In der Literatur sind Vergleiche von Nebenwirkungsprofilen zwischen den beiden am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika, Articain und Lidocain, nicht zu finden. Für den klinischen Alltag konnten somit mit Hilfe dieser Auswertung neue aufschlussreiche Erkenntnisse gewonnen werden.

5.5 Gesamtergebnisse

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass von der großen Mehrheit der beobachteten und gemeldeten Nebenwirkungen keine größere Gefahr für den Patienten ausging. Unter Berücksichtigung aller eingegangenen Meldungen wurden für die Articainlösungen mit 57 % insgesamt mehr Nebenwirkungen registriert (*Abb. 10*) als für die Lidocainlösungen (43 %; alle Werte bezogen auf 10⁶ injizierte Ampullen). Gegebenenfalls spielt hierfür der oben beschriebene Weber-Effekt eine

Rolle (Weber 1984), da Articain im Vergleich zu Lidocain das weitaus modernere Anästhetikum ist.

Davon wurden 55 % als lokale Nebenwirkungen (34 %), Anästhesieversager (20 %) und nicht zu klassifizierende Nebenwirkungen (1 %) eingestuft (*Abb. 5*). Solche Nebenwirkungen stehen Erfahrungen zufolge jedoch selten in einem kausalen Zusammenhang mit dem Wirkstoff oder der Lösung eines Lokalanästhetikums. Vielmehr sind eine fehlerhafte Injektionstechnik, besondere anatomische Verhältnisse oder andere lokale Faktoren ausschlaggebend dafür, dass es zu einer der gemeldeten Komplikationen kam (Rahn und Jakobs 2000). Einige Beispiele sollen an dieser Stelle betrachtet werden. Ein Anästhesieversagen kann bei der Applikation in entzündetes Gewebe verursacht werden, wenn durch eine zu rasche Resorption das Lokalanästhetikum vom Wirkort weggeschwemmt wird. Eine lokale Komplikation kann entstehen, wenn bei der Injektion ein Gefäß eröffnet wird und daraus ein Hämatom resultiert. Genauso kann es zu lokalen Komplikationen kommen, wenn Patienten mit abnormaler Blutungsneigung behandelt werden (Jakobs 2009). Darüber hinaus werden auch chemisch-toxische Reaktionen des Lokalanästhetikums als Ursache für temporäre oder permanente neurosensorische Störungen diskutiert (Hillerup und Jensen 2006).

Von den in dieser Arbeit insgesamt gemeldeten 1.288 Nebenwirkungen wurden mehr als die Hälfte ($n=711$) nicht durch das Lokalanästhetikum selbst verschuldet (s. Anhang; *Tab. 1*), da diese den lokalen Nebenwirkungen, Anästhesieversagern oder nicht zu klassifizierenden Nebenwirkungen zugeschrieben wurden.

5.6 Systemische Komplikationen

Den systemischen Nebenwirkungen wurden 45 % aller Meldungen zugeordnet (*Abb. 5*). Damit nahmen die systemischen Meldungen den größten Teil der vier übergeordneten Nebenwirkungsklassen (lokale und systemische Nebenwirkungen, Anästhesieversager und nicht klassifizierte Meldungen) ein. Bei den systemischen Nebenwirkungsmeldungen wird davon ausgegangen, dass die Ursache der systemischen Reaktion in einem direkten Zusammenhang mit der zuvor verabreichten lokalanästhetischen Lösung steht. Generell werden zu den systemischen Nebenwirkungen Intoxikationssymptome, die durch den

Vasokonstriktor oder auch durch das Lokalanästhetikum selbst verursacht werden, gezählt (Rahn 2003). Zudem werden auch Überempfindlichkeitsreaktionen mit beispielhaften Symptomen wie Erythemen, Exanthenen oder Ödemen als systemische Nebenwirkungen geführt (Daubländer und Kämmerer 2014).

Die Auswertungen der Meldungen mit systemischen Nebenwirkungen ergab eine Wahrscheinlichkeit von 0,00003 % (0,330 Meldungen pro einer Mio. Injektionen). Dabei traten mit Abstand die meisten Nebenwirkungen in der Organklasse des Nervensystems auf (s. *Anhang; Tab. 1*). Insgesamt konnte im Durchschnitt jede dritte bis vierte systemische Nebenwirkungsmeldung dieser Organklasse zugeordnet werden (s. *Anhang; Tab. 1*). Es folgten kardiale Störungen mit 0,044 Meldungen pro einer Million Injektionen, Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes mit 0,040 Meldungen pro einer Million Injektionen und Immunsystemstörungen mit 0,035 Meldungen pro einer Million Injektionen (s. *Anhang; Tab. 1*).

Eine systemische Nebenwirkungsmeldung wurde in 53 % der Fälle (0,886 Meldungen pro einer Mio. Injektionen) durch eine Articainlösung und in 47 % der Fälle (0,783 Meldungen pro einer Mio. Injektionen) durch eine Lidocainlösung ausgelöst (*Abb. 4*). Die geringe Differenz der Prozentzahlen lässt darauf schließen, dass keine ersichtlichen Unterschiede bezüglich der Gefahr einer systemischen Nebenwirkung zwischen einer Articain- und einer Lidocainlösung bestehen. Die Differenz von 3 % kann auch hier durch den Weber-Effekt erklärt werden (Weber 1984). Welche Rolle allerdings dabei die regionale Marktbesetzung der Produkte und die damit verbundene unterschiedliche Meldementalität spielte, konnte nicht geklärt werden, da die Unternehmen sehr darauf bedacht waren, keine Details über ihre Marktsituation herauszugeben.

5.7 Organklassen

Am häufigsten wurden die Symptome Schwindel (0,021 pro eine Mio. Injektionen), Hypersensitivität (0,02 pro eine Mio. Injektionen), Synkope (0,019 pro eine Mio. Injektionen), Palpitation (0,015 pro eine Mio. Injektionen) und Dyspnoe (0,015 pro eine Mio. Injektionen) gemeldet (*Tab. 3*). In der Studie von Daubländer et al. (1997) wurde ebenfalls Schwindel als häufigstes Symptom registriert. Bei Sambrook et al.

(2011) waren Synkopen die meist gemeldeten Nebenwirkungen. Beides sind Symptome, die der Organklasse der Nervensystemstörungen zugerechnet werden. Symptome dieser Organklasse verursachten unter allen Organklassen nach den Ergebnissen dieser Arbeit die meisten systemischen Nebenwirkungsmeldungen (s. *Anhang; Tab. 1*). Daraus lässt sich schließen, dass Nervensystemstörungen statistisch die größte Gefahr für eine systemische Nebenwirkung nach einer Lokalanästhesie darstellen. Dies wird auch in der Literatur so beschrieben (Zink und Graf 2003). Bei Intoxikationen durch den lokalanästhetischen Wirkstoff wird davon ausgegangen, dass vor allem das zentrale Nervensystem (z.B. mit Unruhe, Angstgefühl, Schwindel, Benommenheit, Desorientiertheit, Hörstörungen, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, zerebrale Anfälle) affiniert reagiert (Zink und Graf 2003). Jedoch ist selbst diese Gefahr sehr gering. Die Wahrscheinlichkeit einer Meldung mit einer Nervensystemstörung betrug nach den vorliegenden Ergebnissen 0,00001 %.

Bei näherer Betrachtung einzelner Symptome scheint jedoch ein kausaler Zusammenhang der Nebenwirkung zur lokalanästhetischen Lösung in der Häufigkeit fraglich. Darunter fallen z.B. Symptome wie Schwindel, Tremor, Dyspnoe oder Hyperventilation. Diese können auch durch unspezifische psychogene Reaktionen ausgelöst werden (Sambrook et al. 2011; Rahn 2003; Niwa et al. 1996). Sie sind damit nicht eindeutig auf das Lokalanästhetikum selbst zurückzuführen. Dies gilt ebenso für das Symptom Synkope. Die häufigste Ursache einer Synkope ist eine vasovagale Reaktion, was üblicherweise einer vaskulären Reaktion von Aufregung und Angst entspricht. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass eine Synkope auch als Nebenwirkung einer Lokalanästhesie auftritt z.B. durch eine kardiale Dysrhythmie, eine ischämische Herzerkrankung oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung (Sambrook et al. 2011). Balasubramaniyan et al. zeigten in ihrer Studie (2016), dass durch Angst und Stress unmittelbar vor der Injektion Puls sowie Blutdruck signifikant ansteigen können und dadurch systemische Nebenwirkungen hervorgerufen werden können. Auch eine Dyspnoe als Nebenwirkung auf ein Lokalanästhetikum kann aus einer unspezifischen psychogenen Reaktion wie z.B. einer Hyperventilation resultieren. Adrenalin wirkt an den Bronchien dilatierend und senkt dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Dyspnoe (Rahn 2003; Klinker und Silbernagl 1994). Rood (2000) schrieb sogar, dass als Hauptursache für unerwartete systemische

Komplikationen in Folge einer Lokalanästhesie vor allem psychogene Reaktionen verantwortlich gemacht werden können.

Auch das Herz scheint neben den Nervensystemstörungen für systemische Nebenwirkungen durch lokalanästhetische Lösungen affin zu sein. Kardiale Störungen wurden nach den vorliegenden Ergebnissen am zweit häufigsten gemeldet (s. *Anhang; Tab. 1*). Reaktionen am Herzen können zum einen durch den lokalanästhetischen Wirkstoff selbst ausgelöst werden, da dort spannungsabhängige Natriumkanäle sitzen, welche vom Wirkstoff ebenfalls blockiert werden können (Malamed 2013). Zum anderen kann aber auch der vasokonstriktorisches Zusatz für Nebenwirkungen am Herzen verantwortlich gemacht werden (Daubländer und Kämmerer 2014). Systemische Nebenwirkungen, die durch Adrenalin verursacht werden, betreffen in erster Linie das kardiovaskuläre System. Symptome wie Tachykardie, Hypertension oder Arrhythmie, aber auch Kopfschmerzen, Blässe und Nervosität können die Folge sein. Auch mögliche schwere Komplikationen wie Schock, hypertensive Krise, Hirnblutungen, Kammerflimmern oder Herzstillstand können auftreten, wobei diese meist in Zusammenhang mit einer entsprechenden Vorerkrankung stehen (Rahn 2003). Deshalb ist es unabdingbar, eine sorgfältige Anamnese vor der Behandlung durchzuführen, um den Patienten vor möglichen Nebenwirkungen zu schützen. So muss z.B. bei kardiovaskulären Erkrankungen der vasokonstriktorisches Zusatz reduziert oder je nach Vorerkrankung sogar auf ihn verzichtet werden (Daubländer 2010).

In der durchgeführten Untersuchung wurden bei den kardialen Störungen Palpitationen, Tachykardien und kardiovaskuläre Störungen am häufigsten gemeldet (*Abb. 28*). Mit einer fast doppelt so hohen Melderate pro einer Mio. Inj. wurden Berichte über kardiale Störungen nach der Applikation von Articain (0,117 per 10^6 Amp.) im Vergleich zu Lidocain (0,066 per 10^6 Amp.) abgegeben (*Abb. 34*). Bei näherer Betrachtung der Zahlen fällt allerdings auf, dass nur das eine Articainprodukt für die Diskrepanz zwischen Articain und Lidocain verantwortlich gemacht werden kann. Das Articain-Kontrollpräparat (Art 1: 0,016 per 10^6 Amp.) hingegen lag mit seinen Werten pro einer Mio. Inj. unter denen der beiden analysierten Lidocainpräparate (Lido 1: 0,029 per 10^6 Amp., Lido 2: 0,037 per 10^6 Amp.; *Abb. 29*). Des Weiteren scheint es unwahrscheinlich, dass bei der Gruppe der Patienten mit kardiovaskulären Komplikationen in Folge einer Lokalanästhesie nur der Wirkstoff die

Ursache für diese Reaktion war. Der vasokonstriktorische Zusatz spielt hier ebenfalls eine bedeutende Rolle (Sambrook et al. 2011). In den in dieser Arbeit untersuchten Articainlösungen waren geringere vasokonstriktorische Anteile (1:100.000-1:400.000) enthalten als in den Lidocainlösungen (1:50.000-1:100.000). Es ist deshalb sehr fraglich, ob Articainlösungen mehr kardiale Störungen verursachten als Lidocainlösungen.

In einem gemeldeten Fall kam es zu einem Kammerflimmern (*Abb. 27*). In zwei Fällen kam es zum Herzstillstand (*Abb. 27*). Deshalb sollte immer berücksichtigt werden, dass Lokalanästhetika unter bestimmten Voraussetzungen schwere systemische Nebenwirkungen am Herzen verursachen können.

Unter allen Organklassen wurden Immunsystemstörungen am dritt häufigsten gemeldet (s. *Anhang; Tab. 1*). Hier wurden vor allem Meldungen zu Hypersensitivitäten registriert. Von insgesamt 61 Meldungen in dieser Klasse wurden über die Hälfte (n=35) den Hypersensitivitäten zugeordnet (*Abb. 19*).

Die Ursache hypersensitiver Nebenwirkungen ist jedoch meist nicht beim lokalanästhetischen Wirkstoff selbst und erst recht nicht beim körpereigenen Wirkstoff Adrenalin zu finden, sondern viel mehr bei den Additiven wie den Methylparabenen und Natriumsulfiten (Becker und Reed 2012). Methylparabene als Konservierungsstoffe sind nur noch in Mehrfachentnahmeflaschen enthalten (Rahn 2003). Sulfiten hingegen sind in allen Lösungen vorhanden, die Adrenalin als vasokonstriktorischen Zusatz benutzen (Sambrook et al. 2011).

Verglichen mit Zahlen aus der Literatur lagen die Auswertungen dieser Arbeit in Bezug auf das Auftreten einer echten allergischen Reaktion weit darunter. In der Literatur existieren Werte, die das Auftreten einer echten allergischen Reaktion nach einer Lokalanästhesie mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 1 % beschreiben (Becker 2013; Speca et al. 2010; Rood 2000). In dieser Arbeit lag der Wert bei 0,000003 %. Dies macht insgesamt deutlich, dass eine echte allergische Reaktion sehr selten auftritt. Des Weiteren ist es sehr schwierig, bei einer allergischen Spätreaktion nach zahnärztlicher Behandlung einen Zusammenhang zu dem Lokalanästhetikum oder anderen verwendeten dentalen Materialien herzustellen (Syed et al. 2015). Baluga (2003) stellt sogar die Frage, ob es überhaupt eine echte

allergische Reaktion auf den lokalanästhetischen Wirkstoff gibt. Dennoch finden sich in der Literatur immer wieder Einzelfallberichte über allergische Reaktionen nach der Applikation von Lokalanästhetika (Venemalm et al. 2008; Ogunsalu 1998; Malanin und Kalimo 1995; Johnson und De Stigter 1983; Seskin 1978).

Bei der Anwendung von Lokalanästhetika sollte stets bedacht werden, dass rund 5 % aller Nebenwirkungsmeldungen dieser Arbeit unter die Organklasse der Immunsystemstörungen fielen (s. *Anhang; Tab. 1*). Es ist daher auf eine sorgfältige Anamnese zu achten, um die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion (z.B. Erythem, Urtikaria, Bronchospasmus etc.) zu verringern. Im Zusammenhang mit den untersuchten Lidocainlösungen (0,180 per 10^6 Amp.) wurden in der Organklasse der Immunsystemstörungen nach den vorliegenden Ergebnissen mehr Meldungen registriert als im Zusammenhang mit den Articainlösungen (0,056 per 10^6 Amp.; *Abb. 22*). Jedoch sprechen die Ergebnisse des Lidocain-Kontrollpräparats (Lido 2: 0,012 per 10^6 Amp.) gegen eine erhöhte Hypersensitivität auf Lidocainlösungen im Vergleich zu Articainlösungen (Art 1: 0,029 per 10^6 Amp., Art 2: 0,027 per 10^6 Amp.; *Abb. 21*), da die Werte des Lidocain-Kontrollpräparats unter denen der Articainpräparate liegen.

Zum Thema Lokalanästhesie während der Schwangerschaft konnte eine aufschlussreiche Erkenntnis gezogen werden: Unter den betrachteten Anästhetika wurde keine Nebenwirkungsmeldung registriert, die Hinweise auf eine Störung der Gravidität schließen ließ. Dies bestätigt die gute Verträglichkeit von Lidocain und Articain bei der Anwendung während einer Schwangerschaft.

5.8 Todesfälle

Insgesamt wurden in den Referenzzeiträumen der einzelnen Anästhetika vier Todesfälle registriert (s. *Anhang; Tab. 2*). Bei 1.751.139.111 injizierten lokalanästhetischen Ampullen lag die Wahrscheinlichkeit an einer Lokalanästhesie zu sterben bei 0,0000002 %. Demnach trat nach jeder 437.784.778. Injektion (circa 1:400 Mio.) ein Todesfall auf. Im Durchschnitt wurden 0,002 Todesmeldungen pro einer Mio. Injektionen abgegeben. Rahn und Jakobs (2000) beschrieben in ihrer Arbeit die Mortalität nach Lidocaininjektionen mit 1:45 Mio Injektionen.

In dem PSUR eines Articainpräparats sind drei Todesfälle aufgelistet. Ein Todesfall war unter den Meldungen eines Lidocainpräparats zu finden (s. *Anhang; Tab. 2*). Damit kam es in den Referenzzeiträumen zu mehr Todesfällen durch Articainlösungen als durch Lidocainlösungen. In Bezug auf 10^6 verkaufte Ampullen lagen die Articain- und Lidocainpräparate mit 0,007 Todesmeldungen gleichauf (s. *Anhang; Tab. 2*). Dieser Wert widerlegt den Verdacht, dass Articain hinsichtlich der Mortalität nach einer Lokalanästhesie gefährlicher als Lidocain sei.

Der Wert für ein Articainpräparat hinsichtlich der Sterblichkeit nach einer Lokalanästhesie im Zeitraum 1975 bis 1999 lag bei 0,0065 Meldungen pro einer Million Injektionen (Rahn und Jakobs 2000), was vergleichbar mit dem Wert dieser Arbeit war. Beim Vergleich mit einem anderen Medikament wird das Gefahrenpotenzial der Lokalanästhetika relativiert. Jährlich werden in Großbritannien circa 200 Todesfälle mit dem häufig gebrauchten Analgetikum Paracetamol in Verbindung gebracht (McQuade et al. 2012; Thompson et al. 2013; Bateman et al. 2014).

5.9 Schlussfolgerung

In *Abschnitt 3.2, Methodik*, wurden Fragen formuliert, die mit Hilfe der Dissertation beantwortet werden sollen. Folgende Antworten konnten herausgearbeitet werden:

- ist die Lokalanästhesie eine sichere Behandlungsmethode? Antwort: Die Lokalanästhesie ist eine sichere Behandlungsmethode mit einer sehr geringen Nebenwirkungsrate.
- welche systemischen Nebenwirkungssymptome traten im Referenzzeitraum unter den untersuchten Lokalanästhetika am häufigsten auf? Antwort: Am häufigsten wurden die Symptome Schwindel, Hypersensitivität und Synkope gemeldet.
- welchen Einfluss hat der Weber-Effekt auf die Ergebnisse? Antwort: Der Weber-Effekt scheint eine Rolle bei der Meldehäufigkeit gespielt zu haben.
- gibt es Auffälligkeiten in der Melderate von den einzelnen Organklassen? Antwort: Eindeutig am häufigsten wurden systemische Nebenwirkungen in der Organklasse der Nervensystemstörungen gemeldet. Dies ließ darauf schließen, dass das ZNS besonders affin für Nebenwirkungen auf Lokalanästhetika ist.
- gibt es einen Unterschied in der Häufigkeit und dem Profil der systemischen und gesamten Nebenwirkungsmeldungen zwischen Articain und Lidocain? Antwort: Zwischen Articain und Lidocain gab es eine minimale Meldedifferenz in der Häufigkeit systemischer und gesamter Nebenwirkungsmeldungen, die allerdings klinisch nicht relevant sein dürfte. Nach Articain-Injektionen wurden, sowohl systemisch als auch gesamt, etwas mehr Nebenwirkungen gemeldet als nach Lidocain-Injektionen. Bei Betrachtung dieser niedrigen Diskrepanz spielte allerdings vermutlich der Weber-Effekt (Weber 1984) eine Rolle. Des Weiteren konnten statistische Ausreißer eines Präparates, die durch ungewöhnlich erhöhte Meldezahlen auffielen, mit dem jeweiligen Kontrollpräparat entzerrt werden, so dass zwischen Articain und Lidocain keine ungewöhnlichen Unterschiede in der Häufigkeit der Nebenwirkungsmeldungen in den einzelnen Organklassen und Symptomen ausgemacht werden konnte. In dieser Arbeit wurde somit festgestellt, dass wahrscheinlich kein klinisch relevanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer systemischen oder

gesamten Nebenwirkung nach der Lokalanästhesie mit einem Articain- oder Lidocainpräparat bestand.

6. Zusammenfassung

Articain und Lidocain sind die weltweit am häufigsten verwendeten Lokalanästhetika. Deshalb sollten im Rahmen dieser Arbeit die beiden Medikamente auf ihre Nebenwirkungen hin, insbesondere auf ihre systemischen Nebenwirkungen, untersucht und verglichen werden.

Insgesamt standen dieser Untersuchung die Periodic Safety Update Reports (PSUR) vier verschiedener Lokalanästhetika (je zwei Articain- und Lidocainlösungen mit unterschiedlichen vasokonstriktorischen Zusätzen) zweier Hersteller zur Verfügung. Die untersuchten PSURs beinhalteten verschiedene Zeiträume zwischen 2000 bis 2010. Diese vier PSURs wurden im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet und systematisch analysiert.

Die Gesamtzahl der injizierten Lokalanästhesien dieser Untersuchung belief sich auf 1.751.139.111 Ampullen. Dabei traten 1.288 gemeldete Nebenwirkungen auf, was einer Melderate von 0,736 Meldungen pro einer Million Injektionen entsprach. Von den 1.288 Nebenwirkungsmeldungen konnten die meisten (n=577) den systemischen Nebenwirkungen mit umgerechnet 0,330 Meldungen pro einer Million Injektionen zugeordnet werden. Dem folgten lokale Nebenwirkungen (n=437), Anästhesieversager (n=257) und nicht zu klassifizierende Nebenwirkungen (n=17).

Bei den systemischen Nebenwirkungsmeldungen traten folgende Symptome (in absteigender Reihenfolge) am häufigsten auf: Schwindel (n=36) > Hypersensitivitäten (n=35) > Synkope (n=33) > Palpitation (n=27) > Dyspnoe (n=26). Die meisten systemischen Nebenwirkungsmeldungen ließen sich als Störung des Nervensystems (n=169) klassifizieren, gefolgt von kardialen Störungen (n=77) und Störungen des Immunsystems (n=61). Dies bestätigte den Verdacht, dass systemische Nebenwirkungen nach einer Lokalanästhesie am häufigsten das Zentralnervensystem betreffen.

Der Vergleich der Nebenwirkungsmeldep Profile der untersuchten Articain- und Lidocainlösungen zeigte eine etwas höhere Nebenwirkungsmelderate für Articainlösungen. Eine mögliche Begründung kann der Weber-Effekt liefern, da

Articain noch nicht so lange auf dem Markt ist (Markteinführung in Deutschland seit 1975; in den USA im Jahr 2000) wie Lidocain (seit 1948).

Ein Fazit dieser Arbeit ist, dass sich die lokalanästhetische Injektion zu einer sehr nebenwirkungsarmen Methode der Schmerzausschaltung entwickelt hat. Die Wahrscheinlichkeit einer Nebenwirkung lag dieser Untersuchung zufolge bei 0,00007 %. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass bei etwa 95 % der auftretenden Nebenwirkungen keine Meldung realisiert wird. Bei der Wahl des Lokalanästhetikums ist es unter klinischen Gesichtspunkten bezüglich des möglichen Auftretens einer Nebenwirkung ohne Bedeutung, ob eine Articain- oder Lidocainlösung zur Anwendung kommt.

7. Literaturverzeichnis

1. Aronson JK (2003) Anecdotes as evidence. *BMJ*; 326: 1346.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2005) *Arzneiverordnung in der Praxis - Pharmakovigilanz*. AVP Sonderheft, 1. Auflage.
3. Balasubramaniyan N, Rayapati DK, Puttiah RH, Tavane P, Singh SE, Rangan V, Kalakunta PR (2016) Evaluation of Anxiety Induced Cardiovascular Response in known Hypertensive Patients Undergoing Exodontia - A Prospective Study. *J Clin Diagn Res*. 10(8): 123-127.
4. Baluga JC (2003) Allergy to local anesthetics in dentistry. Myth or reality? *Rev Alerg Mex*. 50: 176–181.
5. Bateman DN, Carroll R, Pettie J, Yamamoto T, Elamin ME, Peart L, Dow M, Coyle J, Cranfield KR, Hook C, Sandilands EA, Veiraiah A, Webb D, Gray A, Dargan PI, Wood DM, Thomas SH, Dear JW, Eddleston M (2014) Effect of the UK's revised paracetamol poisoning management guidelines on admissions, adverse reactions and costs of treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 78:610–18.
6. Becker DE (2013) Drug allergies and implications for dental practice. *Anesth Prog*. 60: 188-197
7. Becker DE (2014) Adverse Drug Reactions in Dental Practice. *Anesth Prog*. 61(1): 26-34.
8. Becker DE, Reed KL (2012) Local Anesthetics: Review of Pharmacological Considerations. *Anesth Prog*. 59: 90-101.
9. Beckmann J (1998) *Pharmakovigilanz in Deutschland. Verantwortlichkeiten, Leistungen, Defizite, Perspektiven*. *Klin Pharmakol akt*. 9: 39-40.
10. Begaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N (2002) Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 288:1588.
11. Bender W, Taubenheim L (2016) *Intraligamentäre Anästhesie - Eine ernst zu nehmende Alternative?* *Zahnärztl Mitt*. 4: 48-52.
12. Benz C, Prothmann M, Taubenheim L (2015) *Die intraligamentäre Anästhesie - Primäre Methode der dentalen Lokalanästhesie*. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag.
13. Blackmore JW: Local anesthetics and sulfite sensitivity. *J Can Dent Assoc* 1988; 54: 349-352

14. *Borchard U (1990) Pharmakologie des Articain und der vasokonstriktorischen Zusätze. in: Frenkel G (Hrsg): Zahnärztliche Lokalanästhesie heute - zwei Jahrzehnte Articain. Aktuelles Wissen, Hoechst Aktiengesellschaft.*
15. *Braun H (1903) Über den Einfluß des Adrenalins für die Lokalanästhesie. (Langenbecks) Arch klin Chir. 541-591.*
16. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul Ehrlich Institut (2015) Eingänge zu UAW-Berichten Sachstand BfArM. 77. Routinesitzung, 17. November 2015.*
17. *Burke RH (1986) Management of a broken anesthetic injection needle in the maxilla. J Am Dent Assoc. 112: 209-210.*
18. *Clinical Safety Data Management (2009) Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Ubistesin preparations between 01/01/2000 and 30/06/2009. Neuss: 3M ESPE AG.*
19. *Clinical Safety Data Management (2009) Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Xylestesin preparations between 01/09/2000 and 31/10/2009. Neuss: 3M ESPE AG.*
20. *Clinical Safety Data Management (2009) Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Septanest preparations from May 1, 2006 to April, 2009: Malakhoff: Septodont.*
21. *Clinical Safety Data Management (2010) Periodic Safety Update Report for Marketed Drugs for Xylonor preparations from Oct. 1, 2007 to Sept. 30, 2010. Malakhoff: Septodont.*
22. *Cox B, Durieux ME, Marcus MA (2003) Toxicity of local anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 17:111–136.*
23. *Daubländer M (2010) Lokalanästhesie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. In: Van Aken H, Wulf H (Hrsg.): Regionalanästhesie, Lokalanästhesie, Regionale Schmerztherapie, 3. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 585-636.*
24. *Daubländer M, Kämmerer PW (2012) Lokalanästhesie im Alter. Zahnarztl Mitt. 10: 38-45.*
25. *Daubländer M, Kämmerer PW (2014) Lokalanästhesie in der Zahnmedizin. Forum-Med-Dent, Berlin: Sanofi-Aventis.*
26. *Daubländer M, Müller R, Lipp MD (1997) The incidence of complications associated with lokal anesthesie in dentistry. Anesth Prog; 44: 132-141.*

27. *Daubländer M, Kämmerer PW, Emmel M (2012a) Notfallserie: Intoxikation durch Lokalanästhetikum. Zahnarztl Mitt. 18: 50-54.*
28. *Daubländer M, Kämmerer PW, Willershausen B, Leckel M, Lauer HC, Buff S, Rösl B (2012b) Clinical use of an epinephrine-reduced (1/400,000) articaine solution in short-time dental routine treatments--a multicenter study. Clin Oral Investig. 16(4):1289-95.*
29. *Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T, Svaar H, Sandvik L (2001) Drug-related deaths in a department of internal medicine. Arch Intern Med. 161: 2317-2323.*
30. *Edwards IR, Aronson JK (2000) Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 356: 1255-1259.*
31. *Elad S, Admon D, Kedmi M, Naveh E, Benzki E, Ayalon S, Tuchband A, Lutan H, Kaufman E (2008) The cardiovascular effect of local anesthesia with articaine plus 1:200,000 adrenalin versus lidocaine plus 1:100,000 adrenalin in medically compromised cardiac patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 105: 725-730.*
32. *Fachinformation Septanest (2012) Septanest mit Epinephrin 1/100 000 und Septanest mit Epinephrin 1/200 000. Niederkassel: Septodont.*
33. *Fachinformation Ultracain (2012) Ultracain D. Bad Soden am Taunus: Sanofi.*
34. *Freitag V (1966) Sind Vasokonstringentien eine wesentliche Ursache der Zwischenfälle bei der Lokalanästhesie? Dtsch Zahnärztl Z. 21:1258-1260.*
35. *Fruncillo RJ, Gibbons W, Bowman SM (1982) CNS toxicity after ingestion of topical lidocaine. N Engl J Medc. 306:426-427.*
36. *Gell PGH, Coombs RRA (1975) Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Hachmann PJ, editors. Clinical Aspects of Immunology. 3rd ed. Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific. In. eds.*
37. *Gessner U, Petersen-Braun M (2008) Metanalyse – Aspirin bewährt sich unter Alltagsbedingungen. Pharm Ztg. 27: 68-72.*
38. *Göttler M, Munter KH, Hasford J, Müller-Oerlinghausen B (1999) Zu viele Ärzte sind „meldemüde“. Dtsch Ärztebl. 96: 1704-1706.*
39. *Haas DA (1998) Localized Complications from Local Anesthesia. J Calif Dent Assoc. 26: 677-682.*

40. *Halling F (2015) Verbrauch dentaler Lokalanästhetika in Deutschland und im internationalen Vergleich. Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. 70 (6):426-432.*
41. *Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B (2002) Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. J Clin Epidemiol. 55:945-50.*
42. *Hersh EV, Giannakopoulos H, Levin LM, Secreto S, Moore PA, Peterson C, Hutcheson M, Bouhajib M, Mosenkis A, Townsend RR (2006) The pharmacokinetics and cardiovascular effects of high-dose articaine with 1:100,000 and 1:200,000 epinephrine. J Am Dent Assoc. 137: 1562-1571.*
43. *Hidding J, Khoury F (1991) Allgemeine Komplikationen bei der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Dtsch Zahnärztl Z. 46: 834.*
44. *Hillerup, S, Jensen R (2006) Nerve injury caused by mandibular nerve block analgesia. Int J Oral Maxillofac Surg. 35: 437-443.*
45. *Hinton RJ, Dechow P, Carlson DS (1985) Recovery of jaw muscle function following injection of a myotonic agent (lidocaine-epinephrine). Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 59: 247-251.*
46. *Hoffmann-Axthelm W, Borchard U, Wörner H, Schilli W, Sonnabend E, Rost A, Trefz HJ, Schargus G, Brnhardt H, Mayer R, Gräf W (1985) Aktuelle Aspekte der zahnärztlichen Lokalanästhesie. Hoechst Aktiengesellschaft.*
47. *Jacobi-Haumer A (2010) Lokalanästhesie: Ein Überblick über Entwicklung, Wirkstoffe und Techniken. Dental Tribune German Edition. 5: 4-6.*
48. *Jakobs W (2004) Praxisorientierte Fortbildung. Fraktionierte Lokalanästhesie. Frankfurt: Sanofi Aventis.*
49. *Jakobs W (2009) IDAS expert Panel during IFDAS world congress: Adverse effects of local anesthetics. Australien Gold Coast, Okt 2009.*
50. *Jakobs W (2010) Safety of local anesthesia with articaine: an update. Review. 6th Congress of the European Federation of Oral Surgery Societies. Edinburgh Sept 2010.*
51. *Jakobs W, Ladwig B, Cichon P, Oertel R, Kirch W (1995) Serum levels of articaine 2 % and 4 % in children. Anesth Prog. 42: 113.*
52. *Jakobs W, Lescher S, Rahn R (2012) Systemic and local Complications of local anesthetics. IFDAS World Congress 2012, Kamuela, Hawaii.*

53. *Johnson WT, De Stigter T (1983) Hypersensitivity to procaine, tetracaine, mepivacaine and methylparaben. Report of a case. J Am Dent Assoc. 105: 53–56.*
54. *Kaplan EL (1986) Cardiovascular disease in dental practice. American Heart Association, Dallas.*
55. *Klammt PJ (2005) Die Geschichte der Lokalanästhesie. Bad Soden am Taunus: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.*
56. *Klinke R, Silbernagl St (1994) Lehrbuch der Physiologie, 1. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag.*
57. *Koller C (1884) Vorläufige Mitteilung über local Anästhesierung am Auge. Berichte Dtsch Ophthalm Ges. 60-63.*
58. *Kroin JS, Penn RD, Levy FE, Kerns JM (1986) Effect of repetitive lidocaine infusion on peripheral nerve. Exp Neurol. 94: 166-173.*
59. *Lagnaoui R, Moore N, Fach J, Longy-Boursier M, Bégaud B (2000) Adverse drug reactions in a department of systemic diseases-oriented internal medicine: prevalence, incidence, direct costs and avoidability. Eur J Clin Pharmacol. 56: 181-186.*
60. *Lang C, Behnke H, Wulf H, Geldner G (2002) Placental passage of anesthetics and adjuvants. Anaesthesist. 51: 409-417.*
61. *Laskin DM (1984) Diagnosis and treatment of complications associated with local anaesthesia. Int Dent J. 43: 232-237.*
62. *Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN (1998) Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 279: 1200-1205.*
63. *Levinson W (2012) Review of Medical Microbiology and Immunology. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc.*
64. *Lipp M, Dick W, Daubländer M, Fuder H, Stanton-Hicks M (1993) Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. Reg Anesth. 18: 6-12.*
65. *Löfgren N (1948) Studies on local anesthetics: xylocaine, a new synthetic drug. Worcester: Morin press.*
66. *Lüderitz B (1998) Herzrhythmusstörungen. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag.*

67. *Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2006) Pharmakologie und Toxikologie, 16., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New-York: Georg Thieme Verlag.*
68. *Malamed SF (2013) Handbook of Local Anesthesia. 6. Ed. C. V. Mosby Comp. S. Louis.*
69. *Malamed S F, Gagnon S, Leblanc D (2001) Articaine hydrochloride: a study of the safety of a new amide local anesthetic. J Am Dent Assoc. 132: 177–185.*
70. *Malanin K, Kalimo K (1995) Hypersensitivity to local anesthetic: articaine hydrochloride. Anaesth Prog. 42:144–145.*
71. *Malhotra S, Gupta VK, Suvirya S, Singh N, Bahuguna R, Abbas Khan S (2013) Articaine: An Alternative to Lignocaine. Asian Journal of Oral Health & Allied Sciences. Volume 3, Issue 1: 19-24.*
72. *Martin RM, Kapoor KV, Wilton LV, Mann RD (1998) Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ("black triangle") drugs in general practice: observational study. BMJ. 317:119-120.*
73. *Mattison JB (1891) Cocaine poisoning. Med Surg Rep. 60:645–650.*
74. *McQuade D, Dargan P, Keep J, Wood DM (2012) Paracetamol toxicity: what would be the implications of a change in UK treatment guidelines? Eur J Clin Pharmacol. 68:1541–7.*
75. *Meechan JG, Skelly AM (1997) Problems Complicating Dental Treatment with Local Anaesthesia or Sedation: Prevention and Management. Dent Update. 24: 278-283.*
76. *Moore DC (1980) Administer oxygen first in the treatment of local anesthetic-induced convulsions. Anesthesiology. 53:346–347.*
77. *Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilie M (1998) Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br J Clin Pharmacol. 45: 301-308.*
78. *Moore PA, Haas DA (2010) Paresthesias in Dentistry. Dent Clin N Am. 54: 715-730.*
79. *Mühlberger N, Schneeweiss S, Hasford J (1997) Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 6: 71-77.*

80. Neugebauer J, Möller F, Scheer M, Mischkowski RA, Kistler F, Zöller JE (2010) Risikofaktoren in der Oralchirurgie. *ZWP Zahnarzt Wirtschaft Praxis*. 11: 50.
81. Niwa, H, Hirota Y, Shibutani T, Matsuura H (1996) Systemic Emergencies and their Management in Dentistry: Complications Independent of Underlying Disease. *Anesth Prog*. 43: 29-35.
82. Nizharadze N, Mamaladze M, Chipashvili N, Vadachkoria D (2011) Articaine - the best choice of local anesthetic in contemporary dentistry. *Georgian Med News*. 190: 15-23.
83. Oertel R, Rahn R, Kirch W (1997) Clinical Pharmacokinetics of Articaine. *Clin Pharmacol*. 33: 417-425.
84. Ogunsalu CO (1998) Anaphylactic reaction following administration of lignocaine hydrochloride infiltration. Case report. *Aust Dent J*. 43:170–171.
85. Persson G (1969) General side effects to local dental anesthesia with special reference to catecholamines as vasoconstrictors and to the effect of some premedicants. *Acta Odontol Scand*. 53: 1-141.
86. Perusse R, Goulet JP, Turcotte JY (1992) Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: part II. Hyperthyroidism, diabetes, sulfite sensitivity, cortico-dependent asthma, and pheochromocytoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 74: 687-691.
87. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM (2004) Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 329: 15-19.
88. Pogrel MA, Bryan J, Regezi J (1995) Nerve damage associated with inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc*. 126: 1150-1155.
89. Pogrel MA, Schmidt BL, Sambajon V, Jordan RC (2003) Lingual nerve damage due to inferior alveolar nerve blocks: a possible explanation. *J Am Dent Assoc*. 134:195.
90. Rahn R (2003) Zahnärztliche Lokalanästhesie. Bad Soden am Taunus: Aventis Pharma Deutschland GmbH.
91. Rahn R, Jakobs W (2004) Auswahlkriterien für zahnärztliche Lokalanästhetika - Teil 2. *Oralchirurgie Journal*. 1: 20-22.

92. Rahn R, Jakobs W, Ihl-Beste W (2000) Häufigkeit von Nebenwirkungen bei zahnärztlicher Lokalanästhesie. *Zahnärztl Welt.* 109: 677-681.
93. Rahn R, Offenloch K, Hellenbrecht D, Vogt M, Ghahremani M, Kucher A (1994) Verträglichkeit von niedrigdosiertem Articain und Lidocain bei intravenöser Applikation. *Dtsch Zahnärztl Z.* 46:491.
94. Ribeiro PD Jr, Sanches MG, Okamoto T (2003) Comparative analysis of tissue reactions to anesthetic solutions: histological analysis in subcutaneous tissue of rats. *Anesth Prog.* 50: 169-180.
95. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K (2014) Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. S2 guideline of DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE and DAAB. *Allergo J Int.* 23: 96–112.
96. Rood JP (2000) Adverse reactions to dental local anaesthetic injection – ‘allergy’ is not the cause. *Br Dent J.* 189:380–384.
97. Ruetsch YA, Boni T, Borgeat A (2001) From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Curr Top Med Chem.* 1:175–182.
98. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN (2011) Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aust Dent J.* 56:148-153.
99. Schioler T, Lipczak H, Pedersen BL, Mogensen TS, Bech KB, Stockmarr A, Svenning AR, Frølich A (2001) Incidence of adverse events in hospitals. A retrospective study of medical records. *Ugeskr Laeger.* 163: 5370-5378.
100. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J (2002) Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 58: 285-291.
101. Schnurrer JU, Frölich JC (2003) Zur Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Internist.* 44: 889-895.
102. Schwenger N, Schwenger-Zimmerer K (2008) Anästhesie. In: Schwenger N, Ehrenfeld M (Hrsg.): *Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde-Chirurgische Grundlagen*, 4., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 254-306.

103. Seskin L (1978) *Anaphylaxis due to local anesthetic hypersensitivity: report of case. J Am Dent Assoc.* 96:841–843.
104. Schwilk B, Muche R, Bothner U, Goertz A, Friesdorf W, Georgieff M (1995) *Prozeßqualität in der Anästhesiologie. Anästhesist.* 44: 242-249.
105. Silva GH, Bottoli CB, Groppo FC, Volpato MC, Ranali J, Ramacciato JC, Motta RH (2012) *Methylparaben concentration in commercial Brazilian local anesthetics solutions. J Appl Oral Sci.* 20(4):444-448.
106. Speca SJ, Boynes SG, Cuddy MA (2010) *Allergic reactions to local anesthetic formulations. Dent Clin North Am.* 54: 655–664.
107. Syed M, Chopra R, Sachdev V (2015) *Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review. J Clin Diagn Res.* 9(10): 4-9.
108. *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (1995) ICH Topic E2 A: clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. CPMP/ICH/377/95.*
109. Thürmann PA, Schmitt K (1998) *Erfassung und Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Med Klin.* 93: 687-692.
110. Thompson G, Fatima S, Shah N, Kitching G, Waring WS (2013) *Impact of amending the acetylcysteine marketing authorisation on treatment of paracetamol overdose. ISRN Toxicol.* 2013:1–5.
111. Venemalm L, Degerbeck F, Smith W (2008) *IgE-mediated reaction to mepivacaine. J Allergy Clin Immunol.* 121:1058–1159.
112. Viergutz G, Hetzer G (2013) *Zahnärztlich-chirurgische Maßnahmen bei Kindern. Zahnmedizin up2date.* 5: 453–472.
113. Weber J (1984) *Epidemiology of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Adv Inflamm Res.* 6: 1–7.
114. Willershausen-Zönnchen B (1994) *Zahnärztliche Behandlung in der Schwangerschaft. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK*
115. Zink W, Graf B (2003) *Toxikologie der Lokalnästhesie. Pathomechanismen – Klinik – Therapie. Anaesthesist.* 52: 1102-1123.
116. Zinn C (1995) *14,000 preventable deaths in Australian hospitals. BMJ.* 310: 1487.

Elektronische Medien:

117. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Paul Ehrlich Institut (2013a) Startseite zur Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung;*
<https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/iwp/cgi?-db=Verbraucher-UAW&-loadframes>
118. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2013b): FAQ – Packungsbeilagenprüfung. BfArM;*
<http://www.bfarm.de/SharedDocs/FAQs/DE/Arzneimittel/pal/ja-ampal-faq.html>
119. *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2015): Periodic Safety Update Reports (PSURs). BfArM;*
http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSURs/_node.html
120. *Das Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) (2015): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) § 63d Regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte. BMJV;*
http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/___63d.html
121. *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (2015):*
<http://www.meddra.org/>. MedDRA

8. Anhang

3M ESPE

3M Deutschland GmbH

Carl-Schurz-Straße 1
41453 Neuss
Germany

Postal Address:
ESPE Platz
82229 Seefeld
Germany

3M Deutschland GmbH · Carl-Schurz-Straße 1 · 41453 Neuss · Germany

Herrn
Dr. Wolfgang Jakobs
Privatklinik für zahnärztliche
Implantologie und ästhetische
Zahnheilkunde – IZI GmbH
Bahnhofstr. 54
54662 Speicher

+49 (0)8152 700-0
+49 (0)8152 700-1366
Internet: www.3MESPE.com
E-Mail: info3MESPE@3M.com
WEEE-Reg.-Nr. DE 36963167
VAT-ID: DE 120679179

E-Mail: info3mespe@mmm.com
Internet: www.3mespe.com

10.09.2014
Tel.: + 49 (0)8152 700-1813
Fax: + 49 (0)8152 700-1772
Ansprechpartner:
Christiane Stein
e-mail: christiane.stein@mmm.com

Sehr geehrter Herr Dr. Jakobs,

wir bestätigen Ihnen hiermit, dass die 3M Deutschland mit der Auswertung und Veröffentlichung der von uns zur Verfügung gestellten Pharmacovigilanz-Daten, für den Vergleich der gemeldeten Nebenwirkungen Articain versus Lidocain im Rahmen einer Dissertation durch Herrn Florian Kreusser einverstanden ist.

Mit freundlichen Grüßen



i.V. Claudia Walhöfer
Stufenplanbeauftragte
(§63a AMG)



i.V. Christiane Stein
Informationsbeauftragte
(§74a AMG)

Sitz: 41453 Neuss · Handelsregister: B 1878 Amtsgericht Neuss · Vorsitzender des Aufsichtsrates: Kurt-Henning Wiethoff
Geschäftsführer: Reza Vaziri, Dr. Joerg Dederichs, Stefan Schulz · Vorsitzender der Geschäftsführung: Reza Vaziri



Abb. 1: Bestätigung zur Verwendung der Pharmakovigilanz-Daten des Herstellers 3M ESPE



septodont

Septodont
58, rue du Pont de Créteil
94107 Saint-Maur-des-Fossés Cedex
Tél. : +33 (0)1 49 76 70 00
Fax : +33 (0)1 48 85 54 01
www.septodont.com

Saint Maur, January 14th, 2016

Privatklinik für zahnärztliche
Implantologie
Dr W.JAKOBS
und ästhetische Zahnheilkunde
Bahnhofstraße 54
54662 Speicher

Dear Dr Jakobs,

The undersigned Anne Valot Salengro, MD, Medical Director authorizes the analysis and use of the pharmacovigilance data on injectable local anesthetics provided by Septodont by Wolfgang Jakobs and its students, for research and publication purposes. Articles/presentations should be presented to Septodont for information, prior to publication.

Best regards.

P/O Arnaud MALET 

Dr Anne VALOT-SALENGRO
Medical Director

Abb. 2: Bestätigung zur Verwendung der Pharmakovigilanz-Daten des Herstellers Septodont

Tab. 1: Gesamtübersicht über die ausgewerteten systemischen Nebenwirkungen der vier untersuchten Lokalanästhetika

Organklassen	Articain 1,		Articain 2,		Lidocain 1,		Lidocain 2,		gesamt n=	
	n=	per 10 ⁶ Ampullen	n=	per 10 ⁶ Ampullen	n=	per 10 ⁶ Ampullen	n=	per 10 ⁶ Ampullen	n=	per 10 ⁶ Ampullen
Infektionen	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,001
Immunsystemstörungen	21	0,029	12	0,027	23	0,168	5	0,012	61	0,035
Nervensystemstörungen	32	0,043	95	0,214	18	0,131	24	0,056	169	0,097
kardiale Störungen	12	0,016	45	0,100	4	0,029	16	0,037	77	0,044
Gefäßstörungen	1	0,001	32	0,070	2	0,015	3	0,007	38	0,022
respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen	4	0,005	29	0,065	11	0,080	5	0,012	49	0,028
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,001
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	2	0,003	44	0,099	24	0,175	0	0,000	70	0,040
gastrointestinale Störungen	5	0,007	21	0,047	3	0,021	0	0,000	29	0,017
Allgemeinerkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort	4	0,005	40	0,090	1	0,007	4	0,009	49	0,028
Verletzung, Vergiftung und Eingriff bedingte Komplikationen	1	0,001	0	0,000	2	0,015	2	0,005	5	0,003
Störungen der Ohren und des Labyrinths	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002
muskuloskeletale und Bindegewebsstörungen	3	0,004	0	0,000	1	0,007	1	0,002	5	0,003
metabolische und Ernährungsstörungen	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,001
Untersuchungen	0	0,000	8	0,018	0	0,000	0	0,000	8	0,005
psychische Störungen	0	0,000	10	0,020	1	0,007	0	0,000	11	0,001
systemische NW	86	0,120	340	0,766	91	0,664	60	0,139	577	0,330
nicht klassifiziert	3	0,004	2	0,005	12	0,088	0	0,000	17	0,010
Anästhesieversager	138	0,187	17	0,038	8	0,058	94	0,218	257	0,147
lokale NW	239	0,324	159	0,358	17	0,124	22	0,051	437	0,250
verkaufte Ampullen	736.395.800		444.786.455		137.885.706		432.071.150		1.751.139.111	
alle Nebenwirkungen zusammen	466	0,630	518	1,170	128	0,934	176	0,407	1.288	0,736

Die folgende Tabelle (Tab. 2) zeigt eine Gesamtübersicht über alle in dieser Studie enthaltenen Symptome, die nach einer Lokalanästhesie bei den vier untersuchten Präparaten auftraten, gemeldet und einer systemischen Komplikation zugeordnet wurden.

Tab. 2: Aufspaltung der einzelnen Organklassen mit den jeweils gemeldeten systemischen Symptomen

Organklassen	Articain 1, n=	per 10 ⁶ Ampullen	Articain 2, n=	per 10 ⁶ Ampullen	Lidocain 1, n=	per 10 ⁶ Ampullen	Lidocain 2, n=	per 10 ⁶ Ampullen	gesamt, n=	per 10 ⁶ Ampullen
Infektionen	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Sepsis	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Immunsystemstörungen	21	0,029	12	0,027	23	0,168	5	0,012	61	0,035
allergisches Ödem	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
anaphylaktische Reaktion	1	0,001	0	0,000	2	0,015	2	0,005	5	0,003
Angioödem	2	0,003	0	0,000	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Bronchospasmus	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
allergische Kontaktdermatitis	2	0,003	0	0,000	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Hypersensitivität	10	0,014	6	0,014	17	0,124	2	0,005	35	0,02
Typ 1-Hypersensitivität	1	0,001	0	0,000	2	0,015	0	0,000	3	0,002
Urtikaria	3	0,004	0	0,000	0	0,000	0	0,000	3	0,002
Arzneimittel-Hypersensitivität	0	0,000	1	0,002	1	0,007	0	0,000	2	0,001
Typ 4-Hypersensitivität	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
anaphylaktischer Schock	0	0,000	4	0,009	1	0,007	1	0,002	6	0,003
Nervensystemstörungen	32	0,043	95	0,214	18	0,131	24	0,056	169	0,095
Koma	2	0,003	0	0,000	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Krampfanfall	4	0,005	5	0,011	6	0,044	2	0,005	17	0,01
Schwindel	6	0,008	22	0,050	2	0,015	6	0,014	36	0,021
Dyskinesie	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Kopfschmerzen	3	0,004	15	0,034	2	0,015	2	0,005	22	0,013
Neurotoxizität	5	0,007	0	0,000	0	0,000	0	0,000	5	0,003
Synkope	9	0,012	15	0,034	2	0,015	7	0,016	33	0,019
Tinnitus	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Tremor	1	0,001	12	0,027	0	0,000	4	0,009	17	0,01
Dysarthrie	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Schläfrigkeit	0	0,000	1	0,002	4	0,029	0	0,000	5	0,003
Stupor	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Amnesie	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Gleichgewichtsstörung	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
abnormale Koordination	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Aufmerksamkeitsstörung	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
epileptischer Anfall	0	0,000	1	0,002	0	0,000	1	0,002	2	0,001
Hypertonie	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Hypotonie	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Bewusstseinsstörung	0	0,000	8	0,018	0	0,000	0	0,000	8	0,005
Migräne	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Nervensystemstörung	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Neurologische Symptome	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Präsynkope	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
tonisch klonischer Anfall	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Harninkontinenz	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,002	1	0,0006
Dystonie	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,002	1	0,0006
kardiale Störungen	12	0,016	45	0,101	4	0,029	16	0,037	77	0,044
Brustschmerzen	1	0,001	0	0,000	0	0,000	2	0,005	3	0,002
Palpitation	5	0,007	10	0,023	2	0,015	10	0,023	27	0,015
Tachykardie	6	0,008	10	0,023	1	0,007	2	0,005	19	0,011
Angina pectoris	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Arrhythmie	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002
Bradykardie	0	0,000	1	0,002	0	0,000	2	0,005	3	0,002
Herzstillstand	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
kardiovaskuläre Störung	0	0,000	18	0,041	0	0,000	0	0,000	18	0,01
Kammerflimmern	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
vaskuläre Störungen	1	0,001	32	0,072	2	0,015	3	0,007	38	0,022
Vasokonstriktion	0	0,000	5	0,011	1	0,007	0	0,000	6	0,003
Blässe	0	0,000	8	0,018	1	0,007	0	0,000	9	0,005

Hypertonie	1	0,001	2	0,005	0	0,000	3	0,007	6	0,003
Blutdruckschwankungen	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Kreislaufkollaps	0	0,000	4	0,009	0	0,000	0	0,000	4	0,002
Hautrötung	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Hämorrhagie	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Hitzewallung	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002
Hypotonie	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002
neurogener Schock	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Vasodilation	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Vasospasmus	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
respiratorische, thorakale und mediastinale Störungen	4	0,005	29	0,065	11	0,080	5	0,012	49	0,028
Husten	0	0,000	2	0,005	2	0,015	0	0,000	4	0,002
Dysphonie	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Dyspnoe	4	0,005	16	0,036	2	0,015	4	0,009	26	0,015
Hyperventilation	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
laryngeales Ödem	0	0,000	1	0,002	1	0,007	0	0,000	2	0,001
pharyngeales Ödem	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002
pulmonales Ödem	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Atemwegsstörungen	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Niesen	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Tachypnoe	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Rachenenge	0	0,000	1	0,002	1	0,007	1	0,002	3	0,002
Bronchospasmus	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Hämoptyse	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Lungeninfiltration	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
respiratorische Insuffizienz	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Keuchen	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
gastrointestinale Störungen	5	0,007	21	0,047	3	0,022	0	0,000	29	0,017
Dyspepsie	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Übelkeit	2	0,003	12	0,027	1	0,007	0	0,000	15	0,009
abdominelle Beschwerden	1	0,001	1	0,002	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Erbrechen	1	0,001	8	0,018	2	0,015	0	0,000	11	0,006
Störungen des Blut- und lymphatischen Systems	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Anämie	0	0,000	1	0,002					1	0,0006
Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes	2	0,003	44	0,100	24	0,175	0	0,000	70	0,04
Gefäßödem	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
trockene Haut	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Ekzem	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Erythem	0	0,000	9	0,020	0	0,000	0	0,000	9	0,005
Miliaria	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Hyperhidrose	0	0,000	7	0,016	0	0,000	0	0,000	7	0,004
erworbene Fettverteilungsstörung	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Juckreiz	0	0,000	3	0,007	1	0,007	0	0,000	4	0,002
Hautausschlag	0	0,000	7	0,016	1	0,007	0	0,000	8	0,005
generalisierter Ausschlag	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Hautreaktion	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Urtikaria	0	0,000	9	0,020	1	0,007	0	0,000	10	0,006
Hautblässe	1	0,001	1	0,002	0	0,000	0	0,000	2	0,001
bullöse Dermatitis	0	0,000	0	0,000	2	0,015	0	0,000	2	0,001
Kontaktdermatitis	0	0,000	0	0,000	18	0,131	0	0,000	18	0,01
Erythema multiforme	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
geschwollenes Gesicht	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Allgemeinerkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort	4	0,005	40	0,090	1	0,007	4	0,009	49	0,028
Tod	0	0,000	3	0,007	1	0,007	0	0,000	4	0,002
Asthenie	1	0,001	1	0,002	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Schüttelfrost	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
verschlechterter Gesundheitszustand	1	0,001	2	0,005	0	0,000	0	0,000	3	0,002
Ermüdung	0	0,000	5	0,011	0	0,000	0	0,000	5	0,003
Hitzegefühl	1	0,001	1	0,002	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Hypothermie	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
gestörte Heilung	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002

Krankheitsgefühl	1	0,001	12	0,027	0	0,000	1	0,002	14	0,008
periphere Kälte	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Durst	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Thoraxschmerz	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Fieber	0	0,000	6	0,014	0	0,000	0	0,000	6	0,003
Kaltschweiß	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,002	1	0,0006
Blässe	0	0,000	0	0,000	0	0,000	2	0,005	2	0,001
Verletzung, Vergiftung und eingriff-bedingte Komplikationen	1	0,001	0	0,000	2	0,015	2	0,005	5	0,003
toxische Hepatitis	1	0,001	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Hoigne's Syndrom	0	0,000	0	0,000	2	0,015	0	0,000	2	0,001
post-prozedurale Infektion	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,002	1	0,0006
Verwirrheitszustand	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,002	1	0,0006
Störungen der Ohren und des Labyrinths	0	0,000	3	0,007	0	0,000	0	0,000	3	0,002
Tinnitus	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
Gleichgewichtsstörung	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
muskuloskeletale und Bindegewebsstörungen	3	0,004	0	0,000	1	0,007	1	0,002	5	0,003
Muskelzuckungen	3	0,004	0	0,000	0	0,000	0	0,000	3	0,002
Trismus	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Rückenschmerzen	0	0,000	0	0,000	0	0,000	1	0,002	1	0,0006
metabolische und Ernährungsstörungen	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Hypoglykämie	0	0,000	0	0,000	1	0,007	0	0,000	1	0,0006
Untersuchungen	0	0,000	8	0,018	0	0,000	0	0,000	8	0,005
verminderter Blutdruck	0	0,000	2	0,005	0	0,000	0	0,000	2	0,001
erhöhter Blutdruck	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
schwankende Körpertemperatur	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
erhöhte Körpertemperatur	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
erhöhte Herzfrequenz	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
fehlender Puls	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
verminderter Puls	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
psychische Störungen	0	0,000	10	0,023	1	0,007	0	0,000	11	0,006
Angst	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Verwirrheitszustand	0	0,000	3	0,007	1	0,007	0	0,000	4	0,002
depressive Verstimmung	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Halluzination	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Insomnia	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Nervosität	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
panische Reaktion	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006
Schläfrigkeit	0	0,000	1	0,002	0	0,000	0	0,000	1	0,0006

Unter den nicht zu klassifizierenden Nebenwirkungen finden sich die Nebenwirkungsmeldungen aus den einzelnen PSURs, die in keinem Zusammenhang mit einer Nebenwirkung, welche durch ein Lokalanästhetikum ausgelöst wurde, zu bringen waren und sich somit nicht eine der drei Hauptklassen (lokale, systemische Nebenwirkungen oder Anästhesieversager) zuordnen ließen (Tab. 3).

Tab. 3: Nicht zu klassifizierende Nebenwirkungen

Organsystem	Articain 1, n=	per 10 ⁶ Ampullen	Articain 2, n=	per 10 ⁶ Ampullen	Lidocain 1, n=	per 10 ⁶ Ampullen	Lidocain 2, n=	per 10 ⁶ Ampullen	gesamt	per 10 ⁶ Ampullen
nicht klassifiziert	3	0,004	2	0,005	12	0,088	0	0	17	0,01
vorzeitiger Ductus-arteriosus- Verschluss	1	0,001	0	0	0	0	0	0	1	0,0006
Nebenwirkung	1	0,001	0	0	0	0	0	0	1	0,0006
Medikamentenbelastung während der Schwangerschaft	1	0,001	1	0,002	0	0	0	0	2	0,001
positiver allergischer Test	0		1	0,002	11	0,08	0	0	12	0,007
abnormale Thoraxaufnahme	0	0	0	0	1	0,007	0	0	1	0,0006

Abbildung 3 zeigt die Gesamtzahl (n) der ausgewerteten Nebenwirkungsmeldungen der einzelnen Organklassen, die einer systemischen Komplikation zugeordnet werden konnten. Mit 169 Meldungen war die Klasse der Nervensystemstörungen am stärksten vertreten. Damit wurden Nervensystemstörungen (n=169) mehr als doppelt so häufig gemeldet wie kardiale Störungen (n=77), die an zweiter Stelle lagen. Neben den kardialen Störungen wurden Meldungen in vergleichbarer Größenordnung auch in den Organklassen Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes (n=70) und Immunsystemstörungen (n=61) abgegeben.

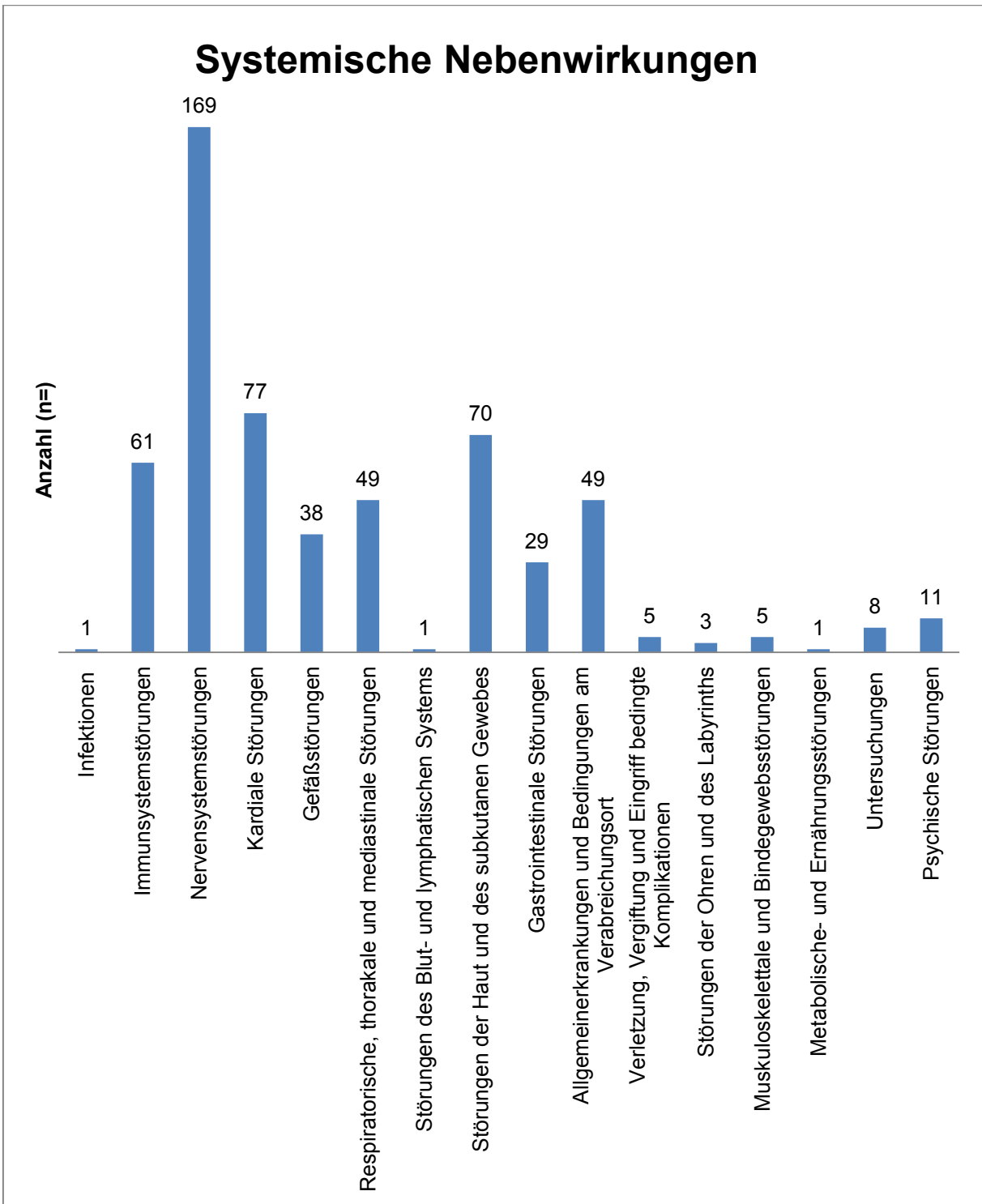


Abb. 3: Anzahl (n) systemischer Nebenwirkungen nach Organklasse

Abbildung 4 betrachtet die Häufigkeit von systemisch gemeldeten Nebenwirkungen je untersuchtem Lokalanästhetikum in Bezug auf 10^6 Injektionen. Dafür wurden jeweils die Nebenwirkungszahlen der einzelnen Anästhetika (in Bezug auf eine Millionen Injektionen) zwischen den unterschiedlichen Organklassen verglichen. Bei den Immunsystemstörungen wurden Nebenwirkungen auf das Anästhetikum Lido 1 ($0,168$ per 10^6), im Vergleich zu den anderen drei lokalanästhetischen Lösungen mindestens drei bis vier Mal (Art 1: $0,029$ per 10^6 Amp., Art 2: $0,027$ per 10^6 Amp., Lido 2: $0,012$ per 10^6 Amp.) so häufig gemeldet. Störungen des Nervensystems wurden am häufigsten registriert. Den größten Anteil machten dabei die Artlösungen 2, gefolgt von den Lido-lösungen 1, aus. Beide Anästhetika unterschieden sich im Hinblick auf die Häufigkeit der Meldungen stark von den Vergleichsanästhetika Art 1 und Lido 2. Auch bei den respiratorischen, thorakalen und mediastinalen Störungen sowie den Störungen der Haut und des subkutanen Gewebes dominierten die Nebenwirkungsmeldungen von Art 2 und Lido 1. Insgesamt lösten in diesen Organklassen die Lidocainlösungen mehr Meldungen aus als die Articainlösungen. In den Organklassen kardiale Störungen, Gefäßstörungen, gastrointestinale Störungen, Allgemeinerkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort sowie den psychische Störungen wurden auf die Art-lösungen 2 meist mehr als doppelt so viele Meldungen (z.B. kardiale Störungen: Art 2: $0,100$ per 10^6 Amp., Art 1: $0,016$ per 10^6 Amp., Lido 1: $0,029$ per 10^6 Amp., Lido 2: $0,037$ per 10^6 Amp.) registriert als bei den anderen betrachteten Anästhetika.

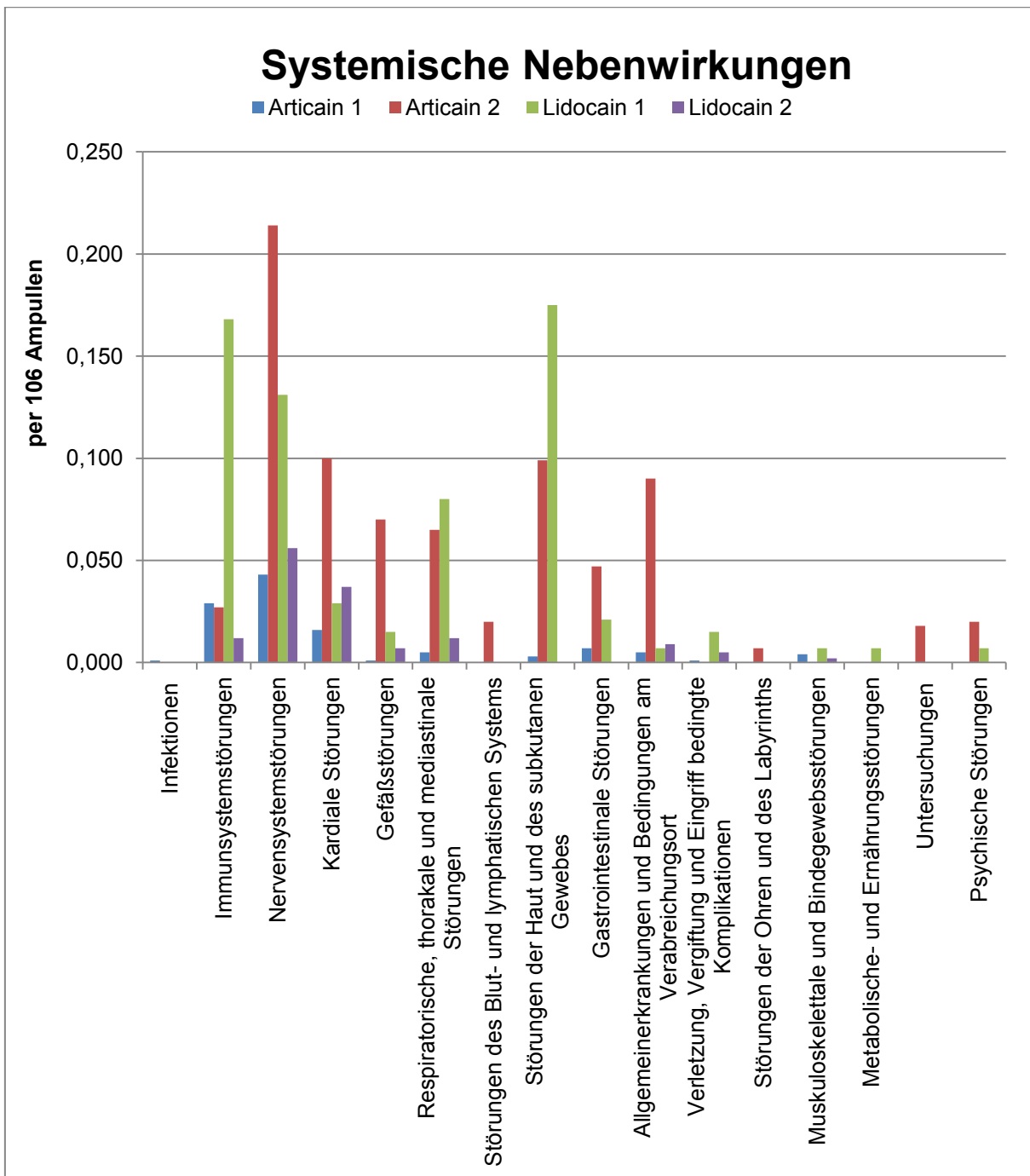


Abb. 4: Meldedifferenzen zwischen den einzelnen Anästhetika nach Organklasse

In der folgenden Abbildung (Abb. 5) wurde die Häufigkeit der Nebenwirkungsmeldungen zwischen den untersuchten Articain- und Lidocainlösungen in den jeweils unterschiedlichen Organklassen verglichen und auf 10^6 Injektionen bezogen. In der Organklasse der Immunsystemstörungen wurden bei den Lidocainlösungen mehr als drei Mal so viele Nebenwirkungsmeldungen als bei den Articainlösungen (Lidocain: 0,180 per 10^6 Amp., Articain: 0,056 per 10^6 Amp.) registriert. Ein ähnliches Bild zeigte sich in der Organklasse Störungen der Haut und

des subkutanen Gewebes. Bei den Nervensystemstörungen, kardialen Störungen, Gefäßstörungen, gastrointestinalen Störungen und Allgemeinerkrankungen und Bedingungen am Verabreichungsort wurden hingegen mehr Meldungen bei den Articainlösungen (z.B. Nervensystemstörungen: Articain: 0,257 per 10⁶ Amp., Lidocain: 0,187 per 10⁶ Amp.) verzeichnet.

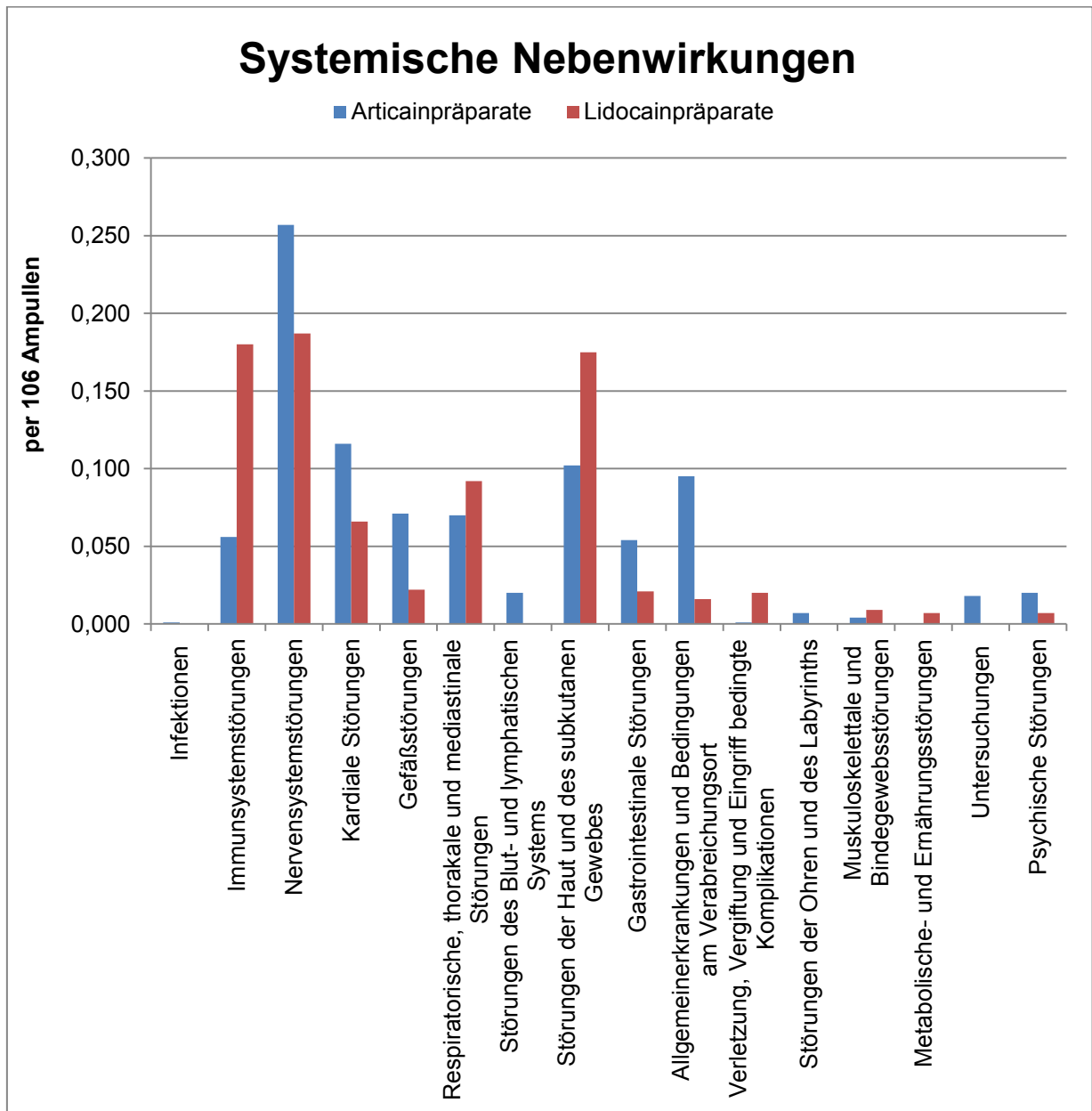


Abb. 5: Meldedifferenzen zwischen den einzelnen Wirkstoffen nach Organklasse

Danksagung

Bedanken möchte ich mich hiermit ganz herzlich bei Prof. Al-Nawas und Dr. Jakobs für die hervorragende Betreuung bei der Anfertigung meiner Dissertation.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Florian, Max Kreusser
Geburtsdatum: 29.03.1984
Geburtsort: Erlenbach am Main
Wohnort: Sponackerweg 18, 63808 Haibach
Familienstand: ledig
Eltern: Bernd Kreusser und Gabriele Kreusser
Bruder: Bastian Kreusser

Schulbildung:

1990-1994 Grundschule Haibach
1994-2001 Kronberg-Gymnasium Aschaffenburg
2001-2004 Lindenau Schule Großauheim
2004 Abschluss: Abitur

Zivildienst:

2004-2005 Rettungsdienst des Roten Kreuz Aschaffenburg

Praktikum:

2005-2006 Zahnlabor Klein in Aschaffenburg

Studium:

2007-2012 Studium der Zahnmedizin an der Georg August Universität
in Göttingen
26.06.2012 Abschluss des Zahnmedizinstudiums mit dem
Staatsexamen
05.07.2012 Approbation als Zahnarzt

Beruflicher Werdegang:

- 09/2012 Vorbereitungsassistent in der Praxis Kreusser-Hechler in Aschaffenburg
- 2013 Beginn der Facharztausbildung zum Oralchirurgen in der Praxis Kreusser-Hechler in Aschaffenburg