

Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Editor-in-chief
Chefredaktor
Rédacteur en chef
Jürg Meyer, Basel

Editors
Redaktoren
Rédacteurs
Urs Belser, Genève
Rudolf Gmür, Zürich
Peter Hotz, Bern

Assistant Editor
Redaktions-Assistent
Rédacteur assistant
Tuomas Waltimo, Basel

Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettl, Zürich
G. Eyrich, Zürich
A. Filippi, Basel
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, Zürich
K.W. Grätz, Zürich

Ch. Hämmerle, Zürich
N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich
K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich

S. Paul, Zürich
T. Peltomäki, Zürich
M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P. Schüpbach, Horgen
H. van Waas, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

Publisher
Herausgeber
Editeur
Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion
Prof. Jürg Meyer
Universitätskliniken für Zahnmedizin
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie
Hebelstr. 3
4056 Basel

Mefenaminsäure und andere NSAR in der zahnärztlichen Praxis

Eine Literaturübersicht

Zusammenfassung

Es gibt keine Studien, welche belegen, dass die Mefenaminsäure wirksamer ist als andere NSAR (nicht steroidale Antirheumatika). Es gibt hingegen deutliche Hinweise, dass diese Substanz eher weniger verträglich ist als andere NSAR und bei längerfristiger Anwendung vermehrt Läsionen des oberen Magen-Darm-Traktes sowie Nierenfunktionsstörungen verursacht. Die systemische Toxizität beginnt im Vergleich zu anderen NSAR und im Hinblick auf die maximale tägliche Dosis schon bei niedrigeren relativen Überdosierungen. Es gibt nach dem heutigen Stand keinen Grund, bei der Verschreibung von NSAR die Mefenaminsäure anderen NSAR-Präparaten vorzuziehen.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 12–18 (2007)

Schlüsselwörter: nicht steroidale Antirheumatika, Mefenaminsäure, unerwünschte Wirkungen, Zahnmedizin

Zur Veröffentlichung angenommen: 7. Oktober 2006

ANDRÉ RÄTZER KÜNZEL¹, MANUEL HASCHKE²,
CHRISTIAN SURBER³ und J. THOMAS LAMBRECHT¹

¹ Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde der Universitätskliniken für Zahnmedizin, Basel

² Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel

³ Institut für Spital-Pharmazie, Universitätsspital Basel

Einleitung

Die nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) gehören heute zu den weltweit am meisten angewendeten Schmerzmitteln mit geschätzten sechs Milliarden Dollar Umsatz (DHIKAV et al. 2002). Die NSAR (Synonym NSAID = non steroidal anti-inflammatory drugs) wurden von der amerikanischen «Food and Drug Administration» (FDA) als Arzneimittelkategorie mit den häufigsten Nebenwirkungen eingestuft (DHIKAV et al. 2002).

Im Rahmen der zahnärztlichen Tätigkeit, insbesondere nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen, kommen zur akuten Schmerzbekämpfung NSAR zum Einsatz. Seit mehr als 50 Jahren stehen diese Präparate zur Verfügung.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. med. J. Thomas Lambrecht
Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätskliniken für Zahnmedizin,
Hebelstrasse 3, 4056 Basel
Tel. 061 267 26 06, Fax 061 267 26 07
E-Mail: J-Thomas.Lambrecht@unibas.ch

Bei der Auswahl eines Präparates in der Zahnmedizin stehen primär die Analgesie und sekundär die entzündungshemmenden Eigenschaften im Vordergrund. Das ideale Präparat sollte analgetisch gut wirksam und lang anhaltend sein. Gute Verträglichkeit sowie möglichst wenige Nebenwirkungen sind allgemeingültige Forderungen.

Mefenaminsäure wird in der Schweiz im zahnärztlichen Bereich beinahe standardmässig als Analgetikum verschrieben. Soweit sich die Historie zurückverfolgen lässt, sind Publikationen aus den 70er-Jahren ausschlaggebend für die breite Einführung dieses Arzneimittels (STEINHÄUSER 1970, CASTELLI 1973, FASSOLT 1974). Mefenaminsäure figurierte laut Santésuisse bis in das Jahr 2000 unter den 30 meist verkauften Arzneimitteln der Schweiz, mit einem geschätzten Umsatz von 17 Millionen Schweizer Franken.

In Frankreich, Italien, England und den USA ist Mefenaminsäure nur als 250-mg-Kapsel auf dem Markt, in Deutschland ist sie nicht im Handel.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, anhand der Literatur festzustellen, ob die Nutzung als Standardanalgetikum unter pharmakologischen Gesichtspunkten heute in der zahnärztlichen Praxis noch gerechtfertigt ist. Dazu wurde über MEDLINE eine Literatur-Recherche durchgeführt ohne zeitliche Begrenzungen. Als Schlüsselwörter wurden die Kombinationen der Wörter «mefenaminoic acid», «toxicology», «NSAIDs» und «ulcer» benutzt.

Die Mefenaminsäure ist ein NSAR und gehört in die Gruppe der 1950 entdeckten Fenamate. Sie besitzt antipyretische, antiphlogistische sowie analgetische Eigenschaften.

Wirkungsweise

Wie bei anderen NSAR basiert die Wirkung der Mefenaminsäure auf einer Verminderung der Prostaglandinsynthese durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) (VANE 1971). Im Unterschied zu anderen NSAR sollen Fenamate zusätzlich bestimmte Prostaglandineffekte direkt am Rezeptor antagonisieren (MCLEAN & GLUCKMAN 1983, BRUCHHAUSEN et al. 1993).

Es gibt mindestens zwei bekannte Isoformen des Enzyms Cyclooxygenase, die bekanntesten sind COX-1 und COX-2 (VANE 1971, FU et al. 1990, O'BANION et al. 1991). Sie wandeln Arachidonsäure in Prostaglandine, Prostacyline und Thromboxane um. COX-1 wird konstitutiv praktisch ubiquitär in den Geweben exprimiert. Die durch COX-1 synthetisierten Prostaglandine im Magen-Darm-Trakt haben eine mukoprotektive Funktion. In den Thrombozyten wird über gewebespezifische Isomerasen die Synthese von Thromboxan A₂ vermittelt, ein Mediator für die Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion. Prostaglandine in den Nieren und Leber regulieren den Blutdurchfluss (VANE et al. 1998, MAY et al. 2001).

COX-2 hingegen wird nur in wenigen Geweben konstitutiv gebildet, wie z. B. in Niere und Gastrointestinaltrakt oder im Gehirn, wo es auch mit der neuralen Übertragung vom Schmerz in Zusammenhang gebracht wird. Die Produktion von Prostaglandinen durch COX-2 wird durch Zytokine im entzündeten Gewebe aktiviert (FU et al. 1990, O'BANION et al. 1991, VANE et al. 1998). Einmal induziert findet man COX-2 in Leukozyten, Makrophagen, Fibroblasten und Endothel. Es wird angenommen, dass COX-2 hauptsächlich für die Synthese von Prostanoiden, den Vermittlern von Schmerz, Entzündung und Fieber, verantwortlich ist (VANE & BOTTING 1998, VANE et al. 1998).

Vor kurzem wurden weitere Varianten von COX-1 beschrieben und auch als COX-3 und PCOX (Partial COX) bezeichnet. Erstmals 1972 vermutet (FLOWER & VANE 1972), wurden diese von diversen

Autoren bereits diskutiert (SIMMONS et al. 1999, CHANDRASEKHARAN et al. 2002, WARNER & MITCHELL 2002, BOTTING & AYOUB 2005). COX-3 wird im Gehirn vor allem im Cortex exprimiert und wird auch von NSAR inhibiert, vor allem aber von Acetaminophen (Paracetamol) und Dypiron (CHANDRASEKHARAN et al. 2002).

Wirksamkeit/Potenz/Toxikologie

Die entzündungshemmende Wirkung von Mefenaminsäure ist als schwach einzustufen. Das Medikament ist in dieser Hinsicht nur halb so wirksam wie Phenylbutazon (WINDER et al. 1962).

Die Wirksamkeit der Mefenaminsäure gegen Dysmenorrhö und muskuloskeletale Schmerzen (inkl. Zahnschmerzen) ist durch mehrere Studien belegt (ROWE et al. 1981, OHNISHI et al. 1983, OR & BOZKURT 1988). Im Vergleich mit anderen NSAR zeigt Mefenaminsäure bei oralchirurgischen Eingriffen oder bei Dysmenorrhö und muskuloskeletalen Schmerzen keine überlegene analgetische Wirksamkeit (Tab. I) (ROWE et al. 1980 & 1981, ROY 1983, OHNISHI et al. 1983, MACINTYRE et al. 1984, SEYMOUR 1985, HEBERT et al. 1986, OR & BOZKURT 1988, LOWNIE et al. 1992, ZHANG & LI WAN PO 1998).

In einer doppelblinden, interindividuellen Studie wurden anhand von 180 ambulanten Patienten die analgetische Wirkung von Diclofenac K⁺ (50 mg), Mefenaminsäure (500 mg) und Placebo nach operativer Entfernung unterer Weisheitszähne verglichen. Die Resultate zeigten in Übereinstimmung mit anderen Studien, dass Einzeldosen sowohl von Diclofenac K⁺ (50 mg) als auch von Mefenaminsäure (500 mg) zur Schmerzbekämpfung nach operativer Entfernung eines unteren Weisheitszahnes wirksamer sind als Placebo. Die deutliche Überlegenheit der aktiven Substanzen gegenüber Placebo für die meisten gemessenen Wirkungsgrößen bestätigten die Sensibilität der Versuchsanordnung (HOCH & LAMBRECHT 1995).

Klinisch sind die NNT (numbers needed to treat) von Relevanz. Dieser Begriff beschreibt die Anzahl der zu Behandelnden, um bei einem Patienten einen Nutzen zu erlangen, im Vergleich zu Placebo oder anderen Therapien über einen bestimmten Zeitraum (MCQUAY & MOORE 1997). Dieser Wert kann retrospektiv errechnet werden. Daraus resultieren Tabellen, die einen Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Medikamente ermöglichen. Die Reihenfolge (Tab. II) kann jedoch nicht als Grundlage zur Verschreibung benutzt werden, da Faktoren wie Kosten, Verträglichkeit und Nebenwirkungen auch berücksichtigt werden müssen. Die NSAR haben niedrige NNT, zwischen «2» und «3». «2» bedeutet, dass von zwei behandelten Patienten einer mindestens eine Schmerzreduktion von 50% erreichen wird. NNT «1» bedeutet, dass bei jedem Patienten eine entsprechende Wirkung erreicht wird. Dies ist klinisch kaum möglich (MCQUAY & MOORE 1997 & 2006).

Mefenaminsäure wird in der Zahnmedizin häufig irrtümlicherweise als sehr potentes Analgetikum eingestuft. Die Potenz eines NSAR wird durch die Dosis, die zur Erzielung eines bestimmten antiinflammatorischen Effektes nötig ist, definiert. Sie ist nicht mit dem Begriff Wirksamkeit gleichzusetzen. Wie aus Tabelle III ersichtlich ist, gehört die Mefenaminsäure zu den NSAR mit geringer Potenz, d. h. zur Erzielung eines bestimmten antiinflammatorischen Effektes sind höhere Dosen (in mg) nötig als zum Beispiel bei Diclofenac. Diclofenac (100 mg) figuriert in Tabelle II mit «1,9». Die Mefenaminsäure (250 mg) hat NNT «3». Dies wurde aus anderen Studien errechnet (MCQUAY & MOORE 1998).

Bei der systemischen Toxizität von Mefenaminsäure verhält es sich im Gegensatz zur Potenz gerade umgekehrt. Die systemi-

Tab. I Vergleich der analgetischen Wirksamkeit von Mefenamensäure mit verschiedenen NSAR (nach BONTA et al. 1985).

Publikation	Art des Schmerzes	Vergleich	Ergebnis
ROWE et al. 1980	Post Endodontie	Mefenamensäure mit Aspirin n = 150 Doppel-blind-Studie	Mefenamensäure besser als Aspirin
OHNISHI et al. 1983	Schmerzen nach Kieferchirurgie	Menaminsäure 500 mg (n = 61) mit Piroxicam 20 mg (n = 57) Doppel-blind-Studie	Mefenamensäure gleichwertig zu Piroxicam
MACINTYRE et al. 1984	Muskuloskeletale Schmerzen	Mefenamensäure 1500 mg (n = 106) mit Naproxen 1100 mg (n = 111) Randomisierte Placebo kontrollierte Studie	Mefenamensäure gleichwertig zu Naproxen
OR & BOZKURT 1988	Schmerzen nach Kieferchirurgie	Mefenamensäure 250 mg mit Aspirin 650 mg, n = 120 doppelblind Randomisiert, placebokontrolliert	Mefenamensäure gleichwertig zu Aspirin
ROY 1983	Dysmenorrhö	Mefenamensäure mit Ibuprofen, doppelblind, placebokontrolliert	Mefenamensäure gleichwertig zu Ibuprofen
HEBERT et al. 1986	Dysmenorrhö	Mefenamensäure mit Ketoprofen n = 40 doppelblind	Mefenamensäure gleichwertig zu Ketoprofen
ZHANG & WAN 1998	Dysmenorrhö	Metaanalyse von 56 Versuchen im Vergleich von Naproxen, Ibuprofen, Mefenamensäure, Aspirin, Acetaminophen, placebokontrolliert	Mefenamensäure nicht besser als Ibuprofen oder Naproxen

Tab. II Numbers needed to treat (NNT) für verschiedene NSAR (nach MCQUAY & MOORE 2006)

Präparat	Dosis mg	Anzahl Patienten im Vergleich	Prozent mit Schmerz mindestens 50% Schmerzlinderung	NNT	Niedriger Konfidenz Intervall	Hoher Konfidenz Intervall
Valdecoxib*	40	473	73	1,6	1,4	1,8
Ibuprofen	800	76	100	1,6	1,3	2,2
Valdecoxib*	20	204	68	1,7	1,4	2,0
Diclofenac	100	411	67	1,9	1,6	2,2
Paracetamol + Codein	1000	197	57	2,2	1,7	2,9
Rofecoxib*	50	675	54	2,3	2,0	2,6
Diclofenac	50	738	63	2,3	2,0	2,7
Naproxen	440	257	50	2,3	2,0	2,9
Ibuprofen	600	203	79	2,4	2,0	4,2
Ibuprofen	400	4703	56	2,4	2,3	2,6
Ketorolac	10	790	50	2,6	2,3	3,1
Ibuprofen	200	1414	45	2,7	2,5	3,1
Piroxicam	20	280	54	2,7	2,1	3,8
Diclofenac	25	204	54	2,8	2,1	4,3
Naproxen	550	169	46	3,0	2,2	4,8
[Mefenamensäure**	250	518	64	3,0	2,4	4,0]
Naproxen	220/250	183	58	3,1	2,2	5,2
Paracetamol	500	561	61	3,5	2,2	13,3
Paracetamol	1000	2759	46	3,8	3,4	4,4

* Nicht mehr vermarktet

** Mefenamensäure wird in Klammern aufgeführt, da es den Kriterien der Oxford League of Pain (<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/analgesics/lftab.html>) nicht entspricht.

sche Toxizität der Mefenamensäure beginnt bereits bei niedrigen relativen Dosen im Vergleich zu anderen NSAR, nämlich bei etwa zweieinhalbmal der maximalen täglichen Dosis. Während die meisten NSAR verhältnismässig wenig toxisch sind und Vergiftungssymptome erst bei starker Überdosierung auftreten, kann es bereits bei Einnahmedosen von 3500 mg Mefenamensäure zu Azidose, Konvulsionen und Koma kommen (GOLDFRANK et al. 1998).

Unerwünschte Wirkungen

Die Mefenamensäure inhibiert unselektiv beide Isoformen der Cyclooxygenase, worauf die Wirkung sowie die Nebenwirkungen zurückzuführen sind. Bei kurzfristigen Anwendungen, wie in der Zahnmedizin von ein bis zwei Wochen, sind die Mefenamensäure sowie andere NSAR als relativ sicher einzustufen. Bei einjähriger Behandlung treten bei etwa 25% der Patienten gastrointestinale

Tab. III Einteilung der NSAR nach Potenz (nach BONTA et al. 1985)

Potenz	Elimination	Präparat	Einzeldosis (mg)	Maximale Tagesdosis (mg)
Gering	Schnell	Acetylsalicylsäure	500–1000	6000
		Ibuprofen	400–800	2400
		Mefenaminsäure	250–500	1500
Mittel	Mittel	Naproxen	250–500	1250
Hoch	Schnell	Ketoprofen	25–100	200
		Diclofenac	25–75	150
		Indomethacin	25–75	200
Hoch	Langsam	Piroxicam	20–40	40
		Tenoxicam	20–40	40
		Meloxicam	7,5–15	15

Symptome wie Nausea, Erbrechen, und Schmerzen im oberen Gastrointestinaltrakt auf; bei etwa der Hälfte dieser Patienten entwickeln sich gastrointestinale Erosionen oder Ulzera durch Inhibition der mukoprotektiven Funktion (COX-1). Bei 2% der Patienten kommt es bei einjähriger Behandlung (auch ohne vorherige Warnsymptome) zu Blutungen (HAWKEY 1993). Durch den hohen Grad an Exkretion über Fäzes (ca. 20–25%) kommt Diarrhö bei ca. 5% der Patienten vor. In einigen Fällen wurde auch über Funktionsstörungen von Nieren oder Leber sowie Hautausschlägen berichtet (AMADIO 1984, SEYMOUR 1985, BRUCHHAUSEN et al. 1993).

Was die häufigste unerwünschte Wirkung der NSAR angeht, nämlich Läsionen des Magen-Darm-Traktes, scheint die Mefenaminsäure ein höheres Gefahrenpotenzial zu haben als andere NSAR, vor allem Verdauungsstörungen, Schmerzen im oberen Magen-Darm-Trakt, Übelkeit, Diarrhö und okkulte Blutverluste (SEYMOUR 1985, BRUCHHAUSEN et al. 1993). Diese Nebenwirkungen sind zunehmend mit der Benutzungsdauer, einer Vorgeschichte von Ulzera im Magen-Darm-Trakt und bei höherem Alter der Patienten (HERNANDEZ-DÍAZ & GARCÍA RODRIGUEZ 2000). Das Alter per se ist allerdings ein untergeordneter Risikofaktor. Vielmehr dürften die oft vorliegende Polymorbidität und die damit verbundene Polymedikation sowie die altersbedingten pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Veränderungen die Gründe sein (EGGER et al. 2005).

Vorsichtsmassnahmen

Vor allem auf die Nierenfunktionsstörung, welche bis zum Nierenversagen führen kann, wurde wiederholt hingewiesen (SMOLINSKE et al. 1990, HOCH & LAMBRECHT 1995, FRANZ et al. 2003). Bei Langzeittherapie mit Mefenaminsäure sollten regelmässige Kontrollen des Blutbildes und der Nierenfunktion durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion und älteren Patienten (BATEMAN & KENNEDY 1995, GRANT & MACCHONNACHIE 1995).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika sind das Serumkreatinin, der Harnstoff und das Konzentrationsvermögen sorgfältig zu überwachen, da die Möglichkeit einer Nierenfunktionsstörung nicht ausgeschlossen werden kann. In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von akutem Nierenversagen und Koma berichtet (ROBERTSON et al. 1980, HALL et al. 1983, BRUNNER et al. 1985, SCHWARTZ et al. 1992, SINNIH & LYE 2001, FRANZ et al. 2003).

Für Mefenaminsäure wie für alle NSAR ergaben sich Interaktionen mit folgenden Arzneimitteln: Antikoagulantien (Erhöhung der Blutungsneigung), Antihypertonika (Wirkungsverminderung), Kortikoide (Auslösen gastrointestinaler Ulzera), Lithium (Verminderung der renalen Elimination), Diuretika (Verminderung

der Nierenfunktion), ACE-Hemmer (Wirkungsverminderung). Bei Patienten mit einer dieser Grundmedikationen darf Mefenaminsäure – neben anderen NSAR – nicht rezeptiert werden.

COX-2-Hemmer

Aufgrund der Nebenwirkungen der konventionellen NSAR, vor allem was den Gastrointestinaltrakt angeht, wurde nach Substanzen gesucht, die selektiv COX-2 hemmen und gleichzeitig den COX-1 vermittelten gastroprotektiven Effekt erhalten sowie keinen hemmenden Einfluss auf die Thrombozytenaggregation ausüben (SIMON et al. 1998, KLASSER & EPSTEIN 2005). Die Erwartungen an diese neue Klasse COX-2-selektiver NSAR, auch als Coxibe bezeichnet, waren hoch. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass diese Arzneimittel den konventionellen NSAR wie Ibuprofen, Diclofenac und Mefenaminsäure in der Analgesie ebenbürtig oder überlegen sind, z. B. nach operativer Entfernung der Weisheitszähne (GOTTESDIENER et al. 1999, MALMSTROM et al. 1999, PAJAROLA et al. 2003).

Rofecoxib (Vioxx®, Merck AG), ein COX-2-spezifisches Präparat, wurde bereits aus dem Markt genommen aufgrund des erhöhten Risikos für unerwünschte kardiovaskuläre Effekte. Laufende Studien über das Präparat Celecoxib (Celebrex®, Pfizer) zur Vorbeugung von Kolonpolypen wurden aus dem gleichen Grund gestoppt (SOLOMON et al. 2005). Die Ergebnisse der Studien bleiben aber kontrovers, GRAHAM et al. (2005) fanden in ihrer Studie kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Celecoxib. Vieles deutet darauf hin, dass die Erhöhung des kardiovaskulären Risikos in Zusammenhang mit einigen einzelnen COX-2-Hemmern steht und nicht mit der ganzen Kategorie dieser NSAR (HAWKEY et al. 2004, SCHNITZER et al. 2004, KIMMEL et al. 2005). Es ist zu erwarten, dass neue Präparate dieser Klasse auf dem Markt zugelassen werden. Ergebnisse weiterer langzeitangelegter Studien bleiben abzuwarten.

COX-2-Hemmer zeigen zwar Verminderung der Magen-Darm-Trakt-Läsionen (LANGMAN et al. 1999), aber nicht deren Ausschluss. Konventionelle NSAR wie Diclofenac kombiniert mit Omeprazol (säurereduzierende und zytoprotektive Eigenschaften) waren Celecoxib ebenbürtig (COX-2-Hemmer) bezüglich Verhinderung von Magen-Darm-Blutungen (CHAN et al. 2002).

Diskussion

Für die kurzfristige Dauer der Anwendung in der Zahnmedizin bleiben die konventionellen NSAR weiterhin Standard, da sie bezüglich Kosten/Nutzen-Faktor wirtschaftlicher sind. COX-2-Hemmer sind zwar ebenso wirksam, aber etwa doppelt so teuer. Bei Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten von Ulkus-

komplifikationen (Ulkusanamnese – schwere Begleiterkrankungen, Steroidtherapie, orale Antikoagulation, Alter über 60, hohe NSAR-Dosen oder mehrere NSAR) wird empfohlen, entweder ein NSAR in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer (PPI) oder einen COX-2-Hemmer (evtl. ebenfalls kombiniert mit einem PPI) einzusetzen (MAY et al. 2001, KLASSER & EPSTEIN 2005, SCHNITZER et al. 2005).

Klinisch geben die NNT (numbers needed to treat) eine Referenz über die wirksamsten NSAR (MCQUAY & MOORE 1997) (Tab. II). Für die Mefenaminsäure sind jedoch nur wenige Angaben in Bezug auf NNT publiziert (MCQUAY & MOORE 1998). Präparate mit den geringsten Nebenwirkungen sollten vorgezogen werden. Ibuprofen, Diclofenac und Naproxen scheinen die nicht-COX-selektiven NSARs zu sein, welche mit geringerem Risiko an gastro-intestinalen Läsionen verbunden sind (GARCIA RODRIGUEZ & JICK 1994, LANGMAN et al. 1994, TREWIN et al. 1994, HENRY et al. 1996, Hernández-Díaz & García Rodríguez 2000). Ibuprofen wurde bezüglich gastro-intestinaler Blutungen gegenüber Diclofenac und Naproxen sowie Mefenaminsäure mit dem geringsten relativen Risiko eingestuft (MCQUAY & MOORE 2006).

Lange war die Wirkungsweise von NSAR wie Paracetamol unbekannt. Obwohl es keine antiphlogistische Wirkung zeigte, erwies es sich aber als analgetisch und antipyretisch. Es ist ein schwacher Hemmer von COX-1 und 2 (OUELLET & PERCIVAL 2001, CHANDRASEKHARAN et al. 2002). So entstand die Vermutung, dass Paracetamol eine zentrale Wirkung hat (FLOWER & VANE 1972). Eine Variante des COX-1, auch als COX-3 bezeichnet, wurde von Paracetamol gehemmt und erklärt vermutlich seine fiebersenkende und analgetische Eigenschaften (CHANDRASEKHARAN et al. 2002).

Die Identifikation von weiteren COX-1- und COX-2-Varianten (COX-3, PCOX) macht die Entwicklung weiterer NSAR mit einer spezifischen zentralen Wirkung und anderen Wirkungsweisen möglich. Ein weiterer Ansatz, um die Nebenwirkungen von COX-Hemmern zu vermeiden, wäre die Inhibition von spezifischen Prostaglandinen bzw. deren Rezeptoren, die für den Schmerz und die Entzündung zuständig sind. Diese sind jedoch nur teilweise identifiziert. Hier scheint das Prostaglandin E₂ (PGE₂) eine wichtige Rolle zu spielen (VANEGAS & SCHAIBLE 2001). Unter den PG-Rezeptoren scheint der Rezeptor (EP₂) für PGE₂ ein Schlüsselement in der spinalen Hyperalgesie zu sein (HARVEY et al. 2004, REINOLD et al. 2005). Die Blockade von PGE₂-Rezeptoren oder anderen PG-Rezeptoren würde es ermöglichen, Wirkungen und Nebenwirkungen der NSAR zu trennen. Die Ergebnisse weiterer Grundlagenforschung bleiben abzuwarten.

Seit dem Jahre 1993 wird in der täglichen Praxis der Klinik für zahnärztliche Chirurgie, -Radiologie, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Basel als postoperatives Standardanalgetikum Diclofenac K+ (Voltaren rapid 50 mg, Novartis®) verschrieben. Wir mussten allerdings feststellen, dass über 20% unserer Patienten weiterhin auf der Rezeptur von Mefenaminsäure beharren.

Laut DUKES & ARONSON (2000) gab es schon damals seit mehreren Jahren ein grosses Angebot an ebenso wirksamen und weniger toxischen NSAR als die Mefenaminsäure.

Wenn Diclofenac K+, Ibuprofen (ESTELLER-MARTINEZ et al. 2004) und Mefenaminsäure in ihrer Wirkungsweise als gleichwertig zu bezeichnen sind, jedoch hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen und Toxizitätspotenzial die Mefenaminsäure deutlich kritischer zu beurteilen ist, sollte auf diese Tatsache nochmals hingewiesen werden.

Summary

RÄTZER KÜNZEL A, HASCHKE M, SURBER C, LAMBRECHT J T: **Mefenamic acid and other NSAR in dental practise** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 117: 12–18 (2007)

There are no studies verifying that mefenamic acid is more effective than other NSAID (= non-steroidal anti-inflammatory drugs). However, there are several notions in the literature that this drug is less well-tolerated than other NSAID because over a prolonged period of application more lesions of the upper gastro-intestinal tract are induced as well as occasionally renal insufficiency. Compared to other NSAID the systemic toxicity starts already with relatively low doses above the maximal daily dose. Considering current knowledge there is no reason to prefer mefenamic acid to other NSAID.

Résumé

Il n'y a aucune étude qui prouve que l'efficacité de l'acide méfénamique est plus grande que celle d'autres AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par contre, il y a des indications nettes qui laissent supposer que cette préparation pharmaceutique, comparée à d'autres AINS, possède un degré de tolérance moindre et qu'elle occasionne, après un usage de longue durée, plus de lésions du système digestif supérieur, ainsi que des troubles fonctionnels rénaux. En comparaison avec d'autres AINS, la toxicité systémique débute déjà avec un surdosage relativement faible en regard de la dose maximale quotidienne. En l'état actuel des connaissances, il n'y a aucune raison de donner la préférence à l'acide méfénamique par rapport à d'autres AINS.

Literaturverzeichnis

- AMADIO P: Peripherally acting analgetics. *Am J Med* 77: 17–26 (1984)
- BATEMAN D N, KENNEDY J G: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. *BMJ*: 310: 817–818 (1995)
- BONTA I L, BRAY M A, PARNHAM M J: *Handbook of Inflammation – The Pharmacology of inflammation*. Elsevier, Amsterdam Vol 5, 413–428 (1985)
- BOTTING R, AYOUB S S: COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen Prostaglandins. *Leukot Essent Fatty Acids* 72: 85–87 (2005)
- BRUCHHAUSEN I, EBEL S, FRAMM A W, HACKENFALL E: *Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Springer, Berlin Vol 8: 842–844 (1993)
- BRUNNER K, BURGER H R, GREMINGER P, STREULI R: Mefenamic acid (Ponstan)-induced acute interstitial nephritis with reversible, severe, non-oliguric renal failure. *Schweiz Med Wochenschr* 115: 1730–1734 (1985)
- CASTELLI G: Use of Ponstan® in otorhinolaryngologic diseases. *Schweiz Rundsch Med Prax* 62: 946–948 (1973)
- CHAN F K, HUNG L C, SUEN B Y, WU J C, LEE K C, LEUNG V K, HUI A J, TO K F, LEUNG W K, WONG V W, CHUNG S C, SUNG J J: Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 347: 2104–2110 (2002)
- CHANDRASEKHARAN N V, DAI H, ROOS K L, EVANSON N K, TOMSIK J, ELTON T S, SIMMONS D L: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*: 99: 13926–1393 (2002)
- DHIKAV V, SINGH S, ANAND K S: Newer non steroidal anti-inflammatory drugs – A Review of their therapeutic potential and

- adverse drug reactions. *J Ind Acad Clin Med* 3: 332–338 (2002)
- DUKES M N G, ARONSON J K: Meyler's side effects of drugs. Elsevier, Amsterdam, pp 261–270 (2000)
- EGGER S, KRÄHENBÜHL S, SCHLIENGER R G: Umgang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der zahnärztlichen Praxis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 115: 1209–1213 (2005)
- ESTELLER-MARTINEZ V, PAREDES-GARCIA J, VALMASEDA-CASTELLON E, BERINI-AYTES L, GAY-ESCODA C: Analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 9: 448–453 (2004)
- FASSOLT A: The control of pain after tonsillectomy with mefenamic acid. *Schweiz Rundsch Med Prax* 63: 1040–1043 (1974)
- FLOWER R J, VANE J R: Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 240: 410–411 (1972)
- FRANZ S E, BUYLAERT M A, MOLL S, SCHIFFERLI J A: A well-meant present from a friend. *Nephrol Dial Transplant*. 18: 613–614 (2003)
- FU J Y, MASFERRER J L, SEIBERT K, RAZ A, NEEDLEMAN P: The induction and suppression of prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 265: 16737–16740 (1990)
- GARCIA RODRIGUEZ L A, JICK K: Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual NSAID. *Lancet* 343: 769–772 (1994)
- GOLDFRANK L R, FLOMENBAUM N E, LEWIN N A, WEISMAN R S, HOWLAND M A, HOFFMAN R S: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Appleton & Lange, New York, 597–598 (1998)
- GOTTESDIENER K, MEHLISCH D R, HUNTINGTON M, YUAN W Y, BROWN P, GERTZ B, MILLS S: Efficacy and tolerability of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor DFP compared with naproxen sodium in patients with postoperative dental pain. *Clin Ther* 21: 1301–1312 (1999)
- GRAHAM D J, CAMPEN D, HUI R, SPENCE M, CHEETHAM C, LEVY G, SHOOR S, RAY W A: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*. 365: 475–481 (2005)
- GRANT D J, MACCONNACHIE A M: Non-steroidal anti-inflammatory drugs in elderly people. Mefenamic acid is more dangerous than most. *BMJ* 311: 392 (1995)
- HALL R I, PETTY A H, COBDEN I, LENDRUM R: Enteritis and colitis associated with mefenamic acid. *BMJ* 287: 1182 (1983)
- HARVEY R J, DEPNER U B, WASSLE H, AHMADI S, HEINDL C, REINOLD H, SMART T G, HARVEY K, SCHUTZ B, ABO-SALEM O M, ZIMMER A, POISBEAU P, WELZL H, WOLFER D P, BETZ H, ZEILHOFER H U, MULLER U: GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization. *Science* 304: 884–887 (2004)
- HAWKEY C J: Gastrointestinal problems associated with non-steroidal, anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Scand J Gastroenterol Suppl* 200: 94–95 (1993)
- HAWKEY C J, FARKOUH M, GITTON X, EHRSAM E, HUELS J, RICHARDSON P: Therapeutic arthritis research and gastrointestinal event trial of lumiracoxib - study design and patient demographics. *Aliment Pharmacol Ther* 20: 51–63 (2004)
- HEBERT J G, LE MORVAN P, BOURGOUIN J: Double-blind comparison of ketoprofen and mefenamic acid in the treatment of primary dysmenorrhoea. *Clin Ther* 8: 329–335 (1986)
- HENRY D, DOBSON A, TURNER C: Variability in the risk of gastrointestinal complications with individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 312: 1563–1566 (1996)
- HERNÁNDEZ-DÍAZ S, GARCÍA RODRÍGUEZ L A: Association between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/Perforation. An Overview of Epidemiologic Studies Published in the 1990s. *Arch Intern Med* 160: 2093–2099 (2000)
- HOCH R, LAMBRECHT J TH: Diclofenac-Kalium und Mefenamensäure als Analgetika nach operativer Weisheitszahnentfernung. *Stomatologie* 92: 421–427 (1995)
- KIMMEL S E, BERLIN J A, REILLY M, JASKOWIAK J, KISHL L, CHITTAMS J, STROM B L: Patients exposed to rofecoxib and celecoxib have different odds of nonfatal myocardial infarction. *Ann Intern Med* 142: 157–164 (2005)
- KLASSER G D, EPSTEIN J: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: confusion, controversy and dental implications. *J Can Dent Assoc* 71: 575–580 (2005)
- LANGMAN M J, WEIL J, WAINWRIGHT P, LAWSON D H, RAWLINS M D, LOGAN R F, MURPHY M, VESSEY M P, COLIN-JONES D G: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 343: 1075–1078 (1994)
- LANGMAN M J, JENSEN D M, WATSON D J, HARPER S E, ZHAO P L, QUAN H, BOLOGNESE J A, SIMON T J: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA*: 282: 1929–1933 (1999)
- LOWNIE J F, LOWNIE M A, REINACH S G: Comparison of the safety and efficacy of a combination analgesic Myprodol and Ponstan in the treatment of dental pain. *J Dent Assoc S Afr* 47: 403–406 (1992)
- MACINTYRE I M, FINK P, MCGROUTHER R, SPENCE A, ZARIFA Z: A single-blind study of naproxen sodium and mefenamic acid in minor trauma. *Scott Med J* 29: 234–237 (1984)
- MAY N, EPSTEIN J, OSBORNE B: Selective COX-2 inhibitors: A review of their therapeutic potential and safety in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92: 399–405 (2001)
- MALMSTROM K, DANIELS S, KOTRY P, SEIDENBERG B C, DESJARDINS P J: Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 10: 1653–1663 (1999)
- MCLEAN J R, GLUCKMAN M I: On the mechanism of the pharmacologic activity of meclofenamate sodium. *Arzneimittelforschung*: 33: 627–631 (1983)
- MCQUAY H J, MOORE R A: Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 126: 712–720 (1997)
- MCQUAY H J, MOORE R A: Analgesics for Dysmenorrhoea. *Bandolier* 5: 1–2 (1998) <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/Bando057.pdf>
- MCQUAY H J, MOORE R A: NSAIDs and Coxibs: clinical use. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, 5th Edition Elsevier, London 1–10 (2006)
- O'BANION M K, SADOWSKI H B, WINN V, YOUNG D A: A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem* 266: 23261–2367 (1991)
- OHNISHI M, KAWAI T, OGAWA N: Double-blind comparison of piroxicam and mefenamic acid in the treatment of oral surgical pain. *Eur J Rheumatol Inflamm* 6: 253–258 (1983)
- OR S, BOZKURT A: Analgesic effect of aspirin, mefenamic acid and their combination in post-operative oral surgery pain. *J Int Med Res* 16: 167–172 (1988)

- OUELLET M, PERCIVAL M D: Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys* 387: 273–280 (2001)
- PAJAROLA G, RIVA C, GOOD M, GRÄTZ KW: Pain management after third molar extraction. Observations of the use of mefenamic acid and rofecoxib in the treatment of postoperative pain in the dental office. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 113: 887–896 (2003)
- REINOLD H, AHMADI S, DEPNER U B, LAYH B, HEINDL C, HAMZA M, PAHL A, BRUNE K, NARUMIYA S, MULLER U, ZEILHOFER H U: Spinal inflammatory hyperalgesia is mediated by prostaglandin E receptors of the EP2 subtype. *J Clin Invest* 115: 673–679 (2005)
- ROBERTSON C E, FORD M J, VAN SOMEREN V, DLOGOLECKA M, PRESCOTT L F: Mefenamic acid nephropathy. *Lancet*: 232–233 (1980)
- ROWE N H, SHEKTER M A, TURNER J L, SPENCER J, DOWSON J, PETRICK T J: Control of pain resulting from endodontic therapy: A double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 50: 257–263 (1980)
- ROWE N H, CUDMORE C L, TURNER J L: Control of pain by mefenamic acid following removal of impacted molar. A double-blind, placebo-controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 51: 575–580 (1981)
- ROY S: A double-blind comparison of a propionic acid derivative (ibuprofen) and a fenamate (mefenamic acid) in the treatment of dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 61: 628–632 (1983)
- SCHNITZER T J, BEIER J, GEUSENS P, HASLER P, PATEL S K, SENFLEBER I, GITTON X, MOORE A, SLOAN V S, POOR G: Efficacy and safety of four doses of lumiracoxib versus diclofenac in patients with knee or hip primary osteoarthritis: a phase II, four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 51: 549–557 (2004)
- SCHNITZER T J, GITTON X, JAYAWARDENE S, SLOAN V S: Lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute postoperative dental pain: results of three dose-response studies. *Curr Med Res Opin* 21: 151–161 (2005)
- SCHWARTZ D, GREMMEL F, KURZ R, TRAGL K H, GELLNER B, PAUSCH V: Case report: acute renal failure, thrombocytopenia and non-hemolytic icterus probably caused by mefenamic acid-dependent antibodies. *Beitr Infusionsther* 30: 413–415 (1992)
- SEYMOUR R A: Prescribing analgesics. *Br Dent J*. 159: 177–181 (1985)
- SIMMONS D L, BOTTING R M, ROBERTSON P M, MADSEN M L, VANE J R: Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3275–3280 (1999)
- SIMON L S, LANZA F L, LISPKY P E, HUBBARD R C, TALWALKER S, SCHWARTZ B D: Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 41: 1591–1602 (1998)
- SINNIAH R, LYE W C: Acute renal failure from hemoglobinuric and interstitial nephritis secondary to iodine and mefenamic acid. *Clin Nephrol* 55: 254–258 (2001)
- SMOLINSKE S C, HALL A H, VANDENBERG S A, SPOERKE D G, MCBRIDE P V: Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf* 5: 252–274 (1990)
- SOLOMON S D, McMURRAY J J, PFEFFER M A, WITTES J, FOWLER R, FINN P, ANDERSON W F, ZAUBER A, HAWK E, BERTAGNOLLI M: Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 352: 1071–1080 (2005)
- STEINHÄUSER E: The use of Ponstan® in pain and inflammatory conditions following dental surgery. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkd* 80: 341–350 (1970)
- TREWIN V F, LAWRENCE C J, RAE S A, VEITCH G B: Development and use of a gastropathy index for ranking the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 19: 209–214 (1994)
- VANE J R: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*: 231: 233–235 (1971)
- VANE J R, BAKHLEY S, BOTTING R M: Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 97–120 (1998)
- VANE J R, BOTTING R M: Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res* 47 Suppl 2: 78–87 (1998)
- VANEGAS H, SCHAIBLE H G: Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol* 64: 327–363 (2001)
- WARNER T D, MITCHELL J A: Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 13371–13373 (2002)
- WINDER CV, WAX J, SCOTTI L, SCHERRER R A, JONES E M, SHORT F W: Anti-inflammatory, antipyretic and antinociceptive properties of N-(2,3-xylyl)anthranilic acid (mefenamic acid). *J Pharmacol Exp Ther* 138: 405–413 (1962)
- ZHANG WY, LI WAN PO A: Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 780–789 (1998)