

Monika Daubländer¹, Claudia Welte-Jzyk¹, Gerlinde Uslu²

Anwendung von Phentolaminmesilat in zahnmedizinischen Praxen in Deutschland

Application of phentolamin mesylate in dental practices in Germany



Univ.-Prof. Dr. Dr. Monika Daubländer

(Foto: privat)

Warum Sie diesen Beitrag lesen sollten? / Why should you read this article?

Die Verkürzung der Weichteilanästhesie nach der Behandlung ist ein Wunsch vieler Patienten. Insbesondere bei Kindern oder Menschen mit Behinderungen reduziert sie zudem das Risiko der Selbstverletzung.

Many patients wish a reduction of the soft tissue anesthesia after dental treatment. Especially for small children and patients with disabilities that is a good way to reduce selfinflicted injuries.

Einführung: Für die meisten zahnmedizinischen Routinebehandlungen werden Lokalanästhesielösungen verwendet, die Adrenalin als Vasokonstriktor enthalten. Ein häufig als störend empfundener Nebeneffekt der Lokalanästhesie ist die über die Dauer der eigentlichen Behandlung hinaus anhaltende Betäubung der Oropharyngealregion, was mit Problemen beim Essen, Trinken und Sprechen sowie einem erhöhten Risiko der Selbstverletzung durch Bisse in Lippe oder Zunge einhergeht. OraVerse (Phentolaminmesilat) ist seit 2011 in Deutschland zur Aufhebung der Lokalanästhesie nach zahnmedizinischen Routineeingriffen zugelassen. Bislang liegen allerdings nur wenige Daten über die Anwendung von OraVerse bei zahnärztlichen Routineeingriffen in Deutschland vor. In Abstimmung mit der Zulassungsbehörde wurde der vorliegende „Prescription Survey“ durchgeführt, um weitere Daten zur Anwendung in der Routine zu gewinnen.

Methode: In dieser nicht-interventionellen Studie wurden bundesweit von niedergelassenen Zahnärzten retrospektiv die Anzahl der innerhalb von 3 Monaten mit OraVerse behandelten Patienten sowie die jeweiligen Behandlungsumstände für max. 6 Patienten pro Zentrum dokumentiert.

Ergebnisse: OraVerse wurde in 91 Zentren mit einer Gesamtzahl von 523 Patienten im Alter zwischen 6 und 97 Jahren verabreicht; die Mehrzahl (96,6 %) war ≥ 18 Jahre alt. Den meisten dieser Patienten (68,3 %) wurde OraVerse im

Introduction: In routine dental practice the local anesthetics in use mostly contain adrenaline as a vasoconstrictor. An accompanying effect of local anesthesia, commonly perceived as disadvantageous, is the long-lasting soft tissue anesthesia which is often associated with difficulties in eating, drinking, speaking, and the increased risk of inadvertent biting of lips or tongue. OraVerse (phentolamine mesylate) was approved in 2011 for the reversal of local anesthesia after routine dental treatment in Germany. Up to now, there is only little data available concerning the use of OraVerse in routine dental treatment in Germany. In order to gain more data on routine treatment, this prescription survey was conducted in agreement with the authorities.

Methods: In this non-interventional, nation-wide study, resident dentists reported the number of patients treated with OraVerse and in addition, conditions of use of OraVerse for up to 6 patients per office.

Results: OraVerse was administered at 91 centers to 523 patients aged between 6 and 97 years, with most patients (96.6 %) ≥ 18 years old. The majority of these patients (68.3 %) received OraVerse in the context of preparations of cavities for placement of fillings or crowns. The mean dose of OraVerse administered was $474 \pm 246 \mu\text{g}$ ($2.01 \pm 1.05 \text{ mL}$). The compliance with the prescribing information was 100 % regarding age and 99.8 % regarding

¹ Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Mainz

² Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Potsdamer Straße 8, 10785 Berlin

Peer-reviewed article: eingereicht: 09.06.2016, revidierte Fassung akzeptiert: 16.02.2017

DOI.org/10.3238/dzz.2018.5064

Zusammenhang mit der Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen oder Kronen verabreicht. Im Durchschnitt wurde eine Menge von $474 \pm 246 \mu\text{g}$ (entspricht $2,01 \pm 1,05 \text{ ml}$) OraVerse injiziert. Die Compliance mit der Fachinformation betrug 100 % hinsichtlich des Alters der Patienten und 99,8 % hinsichtlich der verabreichten Lokalanästhetika; bezüglich der empfohlenen Dosis von OraVerse im Verhältnis zum verwendeten Lokalanästhetikum wurde zwar eine etwas niedrigere Compliance beobachtet (77,9 %), wobei aber in den meisten Fällen eine geringere Menge injiziert wurde, als in der Fachinformation empfohlen.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Querschnittsstudie vermittelt einen Überblick über die Anwendung von OraVerse bei Routinebehandlungen im zahnmedizinischen Praxisalltag in Deutschland. Die Ergebnisse spiegeln insbesondere die Behandlung erwachsener Patienten wider. Die Ergebnisse deuten auf eine hohe Compliance mit der Fachinformation für OraVerse in zahnärztlichen Routinebehandlungen in Deutschland hin.

(Dtsch Zahnärztl Z 2018; 73: 38–44)

Schlüsselwörter: nicht-interventionelle Studie; OraVerse; Anwendungsbedingungen; zahnmedizinische Routinebehandlungen; Deutschland

1. Einleitung

In der zahnmedizinischen Lokalanästhesie werden in der Regel Lösungen verwendet, denen ein Vasokonstriktor, meist Adrenalin, zugesetzt ist. Klinische Gründe sind die Kompensation vasodilatatorischer Effekte der Lokalanästhetika, verminderte systemische Plasmaspiegel des Lokalanästhetikums aufgrund einer Verzögerung der Resorption des Lokalanästhetikums sowie eine lokale Blutleere. Als Folge kann die Lokalanästhesie vor allem bei der Leitungsanästhesie und der Verwendung einer 4%igen Articainlösung bis zu 5 h andauern. Sensible Defizite in Lippe und Zunge, die über die Dauer der zahnmedizinischen Behandlung hinausgehen, werden von vielen Patienten als störend empfunden, zumal damit Probleme beim Essen, Trinken und Sprechen einhergehen. Zudem hat eine verlängerte Taubheit insbesondere für Kinder ein erhöhtes Risiko zur Folge, sich selbst durch Bisse in Lippe oder Zunge zu verletzen [2].

Phentolaminmesilat ist ein kompetitiver, nicht-spezifischer Blocker α_1 - und α_2 -adrenerger Rezeptoren. Der Wirkstoff wurde erstmals 1951 unter dem Handelsnamen Regitin zur Blutdrucksenkung zugelassen [5]. An der

glatten Gefäßmuskulatur führt ein α -adrenerger Block zur Vasodilatation. Aufgrund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften wurde Phentolaminmesilat zur Diagnose und Behandlung des Phäochromozytoms sowie zur Prävention und Behandlung dermalen, angiologisch verursachter Nekrosen angewendet [4]. Phentolaminmesilat kann zudem zur Therapie neuropathischer und sympathisch unterhaltener Schmerzen sowie des komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) intravenös appliziert werden. In dieser Form verabreicht wird eine bis zu 100-fach höhere systemische Phentolaminkonzentration erreicht als nach submuköser Applikation [14, 16]. Pharmakokinetische Untersuchungen stützen die Hypothese, dass Phentolamin der Lokalanästhesie entgegenwirkt, indem es die vasokonstriktive Wirkung von Adrenalin antagonisiert, was wiederum die systemische Absorption des Lokalanästhetikums fördert [9, 6]. Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Phentolaminmesilat führten zur Entwicklung von OraVerse [4].

Randomisierte und kontrollierte klinische Studien haben die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von OraVerse bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten belegt [6, 1]. So zeigte

the local anesthetic product. Concerning the recommended dose of OraVerse with regard to the applied anesthetic, there was a slightly lower compliance (77.9 %), however in most cases of noncompliance a lower volume was injected than recommended in the prescribing information.

Discussion and conclusion: This cross-sectional study provides an overview of the conditions of use of OraVerse in routine dental treatment in Germany. The results provide particular insights into the treatment situation of adult patients. They indicate a high compliance of OraVerse use in routine dental treatment in Germany.

Keywords: non-interventional study; conditions of use; routine dental treatment; Germany

OraVerse in einer Phase-II-Studie bei Erwachsenen eine insgesamt gute Verträglichkeit und reduzierte die mediane Dauer des Taubheitsgefühls in der Lippe von 155 auf 70 min ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test) [8]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer pädiatrischen Phase-II-Studie mit Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren beobachtet. In dieser Studie verkürzte OraVerse die mediane Dauer bis zum Wiedererlangen der vollen Sensibilität um 75 min (56 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe aus Patienten, die eine Scheininjektion erhielten ($p < 0,0001$, Log-Rank-Test) [15]. In einer Phase-III-Studie verkürzte OraVerse die mediane Dauer des Taubheitsgefühls in der Unterlippe um 85 min (55 %) und in der Oberlippe um 83 min (62 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Scheininjektion. Dementsprechend wurde auch eine Verkürzung der Dauer bis zur Normalisierung orofazialer Funktionen (sprechen, lächeln, trinken und essen) beobachtet [7]. Zudem konnte in einer pädiatrischen Studie eine verminderte Häufigkeit von selbstinduzierten Verletzungen der Weichteile nach Verkürzung der Lokalanästhesie gezeigt werden [10]. Im Tierversuch (Hunde) zeigte intraoral submukös injiziertes Phentolaminmesilat weder lokale noch systemische to-

xische Wirkungen auf Nerven oder Organe [13].

Laut einem „Clinical Review“ der FDA traten im Zusammenhang mit der Injektion von OraVerse unerwünschte Ereignisse in mehr als 1 % der Fälle auf; mindestens 1,5 % häufiger als in der Kontrollgruppe waren Bradykardie (7 von 481 Studienteilnehmern; Kontrollgruppe: 1 von 388 Studienteilnehmern)

Patienten, n*	523
Alter (Jahre)	
Arithmetisches Mittel ± SD	44,9 ± 15,7
Median	45
Minimum	6
Maximum	97
Altersklasse, n (%)	
6–11 Jahre	7 (1,3)
12–17 Jahre	7 (1,3)
≥ 18 Jahre	505 (96,6)
Unbekannt	4 (0,8)
Körpergewichtsklasse, n (%)	
< 15 kg	–
15–30 kg	6 (1,2)
> 30 kg	496 (94,8)
Unbekannt	21 (4,0)

*Gesamtzahl der gültigen Pro-Patient-Dokumentationsbögen

SD = Standardabweichung

n = Anzahl

Relative Häufigkeiten sind nicht adjustiert.

Tabelle 1 Demografische Charakteristika der Patienten

Table 1 Demographic characteristics of the patients

und Anstieg des Blutdrucks (9 von 481; Kontrollgruppe: 5 von 388) [4]. Am häufigsten kam es zu Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle. Diese traten bei 5 % der Probanden in der OraVerse-Gruppe und bei 4 % in der Kontroll- bzw. Placebogruppe auf. Bei jeweils 1 % der Testgruppenprobanden waren lokale Reaktionen des Gewebes an der Injektionsstelle, Kiefer- oder orale Schmerzen bzw. Druckschmerzen festzustellen. Diese Symptome traten bei den anderen Studienteilnehmern nicht auf. Bei erwachsenen Probanden wurden zudem häufiger Kopfschmerzen beobachtet. Insgesamt war das sich aus der Anwendung von OraVerse ergebende Risiko nicht substanzial höher als in Placebogruppen [4].

Im Jahr 2011 erhielt OraVerse die Zulassung in Deutschland für die Aufhebung der Gewebeanästhesie in Lippen und der Zunge im Zusammenhang mit submukösen Injektionen eines Lokalanästhetikums mit Katecholamin-Vasokonstriktor (in der Regel Adrenalin) bei zahnmedizinischen Routineeingriffen. Die Markteinführung erfolgte Anfang 2013. OraVerse kann bei Erwachsenen sowie bei Kindern im Alter von mindestens 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg angewendet werden. Eine Ampulle (1,7 ml) enthält als Wirkstoff 400 µg Phentolaminmesilat. Die empfohlene Dosis richtet sich nach der Dosis des verabreichten Lokalanästhetikums und nach dem Körpergewicht des Patienten, beträgt aber maximal 2 Patronen (Zylinderampullen) (800 µg Phentolaminmesilat) [11, 16]. Die Markteinführung von OraVerse ermöglichte eine differenziert auf Patient, Behandlung und

Zahnarzt abgestimmte Lokalanästhesie, deren Akzeptanz damit gefördert wird [3].

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die Indikationen zu untersuchen, unter welchen OraVerse in zahnmedizinischen Routinebehandlungen in Deutschland angewendet wird. Von besonderem Interesse waren Alter und Körpergewicht der Patienten, die Art der zahnmedizinischen Eingriffe, das zur Lokalanästhesie verwendete Fertigarzneimittel (inklusive Dosis) sowie die Dosis von OraVerse. Es wurde untersucht, inwieweit die Anwendung von OraVerse in der zahnmedizinischen Routine den Empfehlungen der Fachinformation für OraVerse folgt. Dazu wurden Patientenakten anonym ausgewertet.

2. Material und Methode

Datenerhebung: In dieser Studie haben bundesweit niedergelassene Zahnärzte retrospektiv maximal 6 Patienten, die im Zeitraum von April bis Juli 2014 mit OraVerse behandelt wurden, auf *Pro-Patient-Dokumentationsbögen* dokumentiert.

2.1 Auswahl der Patienten und Studienzentren

Insgesamt wurden von 91 Studienzentren 523 gültige *Pro-Patient-Dokumentationsbögen* ausgewertet.

2.2 Datenmanagement, Bewertung und Validierung

Zur Sicherung der Qualität wurden die erhobenen Daten doppelt geprüft. Auf-

Zahnärztlicher Eingriff*, n (%)	Alter der Patienten				
	Alter unbekannt n = 4	6–11 Jahre n = 7	12–17 Jahre n = 7	≥ 18 Jahre n = 505	Gesamt n = 523
Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen/Kronen	3 (75,0)	4 (57,1)	5 (71,4)	345 (68,3)	357 (68,3)
Parodontalbehandlungen	–	–	–	116 (23,1)	116 (22,2)
Andere – z.B.					
Endodontische Behandlungen	–	–	–	21 (4,2)	21 (4,0)
Extraktionen	–	4 (57,2)	1 (14,3)	14 (2,8)	19 (3,6)
Unbekannt	1 (25,0)	–	–	–	1 (0,19)

*Pro Patient waren mehrere Antworten möglich.

n = Anzahl

Relative Häufigkeiten sind nicht adjustiert.

Tabelle 2 Art des zahnärztlichen Eingriffs

Table 2 Type of dental procedure

Lokalanästhetikum*, n (%)	Alter der Patienten				
	Alter unbekannt n = 4	6–11 Jahre n = 7	12–17 Jahre n = 7	≥ 18 Jahre n = 505	Gesamt n = 523
Ultracain® D-S (1:200.000)	2 (50,0)	5 (71,4)	4 (57,1)	194 (38,4)	205 (39,2)
Ultracain® D-S forte (1:100.000)	1 (25,0)	2 (28,6)	3 (42,9)	215 (42,6)	221 (42,3)
Septanest® mit Adrenalin 1:200.000	–	–	–	11 (2,2)	11 (2,1)
Septanest® mit Adrenalin 1:100.000	–	–	–	12 (2,4)	12 (2,3)
Ubistesin® 1:200.000	1 (25,0)	–	–	22 (4,4)	23 (4,4)
Ubistesin® forte 1:100.000	–	–	–	6 (1,2)	6 (1,2)
Andere	–	–	–	43 (8,5)	43 (8,2)
Unbekannt	–	–	–	4 (0,8)	4 (0,8)
Gesamtdosis (ml)					
Arithmetisches Mittel ± SD	2,6 ± 1,0	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,0	2,6 ± 2,2	2,5 ± 2,2
Median	2,6	0,9	1,7	1,7	1,7
Minimum	1,7	0,8	1,7	0,5	0,5
Maximum	3,4	2,0	1,7	27,2	27,2
Maximale Adrenalkonzentration, n (%)					
1:100.000	1 (25,0)	2 (28,6)	3 (42,9)	246 (48,7)	252 (48,2)
1:200.000	3 (75,0)	5 (71,4)	4 (57,1)	245 (48,5)	257 (49,1)
1:400.000	–	–	–	6 (1,2)	6 (1,2)
Unbekannt	–	–	–	8 (1,6)	8 (1,5)

*Pro Patient waren mehrere Antworten möglich.

SD = Standardabweichung

n = Anzahl

Relative Häufigkeiten sind nicht adjustiert.

Tabelle 3 Verwendete Lokalanästhetika

Table 3 Local anesthetics used

grund der anonymen Datenerhebung waren die Rückverfolgung von Daten sowie die Überprüfungen an den Studienzentren nicht möglich. Implausible Daten wurden korrigiert (sofern die korrekte Angabe eindeutig erkennbar war) oder von der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden nur Daten von Patienten mit eindeutig erfüllten Einschlusskriterien (s.u.) ausgewertet.

2.3 Statistische Analysen

Die Daten wurden explorativ mit Methoden der deskriptiven Statistik analysiert. Dazu wurde die Software SAS 9.2 verwendet. Die Analysen erfolgten für die Variablen, die pro Studienzentrum erhoben wurden und für die Variablen, die pro Patient erhoben wurden. Für stetige Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, für kategoriale Variablen absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Für die geschätzten Compliance-Werte wurden

95%-Konfidenzintervalle berechnet (siehe 2.5). Angegebene relative Häufigkeiten beziehen sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patienten in der dargestellten Subgruppe (z.B. einer Altersklasse). Bei der Berechnung der Compliance wurden adjustierte relative Häufigkeiten angegeben, alle anderen relativen Häufigkeiten sind nicht adjustiert.

2.4 Variablen pro Patient

Patienten wurden in die Analysen einbezogen, sofern sie innerhalb der letzten 3 Monate nach einem zahnmedizinischen Eingriff in Verbindung mit lokaler Betäubung mit einem Adrenalinhaltigen Lokalanästhetikum mit OraVerse behandelt wurden.

Die dokumentierten Anwendungsmodalitäten von OraVerse umfassten das Alter und Körpergewicht des Patienten, die Art des zahnmedizinischen Eingriffs, Informationen zum verwendeten Lokalanästhetikum (Produkt, Adrena-

linkonzentration und verabreichtes Volumen) sowie die verabreichte Dosis von OraVerse.

2.5 Auswertungskriterien zur Analyse der Compliance (im Sinne der Berücksichtigung der in der Fachinformation gegebenen Empfehlungen):

Zur Compliance mit den Vorgaben und Empfehlungen der aktuellen Fachinformation (Stand: Februar 2012) [11] mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Alter des Patienten ≥ 6 Jahre;
- Art des zahnmedizinischen Eingriffs in Übereinstimmung mit den in der Fachinformation aufgeführten Eingriffen (Zahnreinigung, Entfernen von Zahnstein, Wurzelglättung, Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen oder Kronen); im Falle anderer zahnmedizinischer Eingriffe: Erfüllung der Compliance nach Einschätzung eines medizinischen Sachverständigen;

	Alter der Patienten				
	Alter unbekannt n = 4	6–11 Jahre n = 7	12–17 Jahre n = 7	≥ 18 Jahre n = 505	Gesamt n = 523
Dosis, µg					
Arithmetisches Mittel ± SD	600,0 ± 230,9	285,7 ± 106,9	314,3 ± 106,9	477,5 ± 247,0	473,7 ± 245,8
Median	600,0	200,0	400,0	400,0	400,0
Minimum	400,0	200,0	200,0	200,0	200,0
Maximum	800,0	400,0	400,0	3200,0	3200,0
Dosiskategorie, µg, n (%)					
200	–	4 (57,1)	3 (42,9)	42 (8,3)	49 (9,4)
400	2 (50,0)	3 (42,9)	4 (57,1)	356 (70,5)	365 (69,8)
600	–	–	–	19 (3,8)	19 (3,6)
800	2 (50,0)	–	–	72 (14,3)	74 (14,2)
1200	–	–	–	10 (2,0)	10 (1,9)
1600	–	–	–	2 (0,4)	2 (0,4)
2000	–	–	–	1 (0,2)	1 (0,2)
3200	–	–	–	1 (0,2)	1 (0,2)
Unbekannt	–	–	–	2 (0,4)	2 (0,4)

SD = Standardabweichung

n = Anzahl

Relative Häufigkeiten sind nicht adjustiert.

Tabelle 4 Verabreichte Dosis von OraVerse

Table 4 Administered dose of OraVerse

- Verwendung eines Lokalanästhetikums (Ultracain D-S 1:200.000, Ultracain D-S forte 1:100.000, Septanest mit Adrenalin 1:200.000, Septanest mit Adrenalin 1:100.000, Ubistesin 1:200.000, Ubistesin forte 1:100.000), oder eines anderen Lokalanästhetikums, das als Adrenalin-haltig identifiziert wurde;
- Verabreichung einer Dosis von OraVerse, welche die alters- und körpergewichtsabhängige Maximaldosis gemäß Fachinformation nicht überschreitet;
- Verabreichung einer Dosis von OraVerse, die der Dosis des zuvor verabreichten Lokalanästhetikums gemäß Fachinformation angepasst ist.

Compliance war gegeben, wenn das entsprechende Kriterium erfüllt war und die entsprechende Angabe nicht fehlte. Entsprechend war die Gesamt-Compliance gegeben, wenn alle Kriterien erfüllt waren und keine dieser Angaben fehlte. Die Anteile von Patienten mit erfüllter Compliance wurden mittels eines Cluster-Sampling-Verfahrens berechnet, wobei ein Cluster durch Patienten desselben Zentrums definiert war. Exakte Konfidenzintervalle (KI) (modifiziert nach

Clopper-Pearson) wurden mit der SAS-Prozedur SURVEYFREQ berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristika der behandelten und dokumentierten Patienten

Die Anwendungsbedingungen von OraVerse wurden basierend auf 523 gültigen *Pro-Patient-Dokumentationsbögen* analysiert. Das Durchschnittsalter der Patienten war $44,9 \pm 15,7$ Jahre, mit einem Minimum von 6 Jahren und einem Maximum von 97 Jahren. Die meisten Patienten (n = 505) waren ≥ 18 Jahre alt; jeweils 7 Patienten gehörten den *Altersklassen 6 bis 11 Jahre* und *12 bis 17 Jahre* an (Tab. 1). Entsprechend der Tatsache, dass die meisten dokumentierten Patienten im Erwachsenenalter waren, betrug das Körpergewicht der meisten Patienten (94,8 %) > 30 kg. Die restlichen Patienten mit bekanntem Körpergewicht waren der Körpergewichtsklasse *15 bis 30 kg* (1,2 %) zuzuordnen (Tab. 1).

In allen Altersklassen wurde OraVerse zumeist im Zusammenhang mit

der Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen oder Kronen verabreicht (68,3 % der Patienten). Deutlich seltener wurde OraVerse im Kontext von Wurzelglättungen (8,4 %), Zahnreinigung (4,6 %) und Zahnsteinentfernung (3,8 %) angewendet; diese Behandlungen sind in Tabelle 2 mit Parodontosebehandlung (5,4 %) als Parodontalbehandlung (22,2 %) zusammengefasst. Weitere andere Behandlungen waren endodontische Behandlungen (4,0 %) und Extraktionen (3,6 %), wie in Tabelle 2 gezeigt ist.

Es wurde registriert, dass in den meisten Fällen das Lokalanästhetikum Articain in Kombination mit Adrenalin zum Einsatz kam. Das am häufigsten verwendete Fertigarzneimittel war Ultracain D-S forte (1:100.000, Tab. 3). Es wurde 221 Patienten verabreicht (42,3 %). Insgesamt erhielten 43 Patienten (8,2 %) ein anderes Lokalanästhetikum. Einige Patienten bekamen mehr als ein Lokalanästhetikum verabreicht. Die Adrenalinkonzentration des verabreichten Lokalanästhetikums betrug in den meisten Fällen 1:200.000 (49,1 %). Nahezu ebenso viele Patienten (48,2 %) erhielten ein Lokalanästheti-

kum mit der Adrenalin-Konzentration 1:100.000.

Im Durchschnitt wurden $2,5 \pm 2,2$ ml Lokalanästhetikum pro Patient verabreicht, wobei mindestens 0,5 ml und maximal 27,2 ml gegeben wurden. Der Median betrug 1,7 ml (Tab. 3).

Die durchschnittlich injizierte Dosis an OraVerse war 474 ± 246 µg (entspricht $2,01 \pm 1,05$ ml); der Median betrug 400 µg (1,7 ml). Die minimale Dosis betrug 200 µg (9,4 % der Patienten) und die maximale Dosis 3200 µg (1 Patient). Die am häufigsten verwendete Dosis von 400 µg (1,7 ml) erhielten 69,8 % der Patienten (Tab. 4).

3.2 Compliance zu den Empfehlungen in der Fachinformation

Das Primärziel der Studie war die Untersuchung, wie häufig die Verwendung von OraVerse mit der Fachinformation übereinstimmte (Tab. 5). Eine Compliance von 100 % wurde in Bezug auf das Alter der Patienten erreicht. Nahezu ebenso hoch (99,8 %) war die Compliance in Bezug auf die verabreichten Lokalanästhetika (95%-KI: [98,9 %; 100 %]). Nur in einem Fall wurde ein Lokalanästhetikum verabreicht, das nicht den Empfehlungen der Fachinformation entsprach (Xylonest 3 %, ein Lokalanästhetikum ohne Adrenalin).

Die niedrigste Compliance (77,9 %) zeigte sich in Bezug auf die Dosis von OraVerse im Vergleich zur Dosis des verwendeten Lokalanästhetikums (95%-KI: [71,9 %; 83,1 %]). Hier lagen die Werte zwischen 100 % ($n = 7$) in der Altersklasse 6 bis 11 Jahre und 57,1 % ($n = 4$) in der Altersklasse 12 bis 17 Jahre. In den meisten Fällen von fehlender Compliance bzgl. des Dosisverhältnisses von OraVerse zu Lokalanästhetikum wurde eine niedrigere Dosis OraVerse als in der Fachinformation empfohlen verabreicht.

Die Compliance bezüglich der Art des zahnmedizinischen Eingriffs betrug 93,9 %, bezüglich der maximalen Dosis an OraVerse 96,9 %, wobei die maximal verwendete Dosis bei einem Patienten 3200 µg betrug.

Die Compliance in allen Kriterien, d.h. bezüglich des Alters, der Art des zahnmedizinischen Eingriffs, des Produkts und der Dosis des verwendeten Lokalanästhetikums und in Bezug auf die injizierte Dosis von OraVerse, erfüll-

Compliance bezüglich	Compliant	n (%)	[95%-KI]
Alter	ja	519 (100)	[99,3; 100]
	nein	0 (0,0)	[0,0; 0,7]
	unbekannt	4	[-]
Art des Eingriffs	ja	490 (93,9)	[90,4; 96,4]
	nein	32 (6,1)	[3,6; 9,6]
	unbekannt	1	[-]
Art des verwendeten Lokalanästhetikums	ja	518 (99,8)	[98,9; 100]
	nein	1 (0,2)	[0,0; 1,1]
	unbekannt	4	[-]
Maximale Dosis OraVerse	ja	501 (96,9)	[93,9; 98,7]
	nein	16 (3,1)	[1,3; 6,1]
	unbekannt	6	[-]
Dosis-Relation OraVerse/Anästhetikum	ja	405 (77,9)	[71,9; 83,1]
	nein	115 (22,1)	[16,9; 28,1]
	unbekannt	3	[-]
Gesamt	ja	377 (73,6)	[67,2; 79,4]
	nein	135 (26,4)	[20,6; 32,8]
	unbekannt	11	[-]

KI = Konfidenzintervall
n = Anzahl
Relative Häufigkeiten sind adjustiert.

Tabelle 5 Compliance mit der Fachinformation für OraVerse

Table 5 Compliance with OraVerse

(Tab. 1–5: M. Daubländer)

ten 377 Patienten (73,6 %; 95%-KI: [67,2 %; 79,4 %]), während bei den verbleibenden 135 Patienten mit verfügbaren Daten (26,4 %; 95 %-KI: [20,6 %; 32,8 %]) die Compliance in Bezug auf mindestens ein Kriterium nicht erfüllt war. Allerdings verletzte kein Patient alle Kriterien zur Compliance.

Es wurden keine sicherheitsrelevanten Vorkommnisse in dieser Studie gemeldet.

4. Diskussion

OraVerse ist das erste zugelassene Arzneimittel zur Aufhebung der oftmals als störend empfundenen Weichteilanästhesie nach zahnärztlichen Routineeingriffen. In dieser retrospektiven Erhebung wurden die Anwendungsmodalitäten von OraVerse in zahnmedizinischen Routinebehandlungen in Deutschland von 523 Patienten, dokumentiert von 91 zahnärztlichen Praxen, ausgewertet.

OraVerse wurde Patienten im Alter zwischen 6 und 97 Jahren verabreicht.

Für viele Analysen wurden die Patienten in Altersklassen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 17 Jahre und ≥ 18 Jahre) und Körpergewichtsklassen (15 bis 30 kg und > 30 kg) eingeteilt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur wenige Patienten unter 18 Jahre alt waren oder ein Körpergewicht von unter 30 kg aufwiesen. Daher haben die Ergebnisse der unter 18-Jährigen sowie der Körpergewichtsklasse 15 bis 30 kg keine robuste Aussagekraft. Möglicherweise haben einige Zahnärzte OraVerse aufgrund der bislang nur begrenzten Erfahrung mit diesem neuen Medikament pädiatrischen Patienten nur zurückhaltend verabreicht.

Am häufigsten wurde OraVerse nach Gabe des Lokalanästhetikums Ultracain D-S forte (1:100.000) und nach der Präparation von Kavitäten zum Einsetzen von Füllungen oder Kronen angewendet. Insgesamt wurde OraVerse zur Aufhebung der Lokalanästhesie im Rahmen einer Vielzahl an zahnmedizinischen Eingriffen angewendet.

Den Patienten wurden zwischen 0,5 ml und 27,2 ml Lokalanästhetikum verabreicht, wobei der Median 1,7 ml betrug. Die verabreichte Dosis von OraVerse betrug bei 97 % der Patienten zwischen 200 µg und 800 µg und nur bei 3 % mehr als 800 µg und bei einem Patienten 3200 µg. Die meisten Patienten (69,8 %) erhielten 400 µg (1 Patrone). Einschränkend muss angemerkt werden, dass keine Auswertung der verwendeten Antagonisierungsdosis von OraVerse in Bezug auf die Lokalanästhetikadosis (0,5–27,2 ml) ermittelt wurde.

Insgesamt zeigte sich bei den dokumentierten Patienten eine hohe Compliance der behandelnden Zahnärzte bezüglich der Empfehlungen in der Fachinformation. So wurden keine Patienten außerhalb der empfohlenen Altersgrenzen dokumentiert. Fast ebenso hoch war die Compliance hinsichtlich der verwendeten Lokalanästhetika, der Maximaldosis von OraVerse sowie hinsichtlich der Art des zahnmedizinischen Eingriffs. Dennoch ist ein gewisser „Off-Label-Use“ festzustellen. OraVerse wurde auch nach chirurgischen Behandlungen (z.B. Milchzahnextractionen und vermutlich auch einem Teil der Parodontalbehandlungen) verabreicht und damit das Therapiespektrum über die Zulassungsindikationen hinaus ausgedehnt. Hinsichtlich der besonderen Indikati-

onsstellung in diesen Fällen liegen keine Informationen vor.

Am niedrigsten war die Compliance bezüglich der Dosis von OraVerse in Relation zur Dosis des verabreichten Lokalanästhetikums. In den meisten Fällen von fehlender Compliance wurde eine niedrigere Dosis von OraVerse im Vergleich zum Lokalanästhetikum verabreicht. Möglicherweise hatte die Wirkung des Lokalanästhetikums zum Zeitpunkt der Gabe von OraVerse bereits wesentlich nachgelassen, oder die betreffenden Zahnärzte hatten das noch neue – und ihnen daher wenig bekannte – Medikament OraVerse mit Vorsicht angewendet. Alternativ ist denkbar, dass diese Zahnärzte beabsichtigt haben, das injizierte Gesamtvolumen aus Lokalanästhetikum und OraVerse zu begrenzen.

In den Zulassungsstudien wurde die pharmakologische Sicherheit von OraVerse nachgewiesen [3, 4]. In der vorliegenden Studie kam es lediglich in einem Fall zu einer erheblichen Überdosierung, dem Vierfachen der empfohlenen OraVerse-Dosis, ohne bekannt gewordene Nebenwirkungen.

Limitierend muss angemerkt werden, dass die Datenerhebung retrospektiv und anonym war, sodass sich eine Rückverfolgung ausschließt. Insgesamt legen die Ergebnisse die Anwendung von OraVerse im Rahmen eines breiten Spektrums von

Routineeingriffen im zahnärztlichen Praxisalltag in Deutschland nahe. Aufgrund der von den teilgenommenen Zahnärzten verwendeten differierenden Nomenklatur lässt sich das Indikationsspektrum, insbesondere die Ausweitung in den chirurgischen Bereich, nicht detailliert abbilden. Weiteren Untersuchungen überlassen bleibt auch die Frage, welche die bevorzugte Injektionstechnik bei der Anwendung von OraVerse ist, da dies nicht erhoben wurde. DZZ

Interessenkonflikte: Die Studie wurde von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin, Deutschland finanziert. Gerlinde Uslu ist Mitarbeiterin von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Die weiteren Autorinnen, Prof. M. Daubländer und Dr. C. Welte-Jzyk, geben an, dass keine Interessenkonflikte im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors bestehen.

Korrespondenzadresse

Dr. Claudia Welte-Jzyk
Universitätsmedizin Mainz
Klinik und Poliklinik für Mund-,
Kiefer- und Gesichtschirurgie,
Plastische Operationen
Augustusplatz 2
55131 Mainz
claudia.welte-jzyk@unimedizin-mainz.de

Literatur

- Bhargava D: Phentolamine mesylate. *J Stomat Occ Med* 2012; 5: 53–56
- College C, Feigal R, Wandera A, Strange M: Bilateral versus unilateral mandibular block anesthesia in a pediatric population. *Pediatr Dent* 2000; 22: 453–457
- Daubländer M: OraVerse – der aktuelle Stand. *ZMK* 2013; 29: 2–7
- FDA – Center for drug evaluation and research division of anesthesia, analgesia and rheumatology products: phentolamine mesylate, OraVerse. *Clinical Review* 2008
- Heinzel F, Matthes K, Mechelke K, Nussner E: Die Kreislaufwirkung des Regitin beim gesunden Menschen. *Cardiologia* 1952; 21: 743–756
- Hersh EV, Lindemeyer RG: Phentolamine mesylate for accelerating recovery from lip and tongue anesthesia. *Dent Clin North Am* 2010; 54: 631–642
- Hersh EV, Moore PA, Papas AS et al.: Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1080–1093
- Laviola M, McGavin SK, Freer GA et al.: Randomized study of phentolamine mesylate for reversal of local anesthesia. *J Dent Res* 2008; 87: 635–639
- Moore PA, Hersh EV, Papas AS et al.: Pharmacokinetics of lidocaine with epinephrine following local anesthesia reversal with phentolamine mesylate. *Anesth Prog* 2008; 55: 40–48
- Nourbakhsh N, Shirani F, Babaei M: Effect of phentolamine mesylate on duration of soft tissue local anesthesia in children. *J Res Pharm Pract* 2012; 1: 55–59
- OraVerse Packungsbeilage, Fachinformation von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Stand: Februar 2012
- Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN: Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiology* 1991; 74: 691–698
- Rutherford B, Zeller JR, Thake D: Local and systemic toxicity of intraoral submucosal injections of phentolamine mesylate (OraVerse). *Anesth Prog* 2009; 56: 123–127
- Shir Y, Cameron LB, Raja SN, Bourke DL: The safety of intravenous phentolamine administration in patients with neuropathic pain. *Anesth Analg* 1993; 76: 1008–1011
- Tavares M, Goodson JM, Studen-Pavlovich D et al.: Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in pediatric patients. 2008; 139: 1095–1104. Erratum in: *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 1312
- Yagiela JA: What's new with phentolamine mesylate: a reversal agent for local anaesthesia? *SAAD Dig* 2011; 27: 3–7