

Markus R. Fussnegger¹, Jens C. Türp²

Kraniomandibuläre Dysfunktionen und orofaziale Schmerzen: pharmakologische Therapie

Craniomandibular disorders and orofacial pain: pharmacological therapy



Dr. Markus R. Fussnegger, M.A., cert. OFP

Foto: Aykan Elbasan, FotoGrafik, Pfullingen

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

Dieser Artikel fasst die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie bei Patienten mit kraniomandibulären Dysfunktionen und orofazialen Schmerzen zusammen. Da Publikationen über dieses klinisch wichtige Thema rar sind, empfehlen wir die Lektüre dieses Beitrags.

This article gives an overview of the pharmacological therapy for patients with temporomandibular disorders and orofacial pain. Since publications about this clinically relevant topic are rare, we believe that dentists will benefit from reading this article.

Zusammenfassung: Die pharmakologische Therapie kraniomandibulärer Dysfunktionen bietet Möglichkeiten, die Schmerzen des Patienten zu verringern und gegebenenfalls andere Therapien zu ermöglichen. Ein weiteres Ziel besteht darin, einer Chronifizierung von Schmerzen entgegenzuwirken. Handelt es sich um einen bereits chronifizierten Schmerz, so ist die Pharmakotherapie oftmals die einzige Möglichkeit, dem Patienten Linderung zu verschaffen. Vorrangige Bedeutung hat jedoch die eingehende Aufklärung des Patienten über die Diagnose, die häufig bereits eine Entlastung des Patienten bewirkt und zusammen mit einer wertschätzenden und empathischen Grundeinstellung gegenüber dem Patienten mit seinem Schmerzproblem zu einer guten Arzt-Patienten-Beziehung führt. (Dtsch Zahnärztl Z 2016; 71: 354–360)

Schlüsselwörter: Kiefergelenkschmerz; Kiefermuskelschmerz; neuropathischer Schmerz; Externa; Off-Label-Use

Summary: Pharmacological therapy of craniomandibular disorders provides opportunities to alleviate the patient's pain and, possibly, to facilitate other therapies. Another objective is the prevention of pain chronification. With an already existing chronic pain, pharmacotherapy is often the only way to provide relief for the patient. Nonetheless, priority should be given to patient education about the pain problem, which often contributes to the improvement of the patient and his/her pain symptoms, and, together with an appreciative and empathic attitude towards the patient, may lead to a good doctor-patient relationship.

Keywords: temporomandibular joint pain; masticatory muscle pain; neuropathic pain; topical application; off-label use

¹ praxisHochschule Köln, Deutschland

² Klinik für Rekonstruktive Zahnmedizin und Myoarthropathien, Universitäres Zentrum für Zahnmedizin Basel, Universitätszahnkliniken, Basel, Schweiz

Peer-reviewed article: eingereicht 04.07.2016, revidierte Fassung akzeptiert 08.08.2016

DOI 10.3238/dzz.2016.0354-0360

Ziele der pharmakologischen Therapie

Ein wesentliches Ziel der medikamentösen Therapie von kraniomandibulären Dysfunktionen (CMD) besteht darin, neben der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten eine Chronifizierung von Schmerzen zu verhindern oder sie aufzuhalten. Um dies zu erreichen, ist das frühzeitige Erkennen einer CMD-Erkrankung wichtig, sodass möglichst schnell eine adäquate Behandlung eingeleitet werden kann. Das Erheben einer allgemeinmedizinischen Anamnese unter Berücksichtigung der aktuellen Medikation ist dabei von ausschlaggebender Bedeutung, um unerwünschte Wirkungen und Komplikationen zu vermeiden und Kontraindikationen berücksichtigen zu können. Die Auswahl des Präparats sollte symptomspezifisch oder, falls möglich, ursachenspezifisch erfolgen. Eine einschleichende Behandlung, das heißt langsame Erhöhung einer niedrigen Anfangsdosierung, kann bei vielen Medikamenten helfen, unerwünschte Wirkungen zu minimieren. Um für den individuellen Patienten eine optimale Dosierung einzustellen, muss eine wiederholte Überprüfung der Analgesie unter Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen erfolgen. Kontrollen sind erforderlich, um die Höhe der Dosierung nach einer bestimmten Zeit zu überprüfen. Ein verabreichtes Medikament sollte, so es unerwünschte Wirkungen zulassen, ausreichend lange und in ausreichend hohen Dosierungen verwendet werden, bevor zu einem anderen Wirkstoff gegriffen wird.

Bei CMD-Patienten genügen meist Nicht-Opioid-Analgetika, zum Teil in Verbindung mit muskelrelaxierenden Pharmaka, um Symptome zu lindern oder um eine physiotherapeutische Behandlung einleiten zu können. Bei Patienten, die unter chronischen Schmerzen leiden, und besonders bei neuropathischen Schmerzen, zeigt sich in der Praxis jedoch häufig, dass die Wirkung dieser Präparate unzureichend ist, wobei sie aufgrund ihrer unerwünschten Wirkungen (z.B. im Falle von nichtsteroidalen Antirheumatika, NSAR) nicht dauerhaft eingenommen werden sollten. An diesem Punkt müssen weitere Substanzklassen in Betracht gezogen werden.

Nachfolgend soll die symptomatische Schmerzbehandlung der häufigsten

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Paracetamol	z.B. Ben-u-ron	3–4 x 500 mg/d

Tabelle 1 Nichtsaures, antipyretisches Analgetikum

Table 1 Nonacidic antipyretic analgesic

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Orphenadrin	Norflex	2 x 100 mg abends
Methocarbamol	Ortoton	3 x 1500 mg/d
Tizanidin*	Sirdalud	3 x 2–4 mg/d
Baclofen*	Lioresal	3 x 5–20 mg/d

Tabelle 2 Empfohlene Muskelrelaxantia (*: Off-label)

Table 2 Recommended muscle relaxants (*: Off-label)

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Ibuprofen	z.B. Ibubeta	3 x 400–800 mg/d
Ketoprofen	z.B. Gabrilen	1–4 x 50 mg/d
Naproxen	z.B. Naproxen	2x 500 mg
Naproxen + Esomeprazol*	Vimovo	2 x 500 mg/20 mg/d
Diclofenac + Misoprostol*	Arthotec	3 x 50 mg/d

Tabelle 3 Empfohlene nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (*: kontraindiziert bei Schwangerschaft, zuverlässige Kontrazeption erforderlich)

Table 3 Recommended nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)

(*: contraindication in pregnancy, reliable contraception required)

ten CMD sowie neuropathischer orofazialer Schmerzen dargestellt werden. Verschiedene Präparate, wie trizyklische Antidepressiva, erfordern vor und während der Therapie regelmäßige Untersuchungen des Blutbildes, um unerwünschte Wirkungen frühzeitig erkennen zu können. Im Bereich der CMD sind die Wirkung und die Effektivität nur für wenige Wirkstoffe wissenschaftlich nachgewiesen [Übersicht in 27, 28, 49]. Die in diesem Beitrag vorgestellten Empfehlungen greifen daher auch auf Fachliteratur möglichst guter Evidenzlage aus der allgemeinen Schmerztherapie sowie auf eigene Erfahrungswerte zurück.

Kiefermuskelschmerzen

Nichtsaure, antipyretische Analgetika

In der Behandlung und in der Auswahl eines Medikaments macht es einen großen Unterschied, ob ein eher akuter oder ein persistierender bzw. chronischer Schmerz behandelt werden soll. In Akutsituationen, wie nach einer überlastungsbedingten lokalen Myalgie oder einer protektiven Muskel-Co-Kontraktion nach Weisheitszahnentfernung, genügen im allgemeinen nichtsaure antipyretische Analgetika. Ihre Indikationsgebiete sind hauptsächlich leichte bis mäßig starke akute Schmerzen. Das am häufigsten ver-

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Celecoxib	Celebrex	1–2 x 100–200 mg/d
Etoricoxib	Arcoxia	1 x 60 mg/d

Tabelle 4 Selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer)**Table 4** Selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2 inhibitors)

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Ketoprofen	z.B. Phardol Schmerz-Gel	3–4 x 2–4 g/d auftragen
Ibuprofen	z.B. proff Schmerzcreme	3–4 x 4 cm/d auftragen
Diclofenac	z.B. Voltaren Schmerzgel forte	2–3 x 1–4 g/d auftragen

Tabelle 5 Empfohlene extern applizierte nichtsteroidale Antirheumatika**Table 5** Recommended topical nonsteroidal antiinflammatory drugs

wendete Analgetikum dieser Gruppe ist Paracetamol (Tab. 1). Es eignet sich zur Behandlung leichter Schmerzen, besitzt aber praktisch keine nutzbaren, antiphlogistischen Eigenschaften. Während der Schwangerschaft und der Stillzeit ist es, nach genauer Abwägung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses und nach obligater Absprache mit dem Gynäkologen, oftmals die einzige Möglichkeit einer medikamentösen Schmerzbehandlung [26].

Muskelrelaxantia

Muskelrelaxierende Medikamente bildeten über Jahrzehnte zusammen mit NSAR die Basistherapie bei muskulär bedingten Schmerzen. Dies beruht auf der Vorstellung, dass ihnen ein erhöhter Muskeltonus zugrunde liege. Obgleich weder die Ursache dieser Schmerzen vollständig wissenschaftlich geklärt [35] noch die Wirkung der Wirkstoffe bekannt ist, werden Medikamente mit muskelrelaxierenden Eigenschaften, auch aufgrund ihrer relativ guten Verträglichkeit, sehr häufig verordnet [29]. Dies wurde jedoch in den vergangenen Jahren durch teils wenig nachvollziehbare Maßnahmen deutlich erschwert, wie einer Beschränkung der Indikationen (Tolperison) [1] oder der Anwendungsdauer (Flupirtin) [14] oder gar einer Suspendierung der Zulassung (Tetrazepam) [45] zuvor sehr häufig eingesetzter Wirkstoffe. Alternativpräparate sind zwar

weiterhin erhältlich (Tab. 2), die Anwendung dieser Muskelrelaxantien ist aber aufgrund ihrer oft schwer tolerablen, unerwünschten Wirkungen oder einer relativ geringen Wirkung sehr schwierig. Klassischer Vertreter dieser Gruppe ist Diazepam, dessen Wirksamkeit unterschiedlich bewertet wird [39, 49]. Es führt zu ausgeprägter Sedierung und besitzt eine lange Halbwertszeit, weshalb es häufig zu einer Tagesmüdigkeit führt, die für Patienten nicht akzeptabel ist. Ähnlich verhält es sich mit Tizanidin oder Baclofen, bei denen zudem beachtet werden muss, dass es sich bei der Anwendung bei kranio-mandibulären Schmerzen um einen Off-label-Gebrauch handelt. Eine weitere Alternative ist Methocarbamol, dessen Wirksamkeit in einer systematischen Übersichtsarbeit jedoch als ungenügend belegt eingestuft wurde [8]. Aus Sicht der Autoren erscheint Orphenadrin derzeit eine vertretbare und wissenschaftlich hinreichend belegte Möglichkeit zu sein, muskulär bedingte Schmerzzustände unterstützend zu behandeln [8].

Kiefergelenkschmerzen

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Intrakapsuläre Störungen, wie eine anteriore Diskusverlagerung mit Reposition,

können für den Patienten aufgrund der damit einhergehenden Kiefergelenkgeräusche zwar unangenehm sein, gehen jedoch relativ selten mit Schmerzen einher. Nach akuten Belastungssituationen auftretende Kiefergelenkschmerzen können zum Teil mit nichtsauren, antipyretischen Analgetika (z.B. Paracetamol) beherrscht werden. Bei stärkeren Schmerzen kann auf NSAR ausgewichen werden (Tab. 3). Diese eignen sich insbesondere bei allen entzündlich oder traumatisch bedingten Schmerzen sowie bei einer schmerzhaften akuten Diskusverlagerung ohne Reposition.

Unter den NSAR werden unterschiedliche chemische Wirkstoffe zusammengefasst, die in ihren pharmakologischen Eigenschaften sehr ähnlich sind. Ihre Wirkungsweise beruht im Wesentlichen auf der Hemmung der Isoenzyme Cyclooxygenase (COX) 1 und 2 [43]. Auf diese Weise wird die Produktion verschiedener Prostaglandine reduziert, die neben anderen ein wesentlicher Faktor in der Entzündungsentstehung sind.

Ibuprofen ist bei vergleichbarer Wirkung verträglicher als Acetylsalicylsäure [37]. Von allen NSAR weist Naproxen das geringste kardiovaskuläre Risiko auf [4]. Naproxen scheint bei Kiefergelenkarthralgie zudem besser zu wirken als Celecoxib [52]. Gastrointestinale Nebenwirkungen und Minderdurchblutung des Nierenmarks sind nur 2 der vielen Nebenwirkungen von NSAR. Diese machen sie für eine Langzeitanwendung, insbesondere bei persistierenden orofazialen Schmerzen, weitestgehend ungeeignet. NSAR dürfen nicht in der Schwangerschaft, insbesondere nicht im 3. Trimenon, verabreicht werden, da sie über die Reduktion der Prostaglandinbildung die Wehentätigkeit hemmen und zusammen mit der verstärkten Blutungsneigung zu Komplikationen während der Geburt führen können [26].

Selektive COX-2-Inhibitoren

Gastrointestinale Nebenwirkungen der klassischen NSAR führen insbesondere bei älteren Menschen nicht selten zu Komplikationen, die eine stationäre Behandlung erforderlich machen oder sogar tödlich verlaufen können. Um diese unerwünschten Wirkungen zu reduzieren, wurden selektive Inhibitoren des

Enzyms Cyclooxygenase 2 (COX-2) entwickelt (Tab. 4) [5, 15]. Die an Entzündungen und Schmerzen maßgeblich beteiligten Prostaglandine sind auch an der Regulation normaler Körperfunktionen beteiligt, wie dem Schutz der Magenschleimhaut oder der Kreislauf- und Gefäßregulation. Überdies wurde der wahrscheinlich sehr bedeutsame Einfluss der COX-2-Hemmer auf die Thrombozytenaggregation und die Gefäßweitstellung der Enzyme deutlich [6, 31, 48].

Diese Pharmaka besitzen einen vergleichbaren antiphlogistischen Effekt wie herkömmliche NSAR, weisen aber weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf [15]. Ihre Anwendungsgebiete sind daher grundsätzlich dieselben wie diejenigen der NSAR. In Langzeituntersuchungen, wie der APPROVe- und der APC-Studie, konnte gezeigt werden, dass bei Langzeitanwendungen mit zum Teil schweren unerwünschten kardiovaskuläre Wirkungen zu rechnen ist [6, 48], was vor allem bei älteren Menschen und bei hohen Dosierungen (> 1200 mg/d) grundsätzlich auch bei nicht-selektiven NSAR, wie Naproxen oder Diclofenac, vorkommen kann [11]. Die Problematik trat bei selektiven COX-2-Inhibitoren aber erst nach 18 bzw. 12 Monaten Dauerbehandlung ein. Diese Medikamente dürfen demnach nicht bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt werden und sollten nur so kurz wie möglich verschrieben werden [16, 19].

Palmitoylethanolamid (PEA)

PEA zeigte sich in einer 2-wöchigen Studie bei Kiefergelenkschmerzen Ibuprofen überlegen (Dosierung: 1. Woche morgens 300 mg, abends 600 mg; 2. Woche: morgens und abends je 300 mg) [30]. Ein Blick in die Meta-Datenbank PubMed zeigt, dass PEA eine bei diversen Schmerzzuständen des Körpers eingesetzte Substanz ist, deren Wirkung in vergleichsweise vielen klinischen Studien überprüft wurde.

Zur Rolle der Externa

Eine bei CMD immer noch wenig beachtete Anwendungsform von NSAR ist die topische oder lokale Applikation [12, 13, 27, 38, 47, 51]. Bei akuten und persistie-

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Amitriptylin	z.B. Saroten	10–75 mg abends
Nortriptylin*	Nortrilen	10–75 mg abends
Imipramin*	z.B. Imipramin-neuraxpharm	25–50 mg morgens

Tabelle 6 Empfohlene trizyklische Antidepressiva (*: Off-label)

Table 6 Recommended tricyclic antidepressants (*: off-label)

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Gabapentin	z.B. Gabapentin Aurobindo	3 x 300–1200 mg/d
Pregabalin	z.B. Pregabalin ratiopharm	2 x 75–300 mg/d

Tabelle 7 Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassene Antikonvulsiva

Table 7 Anticonvulsants approved for the therapy of neuropathic pain

renden muskuloskelettalen Erkrankungen werden hauptsächlich NSAR-haltige Salben oder Cremes verwendet, mit Diclofenac, Ibuprofen oder Ketoprofen als Wirkstoffen (Tab. 5). Wenn die schmerzhaften Areale gut zugänglich sind, wie es bei den Kiefergelenken der Fall ist, kann diese Anwendungsform eine gute und sichere Alternative zur oralen systemischen Gabe darstellen, da aufgrund der sehr viel geringeren Plasmakonzentration die Nebenwirkungsrate auf Placeboniveau liegt [38]. Ihre Wirkung scheint zum Beispiel bei einer lokalen Myalgie der Kaumuskulatur vergleichbar zu einer oralen Verabreichung zu sein [51]. Insbesondere bei Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden (Gastritis, Ulcus, etc.) können lokal angewandte NSAR eine sinnvolle, unterstützende Maßnahme bei der Behandlung von CMD sein. Für die Anwendung Ketoprofen-haltiger Präparate sei auf einen Rote-Hand-Brief hingewiesen, der auf mögliche Photosensibilitätsreaktionen aufmerksam macht und besondere Empfehlungen für den Gebrauch darstellt [32].

Neuropathische orofaziale Schmerzen

Definitionsgemäß werden zu CMD nur muskuloskelettale Erkrankungen gezählt. Die Diagnostik und Therapie von

Patienten mit orofazialen Schmerzen schließt demgegenüber Patienten mit neuropathischen Schmerzen verschiedener Genese ein [20, 44, 50, 53]. Dazu zählen vor allem die sehr schwer zu therapierenden idiopathischen persistierenden Schmerzen (atypische Odontalgie; primäres Mund- und Zungenbrennen) [25, 36, 46, 54], aber auch chronische posttraumatische, neuropathische Schmerzen, wie sie nach Nervenverletzungen während zahnärztlich-operativen Eingriffen [9, 44] und nach Unfällen vorkommen können. Die Erfahrung zeigt, dass die betroffenen Patienten in ihren Zahnärzten, Kieferchirurgen und Neurologen oftmals keinen kompetenten Ansprechpartner finden und aus diesem Grund häufig einen langen Leidensweg hinter sich haben. Dabei können sie von einem entsprechend weitergebildeten Zahnarzt, gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit einem Schmerztherapeuten, adäquat diagnostiziert und behandelt werden [10, 41].

Trizyklische Antidepressiva

Die Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva bei persistierenden bzw. chronischen Schmerzen kann als gesichert gelten, auch wenn ihr genauer Wirkmechanismus weiterhin unbekannt ist [17, 33, 42]. In den meisten Fällen wird zwar keine völlige Schmerzausschal-

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Clonazepam	z.B. Rivotril	3 x 0,5–1 mg alle 8 h lutschen

Tabelle 8 Antikonvulsivum zur topischen Anwendung bei primärem Mund-/Zungenbrennen**Table 8** Anticonvulsant for the therapy of burning mouth disorder (BMD)

Wirkstoff	Handelsname	Dosierung
Tramadol	z.B. Tramadol AbZ	3–4 x 50–100 mg/d
	z.B. Tramal long	2 x 100–200 mg/d
Tilidin/Naloxon	z.B. Tilidin AbZ	2–4 x 50–100 mg/d
	z.B. Valoron retard	2 x 50–200 mg/d

Tabelle 9 Empfohlene schwache Opioid-Analgetika**Table 9** Recommended weak opioid analgesics

(Tab. 1–9: M. R. Fussnegger)

tung erreicht, aber eine Linderung. Patienten müssen insbesondere bei dieser Medikamentengruppe über anfängliche, meist vorübergehende unerwünschte Wirkungen, wie Müdigkeit, Benommenheit und Schwindel, aufgeklärt werden, um eine verbesserte Mitarbeit zu erreichen. Ferner sollte eine niedrige Anfangsdosierung gewählt werden, die gegebenenfalls langsam gesteigert wird, damit bei ausreichender Schmerzlinderung Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten werden. In Deutschland erhältliche Vertreter dieser Gruppe sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Antikonvulsiva

Neben den trizyklischen Antidepressiva haben sich vor allem Gabapentin und sein Nachfolgepräparat Pregabalin in Studien als wirksame Medikamente mit einem relativ günstigen Wirkung-Nebenwirkungsprofil gezeigt (Tab. 7) [3, 17, 34]. Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen wird empfohlen, nach Ausschluss möglicher Kontraindikationen die Therapie mit einem trizyklischen Antidepressivum, wie Amitriptylin, in niedriger Dosierung zu beginnen und, in Abhängigkeit von Therapieeffekt und unerwünschten Wirkungen, die Dosis langsam zu steigern. Bei vorliegenden

Kontraindikationen gegenüber Trizyklika oder im Falle nicht ausreichender Wirkung kann Gabapentin eingesetzt bzw. hinzugefügt werden [18]. Auch dieses sollte einschleichend unter Berücksichtigung des Therapieeffektes und möglicher unerwünschter Wirkungen langsam erhöht werden.

Eine Sonderrolle kommt dem Benzodiazepin Clonazepam zu, das normalerweise in der Epilepsitherapie seine Indikation hat. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass es bei der Behandlung insbesondere bei eher peripher bedingten Formen des sonst nahezu therapieresistenten primären Mund- und Zungenbrennens eine gute Linderung bewirken kann [23, 24]. Es wird hierfür oral topisch verwendet, indem der Patient dreimal täglich eine Tablette 3 Minuten lutscht, im Anschluss ausspuckt und mit Wasser nachspült (Tab. 8). Die lokale Anwendung hat gegenüber der ebenfalls beschriebenen systemischen Anwendung [2] den Vorteil, dass typische, unerwünschte Wirkungen von Benzodiazepinen ausbleiben.

Opioid-Analgetika: allgemeine Betrachtungen

Mit den beschriebenen pharmakologischen Mitteln können orofaziale

Schmerzen in aller Regel gut kontrolliert werden. Bei therapieresistenten Schmerzen sind Opioid-Analgetika den Nicht-Opioiden vorzuziehen. Sie bringen zwar eventuell anfängliche, unangenehme Begleiterscheinungen mit sich, wie Übelkeit, Müdigkeit oder Obstipation; schwere Komplikationen sind aber bei richtiger Dosierung selten zu erwarten. In der Behandlung chronischer Schmerzzustände werden überwiegend Retard-Präparate eingesetzt, um möglichst gleichmäßige Wirkspiegel zu erreichen. Ihre Anwendung erfordert, dass besondere Regeln beachtet werden. Es entsteht eine körperliche Abhängigkeit von der entsprechenden Substanz, die jedoch durch eine langsame Reduktion der täglichen Dosis wieder abgebaut werden kann. Dieser Umstand sollte vom verordnenden Therapeuten berücksichtigt werden. Der Patient muss darüber aufgeklärt sein, dass ein abruptes Absetzen zu vermeiden ist. Ferner darf eine Verschreibung nur nach sorgfältiger Anamnese, insbesondere auch hinsichtlich des früheren Medikamentenverhaltens des Patienten, und gegebenenfalls nach Rücksprache mit dem Hausarzt erfolgen [40, 41].

Schwache Opioid-Analgetika

Zu den schwachen Opioiden, die keine speziellen Betäubungsmittelrezepte benötigen, gehören Tramadol, welches neben seiner Eigenschaft als μ -Opioid-Rezeptor-Agonist [21] zusätzlich das serotonerge, körpereigene, schmerzhemmende System beeinflusst [22], sowie die Kombination Tilidin/Naloxon (Tab. 9). Um sowohl eine bessere Compliance sowie einen möglichst gleichmäßigen Wirkspiegel zu erreichen, sind Retard-Präparate mit langsamer, kontrollierter Wirkstoffabgabe vorzuziehen. Die häufigste Limitation dieser Wirkstoffe sind unerwünschte Wirkungen, wie Übelkeit, Obstipation, Sedierung oder Atemdepression. Diese Nebenwirkungen sind individuell unterschiedlich ausgeprägt und können häufig durch eine adäquate Begleitmedikation oder, im Falle der Obstipation, durch eine Modifikation der Ernährung gelindert werden. Starke Opioide, wie Morphin oder Oxycodon, sind hingegen nur in Ausnahmefällen notwendig.

Off-label-Verwendung

Ein großes Problem in der medikamentösen Therapie stellt der zulassungsüberschreitende Einsatz von Medikamenten dar, der auch als Off-Label-Use bezeichnet wird. Hierunter versteht man das Verschreiben eines Medikaments, das entweder für eine bestimmte Indikation nicht zugelassen wurde, in einer anderen Dosierung zugelassen wurde, für eine bestimmte Patientengruppe nicht zugelassen wurde oder in einer anderen Form verabreicht werden soll, als es zugelassen wurde. Vor allem bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen und bei der Therapie neuropathischer orofazialer Schmerzen, z.B. bei einem primären Mund- und Zungenbrennen, stellt sich dieses Problem auch in der Zahnmedizin. Hintergrund ist ein Urteil des Bundessozialgerichts im Jahre 2002, das die Verschreibung eines Medikaments im „Off-Label-Use“ zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen für unzulässig erklärte [7]. Dennoch ist die Verschreibung eines solchen Präparats aufgrund der Therapiefreiheit des Zahnarztes möglich, wenn er sich im zahnmedizinischen Indikations-

bereich bewegt. Im Zweifel kann vor der Verschreibung auch mit der jeweiligen Krankenkasse Rücksprache gehalten werden, die dann nach einer Einzelfallentscheidung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen über eine mögliche Kostenübernahme befindet. Zu beachten ist, dass nur eine private Verschreibung möglich ist und der Patient vom (Zahn-)Arzt über den Off-Label-Charakter und über Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Wirkungsweise etc. informiert werden muss. Hierüber sollten vom Patienten in jedem Fall eine schriftliche Bestätigung und ein schriftliches Einverständnis eingeholt werden. Generell ist es bei einem potenziell beabsichtigten Off-label-Einsatz eines Medikaments ratsam, eine besonders genaue Dokumentation sowohl des Behandlungsverlaufs als auch bereits erfolgter und erfolgloser Therapien zu führen. Wissenschaftlich gestützte Leitlinien für einen solchen Einsatz müssen unbedingt beachtet und prinzipiell eingehalten werden. Begründete Abweichungen von Leitlinien sind im Rahmen der individuellen (zahn)ärztlichen Entscheidungsfindung möglich, müssen aber stets gut begründet sein.

Schlussfolgerung

Orofaziale Schmerzen im Gesichtsbereich können sehr unterschiedliche Ursachen haben. Die Pharmakotherapie kann andere Therapieformen in der Behandlung nicht ersetzen. Sie bietet aber Möglichkeiten, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern und andere Therapien zu ermöglichen. Sie kann vielleicht dazu beitragen, eine Schmerzchronifizierung zu verhindern oder zumindest abzuschwächen. In jedem Fall müssen Medikamente gezielt und entsprechend der Diagnose ausgewählt werden. DZZ

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des Internationalen Komitees der Herausgeber medizinischer Fachzeitschriften (ICMJE) besteht.

Korrespondenzadresse

Dr. Markus R. Fussnegger, M.A.,
cert. OFP
Zahnarzt/Counsellor
praxisHochschule
Neusser Straße 99
50670 Köln
mfussnegger@online.de

Literatur

1. Aliud Pharma, Hexal, Mylan Dura, Orion Pharma, STADapharm: Rote-Hand-Brief: Einschränkung der Indikation für Tolperison-haltige Produkte und das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen. 21.02.2013. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130221.pdf> (letzter Zugriff am 27.09.2016)
2. Amos K, Yeoh SC, Farah CS: Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study. *J Orofac Pain* 2011; 25: 125–130
3. Backonja M, Glanzman RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81–104
4. Bhala N, Emberson J, Merhi A et al.: Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769–779
5. Bolten WW: Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. *J Rheumatol Suppl* 1998; 51: 2–7
6. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H et al.: Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092–1102
7. Bundessozialgericht: Urteil des Bundessozialgerichts zum „off label“ Einsatz von Medikamenten (Az.: B 1 KR 37/00 R). 19.03.2002
8. Chou R, Peterson K, Helfand M: Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 140–175
9. Dao TT, Mellor A: Sensory disturbances associated with implant surgery. *Int J Prosthodont* 1998; 11: 462–469
10. De Leeuw R, Klasser GD (Hrsg.): Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. Quintessence, Hanover Park 2013
11. De Vecchis R, Baldi C, Di Biase G et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. *Minerva Cardioangiol* 2014; 62: 437–448
12. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ: Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10.1002/14651858.CD007402.pub3
13. Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, D'Emilia M, Lauriello M, Coen Tirelli G: Topical versus systemic diclofenac in the treatment of temporomandibular joint dysfunction symptoms. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24: 279–283
14. Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik, Hormosan Pharma, MEDA Pharma, TEVA, Winthrop Arzneimittel: Rote-Hand-Brief: Einschränkung der therapeutischen Zielgruppe und Begrenzung der Behandlungsdauer für Flupirtin-haltige Arzneimittel nach Bewertung des Lebertoxizitätsrisikos. 15.07.2013. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130716.pdf> (letzter Zugriff am 14.07.2016)
15. Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al.: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106–2111
16. European Medicine Agency (EMA): Public statement – European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors. 16.02.2005. Public statement – European Medicines Agency announces

- regulatory action on COX-2 inhibitors. (letzter Zugriff am 14.07.2016)
17. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173
 18. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305
 19. Food and Drug Administration (FDA): FDA Public Health Advisory: FDA announces important changes and additional warnings for COX-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 7.04.2005. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm150314.htm>. (letzter Zugriff am 14.07.2016)
 20. Fussnegger MR: Neuropathische Schmerzen in der Zahnmedizin: Ursachen und Differenzierung. *Bayr Zahnärztl* 2007; 44: 53–57
 21. Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S: Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2000; 362: 116–121
 22. Gobbi M, Mennini T: Release studies with rat brain cortical synaptosomes indicate that tramadol is a 5-hydroxytryptamine uptake blocker and not a 5-hydroxytryptamine releaser. *Eur J Pharmacol* 1999; 370: 23–26
 23. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A: Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): A randomized crossover trial. *Pain* 2010; 149: 27–32
 24. Grémeau-Richard C, Woda A, Navez ML, et al.: Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain* 2004; 108: 51–57
 25. Grushka M: Burning mouth syndrome. The 2005 joint meeting of the American Academy of Oral Medicine and the American Academy of Orofacial Pain: the future of dentistry: integrating medicine into the practice of dentistry. 14.-16. April 2005. Phoenix, AZ, USA
 26. Haas DA: An update on analgesics for the management of acute postoperative dental pain. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 476–482
 27. Hugger A, Schindler HJ, Türp JC, Hugger S: Medikamentöse Therapie bei Kiefergelenkschmerzen. *Z Evid Fortbild Qual* 2013; 107: 302–308
 28. List T, Axelsson S, Leijon G: Pharmacological interventions in the treatment of temporomandibular disorders, atypical facial pain, and burning mouth syndrome. A qualitative systematic review. *J Orofac Pain* 2003; 17: 301–310
 29. Manfredini D, Landi N, Tognini F, Orlando B, Bosco M: Muscle relaxants in the treatment of myofascial face pain. A literature review. *Minerva Stomatol* 2004; 53: 305–313
 30. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA: Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain* 2012; 26: 99–104
 31. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA: Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 272–277
 32. McNeil, Hexal, Chemische Fabrik Kreussler & Co, Teofarma, Madaus: Rote-Hand-Brief: Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der Fachkreise im Zusammenhang mit Ketoprofen haltigen, topischen Formulierungen. 05.08.2010. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2010/20100805.pdf> (letzter Zugriff am 14.07.2016)
 33. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227
 34. Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A: Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001; 17: 284–295
 35. Mense S: Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54: 241–289
 36. Mo X, Zhang J, Fan Y, Svensson P, Wang K: Thermal and mechanical quantitative sensory testing in chinese patients with burning mouth syndrome – a probable neuropathic pain condition? *J Headache Pain* 2015; 16: 84
 37. Moore N, Le Parc JM, van Ganse E, Wall R, Schneid H, Cairns R: Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 732–734
 38. Moore RA, Tramer MR, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ: Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998; 316: 333–338
 39. Mujakperuo HR, Watson M, Morrison R, Macfarlane TV: Pharmacological interventions for pain in patients with temporomandibular disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;10.1002/14651858.CD004715.pub2
 40. Müller-Schwefe G. Medikamentöse Schmerzbehandlung mit zentralwirksamen Analgetika. In: Flöter T (Hrsg): *Grundlagen der Schmerztherapie*. Urban & Vogel, München 1998, S. 177–208
 41. Okeson JP: *Bell's Oral and Facial Pain*. 7. Auflage. Hanover Park: Quintessence, 2014
 42. Onghena P, Van Houdenhove B: Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205–219
 43. Pleuvry BJ, Lauretti GR: Biochemical aspects of chronic pain and its relationship to treatment. *Pharmacol Ther* 1996; 71: 313–324
 44. Rodríguez-Lozano FJ, Sanchez-Pérez A, Moya-Villaescusa MJ, Rodríguez-Lozano A, Sáez-Yuguero MR: Neuropathic orofacial pain after dental implant placement: review of the literature and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: e8–e12
 45. Sanofi-Aventis: Rote-Hand-Brief: Ruhen der Zulassung aller Teträzepam-haltiger Arzneimittel (z.B. Musaril Filmtabletten) zum 1.8.2013. 01.08.2013. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2013/20130624.pdf> (letzter Zugriff am 14.07.2016)
 46. Scala A, Checchi L, Montevicchi M, Marini I, Giamberardino MA: Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 275–291
 47. Senye M, Mir CE, Morton S, Thie NM: Topical nonsteroidal anti-inflammatory medications for treatment of temporomandibular joint degenerative pain: a systematic review. *J Orofac Pain* 2012; 26: 26–32
 48. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al.: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071–1080
 49. Sommer C: Pharmakologische Behandlung orofazialer Schmerzen. *Schmerz* 2002; 16: 381–388
 50. Spencer CJ, Gremillion HA: Neuropathic orofacial pain: proposed mechanisms, diagnosis, and treatment considerations. *Dent Clin North Am* 2007;51: 209–224
 51. Svensson P, Houe L, Arendt-Nielsen L: Effect of systemic versus topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postexercise jaw-muscle soreness: a placebo-controlled study. *J Orofac Pain* 1997; 11: 353–362
 52. Ta LE, Dionne RA: Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain* 2004; 111: 13–21
 53. Vickers ER, Cousins MJ: Neuropathic orofacial pain part 1 – prevalence and pathophysiology. *Aust Endod J* 2000; 26: 19–26
 54. Woda A, Pionchon P: A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiological features. *J Orofac Pain* 2000; 14: 196–212