

# «Das Mixed-Pain-Konzept ist eine Arbeitshypothese und keine evidenzbasierte Medizin»

Ein Gespräch mit dem Anästhesiologen und Schmerzspezialisten Ulf Klostermann über neue Vorstellungen zur Natur von Schmerzsyndromen

Heute wird für manche rheumatologische und orthopädische Schmerzzustände neben dem nozizeptiven Schmerz auch eine neuropathische Komponente angenommen. Über dieses Konzept des «Mixed Pain» und seine Implikationen für die praktische Schmerztherapie sprach ARS MEDICI mit Ulf Klostermann, DEAA, vom Schmerz Zentrum Zofingen.

**ARS MEDICI:** Grundsätzlich: Welche Bedeutung hat das Mixed-Pain-Konzept für die tägliche Praxis des Hausarztes oder des Rheumatologen?

**Ulf Klostermann:** Die Annahme, dass auch eine neuropathische Schmerzkomponente bei axialen Schmerzen der Wirbelsäule eine Rolle spielen kann, die ja Teil des Mixed-Pain-Konzepts ist, bedingt natürlich ein anderes pharmakologisches Vorgehen: Die ausschliessliche Applikation von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), die gut auf schwache bis mittelstarke nozizeptive Schmerzen wirken und die eine bekannte anti-phlogistische Wirkung zeigen, ist bei neuropathischen Schmerzen nicht effektiv. Eine rasche Ausweitung des pharmakologischen Konzepts auf Opiate, die bei beiden Schmerzarten – nozizeptiv wie auch neuropathisch – wirksam sind, und auf Koanalgetika ist daher erforderlich.

**ARS MEDICI:** Ab wann sind Opiate sinnvoll?

**Klostermann:** Der Einsatz der Opiate ist im mittel- bis längerfristigen Einsatz bei chronischen axialen Wirbelsäulenschmerzen sinnvoll, da einerseits ein Mixed-Pain erfolgreich behandelt

werden kann und andererseits die langfristige Applikation von Opiaten im Vergleich zu den NSAR mit weniger Nebenwirkungen, insbesondere auf den Magen-Darm-Trakt und die Nieren, einhergeht. Eine neuropathische Komponente kann zusätzlich oder durch die alleinige Gabe eines Koanalgetikums reduziert werden. Dabei muss nicht immer das WHO-Stufenschema strikt Stufe für Stufe durchlaufen werden, es können je nach Schmerzintensität auch frühzeitig stark wirksame Opioide der WHO-Stufe III oder bereits frühzeitig Koanalgetika eingesetzt werden.

**ARS MEDICI:** Wie schätzen Sie das Wissen von Hausärzten, Rheumatologen und Orthopäden über das Mixed-Pain-Konzept ein?

**Klostermann:** Das Interesse am Thema Schmerz und das Fortbildungsangebot sind momentan sehr gross, und ich gehe davon aus, dass die Kollegen ebenfalls über das Therapiekonzept gut informiert sind. Der diskogene Schmerz als Ursache von axialen Wirbelsäulenschmerzen wird ja bei bis zu 40 Prozent der Rückenschmerzen in Abhängigkeit von der Altersstufe angenommen, und die Diskektomie oder der Bandscheibenersatz wird wegen dieser Schmerzen vorgenommen. Dass dieser Schmerz eine bedeutende neuropathische Komponente haben könnte, ist dagegen eine junge These.

**ARS MEDICI:** Welches sind in Ihrem Patientengut häufige Schmerzsyndrome, bei denen Sie eine gemischte Schmerzform annehmen?

**Klostermann:** Im klinischen Alltag finden sich Hinweise auf die neuropathische Schmerzkomponente bei axialen Rückenschmerzen: Insbesondere beim Failed-Back-Surgery-Syndrom/Postdiskektomie-Syndrom können wir vielfach mit der Rückenmarkstimulation (Spinal-Cord-Stimulation: SCS) eine effektive Schmerzreduktion anbieten. Die SCS wirkt weitgehend nur gegen neuropathische Schmerzkomponenten. Inzwischen werden Studien durchgeführt, um auch bei mehrsegmentalen diskogenen Schmerzen, die einer operativen Sanierung nur schwer zugänglich sind, primär mittels SCS eine effektive Schmerztherapie anzubieten. Leider erleben wir es aber auch in



Ulf Klostermann

unserem klinischen Alltag, dass Patienten mit monate- bis- jahrelangen Rückenschmerzen ausschliesslich NSAR erhalten haben, oftmals mit den damit verbundenen Komplikationen. Hier sollte in der Tat die klinische Praxis den aktuellen Studienergebnissen folgen, oder es sollte eine differenziertere Pharmakotherapie gemäss einer Arbeitshypothese wie dem Mixed-Pain-Konzept erfolgen.

**ARS MEDICI:** Welches sind die Hindernisse, denen die pharmakologische Schmerztherapie begegnet?

**Klostermann:** Die Indikationen für die Opiate sind klar belegt, es findet sich aber weiterhin eine Opioidphobie oder auch fehlende Erfahrung mit den Substanzen. Generell möchte ich aber auch vor übersteigerten Erwartungen sowohl auf Behandler- wie auch auf Patientenseite gegenüber der Pharmakotherapie chronischer Schmerzen warnen: Die Opiate führen nach den vorliegenden Studien zu einer 30- bis maximal 50-prozentigen Schmerzreduktion. Zusätzlich muss über die Nebenwirkungen wie Obstipation, Müdigkeit, erektile Dysfunktion oder auch Nausea oder Emesis aufgeklärt werden. Die häufig befürchtete Suchtproblematik ist in der Therapie chronischer Schmerzen dagegen kein Thema, obwohl gerade hiervor die grössten Ängste bestehen. Eine körperliche Abhängigkeit ergibt sich dosisabhängig und soll daher im Aufklärungsgespräch entsprechend kommuniziert werden.

Die Koanalgetika haben sicher den Vorteil, dass derartige Phobien weder bei den Ärzten noch den Patienten vorliegen und die modernen Substanzen für viele Patienten besser verträglich sind.

**ARS MEDICI:** Gibt es eindeutige klinische (oder andere diagnostische) Hinweise für das Ausmass des neuropathischen Schmerzanteils zum Beispiel bei rheumatischen oder orthopädisch bedingten Schmerzzuständen?

**Klostermann:** Eindeutige klinische Hinweise für den neuropathischen Schmerzanteil fehlen mitunter. Bei den klassischen neuropathischen Schmerzbildern, wie zum Beispiel der Post-Zoster-Neuralgie, finden sich eindeutig die klassischen Zeichen für einen neuropathischen Schmerz: brennender Schmerzcharakter, dynamische Berührungsallodynie bei sensorischen Defiziten, spontane Schmerzattacken in Form von heftigen, blitzartigen und elektrisierenden Schmerzen ohne klaren Triggerfaktor. Oft finden wir eine Hyperalgesie, die sich aber auch im Rahmen einer Chronifizierung von nozizeptiven Schmerzen ausbilden kann. Es bleiben allerdings viele Schmerzbilder, bei denen wir eine neuropathische Komponente zwar vermuten, aber nur schwer diagnostizieren können. Eine Objektivierung mit validierten Testverfahren ist leider oft nicht möglich.

Hilfreich kann es sein, mit dem Fragebogen PainDetect ein Screening auf neuropathische Schmerzen durchzuführen. Mit hoher Spezifität und Sensitivität kann dabei bereits ohne klinische Untersuchung ein erster Hinweis auf eine neuropathische Komponente gefunden werden.

Der axiale Rückenschmerz stellt übrigens nicht nur in Bezug auf die Differenzierung zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen eine Herausforderung dar: Eine Unterscheidung zwischen diskogenen, facetogenen oder mit dem Iliosakralgelenk (ISG) assoziierten Schmerzen gelingt weder in der klinischen noch in der radiologischen Diagnostik. Ausschliesslich die interventionelle Schmerzdiagnostik, bei der mit hoch präzisen Nervenblockaden unter Röntgenkontrolle gearbeitet wird, kann die Diagnose des Symptoms Rückenschmerzen sichern. Der diskogene Schmerz wird dabei in der Provokationsdiskografie verifiziert, die fortgeschrittene Diskopathie

**« Generell möchte ich aber auch vor übersteigerten Erwartungen sowohl auf Behandler- wie auch auf Patientenseite gegenüber der Pharmakotherapie chronischer Schmerzen warnen. »**

im MRI mit möglicherweise einer HIZ-Läsion gibt zusätzliche Hinweise. Insbesondere der diskogene Schmerz kann eine neuropathische Komponente aufweisen, gemäss dem Mixed-Pain-Konzept.

**ARS MEDICI:** Ist bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparats grundsätzlich davon auszugehen, dass ein gemischtes Schmerzbild vorliegt?

**Klostermann:** Nein, generell kann jetzt nicht bei jeder degenerativen Erkrankung des Bewegungsapparats von einer neuropathischen Schmerzkomponente ausgegangen werden. Häufig kennen wir aber die Schmerzursache nicht, daher wurde der Begriff des unspezifischen Rückenschmerzes geprägt. Eine

## «Auch eine gute analgetische Therapie kann in der Regel keine 100-prozentige Schmerzreduktion erzielen und somit auch keine komplette Unterbrechung eines Chronifizierungsvorgangs bewirken.»

weiterführende, interventionelle Diagnostik wird ja leider in vielen Fällen gar nicht durchgeführt. So muss dann entweder eine facetogene oder auch eine diskogene Schmerzkomponente angenommen werden, bei Letzterer muss im Mixed-Pain-Konzept differenzialdiagnostisch an einen neuropathischen Schmerz gedacht werden.

An dieser Stelle möchte ich aber auch anmerken, dass der Begriff beziehungsweise die Definition des neuropathischen Schmerzes in letzter Zeit von Schmerzexperten immer wieder neu diskutiert wird. Bislang galt die Definition, dass neuropathische Schmerzen durch Verletzungen des nozizeptiven Systems verursacht sind, inzwischen wird aber auch diskutiert, ob bereits Veränderungen des nozizeptiven Systems die Klassifikation als neuropathischer Schmerz zulassen. Ab diesem Punkt verschwinden dann die Grenzen zwischen nozizeptiv und neuropathisch, da natürlich bei jedem nozizeptiven Schmerz im Rahmen der Chronifizierung und Neuroplastizität Veränderungen am nozizeptiven System stattfinden.

**ARS MEDICI:** Bei welchen Krankheitsbildern ist ein therapeutischer Versuch mit Koanalgetika (Antidepressiva oder Antikonvulsiva) angezeigt?

**Klostermann:** Hier sind folgende drei Gebiete zu nennen: Erstens neuropathische Schmerzen, wozu alle Neuralgien, radikuläre Schmerzen, zentrale Schmerzsyndrome, die Post-Zoster-Neuralgie und die peripheren Polyneuropathien gehören. Zweitens hochgradig chronifizierte Schmerzen und schliesslich die Mixed-Pain-Schmerzen. Hier sind Complex-Regional-Pain-Syndrome (CRPS), axiale Schmerzen der Wirbelsäule mit Verdacht auf diskogene Komponenten, Status nach Rückenoperation/Failed-Back-Surgery-Syndrom/Postdiskektomie-Syndrom zu erwähnen.

**ARS MEDICI:** Lässt sich in der Hausarztpraxis eine probatorische Therapie mit Koanalgetika vertreten? Worauf sollte man dabei achten?

**Klostermann:** Zwei Faktoren sollten beachtet werden: Erstens ist das Mixed-Pain-Konzept eine Arbeitshypothese und keine evidenzbasierte Medizin. Zweitens ist die neuropathische Schmerzkomponente oft nur schwer zu diagnostizieren. Aus diesen beiden Punkten folgt, dass auch der Schmerzspezialist, wenn er eine neuropathische Schmerzkomponente vermutet, eine probatorische Therapie evaluiert. Weshalb sollte dies der Hausarzt nicht auch können?

Aber sogar wenn das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente gesichert ist, liegt die Number Needed to Treat (NNT) bei den Koanalgetika im Bereich zwischen 3 und 6 Patienten, das heisst, die meisten Patienten mit neuropathischen Schmerzen werden mit dem ersten evaluierten Koanalgetikum keine signifikante Schmerzreduktion von mehr als 50 Prozent erfahren. Diesbezüglich sind die Opiate mit einer NNT zwischen 2 und

3 zuverlässiger wirksam. Aber auch bei unklarer Schmerzgenese kann frühzeitig der Einsatz der Koanalgetika erwogen werden, insbesondere wenn das konventionelle Konzept mit NSAR und konservativen Massnahmen nicht ausreichend greift. Bei radikulären Schmerzen liegt eindeutig ein neuropathischer Schmerz vor. Hier setzen wir sehr frühzeitig das Koanalgetikum Pregabalin (Lyrica®) ein, in Kombination mit schwach bis mittelstarken Opioiden und in Abhängigkeit von der Schmerzintensität. Diese Schmerztherapie kann die Wartezeit bis zu einer effektiven, interventionellen Therapie überbrücken.

**ARS MEDICI:** Wie lange soll ein solcher therapeutischer Versuch mit einem Koanalgetikum dauern?

**Klostermann:** Insbesondere beim Rückenschmerz unklarer Genese sollte neben der symptomatischen Therapie nach einer Dauer von vier bis sechs Wochen schnellstmöglich eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Die interventionelle Diagnostik stellt die einzig zuverlässige Methode dar, die Schmerzgenese eindeutig zu identifizieren. Je nach Art der Schmerzen und Komorbiditäten kann oder sollte eine ergänzende Schichtdiagnostik mittels CT oder MRI erfolgen.

Es sollte also darauf geachtet werden, dass in der Hausarztpraxis mit den Koanalgetika nicht zu lange eine rein symptomatische Therapie verfolgt wird, ohne der Schmerzursache auf den Grund zu gehen. Ohne Diagnose kann auch in der Schmerztherapie keine erfolgreiche Therapie beschränkt werden.

Die Eintitrierung der Koanalgetika sollte individuell und schonend erfolgen. Mit der Substanz Pregabalin steht uns nun ein Koanalgetikum zur Verfügung, das auch bei akuten Problemen schnell und rasch auftitriert werden kann und damit einen schnelleren Behandlungserfolg zeigt, was sicher auch zur besseren Compliance des Patienten beiträgt.

**ARS MEDICI:** Wie wichtig ist ein frühzeitiger Beginn einer Therapie mit Koanalgetika? Lässt sich dadurch die fatale Chronifizierung des Schmerzes allenfalls verhindern?

**Klostermann:** Schmerzen führen sehr rasch zu einer Neuroplastizität sowohl auf Ebene des Rückenmarks als auch des gesamten ZNS. Eine rasche und effektive medikamentöse Therapie kann möglicherweise helfen, diese Vorgänge einzugrenzen. Es liegen aber keine Studiendaten vor, die eine komplette Verhinderung dieser Chronifizierungsvorgänge durch den Einsatz der Pharmakotherapie zeigen könnten.

Dabei muss natürlich auch bedacht werden, dass der Begriff der Chronifizierung sowohl die physiologischen Vorgänge in der zentralen Schmerzverarbeitung und Neuroplastizität bedeutet, aber auch den gesamten Menschen mit seinem psychosozialen und beruflichen Umfeld betrifft und damit sehr multifaktoriell bedingt ist.

Auch eine gute analgetische Therapie kann in der Regel keine 100-prozentige Schmerzreduktion erzielen und somit auch keine komplette Unterbrechung eines Chronifizierungsvorgangs bewirken. Aber eine günstige Beeinflussung und damit Reduktion des Chronifizierungsprozesses ist vorstellbar. Die eindrucksvollen funktionellen MRI-Bilder haben sowohl eine Neuroplastizität unter chronischen Schmerzen wie beim Complex-Regional-Pain-Syndrom (CRPS) zeigen können als auch eine Restitutio ad integrum der neuralen Strukturen. Es ist also auch eine Ausheilung eines hochgradig chronifizierten Schmerzsyndroms wie des CRPS im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts inklusive Pharmakotherapie mit Koanalgetika möglich.

**ARS MEDICI:** Aufgrund welcher Kriterien ist die Wahl des Koanalgetikums zu treffen?

**Klostermann:** Die Wahl des Koanalgetikums richtet sich sowohl nach der Schmerzart und -dauer, als auch nach den Komorbiditäten, dem Alter und nach der beruflichen und privaten Situation des Patienten. Sie muss also sehr individuell getroffen werden.

Ein hoher Anteil der chronischen Schmerzpatienten hat als Komorbidität sowohl eine Depression als auch eine generelle Angststörung und in der Folge auch eine Insomnie. Das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin (Saroten® Retard, Triptazol®) ist als Antidepressivum unter den Koanalgetika am besten dokumentiert, gilt aber auch als ausgesprochenes «Dirty Drug», das heisst sehr viele verschiedene Rezeptoren werden von dem Medikament bedient. Hieraus ergeben sich sowohl anticholinerge Nebenwirkungen mit negativer Wirkung auf Glaukom oder Miktionsbeschwerden, Mundtrockenheit mit Verschlechterung des Zahnschmelzes oder eine Verbesserung des Nachtschlafs auf Kosten physiologischer REM-Phasen. Höhergradige AV-Blöcke dürfen nicht vorliegen, ebenso würde ich das Medikament keinem Patienten mit Herzinsuffizienz empfehlen.

Zusätzlich sollten die Bestimmung der Leberparameter ASAT und ALAT in sechsmonatigen Abständen erfolgen.

Wesentlich besser verträglich sind dagegen die moderneren Antidepressiva, die aber oft auch nicht im gleichen Masse wirksam sind. Ein hochgradig chronifizierter Schmerzpatient mit Schlafproblemen und Hinweisen auf eine Depression wird aber sicher von einem Koanalgetikum aus dem Bereich der Antidepressiva in mehrfacher Hinsicht profitieren.

**ARS MEDICI:** Stellt die Kombinationstherapie (NSAR plus Koanalgetikum) spezielle Probleme betreffend Medikamenteninteraktionen, Verträglichkeit und so weiter?

**Klostermann:** Die Kombinationstherapie NSAR plus Koanalgetikum stellt per se kein Problem dar. Die mittel- bis langfristige Gabe der NSAR kann aber zu gastrointestinalen und/oder renalen Problemen und vielfältigen Interaktionen führen. Wie

**«Das Mixed-Pain-Konzept sollte alle Kollegen dazu motivieren, einen differenzierten Einsatz aller verfügbaren Analgetika individuell und nach Schmerzintensität und -art des Patienten abzuwägen und differenzierte Behandlungskonzepte mit NSAR, Opioiden und Koanalgetika (Antidepressiva/Antiepileptika) zu evaluieren.»**

die COX-2-Diskussion gezeigt hat, werden wir auch unter den nichtselektiven Zyklooxygenasehemmern mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko rechnen müssen. Die von uns in der Langzeittherapie angestrebte Kombination Opioiden und Koanalgetika ist in der Regel gut verträglich – einschränkend muss aber gesagt werden, dass über deren Nebenwirkungsprofil, insbesondere in der Kombination, derart gross angelegte Risikostudien wie bei den Coxiben und anderen NSAR nicht vorliegen. Selbstverständlich müssen aber Komorbiditäten wie beispielsweise die obstruktive Schlafapnoe beim Einsatz der Opioiden und gewisser Koanalgetika beachtet werden, da Atemantrieb, Tonus der Pharynxmuskulatur und Physiologie der REM-Phasen negativ beeinflusst werden können. Hier empfiehlt sich die interdisziplinäre Kooperation mit einem Zentrum für Schlafmedizin. ■

*Die Fragen stellte Richard Altorfer.*

Interessenkonflikte: keine.