

In drei Stufen zum Ziel

Pharmakotherapie von Schmerzen

Schmerzpatienten, vor allem solche mit chronischen Beschwerden, möglichst wirksam und nebenwirkungsarm zu therapieren, bleibt eine Herausforderung. Heute weiss man, dass der Schmerz am Pathomechanismus orientiert behandelt werden sollte. Bei chronischen Schmerzsituationen sind Stufenkonzepte meist hilfreich. Ein neues Stufenmodell, das der Autor zur differenzierten Schmerzbehandlung im klinischen Alltag angepasst hat, stellt er hier – mit Fokus auf die medikamentöse Therapie – vor.

Tobias Schneider

In der Schmerzbehandlung liessen sich bis heute zwar diverse neue, potenziell pharmakologische «target points» identifizieren, das Portfolio an gezielt wirksamen Medikamenten bleibt jedoch überschaubar: Es klafft weiter eine Lücke zwischen neuen Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung und der gezielten Diagnostik und Behandlung.

Faktoren mit Einfluss auf die Schmerzbehandlung

Vor allem chronische Schmerzen werden auch heute noch nach dem Trial-and-error-Prinzip behandelt. Dabei spielt die Fachrichtung des Erstbehandlers häufig die entscheidendere Rolle für die Behandlung als der zugrunde liegende Schmerz (1). Bei chronischen muskuloskelettalen Schmerzen wird beim Erstkontakt von Orthopäden vorwiegend Physiotherapie verordnet und keine pharmakologisch basierte Massnahme eingeleitet. Allgemeinärzte und Internisten beginnen eher mit einer pharmakologisch basierten Therapie. Auch medikolegale Ereignisse beeinflussen die Behandlung. So waren nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) in den USA bis

zum Skandal um den Cyclooxygenase-(COX)-2-Hemmer Rofecoxib von 2004 mit 94 Prozent die am häufigsten verschriebenen Nichtopioide bei muskuloskelettalen Schmerzen. Im Anschluss wurde nur noch ein Drittel der Patienten beim Erstkontakt mit NSAR (sowohl selektive als auch nicht selektive) behandelt (1). Weitere Aspekte wie die Kostenübernahme von Präventionsprogrammen oder physiotherapeutischen Behandlungen beeinflussen das Verschreibungsverhalten.

Stufenkonzepte: Tradition in der Schmerzbehandlung

Die Verwendung von Stufenkonzepten hat spätestens seit dem Stufenkonzept der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1986 Tradition in der Schmerzbehandlung (*Abbildung 1*). Gegen Tumorschmerzen entwickelt, wird das Konzept bis heute als Behandlungsrichtlinie auch für nicht tumorassoziierte Schmerzen verwendet. Interessanterweise wurde es nie für Therapien im Rahmen nicht tumorbedingter Schmerzen validiert (2). Moderne Anpassungen raten heute zu einem 4-Stufen-Konzept, wobei häufiger empfohlen wird, die zweite Stufe (schwache Opioide) bei der Behandlung von Tumorschmerzen zu übergehen. Die Evidenz für eine vierte Stufe (interventionelle Schmerztherapie) oder für den Einsatz von Koanalgetika/atypischen Analgetika ist bis anhin schwach (3). Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass der Einsatz im Rahmen der Behandlung von tumor- und tumortherapieassoziierten Schmerzen sinnvoll sein kann. Durch die stark verbesserten onkologischen Behandlungsoptionen, auch im fortgeschrittenen Stadium, ist hier vor allem an die wachsende Gruppe der Langzeitüberlebenden zu denken (4). Soll ein Schmerz möglichst gezielt behandelt werden, kann man auf diese Medikamentenklassen häufig nicht verzichten. Das gilt auch für nicht tumorassoziierte Schmerzen.

Neues Stufenkonzept

In der Tradition eines Stufenkonzepts haben Vardeh et al. einen systematischen Ansatz in der Beurteilung von chroni-

MERKSÄTZE

- ▶ Chronische Schmerzen werden auch heute noch nach dem Trial-and-error-Prinzip behandelt.
- ▶ Bei einer komplexen Schmerzsituation sollte man hier immer stufenweise vorgehen.
- ▶ Opioide lassen sich bei fast allen Schmerzen einsetzen, aber nie als gezielte Schmerztherapie.
- ▶ Opiate sind nach aktueller S3-Leitlinie zur Langzeitbehandlung nicht tumorbedingter Schmerzen (LONTS) nur bei klarem Ansprechen über mehr als 12 Wochen anzuwenden.
- ▶ Polypharmazie sollte man durch regelmässige Reevaluation der Wirksamkeit der Schmerztherapie verhindern.

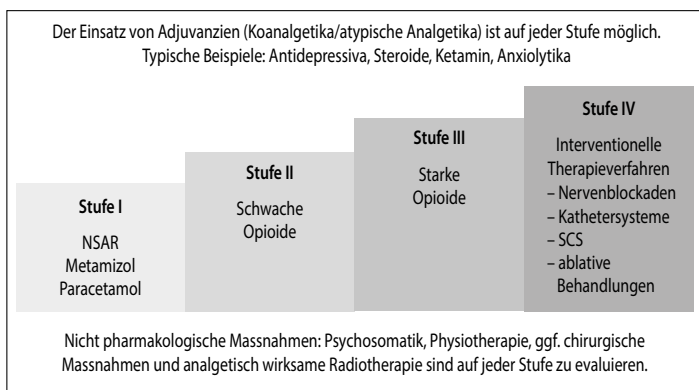


Abbildung 1: Modifiziertes WHO-4-Stufen-Schema zur Behandlung von tumorinduzierten Schmerzen (NSAR: nicht steroidale Antirheumatika, SCS: spinal cord stimulation) (nach Schneider, adaptiert aus [4])

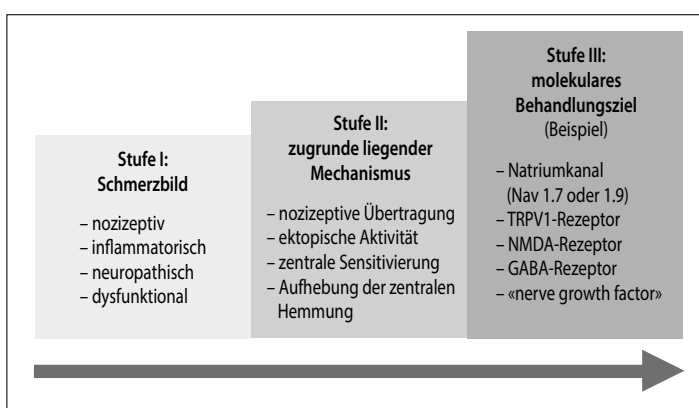


Abbildung 2: Stufenschema zur differenzierten Behandlung von Schmerzen (TRPV1: transient receptor potential vanilloid 1, NMDA: N-Methyl-D-Aspartat, GABA: gamma-aminobutyric acid) (nach Schneider, adaptiert aus [5])

schen Schmerzen für eine möglichst zielgerichtete Therapie entwickelt (5). Ihre Arbeit wird hier zusammenfassend dargestellt und das Stufenprinzip auf ein Patientenbeispiel aus der persönlichen Praxis des Autors angewandt. Dabei liegt der Fokus auf der Darstellung einer Option, sich einer Schmerzproblematik klinisch strukturiert anzunehmen.

Praktisches Vorgehen

Die Diagnostik erfolgt jeweils mit drei aufeinander aufbauenden Fragestellungen (vgl. Abbildung 2):

- ▲ Welches Schmerzbild liegt vor?
- ▲ Welcher Mechanismus löst dieses Bild aus?
- ▲ Welche pharmakologischen Angriffspunkte (target points) ergeben sich daraus?

Ziel dieses Vorgehens ist es, «trial and error» zu minimieren und von Beginn an eine möglichst am Pathomechanismus ausgerichtete Therapie zu etablieren. Denn jeder gescheiterte Behandlungsversuch reduziert die Compliance des Patienten und somit die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Therapie (6). In Tabelle 1 und Tabelle 2 werden Schmerzbild und Schmerzmechanismen kurz erläutert. Ein Schmerzbild definiert sich immer aus Symptomen und zusätzlichen Erkenntnissen aus der Bildgebung sowie mittels laborchemischer und apparativer Diagnostik (Zeichen).

Anwendung des Stufenkonzepts: Fallbeispiel

Ausgangssituation

Ein 35-jähriger Mann wird 12 Monate nach Leistenhernienoperation links und mit Schmerzpersistenz durch eine chirurgische Praxisambulanz zugewiesen.

Anamnese

- ▲ Die Vorstellung bei den Kollegen erfolgte mit brennenden Schmerzen in den Bereichen Leiste, Skrotum und dezent auch an der Innenseite des linken Oberschenkels (OS).
- ▲ Diagnose: Leistenhernie mit V. a. neuronales Entrapment.
- ▲ Es besteht die Indikation zur operativen Versorgung mittels laparoskopischer Netzplastik.
- ▲ Postoperativ kommt es zur Verschlimmerung des brennenden Schmerzes (Berührung des Hodensacks/Anheben des Hodens löst elektrisch einschliessende Schmerzen aus).
- ▲ Die Sexualität ist aufgrund der Berührungsempfindlichkeit stark eingeschränkt.
- ▲ Im Verlauf grösser werdendes Schmerzareal (Penisschaft, Innenbereich des OS).

Medikamentenanamnese

- ▲ Das gegebene Pregabalin musste bei starken Nebenwirkungen (Konzentrationschwäche und Doppelbilder) abgesetzt werden.

Tabelle 1:
Definition des Schmerzbilds

Primäre Hyperalgesie	Erhöhte Ansprechbarkeit von peripheren Nozizeptoren, z. B. aufgrund lokaler Inflammation begrenzt auf dieses Gebiet
Sekundäre Hyperalgesie	Ausbreitung der Hyperalgesie über das primäre nozizeptive Areal hinaus, häufig unabhängige Entwicklung vom primären noxischen Reiz
Zentrale Sensitivierung	Erhöhte Ansprechbarkeit von nozizeptiven Neuronen im ZNS auf normale oder unterschwellige Reize (Grundlage für sekundäre Hyperalgesie)
Allodynie	Normalerweise nicht schmerzhafter Reiz (mechanisch oder thermisch), im Areal schmerz auslösend; zentrale Sensitivierung/Aufhebung der zentralen Hemmung

ZNS: zentrales Nervensystem

Tabelle 2:

Zugrunde liegender Schmerzmechanismus

Schmerzbild	Klinisches Diagnosekriterium
Nozizeptiv	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Hinweise auf Schaden durch mechanischen Einfluss oder andere Noxe ▲ Symptome: lokalisierter Schmerz im Bereich des korrespondierenden Schadens ▲ Zeichen (z. B. Bildgebung): mechanische Pathologie passend zur Schmerzangabe
Inflammatorisch	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Hinweise auf Inflammation: a) steril, b) infektiös ▲ Zeichen: Bildgebung mit Zeichen der Inflammation, Keimnachweis, Ansprechen auf antibiotische Behandlung
Neuropathisch	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Hinweise auf sensorischen Nervenschaden (Symptome: Brennen, Kribbeln, einschießender Schmerz, Par- und/oder Dysästhesien) ▲ Zeichen: herabgesetzte Pinprick-Sensibilität oder Vibrationsempfinden, Provokationsmanöver (Lasègue), mechanische und Kälteallodynie
Dysfunktional, zentralisiert	<ul style="list-style-type: none"> ▲ keine erklärende periphere Läsion ▲ kein identifizierbarer peripherer nozizeptiver Stimulus, Nervenschaden bzw. das Schmerzareal geht darüber hinaus ▲ Hinweis auf Schmerzausweitung bzw. fehlende Hemmung

- ▲ Danach Gabe von Ibuprofen und Metamizol, wegen Wirkungslosigkeit abgesetzt.
- ▲ Aktuell: Oxycodon/Naloxon retard 10 mg 1-0-1 sowie maximal 3-mal tägl. 10 mg in Reserve (wird ausgeschöpft); Nebenwirkungen: Tagesmüdigkeit und Obstipation, Libidoverlust.

Klinische Untersuchung

- ▲ Inspektorisch: reizlose Narbenverhältnisse nach Hernienversorgung.
- ▲ Verifizierung der Allodynie beim Bestreichen der Haut mit Wattestab skrotal sowie an der Innenseite des OS links. Pinprick-Test wird nicht toleriert. Keine makroskopischen Auffälligkeiten des Hautbilds.

Bildgebende Diagnostik

Magnetresonanztomografie (MRT): kein Hinweis auf Inflammation im Bereich der Netzplastik, kein Erguss, neurale Strukturen nicht sicher abgrenzbar.

Stufenschema Diagnostik

Stufe 1: Schmerzbild

Anamnestisch und klinisch besteht V. a. einen neuronalen Schaden (differenzialdiagnostisch vorausgegangenes Entrapment) des N. genitofemoralis links. Der Patient kann den initialen Schmerz differenziert auf das Versorgungsgebiet des Nervs eingrenzen. Nach dem Stufenkonzept sprechen die Symptome für ein neuropathisches Schmerzbild. Überschneidend weist die Schmerzarealausweitung auf ein zentralisiertes/dysfunktionales Schmerzbild hin.

Zusammenfassung

Symptome: brennend, elektrisch einschießender Schmerz. Zeichen: positive Allodynietestung, Bildgebung nicht konklusiv. Ausweitung des Schmerzareals ohne Hinweise auf periphere Inflammation. Hypothese nach Stufe 1: gemischt neuropathisches und zentralisiertes Schmerzbild.

Stufe 2: Pathomechanismus

Der langfristige Nutzen von therapeutischer Infiltration peripherer Nerven ist schlecht belegt. Gezielt eingesetzt, können Infiltrationen jedoch bei diagnostischen Fragen unterstützen. Hier resultierte die gezielte ultraschallgesteuerte Blockade des N. genitofemoralis mit Lokalanästhetikum in einer kompletten Schmerzfreiheit im Versorgungsgebiet des Nervs bei nun testbarer persistierender Hyperalgesie (Pinprick) im Bereich des medialen OS.

Zusammenfassung

Eine Teilkomponente des Schmerzes ist durch eine gezielte Nervenblockade ausschaltbar. Es persistiert eine Hyperalgesie über das eigentliche Versorgungsgebiet des Nervs hinaus. Hypothese nach Stufe 2: Schmerzmechanismus aus ektopter Aktivität plus zentrale Sensitivierung/Aufhebung der Hemmung (klinisch praktisch nicht zu differenzieren).

Stufe 3: möglichst zielgerichtete Therapie

Aufgrund ihres modulierenden Wirkmechanismus an den Opiatrezeptoren lassen sich Opiode, wie im Fallbeispiel, theoretisch bei fast allen Schmerzen einsetzen, können aber nie als gezielte Schmerztherapie betrachtet werden. Nach aktueller S3-Leitlinie zur Langzeitbehandlung nicht tumorbedingter Schmerzen (LONTS) sind Opiate nur bei klarem Ansprechen über mehr als 12 Wochen einzusetzen (7). Die Gabe eines spezifischen Natriumkanalblockers wäre hier die zielgerichtete Therapie auf molekularer Ebene. Trotz vielversprechender Grundlagenforschung blieb der Durchbruch dieser Medikamentenklasse aber bisher aus (8, 9). Anamnestisch wurden bei neuropathischen Schmerzen häufig eingesetzte Pentinoide (Pregabalin, Gabapentin) nicht toleriert. Bei dringendem V. a. zentrale Sensitivierung oder aufgehobene Hemmung sind neben NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Antagonisten (z. B. Ketamin) duale Aminwiederaufnahmehemmer mit den bekannten Vertretern der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI) die Therapie der Wahl.

Verlauf

Als SNRI wurde Duloxetin in der Dosierung 30 mg (im Verlauf 60 mg) eingesetzt. Innerhalb von 2 Wochen kam es zu einer deutlichen Rückbildung der Allodyniekomponente. Die Opiate konnten innerhalb von 4 Wochen schrittweise ausgeschlichen werden. Eine Berührung wurde wieder tolerabel, und nach Absetzen der Opiate verbesserte sich die Libido ebenfalls. Persistierend waren elektrisch einschliessende Schmerzen, jedoch in abgeschwächter Form. Ein erster Auslassversuch der Medikation nach 6 Monaten gestaltete sich frustan. Nach 12 Monaten konnte die Medikation erfolgreich ausgeschlichen werden.

Anmerkung zur Polypharmazie

So wünschenswert eine zielgerichtete Therapie von Beginn an ist: In der Schmerztherapie werden wir häufig mit einer etablierten Polypharmazie bei unzureichend eingestellten Schmerzen konfrontiert. Gerade hier kann es sinnvoll sein, sich dem Schmerz gemäss dem Stufenmodell zu nähern, um primär nicht zielführende Medikamente zu identifizieren und möglichst beschränken oder absetzen zu können. Häufig lassen sich Nebenwirkungen bei unveränderten Schmerzen reduzieren, wodurch die Lebensqualität der Patienten verbessert werden kann. Gerade bei einer pharmakologischen Behandlung chronischer Schmerzen ist die regelmässige Reevaluation der Wirksamkeit einer etablierten Schmerztherapie bedeutsam, um eine wirkungsarme und nebenwirkungsreiche Polypharmazie zu verhindern.

Fazit

Therapien, die spezifisch auf den molekularen Pathomechanismus des Schmerzes ausgerichtet sind, haben häufig noch

nicht den Weg in den klinischen Alltag gefunden. Ein stufenweises Vorgehen bietet die Möglichkeit, sich einer komplexen Schmerzsituation anzunehmen. Ziel sollte es dabei sein, fehlgeschlagene Behandlungen möglichst gering zu halten und nebenwirkungsreiche Polypharmazie zu verhindern. ▲

Dr. med. Tobias Schneider
 Department für Anästhesie
 Universitätsspital Basel
 4031 Basel

Interessenlage: Der Autor hat keine Interessenkonflikte deklariert.

Dieser Artikel erschien zuerst in «doctors today» 2/2021. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

1. Feldman DE et al.: Management of patients with a musculoskeletal pain condition that is likely chronic: results from a national cross sectional survey. *J Pain* 2020; 21(7-8): 869-880.
2. Eisenberg E et al.: Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Update* 2005; Vol. XIII, No. 5.
3. Bennett MI: Mechanism-based cancer-pain therapy. *Pain* 2017; 158 Suppl 1: S74-S78.
4. Ruppen W, Schneider T: Moderne Schmerztherapie in der Onkologie. *Der Onkologe* 2020; 26(2): 139-143.
5. Vardeh D et al.: Toward a mechanism-based approach to pain diagnosis. *J Pain* 2016; 17(9 Suppl): T50-69.
6. Jin J et al: Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(1): 269-286.
7. Cremer-Schaeffer P, Sommer C: Long-term opioid use in non-cancer pain (LONTS 3). *Schmerz* 2020; 34(3): 200-203.
8. McDonnell A et al.: Efficacy of the Nav1.7 blocker PF-05089771 in a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical study in subjects with painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain* 2018; 159(8): 1465-1476.
9. Cardoso FC, Lewis RJ: Sodium channels and pain: from toxins to therapies. *Br J Pharmacol* 2018; 175(12): 2138-2157.