



*digi* PAIN



# MECHANISMEN- ORIENTIERTE MEDIKAMENTÖSE SCHMERZTHERAPIE

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

## Autor:

Dr. Reinhard Sittl

Interdisziplinäres Schmerzzentrum der  
Universitätsklinik Erlangen (retired)

Neben guten Kenntnissen über die verfügbaren Substanzen zur medikamentösen Schmerztherapie ist die Frage, wann der Einsatz welcher Substanz die besten Erfolgsaussichten bietet, von hervorragender Bedeutung.

In der modernen Schmerztherapie bilden die pathophysiologischen Mechanismen des Schmerzes die Basis für die Auswahl von Medikamenten und Methoden.

Dieses Kapitel informiert über Hintergrund und praktische Vorgehensweise einer mechanismenorientierten Schmerztherapie.

Die verfügbaren Medikamente einschließlich Indikation und Dosierung weisen regionale Unterschiede auf. Für detaillierte und länderspezifische Informationen wird daher auf nationale Arzneibücher verwiesen.

# Inhalt

1. Einleitung
2. PAIN-Router™
3. Medikamentenwahl
4. Praktische Aspekte
5. Zusammenfassung
6. Referenzen

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

## 1. Einleitung

### WHO-Stufenschema bei Tumorschmerz

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat im Jahre 1986 in einem Leitfaden ein stufenweises Vorgehen bei der Behandlung von Tumorschmerzen vorgeschlagen. Die Schmerzstärke war dabei der führende Parameter, nach dem die Auswahl der Schmerzmittel erfolgen sollte. Dieses Schema wurde als WHO Stufenleiter weltweit bekannt. [1]

Der breite Einsatz des WHO-Schemas bei Nichttumorschmerzen führte jedoch zu einem unkritischen Einsatz von Opioiden mit vielen, zum Teil schwerwiegenden Nebeneffekten und geringen Therapieerfolgen. Die sogenannte Opioid-Epidemie wird zum Teil mit diesem Vorgehen in Verbindung gebracht.

In USA wird derzeit in allen Medien über die „Opioidkrise“ berichtet die zu vielen Todesfällen führte [2]. Die IASP hat in ihrem Statement im Januar 2018 von mehr als 60 000 Toten im Jahre 2017 berichtet. Präsident Trump hat im Oktober 2017 deswegen den Gesundheitsnotstand ausgerufen.

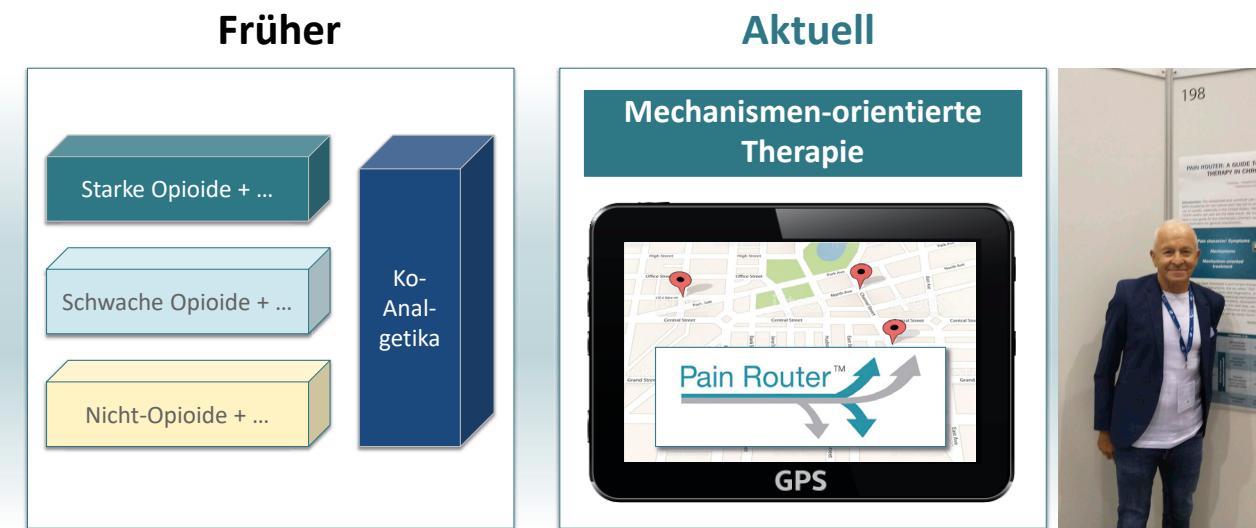


## Pathophysiologische Erkenntnisse

Seit der Einführung der WHO-Richtlinien im Jahre 1986 gibt es aber bedeutende Veränderungen im Verständnis von Schmerz. Bei vielen Schmerzen wurden die pathophysiologischen Mechanismen entschlüsselt und können nun für die individuelle Therapie als Grundlage der Auswahl von Medikamenten und Methoden genutzt werden.

Erhebliche Verbesserungen im chronischen Schmerzmanagement wären möglich, wenn ein Ansatz entwickelt würde, der die Schmerzmechanismen berücksichtigt und bei der Auswahl der Medikamente berücksichtigt [3]. Dies wurde für die Behandlung des CRPS (Morbus Sudeck) und für die Behandlung von Osteoporose-Schmerzen bereits gefordert [4,5].

Das WHO-Stufenschema ist als Auswahl-Leitfaden für die medikamentöse Therapie demnach bei chronischen Nichttumorschmerzen nicht mehr zeitgemäß.



## Neue Substanzen

Darüber hinaus gibt es seit der Einführung des WHO-Stufenschemas 1986 viele neue medikamentöse Möglichkeiten (Pregabalin, Cox-II-Hemmer, Tapentadol, Capsaicin etc.), die entsprechend der pathophysiologischen Mechanismen des Schmerzgeschehens gezielt eingesetzt werden können. [6, 7]

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

So haben wir mit Tapentadol ein zentrales Schmerzmittel, das an zwei unterschiedlichen Mechanismen ansetzt (Opioidrezeptor-Agonist mit niedriger Affinität und Blockade des Noradrenalin-Wiederaufnahme-Transporters) und bei nozizeptiven und neuropathischen Schmerzen sinnvoll eingesetzt werden kann.

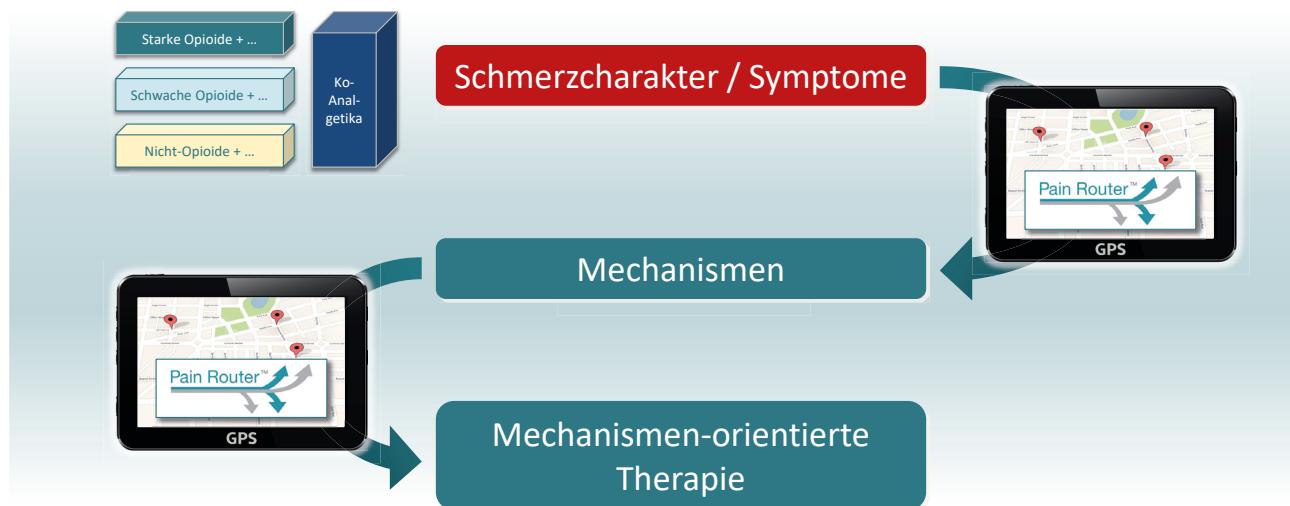
## 2. PAIN-Router™

PAIN-Router™ - Basiskonzept der medikamentösen Schmerztherapie

Um den mechanismenorientierten Einsatz von Medikamenten zu erleichtern, haben wir den PAIN-Router™ entwickelt. Er soll als einfacher Leitfaden für die mechanismen-orientierte Schmerztherapie dienen und das WHO-Stufenschema als Auswahlkonzept bei chronisch gutartigen Schmerzen ablösen.

### PAIN-ROUTER

**PAIN-ROUTER - Ein Leitfaden für Ärzte zur mechanismen-orientierten Therapie chronischer Schmerzen**



Als Hauptauswahlkriterium für die Analgetika gilt nach dem WHO-Stufenschema die Schmerzstärke, z.B. Nichtopiode bei leichten Schmerzen, schwache Opioide bei mittleren Schmerzen und starke Opioide bei starken Schmerzen.

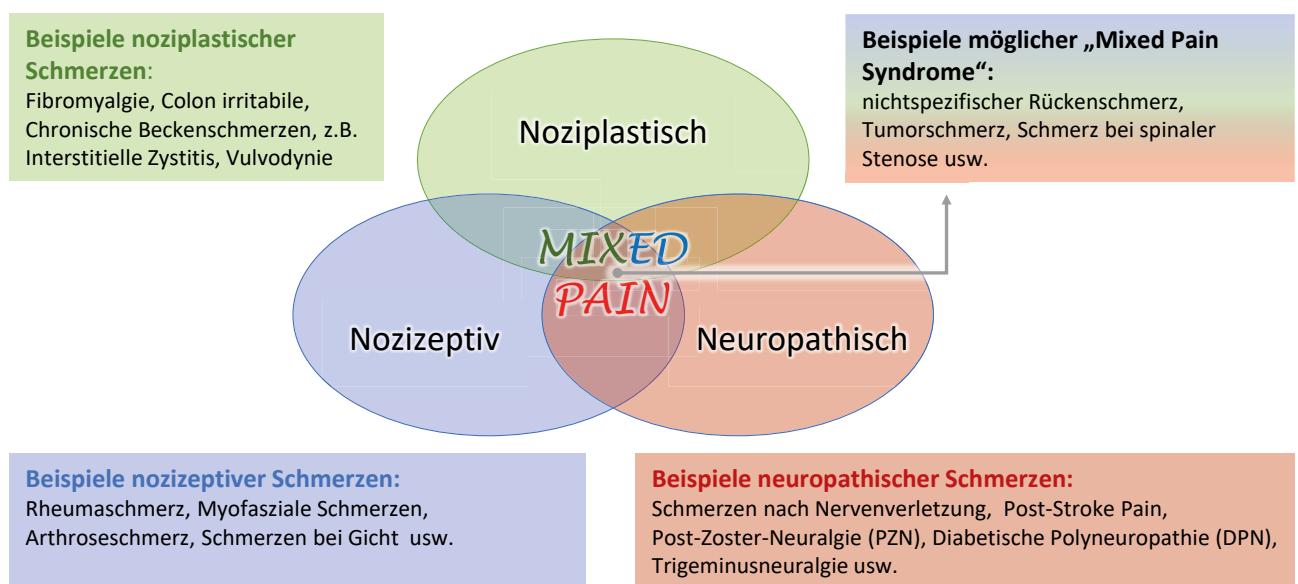
**Der Router soll nun vielmehr dazu dienen, den Ärzten bei der Schmerztherapie ein mechanismen-orientiertes Denken zu vermitteln.**

## Vorgehen

In einer ausführlichen Anamnese sollen vom Patienten die Symptome und die Schmerzcharakteristik erfragt werden. Gemeinsam mit diesen Befunden und den Ergebnissen der weiteren Diagnostik wird der Schmerz entsprechend der zugrundeliegenden Mechanismen klassifiziert.

## Klassifikation

### Pathophysiologische Schmerzklassifikation nozizeptiv-neuropathisch-noziplastisch und gemischter Schmerz



Lit.: Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review;  
Rainer Freyhagen et.al.: Current Medical Research and Opinion, Volume 35, 2019 - Issue 6

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

Als sinnvolle pathophysiologische Klassifikation hat sich die Einteilung in einen **nozizeptiven**, einen **nozizeptiv entzündlichen** und einen **neuropathischen** Schmerz bewährt.

Schmerzen bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom oder CWP (chronic wide spread pain) werden als **noziplastisch**, vormals **dysfunktional** klassifiziert. Noziplastisch, weil diese Schmerzen durch eine veränderte Nozizeption entstehen, obwohl es **keine** eindeutigen **Hinweise** für tatsächliche oder bedrohliche Gewebeschäden gibt, die die Aktivierung von peripheren Nozizeptoren verursachen und auch **keine Krankheiten** oder Läsionen des somatosensorischen (Nerven)Systems vorliegen.

Dysfunktional, der ältere Begriff, wurde verwendet, weil es wichtige Hinweise gibt, dass bei dieser Patientengruppe die körpereigenen Schmerzhemmmechanismen nicht adäquat „funktionieren“.

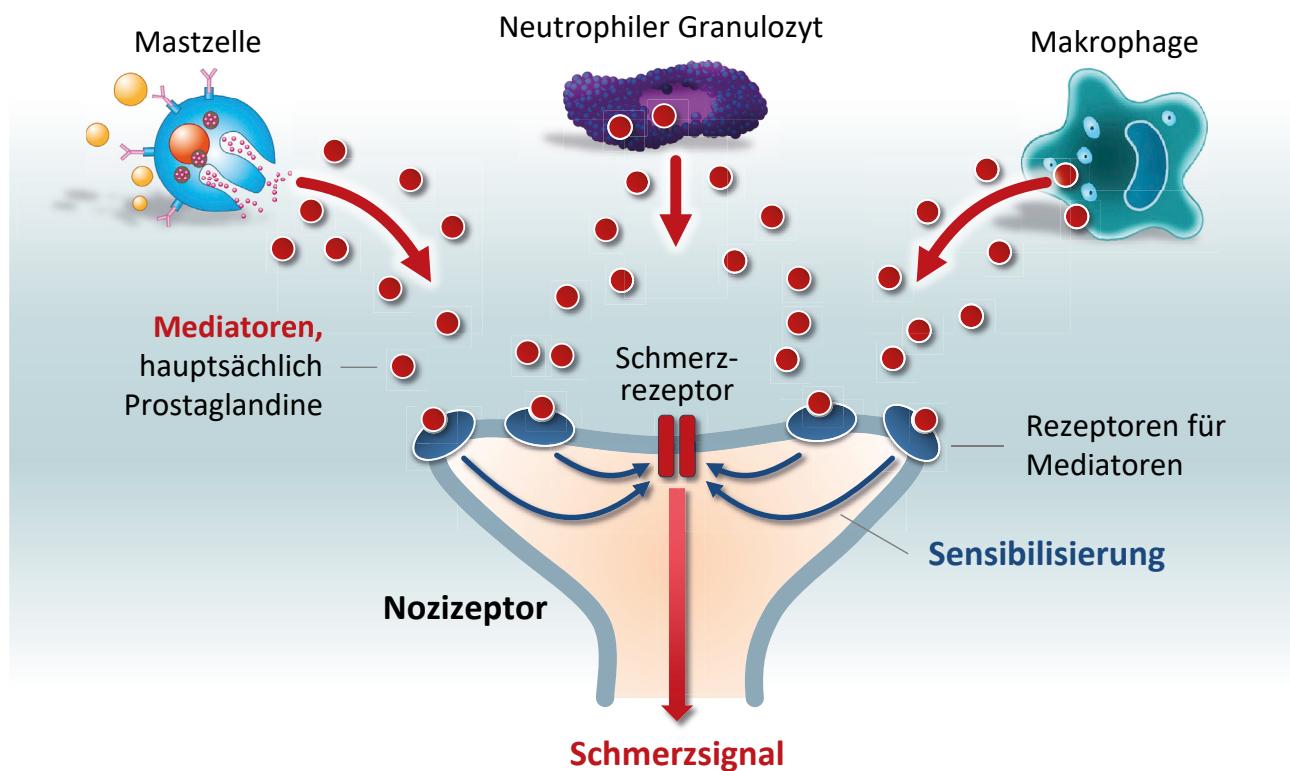


### 3. Medikamentenwahl

#### Mechanismen-orientierte Medikamentenauswahl

Ausgehend von diesen Mechanismen wählt man dann diese Medikamente aus, die den zu Grunde liegenden Mechanismen am wirkungsvollsten beeinflussen.

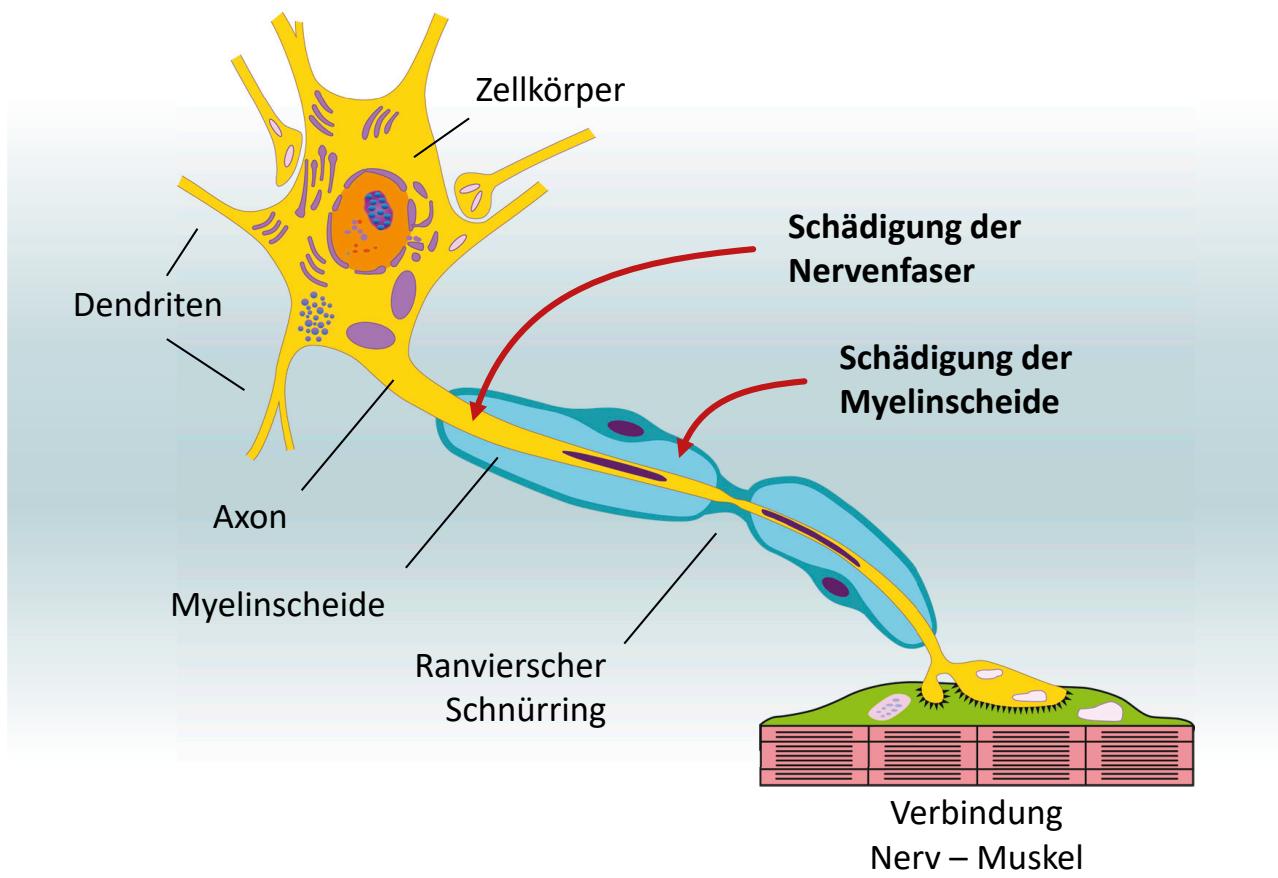
Bei **entzündlichen** Schmerzen liegen Nozizeptoraktivierungen und Nozizeptorsensibilisierungen vor. Einen wichtigen Beitrag zur Sensibilisierung liefern dabei die Prostaglandine, die z.B. in der Tasche des COX-2-Enzyms im entzündeten Gewebe gebildet werden. Deswegen ist es hier sinnvoll, die COX-Enzyme mit NSAR oder COX-2 Hemmern zu blockieren.



# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

Bei **neuropathischen** Schmerzen haben wir verschiedene periphere und zentrale Mechanismen, die zum Schmerzgeschehen beitragen können.

Häufig kommt es durch Nervenschädigungen zur verstärkten Bildung von spontan-aktiven Natriumkanälen, die durch den axonalen Transport vom Ganglion in den peripheren Nerven transportiert werden und dort für plötzlich auftretende Schmerzattacken verantwortlich sein können.



Um den Patienten zu vermitteln, dass wir hier unter Umständen antikonvulsive Medikamente wie Pregabalin einsetzen, ist es notwendig, unser Vorgehen genau zu erklären. Der Satz „Ihr Schmerz ist ähnlich wie ein epileptischer Anfall in einem einzelnen Nerv“ hilft häufig, die Compliance für diese Medikamente zu erhöhen.



Schmerzcharakter / Symptome	Diagnosen, z.B.	Mechanismen	Medikamentöse Schmerztherapie	
<b>Muskel- und Skelettsystem</b> betroffen / belastungsabhängig / lokal / druckschmerhaft / <b>keine Entzündungszeichen</b>	Arthrose / myofasziales Schmerzsyndrom	nozizeptiv	Nozizeptoraktivierung / reduzierte endogene Schmerzhemmung	Paracetamol / Metamizol / t-NSAR / Coxibe / Myotonolytika
<b>Muskel- und Skelettsystem</b> betroffen / belastungsabhängig / <b>Entzündungszeichen</b> / lokal / drückend-stechend-bohrend	aktivierte Arthrose / Arthritis	nozizeptiv / entzündlich	Nozizeptoraktivierung u. -sensibilisierung / zentrale Sensibilisierung	t-NSAR / Coxibe / Glukokortikoide / MOR-NRI / Opioide
<b>nervale Struktur</b> betroffen / brennend / einschießend / auststrahlend / neurologische Begleitsymptome	diabetische Polyneuropathie (DPN) / Post-Zoster-Neuralgie (PZN)	neuro-pathisch	Bildung neuer Kanäle und Rezeptoren / nervale Spontanaktivität	Topisch: Lidocain, Capsaicin
			zentrale Sensibilisierung	Systemisch: Antikonvulsiva / Antidepressiva (TZA und SNRI) / MOR-NRI / Opioide
			reduzierte endogene Schmerzhemmung	
multilokulär / keine pathologischen Labor- / radiologischen Befunde / schmerzüberempfindlich / vegetative und/oder psychische Symptome	Fibromyalgiesyndrom	noziplastisch / dysfunktional	reduzierte endogene Schmerzhemmung und veränderte Schmerzverarbeitung	Antidepressiva (TZA und SNRI)
<b>Mixed Pain: Mehrere Mechanismen beteiligt</b>				

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

Wenn wir **zentrale** Schmerzmechanismen (Sensibilisierungsprozesse auf spinaler Ebene) vermuten, z.B. bei Auftreten von Allodynie oder Hyperalgesie, werden wir gemäß unseres Konzepts Antidepressiva (SNRI oder Trizyklika) einsetzen. Diese führen über eine Hemmung der Serotonin bzw. Noradrenalin-Transporter zu einer Steigerung der hemmenden Neurotransmitter im intraneuronalen Spalt und wirken somit schmerzreduzierend. [8, 9]

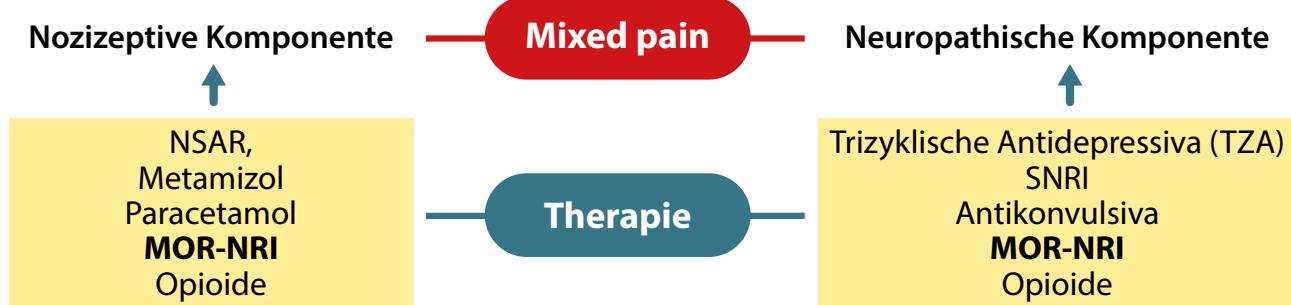
Bei **starken akuten Nervenschmerzen** würde sich das Tapentadol anbieten, welches sowohl den nozizeptiven Einstrom hemmt, als auch die körpereigene Schmerzhemmung über eine Steigerung der Noradrenalkonzentration im Interneuralspalt verbessert.

Bei Patienten mit **chronisch ausgedehnten Schmerzsyndromen** (z.B. Fibromyalgie) gehen wir von einer reduzierten körpereigenen Schmerzhemmung aus [10]. Neben nichtmedikamentösen Therapieverfahren zur Steigerung der körpereigenen Schmerzhemmung kommen hier langfristig Antidepressiva wie Amitriptylin oder Duloxetin zum Einsatz.

Bei Patienten mit ausgeprägter Angstsymptomatik kann auch Pregabalin hilfreich sein. Opioide sind kontraindiziert. Für das MOR-NRI Tapentadol gibt es in diesem Zusammenhang noch keine Daten.

Wenn mehrere Schmerzmechanismen (nozizeptiv, entzündlich, neuropathisch und/oder psychosoziale Belastungsfaktoren) zu Grunde liegen, sprechen wir vom **mixed pain Syndrom**. Klinische Beispiele wären z.B. Schmerzen bei spinaler Stenose, nichtspezifischer Rückenschmerz, aktivierte Arthrosen mit muskulären Begleiterscheinungen usw.





## Pharmakotherapie des gemischten Schmerzes, z.B.

**MOR-NRI** (+) Antikonvulsiva

Opioide + Antidepressiva (+) Antikonvulsiva

Nicht-Opioide + Antidepressiva + Antikonvulsiva

**Bei Nervenkompressionen:** + Glukokortikoide

**Bei Entzündungen:** + tNSAR oder Cox-II-Hemmer

Hier müssen die verschiedenen Schmerzmechanismen ebenfalls herausgefunden und zielgerichtet therapiert werden.

Da diese Krankheitsbilder meist bei älteren Patienten auftreten, bei denen häufig Kontraindikationen gegen NSAR oder Coxibe vorliegen, kann mit Tapentadol, einem Analgetikum mit dualer Wirkmechanismus und geringem Interaktionspotential eine sichere und zufriedenstellende Analgesie erreicht werden. [11].

Die Arbeit von Bondi [11] konnte gerade bei sehr alten Patienten (>75Jahre) wesentliche Vorteile gegenüber einer Therapie mit einem klassischen Opioide (Oxycodon) zeigen. Sowohl gastrointestinale als auch zentrale Nebenwirkungen waren geringer.

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

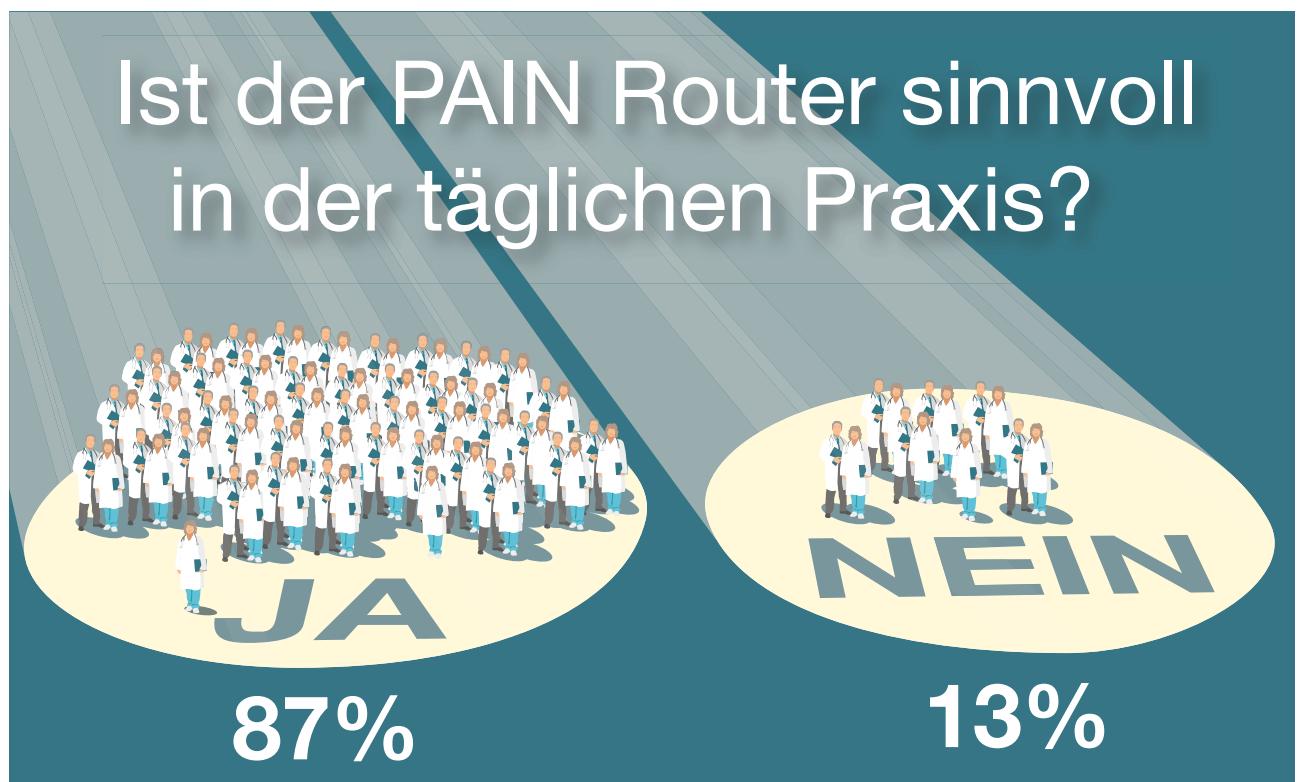
## 4. Praktische Aspekte

### Der PAIN Router™ in der Praxis

In den Jahren 2013 bis Juli 2015 haben wir 1400 Ärzten, die an einer schmerztherapeutischen Fortbildung teilgenommen haben, den PAIN Router™ vorgestellt und an Hand mehrerer Fallbeispiele die Schmerzmedikamente mit Hilfe des PAIN Routers™ auswählen lassen.

Danach wurde mittels TED erhoben, ob die beteiligten Ärzte diesen einfachen Leitfaden zur medikamentösen Schmerztherapie als sinnvoll für die tägliche Praxis erachten. Des Weiteren haben wir sie gefragt, ob der PAIN Router™ für sie sinnvoller als das WHO-Stufenschema für die Auswahl von Analgetika sei.

Die Frage „Ist der PAIN Router™ sinnvoll für die tägliche Praxis?“ wurde von 1391 Ärzten beantwortet. 87% der Teilnehmer fanden den Pain Router als ein sinnvolles Instrument zur Auswahl der Schmerzmedikamente.

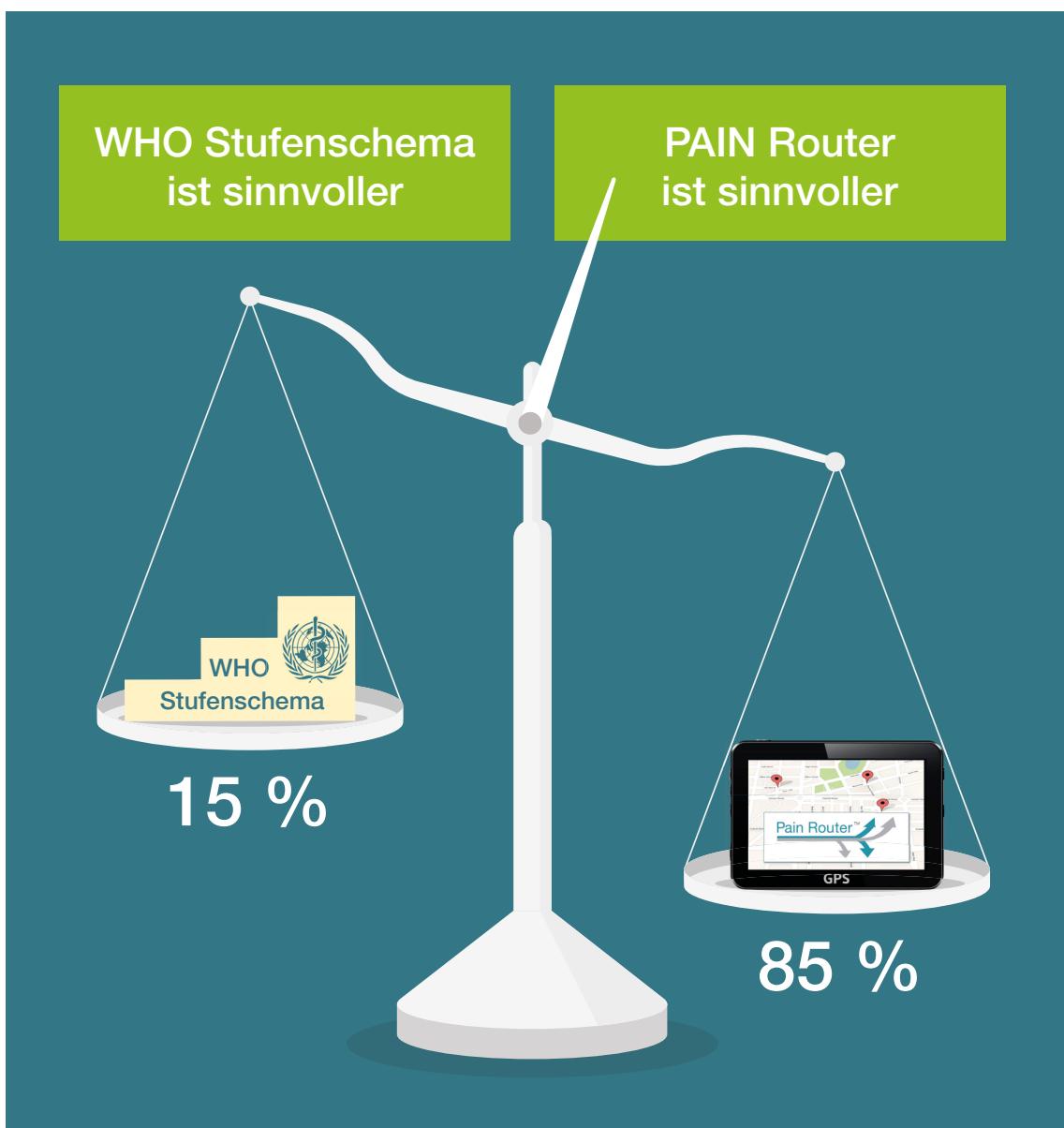




digi PAIN

Die zweite Frage nach der Überlegenheit des PAIN Routers™ gegenüber des WHO- Stufenschemas wurde von 1403 Teilnehmern beantwortet. 85% der Befragten hielten den Pain Router für sinnvoller als das WHO-Stufenschema, wenn es um eine geeignete Schmerztherapie geht. [12]

Diese Ergebnisse wurden auf dem Europäischen Schmerzkongress in Valencia 9/2019 als Poster gezeigt. [13]



# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

## Schlussbemerkungen

Das WHO- Stufenschema hat sich in der Tumorschmerztherapie bewährt und dazu beigetragen, dass Patienten mit starken Schmerzen ausreichend Opioide erhielten. In der Therapie chronischer Schmerzen hat die Anwendung des Stufenschemas zu Problemen geführt, weil häufig die pathophysiologischen Besonderheiten der Schmerzen nicht ausreichend berücksichtigt wurden und dadurch pathophysiologisch besonders geeignete Medikamente zu selten eingesetzt wurden.

Ein klares Verständnis des Wirkmechanismus von derzeit verfügbaren Medikamenten und eine Bestimmung des Schmerzmechanismus sind die entscheidenden Schritte hin zu einer effektiven nebenwirkungsarmen Schmerztherapie.

Wenn wir zusätzlich die Begleiterkrankungen und die Bedürfnisse des einzelnen Patienten bei der Auswahl unserer Medikamente und Methoden berücksichtigen, haben wir viel für unseren Patienten erreicht.



## 5. Zusammenfassung

- ! Der breite Einsatz des WHO-Schemas bei Nichttumorschmerzen führte zu einem unkritischen Einsatz von Opioiden, der besonders in der USA zu einem erheblichen Fehlgebrauch führte.
- ! Bedeutende Veränderungen im Verständnis von Schmerz und die Entschlüsselung der pathophysiologischen Mechanismen chronischer Schmerzen machen einen mechanismen-orientierten Ansatz bei der Auswahl der Schmerzmittel zwingend erforderlich.
- ! Eine detaillierte Anamnese der Symptome gibt uns Aufschluss über die Schmerzcharakteristik; damit können wir den Schmerz pathophysiologisch klassifizieren und die geeigneten Medikamente auswählen, die den zu Grunde liegenden Schmerzmechanismus am besten beeinflussen.
- ! Im PAIN Router™ ist dieses Vorgehen in einer übersichtlichen Weise dargestellt. Dieses standardisierte Vorgehen wird von vielen Ärzten als sehr hilfreich angesehen.

# Mechanismenorientierte medikamentöse Schmerztherapie

## 6. Referenzen

1. World Health Organization: Cancer pain relief. With a guide to opioid availability (2 ed.). WHO (Geneva). 1986. ISBN 9241561009. Verfügbar unter [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009\\_eng.pdf;jsessionid=EA070502663C-925F3B23346EAE0B8EB3?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf;jsessionid=EA070502663C-925F3B23346EAE0B8EB3?sequence=1) [Aufgerufen am 25.05.2020]
2. Häuser W, Petzke F, Radbruch L. Die US-amerikanische Opioidepidemie bedroht Deutschland [The US opioid epidemic is threatening Germany]. Schmerz. 2020;34(1):1-3. doi:10.1007/s00482-019-00441-0
3. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. J Pain. 2016;17(9 Suppl):T50-T69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001
4. Gierthmühlen J, Binder A, Baron R. Mechanism-based treatment in complex regional pain syndromes. Nat Rev Neurol. 2014;10(9):518-528. doi:10.1038/nrneurol.2014.140
5. Cohen E, Lee YC. A Mechanism-Based Approach to the Management of Osteoarthritis Pain. Curr Osteoporos Rep. 2015;13(6):399-406. doi:10.1007/s11914-015-0291-y
6. Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. Anesthesiology. 2001;95(1):241-249. doi:10.1097/00000542-200107000-00034
7. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. J Pain. 2016;17(9 Suppl):T50-T69. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.001
8. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. Eur J Pain. 2016;20(6):861-873. doi:10.1002/ejp.838
9. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. Pain Ther. 2017;6(Suppl 1):25-33. doi:10.1007/s40122-017-0091-4
10. Correa A, Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Lupiáñez J. Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. Brain Cogn. 2011;75(3):211-216. doi:10.1016/j.bandc.2010.11.005
11. Biondi DM, Xiang J, Etropolski M, Moskovitz B. Tolerability and efficacy of tapentadol extended release in elderly patients  $\geq$  75 years of age with chronic osteoarthritis knee or low back pain. J Opioid Manag. 2015;11(5):393-403. doi:10.5055/jom.2015.0289

12. Sittl R. Pain Router: Ein Leitfaden zur Mechanismen orientierten Schmerztherapie. *Rheuma Schweiz*. 2018 Jan: 21-24
13. Sittl R, Likar R. PAIN ROUTER: A GUIDE TO THE MECHANISM-ORIENTED PAIN THERAPY IN CHRONIC NON-MALIGNANT PAIN. Europäischer Schmerzkongress Valencia 2019. P412. Verfügbar unter <https://efic-congress.org/wp-content/uploads/2020/03/EFIC-2019-Abstractbook.pdf>. Seite279. [Aufgerufen am 25.05.2020]

