

**10 dolor  
Jubiläum****10 Jahre dolor –  
Was hat sich verändert?**

Alain Borgeat, Ulrich W. Buettner, Peter Keel, Robert Theiler

**Fibromyalgie****Pathophysiologie**

Die Krankheit ist heute akzeptierter, aber weiter umstritten. Eine Vielzahl von Publikationen (Überblick in [1]) hat Beobachtungen bestätigt und neue Erkenntnisse gebracht (Tabelle 1). Diese haben aber weder zu einer zuverlässigeren Diagnostik noch zu effizienteren Therapien geführt. Beobachtet werden lediglich Epiphänomene einer anhaltend hohen Schmerz- und Stressbelastung. Hintergrund scheinen traumatisierende Kindheitserfahrungen wie emotionale Vernachlässigung und Missbrauch zu sein,

welche zu belastenden Verhaltensmustern (z.B. Überwachsamkeit, Selbstüberforderung) und pathologischen Stressreaktionen führen [2].

Eine Erweiterung der diagnostischen Kriterien um funktionelle Symptome – insbesondere Schlafstörung und Müdigkeit – wäre sinnvoll. Der Rückgang der Beschwerden durch Verbesserung der Schlafqualität mittels trizyklischer Antidepressiva (speziell Amitriptylin) in sehr geringer Dosis (5–10 mg) stützt die Hypothese der zentralen Bedeutung des unerholsamen Schlafs.

**Therapie**

Neben den erwähnten Trizyklika brachte die Einführung selektiverer, dual wirksamer Antidepressiva (besonders Duloxetin [3]) Fortschritte. Positive Effekte zeigte auch das Antiepileptikum Pregabalin, ein Alpha-2-delta-Ligand [4]. Die Effizienz multimodaler psychotherapeutischer Interventionen konnte ebenfalls bestätigt werden [1]. Die Kombination von Information/Eduktion mit Übungsprogrammen (Gymnastik, Training) und kognitiver Verhaltenstherapie brachte bessere Effekte als Übungsprogramme allein. Letztere hatten lediglich positive Auswirkungen auf das Wohlbefinden, nicht aber auf den Schmerz oder die Funktionstüchtigkeit, wobei die meisten Studien hohe Drop-out-Raten zeigen [1].

**Inhalt**

10 Jahre dolor – Was hat sich verändert?	
Fibromyalgie	1
Morbus Sudeck – CRPS	2
Clusterkopfschmerz	2
Arthritis	3
Pharmanews	4

**Fibromyalgie:** Prof. Dr. med. P. Keel, Bethesdaspital, Basel;  
**CRPS:** Prof. Dr. med. A. Borgeat, Klinik Balgrist, Zürich;  
**Clusterkopfschmerz:** Prof. Dr. med. U. W. Buettner, Kantonsspital, Aarau; **Arthritis:** PD Dr. med. R. Theiler, Stadtspital Triemli, Zürich

## Tabelle 1

### Pathophysiologische Erkenntnisse

Überempfindlichkeit für Schmerz und andere unangenehme Reize (Kälte, Nässe, Lärm etc.; central sensitivity syndrome, CSS [5])

- NMDA-Aktivierung, Serotonin (5-HT) erniedrigt, Substanz P erhöht (Korrelation mit Druckschmerzpunkten/Schmerzschwelle)
- Pathologische Antworten im fMRI [6]

Cortisonsystem und Sympathikus reagieren schwach

- Schwache CRH-Testantwort, pathologische Herzfrequenz- und Blutdruckregulation unter Stress

Verminderte Produktion von Wachstumshormonen

- Besserung der Symptome nach Substitution

## Morbus Sudeck

Hat sich nach 10 Jahren etwas verändert? Ja, zunächst der Name, die Bezeichnung lautet nicht mehr Sudeck, sondern CRPS I oder II (complex regional pain syndrome). Neueste Erkenntnisse die Pathophysiologie dieses Syndroms betreffend weisen auf eine anfänglich starke Entzündungsreaktion hin. Dies hat die klinische Forschung auf dem Gebiet der medizinischen Betreuung der betroffenen Patienten beeinflusst. Bisher liegen kaum Ergebnisse von prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien vor, die an einer grossen Zahl von Patienten durchgeführt wurden. Neuere Untersuchungen ermöglichen dem Arzt aber einige auf zuverlässigen wissenschaftlichen Erkenntnissen basierende Behandlungsmethoden.

Sympathikusblockaden, eine wirksame Behandlungsmethode vor allem im Anfangsstadium der Krankheit, ermöglichen durch eine effiziente schmerzlindernde Wirkung eine aktive nachhaltige Rehabilitation und sind Bestandteil einer ganzheitlichen Therapie, welche eine wirksame Schmerzkontrolle, eine intensive und geeignete Physiotherapie und eine unterstützende medikamentöse Behandlung beinhaltet. Die präoperative Durchführung einer Stellatumblockade verringert die Inzidenzrate von CRPS nach einer Handoperation von 72% (Kontrollgruppe ohne Blockade) auf 10% (Gruppe mit Stellatumblockade) [7].

Biphosphonate sind die in diesem Zusammenhang am meisten untersuchte Medikamentengruppe. Vier randomisierte placebo-kontrollierte Studien wurden durchgeführt: drei ergaben gute Ergebnisse, während eine Studie keine Besserung zeigte. Clodronat scheint das wirksamste Biphosphonat, doch gibt es keine Studie in der die Bisphosphonate untereinander verglichen werden [8].

Keine Studie belegt die Wirksamkeit von Antiphlogistika bei der Behandlung von CRPS. Neuere Daten, welche auch die Funktion der spinalen Cyclooxygenase als einen die Hyperalgesie fördernden Faktor erfassen [9], haben dieser Medikamentengruppe eine neue Bedeutung verliehen. Die ersten Ergebnisse sind viel versprechend [10].

Nur kurzzeitig verabreichte Steroide zeigen eine positive Wirkung. Prednison zeigte im Vergleich zu Piroxicam eine wesentlich bessere klinische Wirksamkeit [11].

Unter den Antiepileptika wies das Gabapentin in zwei randomisierten Studien eine schwache bis mässige Wirksamkeit auf. Eine Studie von van de Vusse [12] zeigte eine erheblich bessere Wirksamkeit des Gabapentins im Vergleich zu Placebo.

Keine mit Antidepressiva, weder mit trizyklischen noch mit Serotonin-Wiederaufnah-

mehemmern durchgeführte Studie zeigte wirklich eine positive Wirkung auf.

Es wird allgemein anerkannt, dass Opioide bei der Behandlung von akuten nozizeptiven Schmerzen deutlich wirksamer sind als bei chronischen neuropathischen Schmerzen. Es hat sich herausgestellt, dass Opioide die Lebensqualität von Patienten mit neuropathischen Schmerzen verbessern [13]. Eine spezielle kontrollierte Studie zu CRPS wurde bisher nicht durchgeführt.

Berichte von verschiedenen Alternativbehandlungen haben einen eher anekdotischen Charakter ohne wissenschaftliche Grundlage und können daher nicht berücksichtigt werden.

### Fazit

CRPS bleibt eine rätselhafte Krankheit: Trotz der in den letzten Jahren erzielten Fortschritte bleibt die Behandlung empirisch. Die Entzündungskomponente scheint eine vorherrschende Rolle im Anfangsstadium zu spielen und rechtfertigt daher eine entzündungshemmende Therapie in diesem Stadium, um eine frühe und wirksame Rehabilitation zu ermöglichen. Eine multimodale Behandlung unter Verabreichung von Biphosphonaten, Gabapentin, Antiepileptika, Antidepressiva und sogar Opioiden kann unter jeweiliger Berücksichtigung und Abwägung positiver und unerwünschter Wirkungen indiziert sein.

## Clusterkopfschmerz

Der Clusterkopfschmerz wurde schon 1641 von N. Tulp geradezu typisch beschrieben: „Im Frühsommer wurde er von einem sehr heftigen Kopfschmerz befallen, der täglich zu bestimmten Zeiten auftrat und wieder verschwand. Der Kopfschmerz war unerträglich stark und zwang ihn sich sofort hinzulegen. Selten dauerte er länger als zwei Stunden. Im Übrigen bemerkte er kein Fieber, keine Blasenstörungen und keine Pulsunregelmässigkeit. Dieser wiederkehrende Schmerz dauerte an bis zum 14. Tag. Er bat die Natur um Hilfe, verlor eine grosse Menge Flüssigkeit durch die Nase und erholte sich nach kurzer Zeit.“

Für diese Art Kopfschmerz wurden in der Vergangenheit zahlreiche Bezeichnungen eingeführt, aus medizin-historischem Anlass sei das „Bing-Horton-Syndrom“ genannt (nach dem Basler Neurologen Robert Bing). Zur Vermeidung von Verwirrung sollten andere Namen nicht verwendet werden.

Die internationale Klassifikation der Kopfschmerzerkrankungen (ICHD-II) subsummiert den Clusterkopfschmerz unter die primären Kopfschmerzsyndrome und unter den Oberbegriff der trigeminalen autonomen Kopfschmerzen (TAC) (Diagnostische Kriterien: [www.headache.ch](http://www.headache.ch)). Der Clusterkopfschmerz wird weiter unterteilt in episodischen und chronischen Clusterkopfschmerz und folgendermassen beschrieben: „Streng einseitige schwere orbitale, supraorbitale, temporale (bzw. Kombinationen der genannten Regionen) Schmerzen, 15–180 min dauernd, ein- bis achtmal täglich auftretend. Die Attacken sind mit einem oder mehreren der folgenden jeweils ipsilateralen Phänome vergesellschaftet: konjunktivale Injektion, Tränen, Verlegung der Nase, Rhinorrhoe, Stirn- und Gesichtsschwitzen, Miosis, Ptosis, Lidoedem. Die meisten Patienten sind während der Attacke unruhig und erregt.“

Die Therapie hängt letztlich von Intensität, Dauer und Frequenz der Attacken und der Krankheitsepisoden ab, beruht jedoch auf folgenden Therapieoptionen:

#### Akutbehandlung (Attackenkupierung)

- Inhalation von ca. 10 l O<sub>2</sub>/min während 10–15 min möglichst über Mundmaske
- Sumatriptan 6 mg s.c. (max. 3x/24 h)
- Zolmitriptan 5 mg nasal (max. 3x/24 h)
- Cortisonstoss p.o. (1 mg/kg KG über 5 Tage)

#### Prophylaxe (cave: schwierige Entscheidung)

- Verapamil (2 x 120 – 240 mg/Tag)
- Lithium (nach Absprache mit dem Neurologen)
- Valproinsäure (max. 20 mg/kg KG)

Operative Methoden werden in verzweifelten Fällen erwogen, können aktuell jedoch nicht als Option angesehen werden.

## Arthritis

Arthritiden sind entzündliche Gelenkerkrankungen, die sich von degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen/Osteoarthritis) abgrenzen. Während Arthritiden und aktivierte Arthrosen mit den klinischen Leitzeichen und -symptomen „rubor, calor, dolor“ einhergehen, handelt es sich bei der nicht aktivierten Arthrose in der Regel um ein „schmerzhaftes kaltes oder trockenes Gelenk“.

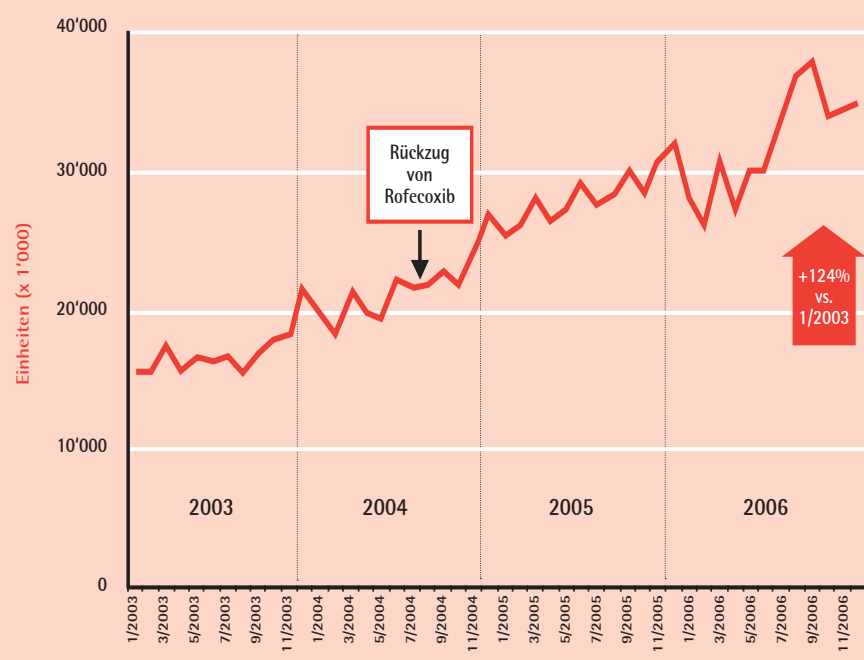
In der Diagnostik spielt die Punktion des entzündlichen Gelenkgusses immer noch eine überragende Rolle. Kristallarthritis, unter ihnen vor allem die Gicht-Arthritis und seltener die Chondrokalzinose, sind die häufigsten Formen der Arthritis. Der akute Schub wird therapeutisch in der Regel mit Kälte und oralen sowie intraartikulären Steroiden behandelt. Oral verabreichte nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) haben ebenfalls schmerzstillende und antiphlogistische Wirkungen, die sich positiv auf die Arthritis-Symptomatik aus-

wirken. Bei älteren Patienten ist eine Abwägung der Kontraindikationen, vor allem der Nierenfunktion, notwendig.

Die chronische Polyarthritis („rheumatoide Arthritis“) ist eher selten (ca. 1%), sie stellt wegen der progressiven Invalidisierung jedoch eine grosse therapeutische Herausforderung dar. Seit Einführung der TNF- $\alpha$ -Blocker 1999 wurden bei der symptomatischen Therapie und der Verhinderung von Krankheitsprogression und Behinderung wesentliche Fortschritte erzielt [14]. NSAR werden jedoch nach wie vor zur Behandlung des entzündlichen Schmerzes sowohl von degenerativen Gelenkerkrankungen, als auch von Arthritiden eingesetzt. Vor 10 Jahren dienten die herkömmlichen „alten“ NSAR als Therapie der ersten Wahl bei entzündlichen Schmerzen und wurden entsprechend breit eingesetzt. Die in der Schweiz eingeführten Coxibe (Celecoxib, Rofecoxib) hatten im Vergleich zu herkömmlichen NSAR ein verbessertes gastrointestinales Sicherheitsprofil [15, 16].

Abbildung 1

### Marktrückzug von Rofecoxib und Entwicklung der verkauften Einheiten von Metamizol (z.B. Novalgin®) in der Schweiz



Quelle: IMS Health, Pharmapanel Apotheken/SD-Ärzte

Spätere Daten bei Dauertherapie zeigten aber eine Zunahme von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen [17, 18]. Während Celecoxib weiterhin verschrieben werden kann, wurde Rofecoxib 2004 vom Markt genommen. Der Rückzug führte zu einer wesentlichen Veränderung der antiphlogistischen Schmerztherapie. Zu den „Gewinnern“ aufgrund der grösseren Zurückhaltung bezüglich NSAR zählten Opiate, das altbekannte Metamizol (z. B. Novalgin®) [19] und die ebenso bekannte und schlecht untersuchte Mefenaminsäure (z. B. Ponstan®). Obwohl Opiate zwar einen günstigen analgetischen Effekt aufweisen, wirken sie überhaupt nicht antiphlogistisch. Metamizol ist häufig wegen unerwarteter Agranulozytosen gefürchtet und in der ambulanten Therapie in einigen Ländern nicht zugelassen. Die Anzahl verkaufter Einheiten Metamizol in der Schweiz hat sich zwischen 2003 und 2006, insbesondere seit dem Marktrückzug von Rofecoxib, mehr als verdoppelt (Abb. 1, S.3) [20]. Ob die Schmerztherapie dadurch für die Arthritis-Patienten sicherer wurde, scheint fraglich. Die Zulassung neuer Antirheumatika wie Etoricoxib [21] und Lumiracoxib [22] auch in der Schweiz wäre für die Ärzteschaft und den Patienten mit Arthritiden wünschenswert. In der Tat zeigen neueste Erkenntnisse, dass das kardiovaskuläre Risikopotential auch mit

den alten Antirheumatika erhöht ist und in jedem Fall individuell evaluiert werden muss. Zudem behandeln sich die Patienten meistens selbst im so genannten „on/off“-Modus und führen keine Dauertherapie durch, was in den klinischen Studien nie berücksichtigt wurde.

#### Fazit

Eine akute Arthritis kann wie früher nach vorausgegangener sorgfältiger Diagnostik oral oder intraartikulär mit Steroiden behandelt werden. Die Diskussion um die alten schlecht und die neuen gut untersuchten NSAR hat zu einer Veränderung der Schmerztherapie hin zu den nicht antiphlogistisch wirkenden Opiaten und den alten Medikamenten wie Metamizol und Mefenamin geführt. Bei der Schmerz- und antiphlogistischen Therapie von Patienten mit Arthritiden sollte neben der gastrointestinalen, auch die kardiovaskuläre und renale Sicherheit berücksichtigt werden. Für die Zukunft wäre eine Verfügbarkeit der besser untersuchten neuen Antirheumatika auch in der Schweiz wünschenswert.

#### Literatur:

1. Wallace DJ, Clauw DJ: *Fibromyalgia & Other Central Pain Syndromes*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
2. Van Houdenhove B, Luyten P: *Acta Neurol. Belg.*; 106: 149-156, 2006
3. Arnold LM et al.: *Pain*, 119: 5-15, 2005

4. Crofford LJ et al.: *Arthritis Rheum.*; 52: 1264-1273, 2005
5. Winfield JB: *Fibromyalgia and Related Central Sensitivity Syndromes: Twenty-five years of Progress. Semin. Arthritis Rheum.*; 2007
6. Williams DA, Gracely RH: *Arthritis Research & Therapy*; 8: 224, 2006
7. Reuben SS et al.: *J Hand Surg*; 25: 1147-51, 2000
8. Varenna M et al.: *J Rheumatol*; 27: 1477-83, 2000
9. Zhao Z et al.: *Neuroscience*; 97: 743-8, 2000
10. Ossipov MH et al.: *Pain*; 87: 193-9, 2000
11. Kalita J et al.: *QJM*; 99: 89-95, 2006
12. Van de Vusse AC et al.: *BMC Neurol*; 4: 13, 2004
13. Watson CP et al.: *Pain*; 105: 71-8, 2003
14. *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: Arthritis Rheum.*; 39(5): 713-22, 1996
15. Bombardier C et al.: *VIGOR Study Group. N Engl J Med*; 343 (21): 1520-8, 2000
16. Silverstein FE et al.: *JAMA* 284: 1247-1255, 2000
17. Bresalier RS et al.: *N Engl J Med.*; 352(11): 1092-102, 2005
18. Solomon SD et al.: *N Engl J Med.*; 352(11): 1071-80, 2005
19. Schussel K, Schulz M: *Pharmazie*; 61(10): 878-86, 2006
20. *Marktdaten der IMS Health, Pharmapanel Apotheken/SD-Ärzte, 01/2003 - 01/2007. Personal communication.*
21. Cannon CP et al.: *Lancet*; 368(9549): 1771-81, 2006
22. Farkouh ME et al.: *Lancet*; 364(9435): 675-84, 2004

## Pharmanews

### Pfizer Schweiz AG

#### Lyrica® – spezifische Therapie bei peripheren neuropathischen Schmerzen

Neuropathische Schmerzen werden durch eine Primärläsion oder Dysfunktion im peripheren oder zentralen Nervensystem ausgelöst. Der Mechanismus unterscheidet sich grundsätzlich vom nozizeptiven Schmerz, weshalb eine spezifische Therapie erforderlich ist. Wie die neusten Therapie-Richtlinien der EFNS zeigen, wird Pregabalin (Lyrica®) als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der schmerzhaften peripheren Neuropathie und der Post-Zoster-Neuralgie empfohlen [1]. Diese Krankheitsformen haben Modellcharakter für periphere neuropathische Schmerzen, weshalb das Medikament in der Schweiz seit 2006 bei all diesen Schmerzformen zugelassen ist.

[1] Attal N et al.: *EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology* 13: 1153-1169, 2006

Alle Texte unter Pharmanews nach Selbstantangaben der Industrie

## Impressum

Redaktionskommission: Prof. Dr. med. A. Borgeat, Zürich; Prof. Dr. med. U.W. Buettner, Aarau; PD Dr. med. M. Felder, Zürich; Prof. Dr. med. P. Keel, Basel; Prof. Dr. med. dent. S. Palla, Zürich; Verantwortliche Redakteurin: Dr. N. Leyser, IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Basel

Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Herausgegeben in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Herausg.: Dr. Christian Jäggi, IMK, Basel; Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, AG, Münsterberg 1, 4001 Basel; Tel. 061/271 35 51; Fax 061/271 33 38; E-mail: dolor@imk.ch; www.dolor.ch

Erscheinungsweise: vierteljährlich  
ISSN 1583-0819 © IMK

Folgende Firma unterstützt dolor:



Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation. Er kann kurze Mitteilungen unter Pharmanews publizieren.