

Spezielle Schmerztherapie bei rheumatischen Erkrankungen

Specific Pain Therapy in Rheumatic Diseases

Autor
Georg Pongratz

Institut
Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum
für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf,
Düsseldorf

Schlüsselwörter
Schmerz, chronisch-entzündlich, Rheumatologie,
Schmerztherapie, muskuloskeletal

Key word
pain, chronic-inflammatory, pain therapy, musculoskeletal,
rheumatology

Bibliografie
Akt Rheumatol 2020; 45: 430–442
DOI <https://doi.org/10.1055/a-1203-5172>
ISSN 0341-051X
© 2020. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Prof. Georg Pongratz
Poliklinik, Funktionsbereich und Hiller Forschungszentrum
für Rheumatologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211 81 06129, Fax: 0211 81 06153
georg.pongratz@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Schmerz als Hauptsymptom vieler chronisch-entzündlicher Erkrankungen stellt für den Patienten, aber auch für den behandelnden Arzt besonders in seiner chronifizierten Form eine

große Herausforderung dar. Es gibt leider keine „Wunderpille“ mit der man Schmerzen für jeden gleich zuverlässig beseitigen kann. Es gibt aber viele Ansätze pharmakologischer als auch nicht-pharmakologischer Art und deren Kombination, um für den einzelnen Patienten wirksame Behandlungsstrategien zu finden. Um diese Strategien für jeden Patienten individuell optimal festzulegen, bedarf es zum einen eines fundamentierten Wissens über das Spektrum zur Verfügung stehender Mittel, zum anderen aber auch Erkenntnis darüber, wie diese sinnvoll nach Art der vorliegenden Schmerzformen einzusetzen sind. In dieser Übersicht wird beides behandelt, mit einem Fokus auf die medikamentöse Therapie von Schmerzen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Dabei wird herausgearbeitet, dass es für die in diesem Zusammenhang relevantesten Formen des Schmerzes, akut-entzündlich nozizeptiv, neuropathisch und durch periphere und zentrale Sensibilisierung chronifizierte Schmerzen, jeweils andere wirksame Konzepte gibt.

ABSTRACT

Pain is the main symptom of many chronic-inflammatory diseases. Especially in its chronic form, it poses a big challenge for patients and treating physicians. Unfortunately, there is no “magic pill” that would be equally reliable in pain relief for every patient. However, there are a lot of approaches, pharmacologic, non-pharmacologic or both, to find effective treatment strategies for the individual patient. To choose the optimal strategy for each patient, it is not only essential to know about the whole spectrum of options, but also to know how to apply them in the context of different pain profiles. This review covers both aspects, with a focus on, but not limited to, pharmacologic approaches to pain associated with inflammatory rheumatic diseases. It highlights that each form of pain – acute-inflammatory nociceptive pain, neuropathic pain and pain resulting from peripheral and central sensitisation – has its own effective treatment strategy.

Allgemeines

Schmerz ist definiert als eine unerfreuliche, sensorische und emotionale Erfahrung, die mit stattgehabtem oder potentiell Gewebeschaden einhergeht oder darüber beschrieben wird [1]. Diese Definition, die seit 1979 in Gebrauch ist, zeigt den subjektiven, kontextabhängigen Charakter des Schmerzes und lässt die Komplexi-

tät erahnen. Man weiß, dass die Interpretation des Schmerzereignisses stark von individuellen Faktoren wie bisherigen Erfahrungen mit Schmerz, Herkunft, Geschlecht und Erziehung, aber auch von genetischen Faktoren und der Persönlichkeitsstruktur abhängt und deshalb Schmerz individuell eingeordnet und verarbeitet wird [2]. Die Berücksichtigung dieser biopsychosozialen Komponente ist im

klinischen Alltag eine Herausforderung. Wichtig ist, sich grundsätzlich diesen Aspekten von Schmerz bewusst zu sein und wo möglich in Behandlungskonzepte einzubinden. Die Anerkennung der Komplexität wird in der neuen ICD-11 Klassifikation dazu führen, dass chronischer Schmerz entweder primär oder sekundär, weg vom bloßen Symptom als eigene Entität betrachtet wird [3]. Physiologisch ist der Schmerz, zumindest in seiner akuten Form, gedacht als Alarmsignal und kann auch auf akut bedrohliche Zustände hinweisen, sog. red flags (Infektionen, Frakturen, Tumoren, radikuläre Symptome), die generell differenzialdiagnostisch in der Schmerztherapie beachtet werden müssen. Neben der Alarmfunktion dient der Schmerz hier auch der Vermeidung weiterer Schädigung bzw. der Ruhigstellung von Körperteilen zur Optimierung des Heilungsprozesses. Einhergehend mit Schmerz ist meist eine Entzündungsreaktion, die diesen Prozess unterstützt und dazu dient, potentielle Pathogene oder zerstörtes Gewebe zu beseitigen und die Gewebshomöostase und damit die Funktion wiederherzustellen [4]. Bei chronischer Entzündung im Sinne einer rheumatologischen Erkrankung sind die schmerzauslösenden Ursachen meist in der akuten Entzündungsreaktion oder strukturell-mechanischer Veränderungen mit Triggerung lokaler Nozizeptoren und zunächst peripherer Sensibilisierung zu sehen. Im Sinne einer sekundären Schmerz Erkrankung kann sich die Schmerzproblematik dann aber verselbständigen und selbsterhaltend, mehr oder weniger unabhängig von der Entzündungsproblematik, bestehen (sekundär chronischer Schmerz). Klinisch fallen diese Patienten durch Schmerzen auf, die im Vergleich zur fassbaren Entzündungskomponente überproportional stark sind. Davon zu unterscheiden ist der primär chronische Schmerz ohne eindeutig erkennbaren somatischen Trigger, mit den dominanten Beispielen wie spread pain (WSP) oder Fibromyalgie. Vor allem sekundäre Chronifizierung und Verselbständigung von Schmerz können im Rahmen entzündlich-rheumatologischer Erkrankungen durch eine frühe, konsequente anti-entzündliche Therapie und rehabilitative Maßnahmen vermieden werden. Diese Übersichtsarbeit wird sich mit akuten und chronischen sekundären Schmerzen im Rahmen entzündlich-rheumatologischer Erkrankungen und deren Behandlung mit Fokus auf die Pharmakotherapie beschäftigen, für eine ausführliche Darstellung der Behandlung primär chronischer Schmerzsyndrome sei auf die entsprechende Übersichtsarbeit in diesem Themenheft verwiesen.

Schmerzen durch Entzündung

Entzündungsmediatoren, wie z. B. Prostaglandine oder Zytokine können Nozizeptoren Sensibilisieren oder triggern und damit direkt zur Schmerzentstehung beitragen. Ist es noch nicht zu einer peripheren oder v. a. zentralen Sensibilisierung im Rahmen eines entzündlichen Prozesses gekommen, kann der Schmerz, der ja meist als eines der initialen Hauptsymptome der rheumatologischen Erkrankung auftritt, über eine adäquate Entzündungshemmung bekämpft werden. Neben spezifischer Immunsuppressiver Therapie sind für diese Art von Schmerzen nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) aufgrund ihrer anti-entzündlichen und analgetischen Wirkung von besonderer Bedeutung (siehe unten). Wenn die anti-entzündliche Wirkkomponente der NSAR genutzt werden

soll, wie z. B. bei der Spondyloarthritis, ist wichtig darauf zu achten, dass der Patient die Präparate, unabhängig vom Bedarf im Rahmen der Schmerzen, regelmäßig einnimmt. Präparate unterscheiden sich diesbezüglich, wobei die Ratio von anti-analgetischem zu anti-entzündlichem Wirkspiegel, z. B. für Diclofenac oder auch Piroxicam unter eins liegt, wohingegen für Ibuprofen ein Ratio von über eins berichtet wird [5]. In den Leitlinien zur Therapie der SpA wird darauf hingewiesen, dass NSAR kontinuierlich und in maximaler verträglicher Dosierung eingenommen werden sollten, um einen Effekt auf Schmerz und Entzündung zu erreichen [6, 7]. Des Weiteren soll mindestens ein zweites Präparat versucht werden, wenn das erste nicht ausreichend wirkt, da deutliche intraindividuelle Unterschiede im Ansprechen auftreten können [6, 7]. Ein weiteres Beispiel für das Prinzip Schmerzreduktion durch Entzündungsbekämpfung ist die Janus Kinasen Inhibition, wo über eine teilweise Hemmung von multiplen Zytokinsignalpfaden auch eine schnelle Wirkung auf die Schmerzkomponente beobachtet wird (siehe entsprechenden Artikel in diesem Themenheft). Auch Steroidinjektionen zur Schmerzbehandlung bei Osteoarthritis oder Arthritis verdeutlichen das Prinzip. Am deutlichsten aber sieht man den engen Zusammenhang bei der akuten Gicht, wo neben NSAR, direkt anti-entzündlich wirkende Substanzen wie Steroide, Colchicin, aber auch IL-1 antagonisierende Medikamente sehr effektiv gegen die Schmerzkomponente wirken, solange noch keine Chronifizierung eingetreten ist [8]. Auch bei nicht chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie der Osteoarthritis (engl. Osteoarthritis), wird mittlerweile eine Subform mit dominanter entzündlicher Komponente diskutiert und anti-entzündliche Strategien zur Schmerzbehandlung getestet, die über die Behandlung mit NSAR und lokaler Applikation von Steroiden hinausgehen [9].

Nozizeptive Schmerzen bei rheumatologischen Erkrankungen

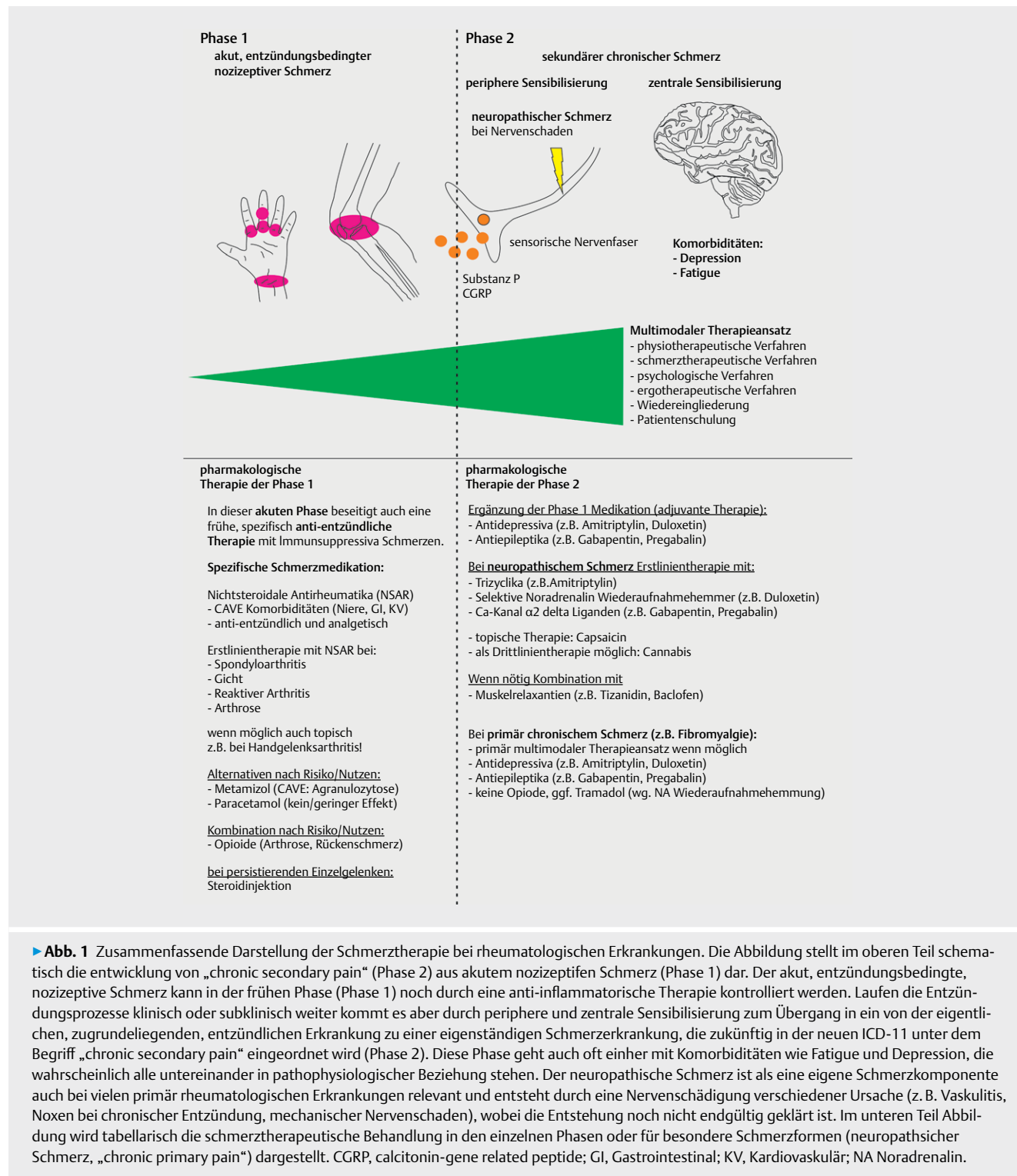
Nozizeptive Schmerzen sind verursacht durch die Aktivierung von spezialisierten Nozizeptoren, die, wie oben beschrieben, durch Entzündungsmediatoren und weitere physikalische oder chemische Noxen getriggert werden und eine Meldung ans Gehirn generieren, um vor den entsprechenden Noxen zu warnen und diese zukünftig zu vermeiden (siehe auch entsprechenden Artikel in diesem Themenheft). Im Rahmen von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird der nozizeptive Schmerz meist von Entzündung bzw. Entzündungsmediatoren (siehe oben) oder aufgrund von primären oder sekundären strukturell-mechanischen Fehlbelastungen über eine Aktivierung der Nozizeptoren ausgelöst. Andererseits wird aber auch Entzündung durch Freisetzung von pro-entzündlichen Substanzen, z. B. Substanz P oder Calcitonin gene-related peptide (CGRP) aus aktivierten Nozizeptoren lokal verstärkt (Neuroinflammation) [10]. Die beiden Hauptcharakteristika der entzündlich-rheumatologischen Erkrankung, Schmerz und Entzündung, sind in einem selbstverstärkenden Mechanismus verbunden, den es zu durchbrechen gilt. Es wird so nochmals klar warum Schmerz durch eine Entzündungshemmung wirksam bekämpft werden kann, aber auch warum Schmerzhemmung auch positive Effekte auf die Entzündungsreaktion zeigt [11–12].

Zusammenfassend ist eine möglichst frühzeitige Unterbrechung der selbstverstärkenden Interaktion zwischen Entzündung

und Schmerz entscheidend, und desto weniger besteht die Gefahr einer Chronifizierung [2]. In der Frühphase kann eine rein medikamentöse Intervention, eventuell sogar eine rein anti-entzündliche Intervention, ausreichend sein, um Schmerzen effektiv zu behandeln. Je länger die Entzündung und damit Sensibilisierung fortschreitet, desto mehr spezifische Schmerzintervention (pharmakologisch und nicht-pharmakologisch) braucht es und desto mehr

stellt sich die Schmerzerkrankung als eigenständiges Problem dar (► **Abb. 1**).

Trotz der großen Herausforderung, die Schmerzen in der Behandlung rheumatologischer Erkrankungen darstellen, ist das Spektrum der zur Verfügung stehenden pharmakologischen Möglichkeiten immer noch relativ begrenzt. Im Wesentlichen stehen folgende Wirkstoffgruppen für die pharmakologische Intervention



► **Abb. 1** Zusammenfassende Darstellung der Schmerztherapie bei rheumatologischen Erkrankungen. Die Abbildung stellt im oberen Teil schematisch die Entwicklung von „chronic secondary pain“ (Phase 2) aus akutem nozizeptiven Schmerz (Phase 1) dar. Der akut, entzündungsbedingte, nozizeptive Schmerz kann in der frühen Phase (Phase 1) noch durch eine anti-inflammatorische Therapie kontrolliert werden. Laufen die Entzündungsprozesse klinisch oder subklinisch weiter kommt es aber durch periphere und zentrale Sensibilisierung zum Übergang in ein von der eigentlichen, zugrundeliegenden, entzündlichen Erkrankung zu einer eigenständigen Schmerzerkrankung, die zukünftig in der neuen ICD-11 unter dem Begriff „chronic secondary pain“ eingeordnet wird (Phase 2). Diese Phase geht auch oft einher mit Komorbiditäten wie Fatigue und Depression, die wahrscheinlich alle untereinander in pathophysiologischer Beziehung stehen. Der neuropathische Schmerz ist als eine eigene Schmerzkomponente auch bei vielen primär rheumatologischen Erkrankungen relevant und entsteht durch eine Nervenschädigung verschiedener Ursache (z. B. Vaskulitis, Noxen bei chronischer Entzündung, mechanischer Nervenschaden), wobei die Entstehung noch nicht endgültig geklärt ist. Im unteren Teil Abbildung wird tabellarisch die schmerztherapeutische Behandlung in den einzelnen Phasen oder für besondere Schmerzformen (neuropathischer Schmerz, „chronic primary pain“) dargestellt. CGRP, calcitonin-gene related peptide; GI, Gastrointestinal; KV, Kardiovaskulär; NA Noradrenalin.

zur Verfügung, die einzeln oder in Kombination angewandt werden können: schwache Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Opioide und adjuvante Schmerztherapeutika. Die detaillierte Pharmakologie in Gänze zu beschreiben würde den Rahmen dieses Artikels überschreiten, die wesentlichen, praxisrelevanten Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Schwache Analgetika – Hauptvertreter Paracetamol

Paracetamol (engl. Acetaminophen) ist alleine oder in Kombinationspräparaten, z. B. mit einem Opioid, verfügbar. Der Einsatz von Paracetamol als „erstes, mildes Schmerzmittel“ wird aber in letzter Zeit zunehmend kritischer gesehen. Dies liegt zum einen daran, dass in Studien nicht gezeigt werden konnte, dass eine Überlegenheit bzw. Gleichwertigkeit gegenüber einer Einnahme von NSAR besteht; gleichzeitig wird das bisher angenommene günstigere Wirkungsprofil durch neuere Studien doch in Frage gestellt [13]. Neben den bekannten hepatotoxischen Wirkungen zeigen Untersuchungen, dass auch Paracetamol, ähnlich wie NSAR, gastrointestinale und auch kardiovaskuläre Nebenwirkungen zeigen kann [14]. Sowohl bei der Behandlung der Knieosteoarthrose [15–17], als auch beim tiefsitzenden Rückenschmerz [18], sollte Paracetamol zumindest nicht als Langzeit- und nicht als Monotherapie eingesetzt werden, da eine relevante Wirkung nicht gezeigt werden konnte. Insbesondere Kombinationspräparate mit Opioiden zeigen zwar eine bessere Wirkung auf die Schmerzen als Paracetamol alleine, aber ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu NSAR [19]. Nichts desto trotz bleibt Paracetamol, bzw. ein entsprechendes Kombinationspräparat, eine Alternative bei Patienten, eine große Effektstärke ist aber nicht zu erwarten.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Aufgrund der Hemmung von Cyclooxygenasen, die u. a. für die Prostaglandinsynthese wichtig sind [20], haben NSAR analgetische und entzündungshemmende Eigenschaften und eignen sich deshalb besonders gut zur Behandlung von muskuloskeletalen Schmerzen mit entzündlicher Komponente wie z. B. Arthritis oder Spondyloarthritis. Die Wirkung vor Ort durch Anreicherung in der Gelenkflüssigkeit ist v. a. für Präparate mit kürzeren Plasmahalbwertszeiten gezeigt, was zusätzlich für den Einsatz dieser Substanzen spricht [21]. NSAR dürfen in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis aber auf keinen Fall als Ersatz für DMARDs eingesetzt werden, da NSAR das Fortschreiten der Gelenkerstörung bei erosiver Arthritis nicht verhindern können; bei der axialen Spondyloarthritis werden NSAR hingegen in der Erstlinientherapie eingesetzt, da ein positiver Einfluss auf die radiologische Progression angenommen wird [22, 23]. Auch bei Gicht und reaktiver Arthritis gelten NSAR als Mittel der ersten Wahl [24, 25]. NSAR haben ein relevantes Nebenwirkungsprofil, welches beim Einsatz in einer individuellen Risiko-Nutzen Abwägung beachtet werden muss. Neben gastrointestinalen und kardiovaskulären Risiken, sind renale und hepatische Nebenwirkungen zu beachten. Der Blutdruckanstieg unter NSAR Einnahme ist zwar meist gering ausgeprägt, könnte aber einen relevanten Beitrag zum Nebenwirkungsprofil bei chronischer (> 4 Wochen) NSAR Therapie, v. a. im Hinblick auf kardiovaskuläre

und renale Nebenwirkungen, leisten [26]. Insofern ist unter einer länger dauernden NSAR Therapie eine konsequente Blutdruckmessung und -einstellung wichtig. Der Blutdruckanstieg, der bei allen NSAR Präparaten auftreten kann, ist dabei zwar meist eher gering ausgeprägt, 2–30 % der Patienten benötigen aber eine Anpassung der hypertensiven Therapie [27]. Patienten unter Therapie mit ACE- oder Angiotensinrezeptor (AT)₂ Blockern sind hier mehr gefährdet, weshalb bei Notwendigkeit der Anpassung der hypertensiven Therapie auf andere Wirkmechanismen zurückgegriffen werden sollte [26].

Die Auswahl des richtigen NSAR Präparats hängt von dessen pharmakologischen Charakteristika, aber auch von Patienten-individuellen Faktoren ab, v. a. Komorbiditäten. Bei vorbestehender Nierenerkrankung sind NSAR nur unter strenger Kontrolle der Nierenfunktion und des Blutdrucks anwendbar. Die Auslösung einer Nierenerkrankung, v. a. einer Analgetika induzierten Nephropathie, ist beim Nierengesunden umstritten [28]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz besteht wahrscheinlich nur bei längerer Einnahme (> 4 Wochen) von Präparaten mit langer Halbwertszeit [29]. Allerdings ist auch klar, dass eine vorbestehende Niereninsuffizienz unter Einnahme von NSAR verschlechtert werden kann mit einem durchschnittlichen, weiteren jährlichen GFR-Verlust von > 5 ml/min/1,73m² [30]. Die Empfehlung lautet daher, NSAR bei einer GFR < 30 ml/min/1,73m² zu vermeiden, aber auch bei einer leicht eingeschränkten GFR von 30–59 ml/min/1,73m² unter laufender ACE-, AT₂ Blocker Therapie keine NSAR zu kombinieren [26]. Wenn akute renale Schäden durch die NSAR Therapie auftreten, geschieht dies relativ schnell, meist innerhalb der ersten Therapiewoche, weshalb eine erste Kontrolle in diesem Intervall sinnvoll ist.

Die Erhöhung des kardiovaskulären (KV) Risikos als Klasseneffekt von NSAR ist bekannt und viel diskutiert, besitzt aber eine besondere Relevanz bei Patienten, die per se ein hohes KV Risiko aufweisen. Dies trifft insbesondere für Patienten zu, die bereits ein vaskulär-ischämisches Ereignis hatten oder an einer Herzinsuffizienz leiden [31]. Auch für chronisch-entzündliche Erkrankungen gilt ein proportional zur Entzündungsaktivität erhöhtes, aber im Vergleich zu den Vorgenannten, niedrigeres KV-Risiko. Dies zeigt sich etwa daran, dass NSAR das Risiko für ein KV Ereignis zumindest in einer Gruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht weiter erhöhen [32, 33].

Das KV Risiko scheint dabei besonders bei den Präparaten erhöht, die eine starke COX₂ Hemmung bei inkompletter COX₁ Hemmung aufweisen und unterscheidet sich deshalb z.T. erheblich zwischen den Substanzen [34]. Zusätzlich ist das KV Risiko dosisabhängig und durch Förderung von Arteriosklerose und Herzinsuffizienz erklärt [35, 36]. Bei Patienten, die trotz eines hohen KV Risikos NSAR Therapie benötigen, ist deshalb aufgrund ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils bezüglich des kardiovaskulären Risikos empfohlen, Naproxen oder Celecoxib zu verwenden [26]. Da Diclofenac eine höhere Affinität gegenüber der Cox₂ zeigt als Ibuprofen, ist die Rate an kardiovaskulären Ereignissen unter Diclofenac höher [34]. Bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung und einer chronisch-entzündlichen Erkrankung ist besondere Vorsicht geboten. Eine NSAR Therapie ist innerhalb der ersten 3–6 Monate nach einem ischämischen Ereignis nicht empfohlen. Wenn unbedingt nötig, sollte die Dosis und Dauer reduziert und mit Naproxen oder

Celecoxib behandelt werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS zur kardiovaskulären Protektion muss außerdem darauf geachtet werden, dieses deutlich vor den NSAR einzunehmen (z. B. 2 Stunden), da es sonst v. a. bei Ibuprofen zu einer verminderten ASS Wirkung mit Verlust der kardioprotektiven Wirkung kommen kann [37].

Das Spektrum der gastrointestinalen Nebenwirkungen einer NSAR Therapie ist breit und reicht von gastrointestinaler (GI) Refluxerkrankung bis zur Ulkusblutung und -perforation. Eine Prophylaxe von GI Nebenwirkungen sollte durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) oder die Wahl eines selektiven COX2 Inhibitors erreicht werden [38]. Die Indikation für eine PPI Prophylaxe orientiert sich dabei am individuellen Risiko für eine GI Nebenwirkung, wobei bei moderatem Risiko (≥ 1 zutreffend: >65 J, unkomplizierte Ulzera, Therapie mit ASS bzw. Plättchenaggregationshemmer, Kortikosteroide, Antikoagulanzen) eine Kombinationstherapie eines nicht-selektiven COX Inhibitors mit PPI möglich ist. Bei hohem Risiko (kürzlich komplizierte Ulkuserkrankung) sollte eine NSAR Therapie vermieden werden. Wenn unbedingt nötig, kann eine Therapie mit einem selektiven COX-2 Inhibitor, z. B. mit Celecoxib, in Kombination mit einem PPI durchgeführt werden [26]. Für Patienten unter Steroidtherapie ist eine PPI Prophylaxe unter Therapie mit NSAR empfohlen, sofern nicht ein COX2-spezifisches NSAR eingesetzt wird. Auch Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren (SSRI) erhöhen das Blutungsrisiko aufgrund einer Depletion von Serotonin aus Thrombozyten und einer Ansäuerung des Magensaftes, weshalb bei Patienten unter einer SSRI Therapie die Kombination mit NSAR vermieden oder eine PPI Kombination erwogen werden sollte [39]. Eine *Helicobacter pylori* (H.p.) Infektion kann das relative Risiko für eine GI Blutung unter NSAR sogar um das ca. 60-fache (95 % CI, 9,98–373) erhöhen [40]. Eine H.p. Testung und ggf. Eradikation ist damit bei Patienten sinnvoll, die per se zur Hochrisikogruppe gehören, und v. a. auch bei denjenigen, für die eine Kombinationstherapie aus Steroid und NSAR geplant ist. Da für PPI selbst ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil bekannt ist, z. B. eine Erhöhung des Risikos für Frakturen, Demenz und renaler Erkrankung [38], muss auch die Indikation zur PPI Therapie mit Bedacht gestellt werden. Auch zu beachten ist, dass PPI nicht vor Ulzerationen im unteren GI Trakt schützen, die unter NSAR Therapie ebenfalls häufig auftreten [41]. Im Gegenteil, durch die Dysbiose können PPI sogar den NSAR-induzierten Schaden im unteren GI Trakt weiter verstärken [42]. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, aber auch generell, konnte gezeigt werden, dass selektive COX2 Inhibitoren den nicht-selektiven Präparaten bzgl. der Nebenwirkungen am unteren GI Trakt überlegen sind [43, 44]. Die Azidität der Präparate scheint hierbei entscheidend. Je höher die Azidität (Diclofenac > Naproxen (gecoatet) > Etoricoxib > Ibuprofen > Celecoxib), desto mehr Schleimhautschäden am unteren GI Trakt werden provoziert [38]. Bei Diclofenac hängt die Absorptionsrate stark vom pH-Wert im GI Trakt ab, weshalb für konstante und interindividuell vergleichbare Wirkspiegel auf flüssige Formulierung in Weichkapseln zurückgegriffen werden kann [45]. Als mögliche Alternative hat Ketoprofen, v. a. im Vergleich zu den anderen NSAR, ein sehr hohes anti-entzündliches Potenzial und eignet sich damit besonders zur Behandlung entzündlich-bedingter Schmerzen [5, 46, 47]. Im Vergleich zu anderen NSAR wird bei Ketoprofen aber ein höheres GI-Toxizitätsrisiko, v. a. bei hohen Dosen, gesehen, weshalb Ketoprofen nur bei gerin-

gem GI Risiko Verwendung finden sollte. Um systemische Nebenwirkung generell geringer zu halten, ist bei Patienten mit peripherer Arthritis und Osteoarthritis auch die lokale Behandlung mit Ketoprofen- oder sonstigen NSAR-haltigen Präparaten eine wichtige Alternative [48, 49] und wird z. T. sogar als Erstlinientherapie empfohlen [50–53].

Die Rolle von Opioiden zur Schmerztherapie bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen

Opioide sind sehr wirksame Schmerzmittel und können in unterschiedlichster Form eingesetzt werden, z. B. oral, transdermal, buccal, intravenös, subcutan, intramuskulär. Opioide wirken sowohl peripher in der Schmerzwahrnehmung als auch zentral in der Schmerzverarbeitung [54]. Opioide sind aber v. a. in den letzten 10 Jahren zunehmend kritisch diskutiert worden. 2018 verstarben in den USA im Durchschnitt noch 41 Menschen pro Tag an einer Überdosis von verschreibungspflichtigen Opioiden [55]. Erfreulicherweise sank diese Zahl im Vergleich zum Vorjahr bereits um 13,5%. Es werden nun große Anstrengungen unternommen, um diese Zahlen weiter zu senken, nachdem im Jahr 2012 ein Höhepunkt an Verschreibungen erreicht wurde [55]. Nachdem zu Beginn der 2000er Jahre ein liberalerer Umgang mit der Verschreibung von Opioiden propagiert und die „Opioidphobie“ angeprangert wurde, müssen nun aufgrund der „Opioid-Epidemie“ wieder Gegenmaßnahmen ergriffen werden. Opioide sind wichtig als Option in der Schmerztherapie, v. a. bei Tumorschmerzen, bei rheumatologischen Erkrankungen sollten sie aber nur nach eingehender Nutzen-Risiko Abwägung und sicher nicht als Erstlinientherapie oder Monotherapie eingesetzt werden. Die Problematik liegt dabei nicht nur in Missbrauchspotenzial und Überdosierung [56]. So ist unter Anwendung von Opioiden das Frakturrisiko erhöht [57], was durch eine mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen oft einhergehende Osteoporoseproblematik noch verstärkt werden kann. Wie eine retrospektive Kohortenstudie aus den USA zeigt, ist das Frakturrisiko unter Opioidtherapie in einer älteren Population (> 65 J) zu Beginn einer Therapie (< 15 Tage) mit kurzwirksamen Opioiden auf das ca. 8-fache erhöht, wobei langwirksame Opioide, wie z. B. der partielle Rezeptoragonist Buprenorphin, bei kurzer Anwendung keine signifikante Erhöhung des Frakturrisikos zeigen [57, 58]. In der längeren Anwendung (> 15 Tage) kommt es aber unter Opioiden mindestens zur Verdopplung des Frakturrisikos, auch unabhängig von vorbestehender Osteoporose [58]. Auch eine Fatigue kann durch den sedativen Effekt von Opioiden noch verstärkt werden, ebenso wie eine Obstipation, z. B. bei einer Sklerodermie, bei der der Einsatz von Opioiden v. a. bei schmerzhaften Ulzerationen diskutiert wird [59, 60]. Auch wenn eine gewisse direkte Wirkung von Opioiden auch auf die Entzündungskomponente bekannt ist [54], werden Opioide klinisch primär aufgrund ihrer exzellenten analgetischen Wirkung eingesetzt. Im Gegensatz zur palliativen Therapie bei Tumorschmerz ist eine Risiko-Nutzen Abwägung beim Einsatz von Opioiden bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zusätzlich herausfordernd. In der aktuellen Leitlinie zur „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) sind Grundsätze der Therapie und Indikationen herausgearbeitet [61]. So sollten Opioide nie als Monotherapie eingesetzt werden, sondern eingebunden in ein multimodales

Konzept aus nicht-pharmakologischen und anderen pharmakologischen Strategien; und wenn nötig dann nur kurz- bis mittelfristig (max. 12–26 Wochen). Evidenz für eine Wirksamkeit bei kurz- bis mittelfristigem Einsatz gibt es nur bei Osteoarthritis und chronischem Rückenschmerz [61]. Eine Anwendung über 12 Wochen hinaus sollte nur erfolgen, wenn ein gutes Ansprechen bei guter Verträglichkeit dokumentiert werden kann. Bei Langzeitanwendung (≥ 26 Wochen) profitieren aber nur noch ca. 25 % der Patienten, weshalb diese grundsätzlich kritisch gesehen werden muss [61]. Für alle anderen rheumatologischen Krankheitsbilder, einschließlich der Rheumatoiden Arthritis, gibt es nicht genügend Evidenz für einen Einsatz und die Behandlung muss als individueller Therapieversuch nach Ausschöpfung anderer Therapiemöglichkeiten gesehen werden [61]. Die Behandlungspraxis in Deutschland weicht hiervon, wahrscheinlich ab, denn 70 % der Opioide werden bei nicht-Tumorschmerz verordnet und 1 % davon auch langfristig [61]. Eine klare Kontraindikation zum Einsatz von Opioiden besteht bei funktionellen und psychiatrischen Erkrankungen mit assoziierten Schmerzen. Bei der Fibromyalgie wird zwar Tramadol aufgrund seiner zusätzlichen Noradrenalin-wiederaufnahmehemmenden Eigenschaften zur Therapie diskutiert, in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse konnte aber nicht genügend Evidenz angeführt werden, weder für eine negative noch für eine positive Empfehlung [62]. Die aktualisierte LONTS Leitlinie konnte in diesem Punkt ebenfalls keinen eindeutigen Konsens erzielen, wobei sich ein Teil der Fachgesellschaften für die Möglichkeit des Einsatzes von Tramadol bei Fibromyalgie aussprach [61].

Grundsätzlich muss der Patient vor Beginn einer Schmerztherapie mit Opioiden umfassend aufgeklärt werden. Insbesondere sollte eine Information über folgende Punkte erfolgen: die Gefahr von Stürzen, Benommenheit und Verwirrtheit zu Beginn der Behandlung, das Vorgehen bei Obstipation, die Problematik bei nicht abgesprochenen Dosisänderungen und plötzlichem Absetzen, Überdosierungsgefahr, Abhängigkeitspotential insbesondere bei Bedarfsverordnung und Libidoverlust. Um einen besseren Überblick über die verordneten Mengen zu behalten sollte, wenn möglich, nur ein verordnender Arzt involviert sein.

Zusammenfassend sind Opioide ein sehr wirksames, aber auch mit einigen Risiken verbundenes Instrument, was nur nach Ausreizen der sonstigen zur Verfügung stehenden pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Mittel und wenn möglich nur kurzfristig angewandt werden sollte. Eine grundsätzliche Strategie, um die Toxizität bei gleichbleibender oder sogar erhöhter Wirkung zu reduzieren, ist die Kombination verschiedener Wirkmechanismen, z. B. Paracetamol und schwaches Opioid. Eine Monotherapie mit Opioiden sollte nicht erfolgen.

Eine kurze Anmerkung zu Metamizol

Metamizol, was aufgrund der Gefahr einer Agranulozytose in einigen Ländern nicht zugelassen ist, sollte auch bei uns möglichst zurückhaltend und nur als Reservemedikament verwendet werden und dies auch nur nach ausführlicher Aufklärung der Patienten. Metamizol ist ein potentes Analgetikum und hemmt wie die NSAR Cyclooxygenasen, wirkt wie Paracetamol aber auch antipyretisch und wie Pethidin auch spasmolytisch. Neben der Agranulozytose sind unter Metamizol als schwerwiegende Nebenwirkungen auch aller-

gische Reaktionen, Hypotonie und Lyellsyndrom sowie eine interstitielle Nephritis beschrieben. Es hat den Vorteil, dass es auch bei Niereninsuffizienz und vorbestehendem kardiovaskulären Risiko eingesetzt werden kann. Über den Einsatz von Metamizol in der Schmerztherapie wird kontrovers diskutiert [63, 64]. Für eine objektive Einordnung muss neben des möglichst valide erhobenen Risikos für eine relevante Agranulozytose auch einfließen, dass einige Medikamente, die häufig eingesetzt werden, ebenfalls ein deutliches Agranulozytoserisiko aufweisen, wie z. B. Antibiotika wie Cotrimoxazol, Thiamazol, aber auch ASS, Ticlopidin, Carbamazepin und das in der Rheumatologie häufig verwendete Sulfasalazin [65]. Das berichtete Risiko, unter Metamizol eine Agranulozytose zu entwickeln, unterliegt, wahrscheinlich aufgrund der unterschiedlichen Vergleichspopulationen, einer erheblichen Schwankung. Es ist grundsätzlich schwierig, mit sehr seltenen, aber dennoch sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen umzugehen. So zeigte eine Metaanalyse von 22 Studien ein variables relatives Risiko von 1,5–40 an dieser Nebenwirkung zu erkranken [64]. Das Risikoverhältnis (OR) für eine Agranulozytose beträgt für Metamizol 26:1, für Thiamazol 53:1 und für Ticlopidin sogar 103:1 [66]. Die größte Studie zu diesem Thema umfasste 23 Mio. Menschen und es wurde ein Risiko von ca. einem Fall bei einer Million Anwendungen über eine Woche geschätzt [67]. Die neueste, große Fall-Kohortenstudie im Großraum Berlin umfasste 2,9 Mio. Menschen und kam auf ca. 1 Fall pro 280 000 Behandlungen pro Woche [68]. Da es sich bei der Metamizol-induzierten Agranulozytose um ein immunologisches Phänomen handelt, wird auch diskutiert, dass der genetische Hintergrund, v. a. der HLA Genotyp, mit zur Suszeptibilität für diese Nebenwirkung beiträgt [69]. Des Weiteren muss in die Bewertung einfließen, dass alternative Schmerzmittel meist ein sehr ungünstiges Nebenwirkungsprofil besonders für Patienten aufweisen, bei denen aufgrund ihrer Komorbiditäten (kardiovaskuläres Risiko, Nierenerkrankung, Osteoporose) eine Therapie mit Metamizol überhaupt in Erwägung gezogen wird [70]. Ein kurzfristiger Einsatz (< 7 Tage) von Metamizol scheint generell weniger problematisch zu sein [63]. Auch wichtig ist die Komedikation der Patienten; so steigt die Letalität bei Agranulozytose unter Metamizol bei gleichzeitiger Anwendung von Methotrexat deutlich [71]. Der Einsatz von Metamizol sollte deshalb keinesfalls die Regel sein, das Medikament sollte aber als Reservemedikament auch keinem Patienten vorenthalten werden, wenn risikolosere Alternativen fehlen.

Adjuvante Schmerztherapie

Wenn periphere und v. a. zentrale Sensibilisierung erfolgt und sich die Schmerzproblematik zunehmend weg von dem direkt durch Entzündung oder mechanisch verursachten akuten Schmerz hin zum chronischen Schmerz wandelt, muss sich auch das Vorgehen bei der Schmerzbekämpfung ändern (► **Abb. 1**). Es müssen Maßnahmen ergriffen werden, die periphere und v. a. zentrale, schmerzverstärkende Mechanismen direkt beeinflussen. Da die mechanistische Vorstellung komplexer und noch nicht so klar ist wie beim akuten entzündungsbedingten, nozizeptiven Schmerz (siehe auch Beiträge zur Pathophysiologie des Schmerzes in diesem Themenheft), gibt es hier bisher keine „Wunderpille“, die die Sensibilisierung rückgängig und damit die Schmerzverarbeitung peripher und zentral normalisieren kann. Für diese Art der Schmerzen sind des-

halb komplexere Herangehensweisen in Form von multimodalen Therapieansätzen notwendig. Dabei werden pharmakologische und nicht-pharmakologische (Patientenschulung, physikalische Medizin, psychologische Verfahren, chirurgische Verfahren) Maßnahmen kombiniert eingesetzt. Das Konzept der sog. multimodalen Komplextherapie ist hier besonders hervorzuheben und wird in einem gesonderten Artikel zur Fibromyalgie in diesem Themenheft behandelt. Je mehr der Schmerz sich von der Entzündung als Schmerzursache entfernt und ein eigenes Krankheitsbild darstellt, desto komplexer wird die Therapie. Alle Therapiemodalitäten zusammengenommen zeigt durchschnittlich nur etwa die Hälfte der Patienten eine maximal 30%ige Schmerzreduktion, die Funktionalität wird dabei nicht immer mit verbessert [72].

Pharmakologische adjuvante Schmerztherapie

Für den pharmakologischen Teil des multimodalen Ansatzes stehen Substanzen zur Verfügung, die v. a. in zentrale Stoffwechselprozesse eingreifen, wie Antidepressiva (trizyklische und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren), Antiepileptika (z. B. Gabapentin, Pregabalin), Muskelrelaxantien (z. B. Tizanidin, Baclofen) und NMDA Rezeptor Antagonisten (z. B. Ketamin). In der rheumatologischen Praxis werden v. a. Antidepressiva und Antiepileptika eingesetzt. Der Einsatz von Clonidin oder Ketamin wird meist durch den Schmerztherapeuten initiiert. Die Substanzen zur adjuvanten Therapie können beim neuropathischen Schmerz auch in der Erstlinientherapie verwendet werden, beim nozizeptiven Schmerz sind sie wertvoll in der Kombinationstherapie und stehen in zweiter Linie nach den NSAR [73, 74]. Interessanterweise scheint v. a. die Noradrenalinwiederaufnahmehemmung, wie bei Einsatz von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Amitriptylin, Doxepin) oder selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (Duloxetin), einen entscheidenden Beitrag zur analgetischen Wirkung zu leisten, denn reine Serotonin Wiederaufnahmehemmer zeigen eine im Vergleich geringere Effektstärke [75]. Trizyklische Antidepressiva werden zur adjuvanten Schmerztherapie meist in Dosierungen verwendet, die unter der antidepressiven Dosierung liegt. Auch die schlaffördernde Wirkung (anti-histaminerger Effekt), v. a. der Antidepressiva vom Amitriptylintyp, kann bei oft vorliegenden Schlafstörungen, wie z. B. bei der Fibromyalgie, genutzt werden. Auf typische Nebenwirkungen wie anti-cholinerges Wirkprofil mit Mundtrockenheit und Obstipation sowie den verzögerten Wirkeintritt nach 4–8 Wochen, sollte der Patient hingewiesen werden. Da eine Verlängerung der QT-Zeit auftreten kann, muss diese zu Beginn und während der Therapie protokolliert werden. Bei Verwendung von Antiepileptika ist außerdem zu beachten, dass v. a. Pregabalin als GABA Analogon nach Bindung an Ca-Kanäle über die Modulation der Neurotransmitterfreisetzung auch zur Euphorisierung und dissoziativen Zuständen führen kann und deshalb auch Missbrauchsgefahr besteht [76].

Egal, ob die zentrale Schmerzkomponente sekundär bei Chronifizierung oder primär, wie bei der Fibromyalgie auftritt, kann das Wirkprinzip der adjuvanten Therapien genutzt werden. So wirken diese Medikamente auch z. B. bei Osteoarthritis und chronischem Rückenschmerz, wo für Duloxetin in randomisiert, placebo-kontrollierten Studien ein Effekt gezeigt werden konnte [77, 78]. Inte-

ressanterweise besitzen auch Noradrenalinwiederaufnahmehemmer eine gewisse anti-entzündliche Wirkung [79], zu erklären u. a. über die bekannte anti-inflammatorische Wirkung des sympathischen Nervensystems bei Entzündungsprozessen [80–82]. Andererseits wird auch bei Depression eine entzündliche Komponente in der Entstehung diskutiert [83]. Dies zeigt eine enge Interaktion zwischen psychologischen-, immunologischen- und Schmerzmechanismen. Auch moderne, experimentelle Therapieansätze, wie die Behandlung von Osteoarthritis oder Depression durch primär anti-entzündliche Therapien [84–86], die Behandlung der Osteoarthritis mit Antikörpern gegen neuronale Wachstumsfaktoren (nerv growth factor, NGF) [87, 88], oder die Behandlung der rheumatoiden Arthritis über elektrische Stimulation des vegetativen Nervensystems [89], greifen diese Konzepte der Psychoneuroimmunologie auf [90].

Lokale Schmerztherapie

Die lokale Applikation von pharmakologischen Substanzen zur Schmerzlinderung ist generell eine gute Option, um systemische Nebenwirkungen möglichst gering zu halten, z. B. bei Verwendung NSAR-haltiger Lokaltheraeutika (siehe oben). Es gibt aber auch weitere Substanzen, die lokal, entweder topisch oder durch Injektion zur Schmerzreduktion eingesetzt werden können, z. B. Hyaluronsäure, Capsaicin, Lidocain oder Botulinumtoxin. Capsaicin aus der Chilischote stimuliert spezifische Schmerzrezeptoren (transient receptor potenzial vanilloid (TRPV)1) und depletiert dabei Substanz P, welches aus sensorischen Nervenendigungen freigesetzt wird und lokal auch an der neurogenen Inflammation und der Schmerzentstehung beteiligt ist [91]. Capsaicinhaltige Präparate gibt es in niedriger Dosierung für die Verwendung mehrmals pro Tag oder hoher Dosierung (8%ig) zur einmaligen Anwendung. Capsaicin wurde v. a. für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen, z. B. Postzosterneuralgie oder diabetische Neuropathie, untersucht und zeigt v. a. in der hohen Dosierung eine Wirkung [92]. Bei der Osteoarthritis kann Capsaicin bei Gonarthrose topisch angewandt werden. Aufgrund weniger Evidenz und der Gefahr der Kontamination in die Augen wird es bei Hand-OA nicht empfohlen, auch bei Coxarthrose scheint aufgrund der Tiefe des Gelenks eine Wirkung bei topischer Applikation unwahrscheinlich [17]. Für die topische Anwendung von Lidocain-haltigen Präparaten oder Injektionen mit Botulinumtoxin oder Hyaluronsäure existiert dagegen nicht genug positive Evidenz, um eine Anwendung bei Arthrose zu empfehlen [17]. Bei Arthrose, aber auch bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis werden zur lokalen Schmerztherapie Steroidinjektionen durchgeführt. Bei der Arthrose gibt es hier klare Evidenz für die Wirksamkeit dieser Maßnahme bei Gonarthrose, für die anderen Gelenkregionen ist die Datenlage nicht ausreichend, um spezifische Empfehlungen auszusprechen [17]. Ebenso gibt es keine eindeutige Datenlage zur Verwendung von kurz- oder langwirksamen Steroidpräparaten bei der Arthrose. In einer Arbeit konnte bei der Arthrose eine Verminderung des Knorpelvolumens unter lokaler Steroidtherapie mit Triamcinolon festgestellt werden, Schmerz und Funktion waren aber nicht nachteilig verändert [93]. Hier müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden, um die Relevanz dieses Befundes bei Arthrose, aber auch für andere Injektionsindikationen richtig einord-

nen zu können. Bei der rheumatoiden Arthritis sind eher kleine Gelenke befallen und auch hier wirken lokale Steroidinjektionen bei refraktären Schmerzen an den Fingergelenken gut und bis zu mehrere Monate, wobei hier Triamcinolon etwas überlegen erscheint [94]. Die Gefahr von Sehnenrupturen ist bei längerer Wirksamkeit allerdings mit Triamcinolon höher einzuschätzen als mit Methylprednisolon. Bezüglich der lokal applizierten Steroiddosis gibt es keine einheitlichen Angaben. Zum einen konnte gezeigt werden, dass eine höhere Dosierung an den kleinen Fingergelenken (20 mg Triamcinolon, normalerweise verwendet: 5–10 mg) einen vorteilhaften Effekt zeigt [95], zum anderen erbrachte eine Studie zur Injektion am Kniegelenk, dass zwischen 20 und 40 mg Triamcinolon keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Schmerzreduktion festzustellen sind [96]. Zusammenfassend ist die lokale Schmerztherapie eine weitere Alternative zur Unterstützung einer adäquaten Schmerztherapie, z. B. bei persistierenden Schmerzen an einzelnen Gelenken trotz ansonsten gut kontrollierter Erkrankung. Das Thema der lokalen Schmerztherapie umfasst sicher mehr als hier im Rahmen dieses Artikels darstellbar. Es sei auf entsprechende Übersichtsarbeiten zu diesem Thema verwiesen [97–101].

Nicht-pharmakologische adjuvante Schmerztherapie bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen

Schmerztherapie, umso mehr bei chronifizierten Schmerzen, sollte immer einen interdisziplinären Ansatz verfolgen. In multimodalen Konzepten können dabei physiotherapeutische, psychologische, ergotherapeutische und schmerztherapeutische Verfahren aber auch Patientenschulung und Wiedereingliederungsmaßnahmen kombiniert werden. Die Stärke liegt in der Kombination der Methoden, um dem Patienten, auch im Sinne des von der WHO eingeführten ICF Modells, die bestmögliche Unterstützung zur Mobilisierung seiner Ressourcen zu bieten [102]. Da der Begriff „multimodaler Ansatz“ nicht standardisiert ist, ist ein Vergleich von Studienergebnissen schwierig. Die Evidenz für die Wirksamkeit dieser Ansätze wird deshalb weiter diskutiert [103]. Es würde den Umfang dieser Übersicht sprengen, nun auf all diese Maßnahmen im Detail einzugehen. Für die Fibromyalgie sind diese Therapiekonzepte der multimodalen Komplextherapie etabliert (siehe entsprechenden Beitrag in diesem Themenheft). Generell gibt es aber auch für viele andere rheumatologische Erkrankungen Evidenz, dass mittels multimodaler Konzepte die Behandlung optimiert werden kann. Die Wirksamkeit speziell dieser multimodalen rheumatologischen Therapie wurde z. B. für die rheumatoide Arthritis [104], aber auch für die Spondyloarthritis in retrospektiven Studien berichtet [105, 106].

Neuropathische Schmerzen bei rheumatologischen Erkrankungen

Die Substanzen aus der Gruppe der adjuvanten Schmerztherapeutika sind, neben ihrem Einsatz bei Schmerzen aufgrund peripherer und zentraler Sensibilisierung, besonders wirksam bei neuropathischen Schmerzen, wo sie auch in der Erstlinientherapie zum Einsatz kommen [107]. Neuropathische Schmerzen sind eine spezielle Form neben den nozizeptiven Schmerzen und entstehen bei direkter Nervenschädigung verschiedenster Ursache, wie z. B. im

Rahmen eines Diabetes mellitus oder einer Infektion und äußern sich v. a. in einer mechanischen Überempfindlichkeit (Allodynie), kribbeln, „Ameisenlaufen“, brennen und stechen (siehe auch Artikel zur Schmerzphysiologie in diesem Themenheft). Auch bei neuropathischem Schmerz gilt, eine frühe, zielgerichtete und intensive Therapie verbessert die Prognose [107]. Auf den ersten Blick sind neuropathische Schmerzen im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen bei primär entzündlich-nozizeptiver Schmerzkomponente nicht zu erwarten. Dies ist allerdings nicht korrekt, denn sowohl bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen generell als auch bei für die Rheumatologie relevanten Infektionserkrankungen, z. B. mit Borrelien oder dem Herpes zoster als typische Nebenwirkung beim Einsatz von JAK-Inhibitoren, können neuropathische Schmerzen auftreten. Eine Mischung von nozizeptiver und neuropathischer Komponente (mixed pain Konzept) ist bei Osteoarthritis [108], rheumatoider Arthritis [109], Psoriasis Arthritis [110], Spondyloarthritis [111], aber auch Kollagenosen wie systemischer Sklerose [112], SLE [113–116] und Sjögrens Syndrom [117] aufgrund verschiedener Mechanismen beschrieben. Die neuropathische Komponente muss für eine erfolgreiche Schmerztherapie bei der Behandlung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen beachtet werden, da herkömmliche Schmerzmedikation mit NSAR und auch die anti-entzündliche Therapie auf die neuropathische Komponente nur einen geringen Einfluss haben. Generell weist ca. ein Drittel der Patienten mit chronischen Schmerzen eine neuropathische Schmerzkomponente auf. Um diese Schmerzkomponente bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen nicht zu übersehen und entsprechend zu behandeln, können gut validierte Instrumente, wie der PainDETECT® Fragebogen eingesetzt werden [118].

Eine kurze Bemerkung zu Cannabis

Seit März 2017 ist medizinisches Cannabis verschreibungsfähig. Die Zulassung erfolgte dabei nicht, wie normalerweise üblich, bezüglich einer Indikation nach entsprechenden randomisierten, kontrollierten Studien, sondern generell und es liegt im Wesentlichen im Ermessen des behandelnden Arztes, wann und bei welchen Patienten medizinisches Cannabis eingesetzt werden soll. Wenn die Krankenkassen die Behandlungskosten übernehmen sollen, muss des Weiteren vor Beginn einer Behandlung ein entsprechender Antrag gestellt und genehmigt werden. Die Gesamtsituation führt unter anderem dazu, dass viele Kollegen mit dieser individuellen Indikationsstellung durch Patientenwunsch konfrontiert werden, obwohl die Evidenz auf deren Grundlage eine Entscheidung getroffen werden könnte, zumindest für den Bereich Rheumatologie, nur sehr eingeschränkt verfügbar ist. Zusammenfassend belegt die Evidenz eine gewisse Wirkung auf die neuropathische Schmerzkomponente und in einem entsprechenden Positionspapier der European Federation of the IASP Chapters (EFIC) wird medizinisches Cannabis deshalb als Drittlinientherapie bei neuropathischem Schmerz oder bei austherapierten Patienten vorgeschlagen [119]. Auch der empfohlene Applikationsweg ist wichtig, wobei klar ist, dass von Rauchen aufgrund der zusätzlich schädlichen Wirkung und der eher ungenauen Dosierung abgeraten wird. Eher sollte man die Substanzen vaporisieren oder als Öl zu sich nehmen, wobei auch hier keine einheitliche Meinung vorherrscht.

Für rheumatologische Erkrankungen, z. B. rheumatoider Arthritis oder Fibromyalgie, gibt es ein paar wenige Studien, die aber in Metaanalysen zusammengefasst v. a. aufgrund eines ungünstigen Nebenwirkungs- zu Wirkungsverhältnisses, kleiner Effektstärke und ungenügendem Studiendesign keine Empfehlung zulassen [120]. Eine anti-entzündliche Wirkung von Cannabis konnte bisher nicht klar bei Anwendung am Menschen belegt werden, auch wenn dies theoretisch, z. B. aufgrund der Interaktion mit Cannabinoidrezeptoren auf Immunzellen, zu erwarten wäre [121]. Hier fehlen gute klinische Studien. Auch eine opioidsparende Wirkung wird diskutiert, allerdings ebenfalls kontrovers, da man in präklinischen Studien [122] und Beobachtungsstudien [123] einen opioidsparenden Einfluss nachweisen kann, in kontrollierten Studien dies aber nicht festgestellt worden ist [124]. Insgesamt spricht also momentan lediglich eine durch herkömmliche Verfahren nicht beherrschbare neuropathische Schmerzkomponente für den Einsatz von medizinischem Cannabis im evidenzbasierten Sinn. Ist man an dem Punkt angelangt, Patienten medizinisches Cannabis zu verschreiben, wird man mit einem weiteren Problem konfrontiert, denn es gibt zahlreiche Präparate, die zur Verfügung stehen und in Studien sind oft weder Präparate, noch Dosierungen oder Applikationswege vereinheitlicht, was die Übertragung dieser Erkenntnisse auf die Praxis schwer macht. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist zu verstehen, dass in der Cannabispflanze mehrere Hundert wirksame Substanzen beinhaltet sind. So kommt die eigentliche, Cannabis zugeschriebene psychotrope Wirkung größtenteils vom Tetrahydrocannabinol (THC), wohingegen z. B. Cannabidiol (CBD) keinen psychotropen Effekt aufweist, aber dieser Substanz trotzdem schmerzlindernde und anti-entzündliche Eigenschaften zugeschrieben werden [121, 125]. Neben den Cannabisprodukten, die direkt als Blüten mit einem unterschiedlichen Verhältnis von THC zu CBD zur Verfügung stehen (Phytocannabinoide), gibt es aber auch definierte Cannabis-basierte Präparate, z. B. extrahiertes THC (Dronabinol), THC/CBD zu gleichen Teilen als Spray (Sativex™), was bei der Multiple Sklerose assoziierten Spastik zugelassen ist, oder reine CBD Präparate wie CBD-Öl, was als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben wird. Daneben gibt es rein synthetisch hergestellte Präparate wie z. B. Nabilon was bei Tumorkachexie und zytostatikainduzierter Emesis zugelassen ist. Von allen genannten Produkten hat das nicht psychotrope CBD, welches analgetische und auch anti-inflammatorische Eigenschaften aufweist, nach aktuellem Stand noch das günstigste Wirkungs- zu Nebenwirkungsverhältnis und zeigt zumindest präklinisch in rheumatologischen Krankheitsmodellen und bei der Osteoarthritis erste günstige Ergebnisse [121, 125]. Zusammenfassend haben Cannabis und seine Derivate Potential, eine wertvolle Ergänzung des Substanzenspektrums bei der rheumatologischen (Schmerz)therapie zu werden. Aktuell ist die Datenlage aber noch zu unvollständig, um konkrete Einsatzempfehlungen zu geben. Die Zusammenarbeit mit dem Schmerztherapeuten ist an diesem Punkt wichtig, da hier meist mehr Expertise in der Behandlung mit Cannabis, v. a. aufgrund der tumorassoziierten Schmerzen, besteht. Auch auf generelle Handlungsempfehlungen zum Einsatz von Cannabis in der Rheumatologie von der kanadischen Fachgesellschaft sei hingewiesen [126].

Zusammenfassung

Fundamentales Symptom fast aller rheumatologischen Erkrankungen ist der Schmerz. Es besteht ein enger Zusammenhang der nozizeptiven Schmerzen mit Entzündung und in der akuten Phase kann eine erfolgreiche anti-entzündliche Therapie auch die Schmerzen kontrollieren. Wird die chronische Entzündung nicht zügig beherrscht, kann es in einer zweiten Phase durch periphere und zentrale Sensibilisierung zu einer Verselbständigung der Schmerzproblematik im Sinne einer eigenständigen Erkrankung (ICD-11: chronisch sekundärer Schmerz) kommen. Generell wird die erfolgreiche Schmerztherapie umso komplexer, je mehr die Abkopplung des Schmerzes vom eigentlichen Entzündungsprozess stattgefunden hat. Es spielen dann mehr und mehr multimodale Therapieansätze eine Rolle, in denen neben einer adäquaten pharmakologischen Therapie auch nicht-pharmakologische Optionen wichtig sind, wie psychologische-, physiotherapeutische- und ergotherapeutische Verfahren, Patientenschulung und Aspekte der Wiedereingliederung zur Ausschöpfung der gesamten Ressourcen des Patienten nach dem ICF Modell der WHO. Die wichtigsten pharmakologischen Ansätze beinhalten in erster Linie die Therapie mit analgetisch und anti-entzündlich wirkenden NSAR, wobei diese aufgrund ihrer Nebenwirkungsprofile für den Patienten individuell ausgewählt werden müssen. Können NSAR nicht eingesetzt werden oder sind sie nicht wirksam genug, kann auf andere Präparate wie Opiode, Metamizol, oder Paracetamol zurückgegriffen werden, die aber alle entweder geringe Effektstärke oder ebenfalls ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen. Eine genaue Kenntnis der Pharmakologie dieser Substanzen ist deshalb für eine individuelle Risiko/Nutzen Abwägung wichtig. In der chronifizierten Phase werden Adjuvantien in Kombination wichtig, die in den Schmerzverarbeitungsprozess selbst eingreifen, wie Antidepressiva oder Antiepileptika. Bei neuropathischen Schmerzen, die durch eine direkte Nervenschädigung entstehen, werden diese Substanzen in der Erstlinientherapie eingesetzt. Der neuropathische Schmerz kann auch eine der nach dem heutigen Kenntnisstand noch wenigen Einsatzmöglichkeiten für Cannabis darstellen. Wichtig ist, die neuropathische Komponente, die auch im Rahmen vieler rheumatischer Erkrankungen eine Rolle spielt, z. B. durch Einsatz des PainDETECT Fragebogens, nicht zu übersehen, da die Therapie entsprechend angepasst werden muss. Die Behandlung von chronischen Schmerzen bei rheumatologischen Erkrankungen bleibt ein komplexes Thema und erfordert neben einer auf den einzelnen Patienten angepassten Therapie auch die Zusammenarbeit im Team mit Schmerzmedizinern, Psychologen, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Orthopäden, u. a.. Mit Spannung werden auch neue pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieansätze erwartet, an denen aktuell viel gearbeitet wird, um den Schmerz, das Hauptsymptom und Hauptleiden chronisch-entzündlicher Erkrankungen zukünftig noch besser zu beherrschen.

Tipps für die Praxis

- Eine erfolgreiche Schmerztherapie ist ein wesentliches Ziel der Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen
- Schnelle und effektive Entzündungsbekämpfung trägt bei kurz laufender chronischer Entzündung zur Schmerztherapie bei und verhindert Chronifizierung von Schmerz und Entzündung.

- NSAR wirken sowohl anti-entzündlich als auch analgetisch und sind deshalb in dieser Phase entscheidend falls eine adäquate Entzündungshemmung alleine keinen ausreichenden Erfolg bei der Schmerzbekämpfung zeigt.
- Auch eine lokale Anwendung von NSAR ist effektiv und systemisch nebenwirkungsarm.
- Alternativen zur NSAR Therapie gibt es nur ohne starke eigene entzündungshemmende Komponente und mit eigenem Risikoprofil. Opioide sollten zurückhaltend eingesetzt werden, für Paracetamol ist keine gute Wirksamkeit belegt und Metamizol birgt die Gefahr der Agranulozytose.
- Durch Kombination verschiedener Medikamente und Wirkmechanismen ist eine gleiche oder bessere Wirkung mit niedrigerer Dosierung der Einzelkomponenten möglich, was Nebenwirkungen reduziert.
- Chronifizierung von Schmerz durch periphere und zentrale Sensibilisierung stellt ein komplexes Problem dar und kann in multimodalen Therapieansätzen behandelt werden. Pharmakologisch können in dieser Phase Koanalgetika, wie Antiepileptika und Antidepressiva erfolgreich eingesetzt werden.
- Eine neuropathische Schmerzkomponente darf nicht übersehen werden (z. B. Einsatz von PainDETECT Fragebogen), da diese Schmerzkomponente mit eigenen Medikamenten, z. B. Antidepressiva, Antiepileptika behandelt wird.
- Cannabis Präparate haben momentan nur eine evidenzbasierte Grundlage bei Versagen der Standardtherapie bei neuropathischem Schmerz
- Erfolgreiche Schmerztherapie, besonders in der chronifizierten Phase ist eine Teamanstrengung und erfordert die Beteiligung von Physiotherapeuten, Psychologen, Schmerztherapeuten, Ergotherapeuten, Sozialdienst und Einsatz besonderer Methoden, z. B. Patientenschulungen.

Danksagung

Dr. Stefanie Stein und Prof. Matthias Schneider für Lektorat und fachliche Diskussion.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, innerhalb der letzten 3 Jahren Vortragshonorare der Firma Lilly Deutschland, Boehringer Ingelheim und Sanofi, sowie Beraterhonorare der Firmen Lilly Deutschland und Boehringer Ingelheim erhalten zu haben.

Literatur

- [1] Bonica JJ. The need of a taxonomy. *Pain* 1979; 6: 247–248
- [2] Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2015; 126: 167–183
- [3] Treede RD, Rief W, Barke A et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 2019; 160: 19–27
- [4] Machelska H, Schopohl JK, Mousa SA et al. Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol* 2003; 141: 30–39
- [5] McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs* 1991; 41: 533–547
- [6] Kiltz U, Rudwaleit M, Sieper J et al. Evidence-based recommendations on diagnostics and therapy of axial spondyloarthritis: S3 guidelines of the German Society of Rheumatology (DGRh) in cooperation with the Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF). *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 111–117
- [7] van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011; 70: 905–908
- [8] Kiltz U, Alten R, Fleck M et al. Evidence-based recommendations for diagnostics and treatment of gouty arthritis in the specialist sector: S2e guidelines of the German Society of Rheumatology in cooperation with the AWMF. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 118–124
- [9] Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochemical pharmacology* 2019; 165: 41–48
- [10] Zhang X, Bao L. The development and modulation of nociceptive circuitry. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 460–466
- [11] Xanthos DN, Sandkuhler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 43–53
- [12] Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100: 1920–1925
- [13] Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2018; 27: 2791–2803
- [14] Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 552–559
- [15] Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)* 2015; 350: h1225
- [16] Steinmeyer J, Bock F, Stove J et al. Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: Special considerations of the new German guideline. *Orthopedic reviews* 2018; 10: 7782
- [17] Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2020; 72: 220–233
- [18] Williams CM, Maher CG, Latimer J et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1586–1596
- [19] Nauta M, Landsmeer ML, Koren G. Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *American journal of surgery* 2009; 198: 256–261
- [20] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New biology* 1971; 231: 232–235

- [21] Day RO, McLachlan AJ, Graham GG et al. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clinical pharmacokinetics* 1999; 36: 191–210
- [22] Sari I, Haroon N. Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis: From Prognostication to Disease Modification. *Current rheumatology reports* 2018; 20: 82
- [23] Fiehn C, Holle J, Iking-Konert C et al. S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2018; 77: 35–53
- [24] Kiltz U, Alten R, Fleck M et al. Evidence-based recommendations for diagnostics and treatment of gouty arthritis in the specialist sector: S2e guidelines of the German Society of Rheumatology in cooperation with the AWMF. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017; 76: 118–124
- [25] Kim PS, Klausmeier TL, Orr DP. Reactive arthritis: a review. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2009; 44: 309–315
- [26] Szeto CC, Sugano K, Wang JG et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut* 2020; 69: 617–629
- [27] Ruschitzka F, Borer JS, Krum H et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 3282–3292
- [28] Yaxley J. Common analgesic agents and their role in analgesic nephropathy: A commentary of the evidence. *Int J Risk Saf Med* 2016; 28: 189–196
- [29] Ingrasciotta Y, Sultana J, Giorgianni F et al. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study. *PloS one* 2015; 10: e0122899
- [30] Gooch K, Culleton BF, Manns BJ et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: 280 e281–280, e287
- [31] Solomon DH, Glynn RJ, Rothman KJ et al. Subgroup analyses to determine cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs in specific patient groups. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1097–1104
- [32] MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). *Eur Heart J* 2017; 38: 1843–1850
- [33] Hung YM, Lin L, Chen CM et al. The effect of anti-rheumatic medications for coronary artery diseases risk in patients with rheumatoid arthritis might be changed over time: A nationwide population-based cohort study. *PloS one* 2017; 12: e0179081
- [34] Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 559–570
- [35] Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016; 354: i4857
- [36] Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients – a nationwide study. *PloS one* 2013; 8: e54309
- [37] Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809–1817
- [38] Gwee KA, Goh V, Lima G et al. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res* 2018; 11: 361–374
- [39] Anglin R, Yuan Y, Moayyedi P et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109: 811–819
- [40] Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* 2013; 15 (Suppl 3): S3
- [41] Kuramoto T, Umegaki E, Nouda S et al. Preventive effect of irsogladine or omeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced esophagitis, peptic ulcers, and small intestinal lesions in humans, a prospective randomized controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 85
- [42] Verhaegh BP, de Vries F, Masclee AA et al. High risk of drug-induced microscopic colitis with concomitant use of NSAIDs and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1004–1013
- [43] Laine L, Connors LG, Reicin A et al. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124: 288–292
- [44] Laine L, Smith R, Min K et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 751–767
- [45] Zuniga JR, Noveck RJ, Schmidt WK et al. Onset of action of diclofenac potassium liquid-filled capsules in dental surgery patients. *Current medical research and opinion* 2011; 27: 1733–1739
- [46] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo* 2010; 62: 172–188
- [47] Cimini A, Brandolini L, Gentile R et al. Gastroprotective effects of L-lysine salification of ketoprofen in ethanol-injured gastric mucosa. *J Cell Physiol* 2015; 230: 813–820
- [48] Honvo G, Leclercq V, Geerinck A et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & aging* 2019; 36: 45–64
- [49] Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgraduate medicine* 2013; 125: 25–33
- [50] Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2019; 78: 16–24
- [51] Persson MSM, Stocks J, Walsh DA et al. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage* 2018; 26: 1575–1582
- [52] Rodriguez-Merchan EC. Topical therapies for knee osteoarthritis. *Postgraduate medicine* 2018; 130: 607–612
- [53] Zeng C, Wei J, Persson MSM et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *British journal of sports medicine* 2018; 52: 642–650
- [54] Stein C, Kuchler S. Targeting inflammation and wound healing by opioids. *Trends in pharmacological sciences* 2013; 34: 303–312
- [55] Wilson N, Kariisa M, Seth P et al. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2017-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 290–297
- [56] Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med* 2018; 69: 451–465
- [57] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with the use of morphine and opiates. *Journal of internal medicine* 2006; 260: 76–87

- [58] Wilson NM, Hilmer SN, March LM et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *Journal of the American Geriatrics Society* 2011; 59: 875–880
- [59] Dein E, Kuo PL, Hong YS et al. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019; 49: 405–410
- [60] Giuggioli D, Manfredi A, Colaci M et al. Oxycodone in the long-term treatment of chronic pain related to scleroderma skin ulcers. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2010; 11: 1500–1503
- [61] Hauser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. *Der Schmerz* 2020; 34 in Druck
- [62] da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP et al. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. *International journal of clinical practice* 2020; 74: e13455
- [63] Stamer UM, Stammschulte T, Erlenwein J et al. Recommendations for the perioperative use of dipyrone: Expert recommendation of the working group on acute pain of the German Pain Society, the scientific working group on pain medicine of the German Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine and the surgical working group on acute pain of the German Society for Surgery with participation of representatives of the Drug Commission of the German Medical Association. *Der Anaesthesist* 2019; 68: 520–529
- [64] Andrade S, Bartels DB, Lange R et al. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2016; 41: 459–477
- [65] Andres E, Mourot-Cottet R, Maloisel F et al. Idiosyncratic drug-induced neutropenia & agranulocytosis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 2017; 110: 299–305
- [66] Ibanez L, Vidal X, Ballarin E et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 869–874
- [67] IAAAS Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Jama* 1986; 256: 1749–1757
- [68] Huber M, Andersohn F, Sarganas G et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. *European journal of clinical pharmacology* 2015; 71: 219–227
- [69] Shah RR. Metamizole (dipyrone)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2019; 44: 129–133
- [70] Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *Journal of clinical epidemiology* 1998; 51: 1357–1365
- [71] Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985–2017. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2020; 126: 116–125
- [72] Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2226–2235
- [73] Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 532–545
- [74] 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
- [75] Godfrey RG. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1047–1052
- [76] Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegard A et al. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS drugs* 2016; 30: 9–25
- [77] Micca JL, Ruff D, Ahl J et al. Safety and efficacy of duloxetine treatment in older and younger patients with osteoarthritis knee pain: a post hoc, subgroup analysis of two randomized, placebo-controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disord* 2013; 14: 137
- [78] Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35: E578–E585
- [79] Nazimek K, Strobel S, Bryniarski P et al. The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs. *Immunobiology* 2017; 222: 823–830
- [80] Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 504
- [81] Pongratz G, Anthofer JM, Melzer M et al. IL-7 receptor alpha expressing B cells act proinflammatory in collagen-induced arthritis and are inhibited by sympathetic neurotransmitters. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73: 306–312
- [82] Pongratz G, Melzer M, Straub RH. The sympathetic nervous system stimulates anti-inflammatory B cells in collagen-type II-induced arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012; 71: 432–439
- [83] White J, Kivimaki M, Jokela M et al. Association of inflammation with specific symptoms of depression in a general population of older people: The English Longitudinal Study of Ageing. *Brain Behav Immun* 2017; 61: 27–30
- [84] Kohler-Forsberg O, NL C, Hjorthoj C et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta psychiatrica Scandinavica* 2019; 139: 404–419
- [85] Zuzarte P, Duong A, Figueira ML et al. Current Therapeutic Approaches for Targeting Inflammation in Depression and Cardiovascular Disease. *Current drug metabolism* 2018; 19: 674–687
- [86] Zheng S, Hunter DJ, Xu J et al. Monoclonal antibodies for the treatment of osteoarthritis. *Expert opinion on biological therapy* 2016; 16: 1529–1540
- [87] Dakin P, DiMartino SJ, Gao H et al. The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2019; 71: 1824–1834
- [88] Schnitzer TJ, Marks JA. A systematic review of the efficacy and general safety of antibodies to NGF in the treatment of OA of the hip or knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2015; 23 (Suppl 1): S8–S17
- [89] Rasmussen SE, Pfeiffer-Jensen M, Drewes AM et al. Vagal influences in rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2018; 47: 1–11
- [90] Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *Journal of internal medicine* 2010; 267: 543–560
- [91] Dray A. Mechanism of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons. *Life sciences* 1992; 51: 1759–1765
- [92] Derry S, Rice AS, Cole P et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 1: Cd007393
- [93] McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; 317: 1967–1975
- [94] Cushman DM, Ofek E, Syed RH et al. Comparison of Varying Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-Size Joint Injections: A Narrative Review. *PM & R: the journal of injury, function, and rehabilitation* 2019; 11: 758–770
- [95] Wang S, Wang X, Liu Y et al. Ultrasound-guided intra-articular triamcinolone acetonide injection for treating refractory small joints arthritis of rheumatoid arthritis patients. *Medicine* 2019; 98: e16714

- [96] Weitoft T, Oberg K. Dosing of intra-articular triamcinolone hexacetonide for knee synovitis in chronic polyarthritis: a randomized controlled study. *Scandinavian journal of rheumatology* 2019; 48: 279–283
- [97] Jones IA, Togashi R, Wilson ML et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology* 2019; 15: 77–90
- [98] Wu L, Varacallo M. Sacroiliac Joint Injection. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC; 2020
- [99] Urits I, Smoots D, Franscioni H et al. Injection Techniques for Common Chronic Pain Conditions of the Foot: A Comprehensive Review. *Pain and therapy*. 2020; DOI: 10.1007/s40122-020-00157-5
- [100] Urits I, Smoots D, Anantuni L et al. Injection Techniques for Common Chronic Pain Conditions of the Hand: A Comprehensive Review. *Pain and therapy* 2020; 9: 143–144. doi: 10.1007/s40122-020-00158-4
- [101] Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017; 5: Cd008609
- [102] International classification of functioning, disability and health. ICF: World Health Organization; 2001; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42407>
- [103] Gauthier K, Dulong C, Argæz C. CADTH Rapid Response Reports. In *Multidisciplinary Treatment Programs for Patients with Chronic Non-Malignant Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines – An Update*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Copyright (c) 2019 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019
- [104] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T et al. Multimodal rheumatologic complex treatment of rheumatoid arthritis—a monocentric retrospective analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2019; 78: 136–142
- [105] Meier FM, Müller-Ladner U, Lange U. Efficacy of intensive physiotherapy in combination with low-dose etanercept in active spondyloarthritis: a monocentric pilot study. *The Journal of rheumatology* 2014; 41: 1897–1898
- [106] Klemm P, Hudowenz O, Asendorf T et al. Evaluation of a special concept of physical therapy in spondyloarthritis: German multimodal rheumatologic complex treatment for spondyloarthritis. *Clinical rheumatology* 2020; 39: 1513–1520. doi: 10.1007/s10067-019-04887-6
- [107] Macone A, Otis JAD. Neuropathic Pain. *Seminars in neurology* 2018; 38: 644–653
- [108] Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A et al. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014; 44: 145–154
- [109] Ito S, Kobayashi D, Murasawa A et al. An Analysis of the Neuropathic Pain Components in Rheumatoid Arthritis Patients. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2018; 57: 479–485
- [110] Di Carlo M, Muto P, Benfaremo D et al. The neuropathic pain features in Psoriatic Arthritis: a cross-sectional evaluation of prevalence and associated factors. *The Journal of rheumatology* 2019; 47: 1198–1203. doi: 10.3899/jrheum.190906
- [111] Kim TW, Son SM, Lee JS. Neuropathic pain in ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2020; 79: 95–102
- [112] Cuzdan N, Turk I, Sarpel T et al. Neuropathic pain: is it an underestimated symptom in systemic sclerosis? *Clinical rheumatology* 2018; 37: 1845–1851
- [113] Riviere E, Cohen Aubart F, Maisonobe T et al. Clinicopathological features of multiple mononeuropathy associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter study. *Journal of neurology* 2017; 264: 1218–1226
- [114] Kumar V, Kaur J, Pothuri P et al. Atypical Trigeminal Neuralgia: A Rare Neurological Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *The American journal of case reports* 2017; 18: 42–45
- [115] Oomatia A, Fang H, Petri M et al. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014; 66: 1000–1009
- [116] Wong KL, Woo EK, Yu YL et al. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus: a prospective study. *The Quarterly journal of medicine* 1991; 81: 857–870
- [117] McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjogren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Current treatment options in rheumatology* 2017; 3: 275–288
- [118] Freynhagen R, Tolle TR, Gockel U et al. The painDETECT project – far more than a screening tool on neuropathic pain. *Current medical research and opinion* 2016; 32: 1033–1057
- [119] Hauser W, Finn DP, Kalso E et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *European journal of pain (London, England)* 2018; 22: 1547–1564
- [120] Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management – An overview of systematic reviews. *European journal of pain (London, England)* 2018; 22: 455–470
- [121] Lowin T, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2019; 31: 271–278
- [122] Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM et al. Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 1752–1765
- [123] Boehnke KF, Litinas E, Clauw DJ. Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. 2016; 17: 739–744
- [124] Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management* 2010; 39: 167–179
- [125] Fitzcharles MA, Clauw DJ, Hauser W. A cautious hope for cannabidiol (CBD) in rheumatology care. *Arthritis care & research* 2020; doi: 10.1002/acr.24176. Online ahead of print
- [126] Fitzcharles MA, Niaki OZ, Hauser W et al. Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases. *The Journal of rheumatology* 2019; 46: 532–538