Heber Ferraz-Leite, *Ischämie im Hintergrund,* Mischtechnik auf Hartfaserplatte, (70 x 50 cm), 2020

Ischämieschmerz – periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Charakteristika und therapeutische Optionen

Ischämieschmerzen wird im Rahmen der Schmerzbehandlung ein oft unterschätzter Stellenwert zuteil. Ein Grund mag sein, dass sie vorwiegend in spezialisierten Fachdisziplinen wie Angiologie, Gefäßchirurgie und der interventionellen Radiologie behandelt werden.

Foto Wilke

Von
OÄ Dr. Waltraud Stromer
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landesklinikum Horn

Patientinnen und Patienten selbst suchen zur Behandlung solcher Schmerzen selten einen Schmerztherapeuten auf. Andererseits ist die Prävalenz der peripheren arteriellen Durchblutungsstörung (pAVK), eine der häufigsten Krankheiten in den Industrieländern, zumindest im höheren Lebensalter derart hoch, dass praktisch jeder Schmerztherapeut mit dieser Erkrankung irgendwann konfrontiert wird. Männer sind insgesamt bis zu fünfmal häufiger betroffen als Frauen (Männer > 65 Jahre 20 Prozent, Frauen > 65 Jahre 17 Prozent).

Die Anzahl der Neuerkrankungen an kritischer Extremitätenischämie beträgt in Europa ca. 500 bis 1.000 Patientinnen und Patienten pro einer Million Einwohner und Jahr, verbunden mit hohem Amputationsrisiko und hoher Mortalitätsrate, wobei das Risiko mit dem Alter steigt. Die pAVK ist damit eine der häufigsten Ursachen für chronische Schmerzen an der unteren Extremität, was zentrales Thema dieses Artikels ist.

URSACHEN ISCHÄMISCHER SCHMERZEN

Eine akute Ischämie entsteht durch plötzliche Verlegung eines größeren Gefäßareals aufgrund einer arteriellen Embolie (ca. 15 Prozent), einer arteriellen Thrombose (ca. 80 Prozent), eines Traumas (ca. 5 Prozent). Eine chronische Ischämie, auch arterielle Verschlusskrankheit (AVK) genannt, bezeichnet eine langsam fortschreitende Obstruktion eines arteriellen Gefäßlumens, meist durch arteriosklerotische Plaques. Diese wird unterteilt in eine periphere Is-

chämie (Claudicatio intermittens, Kritische Extremitätenischämie, ischämischer Ruheschmerz) und viszerale Ischämie (Angina pectoris, Angina abdominalis). Zu den entzündlichen Gefäßerkrankungen mit einer begleitenden Ischämie zählen Thrombangiitis obliterans, eine chronisch rezidivierende Entzündung der kleinen und mittelgroßen Beinarterien unter Beteiligung der begleitenden Venenabschnitte, sowie Morbus Raynaud (z.B. bei rheumatischen Erkrankungen).

CLAUDICATIO INTERMITTENS

Bei der Claudicatio intermittens kommt es unter Belastung zu einer Ischämie und Hypoxie im Sinne einer Versorgungsstörung im nachgeschalteten Gewebe, zu einer anaeroben Stoffwechsellage mit einer Akkumulation von sauren Stoffwechselprodukten, bedingt durch eine Störung der Entsorgung von Wasserstoffionen, Milchsäure und Lactat. Dies trägt zu einem lokalen Abfall des pH-Werts bei. Dadurch werden exzitatorische Effekte an sensorischen Neuronen ausgelöst. Eine besondere Rolle im Sinne der Nozizeption spielt die ischämiebedingte Freisetzung von Bradykinin und Serotonin sowie die extrazelluläre Kaliumakkumulation.

Ischämiebedingter Energiemangel kann über eine Hemmung der Natrium-Kalium-Pumpe zur direkten Instabilität des Membranpotenzials und somit zur Erregung muskulärer Afferenzen des nozizeptiven Systems führen, deren Mehrzahl marklose Fasern, nämlich C-Fasern, beinhalten. Es sind aber auch wenige dünne markhaltige Fasern, nämlich A^{δ}- Fasern, enthalten. Dieser nozizeptive Tiefenschmerz, der als krampfartig, ziehend und stechend empfunden wird, tritt vor allem in der Gluteal-, wie auch Oberschenkelmuskulatur und klassisch in der Wadenregion auf. Es kann auch zu einer Druckerhöhung in der Fascienloge kommen.

KRITISCHE EXTREMITÄTENISCHÄMIE

Bei der kritischen Extremitätenischämie führt die chronische Minderperfusion zu einer direkten Schädigung von Axonen mit einer resultierenden Neuropathie. Ohne Ausbildung einer ausreichenden Kollateralisation entstehen trophische Störungen der Haut bis zu Nekrose und Gangrän. Dieser ischämische Ruheschmerz, vermutlich ein Oberflächenschmerz, der in der minderperfundierten Haut entsteht, oft in unmittelbarer Nähe von Ulcera und Nekrosen, tritt typischerweise nachts auf und zeigt einen brennenden Schmerzcharakter. Nekrotischer Zelluntergang führt zur ATP-Freisetzung, bakterielle Infektionen führen zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Beide Mechanismen führen zu einer Sensibilisierung, das heißt Erregungssteigerung von Nozizeptoren.

Neben dem neuropathischen sowie nozizeptiven Gewebe-, Wund- und Entzündungsschmerz kommt es auch zu einer Sympathikusaktivierung bzw. -dysregulation, verbunden mit einer paradoxen peripheren Vasokonstriktion, wodurch die Zirkulation weiter beeinträchtigt wird.

Bei einem ausgeprägten neuronalen Zelluntergang kann Ruheschmerz in diesem Stadium auch nicht mehr vorhanden sein.

SCHMERZ-FRAGEBÖGEN

Zur Evaluierung von Schmerzen neuropathischen bzw. nicht-neuropathischen Ursprungs dienen spezielle Fragebögen, die eine gute Charakterisierung von Schmerzen bei pAVK ermöglichen. Sie zeigen eindeutig eine neuropathische Schmerzkomponente im Stadium der schweren pAVK auf.

Eine praktische Diagnosehilfe stellt der PainDetect-Fragebogen dar, ein Instrument, das in etwa fünf Minuten von der Patientin / vom Patienten ausgefüllt wird und ein Screening auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzen erlaubt. Er umfasst neun Fragen und erfasst Schmerzintensität, -muster und -qualität. Seine Sensitivität und Spezifität liegen bei über 80 Prozent.

Am häufigsten verwendet wird der „McGill Pain Questionnaire“ in verkürzter Form, der Informationen über die Qualität und Stärke der sensorischen und affektiven Komponente des Schmerzes und über die Gesamtstärke der Schmerzerfahrung gibt. Es zeigt sich eine klare Änderung des Schmerzcharakters zwischen Claudicatio intermittens und chronisch kritischer Ischämie, bei der die neuropathische Qualität deutlich im Vordergrund steht.

Der „Pain Disability Index (PDI)“ zeigt eindeutig auf, dass chronische Ischämieschmerzen eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen.

Ein weiteres Instrument ist der „Leeds Assessment of Neuropathic Pain“ in Self-Report-Version mit einem Cutoff für einen Schmerz neuropathischen Ursprungs größer/gleich zwölf. Der Wert betreffend chronisch kritischer Extremitätenischämie liegt deutlich darüber und zeigt damit die neuropathische Schmerzkomponente auf.

Der „Neuropathic Pain Symptom Inventory“ dient zur Differenzierung der neuropathischen Symptome, wobei sich höhere Scores für Parästhesien und Dysästhesien bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio intermittens und chronisch kritischer Ischämie ohne Diabetes mellitus ergeben und sich höhere Scores für paroxysmalen Schmerz bei Patientinnen und Patienten mit chronisch kritischer Ischämie und Diabetes mellitus zeigen.

Hinweise auf eine neuronale Schädigung bei Ischämie gibt es schon längere Zeit. Diese konnte mittels licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchung dargestellt und durch eine darstellbare Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) aufgezeichnet werden, welche mit dem Grad der Ischämie zunimmt.

QUANTITATIV SENSORISCHE TESTUNG

Die Quantitativ Sensorische Testung (QST) ist ein etabliertes psychophysikalisches Messverfahren zur Evaluation der Sensomotorik und ideal, um neuropathische Schmerzsyndrome zu erfassen und Funktionsveränderungen zu quantifizieren. Sie ermöglicht eine standardisierte Untersuchung der sensomotorischen Nervenbahnen, wobei eine gesteigerte Funktion und ein Funktionsverlust diagnostiziert werden können.

Die Ergebnisse der Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie zeigen eine:

- Hypästhesie für thermale Stimuli
- Hypästhesie für mechanische Reize und Vibration
- Hyperalgesie auf Pinprick und Druck
- Allodynie und positives Wind-Up-Phänomen

Abbildung 1: Klinische Einteilung der pAVK nach Fontaine

Stadium	Klinik
I	asymptomatisch
IIa	leichte Claudicatio
IIb	leichte bis schwere Claudicatio
III	ischämische Ruheschmerzen
IV	Ulcus oder Gangrän

Nach Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)

Abbildung 2: Kausale Therapiemaßnahmen

Akute Ischämie / Claudicatio Intermittens	Kritische Extremitätenischämie
Physiotherapie / Gehtraining	Revaskularisation
Behandlung d. Risikofaktoren	Vasoaktive Substanzen
Revaskularisation: – interventionell	Lokaltherapie, ggf. Antibiose

Neben der sensorischen Neuropathie, die zu einer Schwellenerhöhung für thermische, mechanische Reize und Vibration führt – Grund hierfür ist eine partielle Deafferenzierung für Aβ-, Aδ- und C-Fasern – wurde bei Patientinnen und Patienten mit schwerer pAVK Allodynie, d.h. einer zunehmenden Schmerzempfindlichkeit auf nicht-noxische bzw. nicht-nozizeptive Reize im Sinne einer zentralen Sensibilisierung, festgestellt.

Eine mögliche Hypothese der sensorischen Neuropathie ist eine mangelnde Blutzufuhr über die Vasa nervorum des Epineuriums durch eine Abnahme des Nervenplexus unmyelinisierter Nerven, der die Blutzufuhr reguliert.

Trotz allen Wissens ist die Pathophysiologie des Ischämieschmerzes nicht vollständig geklärt!

PATHOPHYSIOLOGIE DER SCHMERZCHRONIFIZIERUNG

Kenntnisse auf dem Gebiet der Schmerzpathogenese bei pAVK bzw. der Pathophysiologie bei Schmerzchronifizierung sind zur Auswahl der geeigneten Analgetika bzw. Co-Analgetika von großer Wichtigkeit. pAVK-Patientinnen und -Patienten leiden im Stadium IV nach Fontaine *(siehe Abb. 1)* an Nekrosen sowie Ulzera mit begleitender Inflammation. Daraus resultieren häufig operative Interventionen: Nekrosektomien, Teilamputationen oder Gefäßrevisionen.

Jegliche Gewebeverletzung oder Inflammation geht mit einer ausgeprägten Aktivierung nozizeptiver Afferenzen mit der Folge einer transienten Schmerzempfindung einher. Nach einer dauerhaft anhaltenden nozizeptiven Aktivierung kommt es zu einer Modulation der Schmerzverarbeitung. Typisch sind eine Erregungssteigerung der peripheren Nozizeptoren im Sinne einer peripheren Sensibilisierung sowie bei länger anhaltenden Schmerzreizen eine Steigerung der Erregbarkeit der nozizeptiven Neurone im Rückenmark, was wiederum Ursache für eine zentrale Sensibilisierung ist.

Die Erregbarkeitssteigerung führt zu einer Empfindlichkeitssteigerung („Hyperalgesie“) im betroffenen Gewebe. Eine Absenkung der Erregungsschwelle nozizeptiver C-Fasern kann zu einer kontinuierlichen Aktivierung der Nozizeptoren und dadurch zu einem Ruheschmerz führen. Aufgrund der zentralen Sensibilisierung kommt es zu einer Ausdehnung der gesteigerten Schmerzempfindung in benachbarte Areale, was als sekundäre Hyperalgesie bezeichnet wird.

Die Aktivierung von Glutamatrezeptoren (z.B. NMDA-Rezeptoren) sowie die Ausschüttung von Neuropeptiden bzw. Neuromodulatoren können die synaptische Übertragung langanhaltend modulieren und zu dauerhaften strukturellen Veränderungen des nozizeptiven Systems mit einer resultierenden Schmerzchronifizierung, verbunden mit einer neuropathischen Schmerzkomponente, führen. Die genannten Mechanismen sind Ziel therapeutischer Interventionen.

ALLGEMEINE ASPEKTE

Viele pAVK-Patientinnen und -Patienten, die sich häufig Interventionen unterziehen müssen, sind aufgrund der langen Anamnese an krankheitsbedingte Schmerzen adaptiert. Sie haben Ängste vor neuerlichen Schmerzexazerbationen mit resultierenden Eingriffen, was zu einem pathologischen Verarbeitungsmuster nozizeptiver Schmerzen beiträgt. Eine ausführliche Anamnese hinsichtlich bestehender Schmerzentität, -dauer sowie -stärke, Komorbiditäten, Polymedikation, Analgetikagebrauch, Funktionsfähigkeit im Alltag, psychische Verfassung sowie soziale Partizipation sind diesbezüglich von zentraler Bedeutung. Die Informationen wirken sich auf die Planung des multimodalen, balancierten sowie interdisziplinären Analgesieregimes aus und geben wichtige Hinweise auf die notwendigen Überwachungsmaßnahmen.

Folgende schmerzverstärkende Faktoren müssen im Rahmen einer perioperativen Schmerzbehandlung beachtet werden:

- Eine offene Revaskularisation bzw. ein offener Bypass kann ein „Reperfusionssyndrom“ zur Folge haben, das zu einer ähnlichen Schmerzsymptomatik führt wie eine Ischämie.
- Postoperativ kann es aufgrund einer Kapillarleckage mit Gewebeextravasation zu einem spannungsabhängigen Schmerz mit Kompression der Blutgefäße, einer daraus resultierenden Ischämie und letztendlich zu Muskelnekrosen kommen. Dieses sogenannte Kompartmentsyndrom verlangt die sofortige chirurgische Revision mit Fascienspaltung.

Trotz Revaskularisationsmaßnahmen werden einige Patientinnen und Patienten jedoch nicht dauerhaft schmerzfrei. Die Arteriosklerose ist ein chronisch fortschreitender Prozess, weshalb oft mit Rezidivverschlüssen gerechnet werden muss.

KAUSALE THERAPIE

Die kausale Therapie zur Verbesserung der Mikrozirkulation steht im Vordergrund *(siehe Abb. 2)*. Neben einer antithrombotischen Behandlung werden vasoaktive Substanzen angewandt und je nach zugrundeliegender Ursache vorrangig interventionelle bzw. chirurgische Revaskularisationsmaßnahmen gewählt. Die am besten untersuchte vasoaktive Substanz ist das E1-Analogon Alprostadil. Es hat einen gerinnungshemmenden Effekt und trägt zur Verbesserung der Rheologie bei. Interessant ist auch Buflomedil, das den Plasma-Adenosinspiegel erhöht. Experimentell konnte gezeigt werden, dass intravenöses Adenosin akuten ischämischen Schmerz lindern kann. Die Modulation von Adenosinrezeptoren stellt eine mögliche Therapieoption in der Behandlung von Ischämieschmerz dar.

SCHMERZTHERAPIE

Laut einer Befragung setzen 79 Prozent der Ärztinnen und Ärzte schwache wie auch starke Opioide zur symptomatischen Schmerzbehandlung im Rahmen chronischer Ischämieschmerzen ein, 77 Prozent die Nichtopioidanalgetika Metamizol und Paracetamol, ein geringer Prozentsatz nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR). Deutlich überlegen waren die ausgebildeten Schmerztherapeutinnen und -therapeuten hinsichtlich des gezielten Einsatzes von Antikonvulsiva, Antidepressiva, invasiver Verfahren, TENS wie auch Akupunktur.

In unterschiedlichen Artikeln wird auf die Anwendung von Nichtopioiden, Opioiden bzw. den Einsatz einer Periduralanästhesie bei ischämischem Ruheschmerz hingewiesen. Auch darauf, dass eine multidisziplinäre Behandlung unter Berücksichtigung psychosozialer und möglicher kardiovaskulärer Komorbiditäten angebracht sei. Bezüglich der analgetischen Behandlung ischämiebedingter Schmerzen gibt es aber keine eindeutigen, evidenzbasierten Therapieempfehlungen.

Die Kombination von Analgetika unterschiedlicher Substanzgruppen ist möglich und effektiv. Der Behandlungserfolg muss regelmäßig evaluiert und eingesetzte Analgetika sollten dementsprechend adaptiert werden.

Heber Ferraz-Leite, *Hinweise zur Pathophysiologie ischämischer Schmerzen,* Mischtechnik auf Hartfaserplatte, 2020

Der akute Ischämieschmerz fordert eine rasche Schmerzlinderung mit Unterbindung negativer vegetativer Begleitsymptome *(siehe Abb. 3)*. Die intravenöse, fraktionierte Verabreichung von Opioiden in Kombination mit Nichtopioiden unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen bzw. Anwendungsbeschränkungen führen zu einer Dämpfung der Nozizeption. Rückenmarksnahe Anästhesieverfahren sollten, wenn keine Kontraindikationen gegeben sind, vor allem perioperativ angewendet werden. Die Unterbrechung des pathologisch erhöhten Sympathikotonus wirkt dem peripheren Vasospasmus entgegen. Nach Rückkehr der aeroben Glykogenolyse und erfolgter Wundheilung kann meist mit Schmerzfreiheit gerechnet werden.

Bei bereits chronischem Ischämieschmerz sollte die notwendige Langzeitschmerztherapie schon perioperativ mit einer eventuell indizierten Behandlung eines bestehenden neuropathischen Schmerzsyndroms mit diesbezüglich wirksamen Co-Analgetika wie Antikonvulsiva bzw. Antidepressiva erfolgen. Bei vorhandenen psychosozialen Chronifizierungsfaktoren sollen auch psychologische schmerztherapeutische Verfahren, physiotherapeutische Interventionen oder mögliche komplementäre Verfahren berücksichtigt werden.

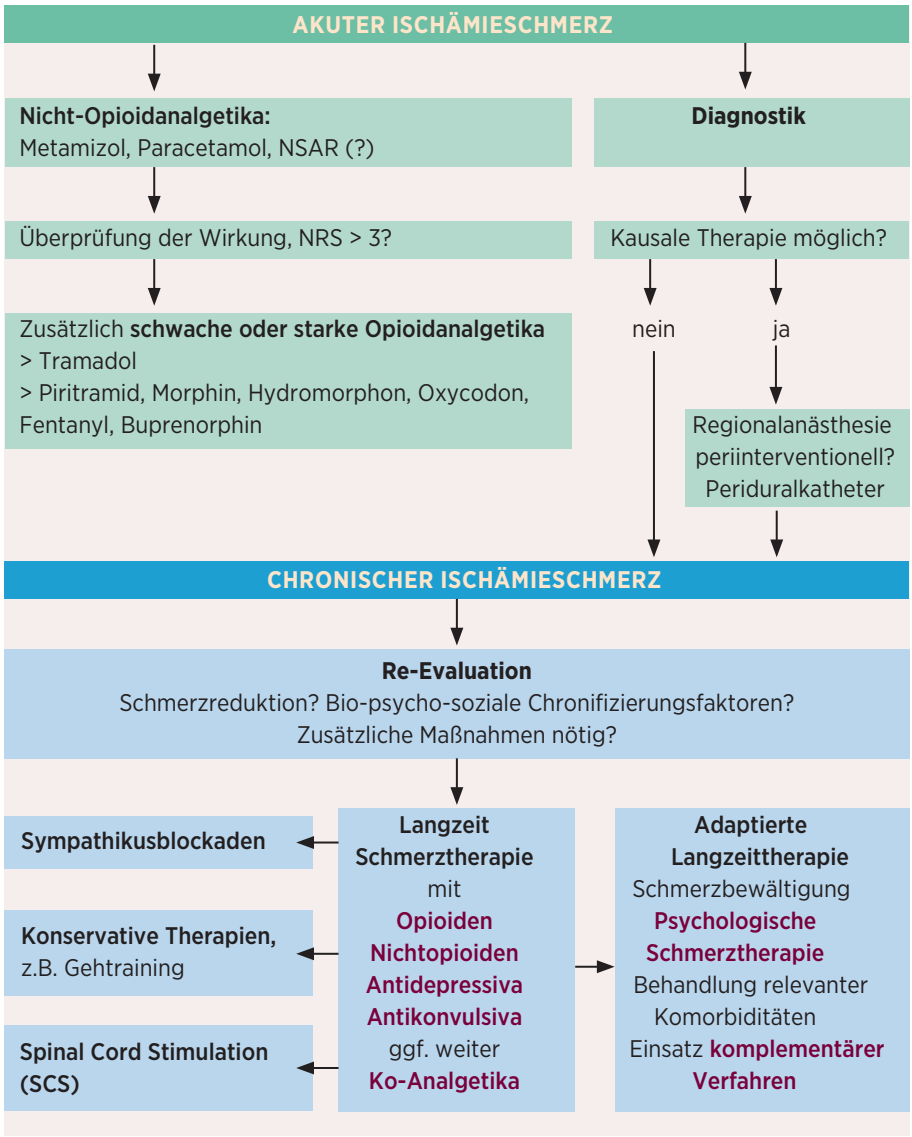
Im Falle eines unbefriedigenden Operationsergebnisses, einer Inoperabilität, einer zusätzlichen peripheren gravierenden Arteriosklerose, einer eingeschränkten Ausstrombahn oder einer mangelnden Kollateralisation können invasive, interventionelle Verfahren wie Sympathikusblockaden bzw. eine Spinal Cord Stimulation (SCS) geeignete Maßnahmen darstellen.

NICHTOPIOIDE

Die heterogene Gruppe der Nichtopioid-Analgetika ist eine unverzichtbare Komponente jeglicher balancierter Analgesie unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen. 50 bis 70 Prozent aller pAVK-Patientinnen und Patienten leiden an einer Koronaren Herzkrankheit und haben somit ein hohes Risiko zur Entwicklung einer Myokardischämie. Daraus resultiert eine absolute Kontraindikation hinsichtlich NSAR sowie Coxiben mit ausgeprägter Cyclooxygenase-II-Hemmung.

Eine Hemmung der COX-1 impliziert insbesondere gastrointestinale und renale Nebenwirkungen sowie eine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation. Die COX-2-Hemmung kann als unerwünschte Wirkungen Wundheilungsstörungen, Nierenschädigungen oder kardiovaskuläre Ereignisse bewirken, insbesondere dann,

Abb. 3: Analgesieregime zur Behandlung akuter und chronischer Ischämieschmerzen



wenn bereits Vorschädigungen bestehen. Bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern können NSAR die antihypertensive Wirkung dieser Medikamentengruppe abschwächen.

Bei unterschiedlichen Substanzen aus der Gruppe der NSAR sind die COX-1- und COX-2-Hemmung unterschiedlich stark ausgeprägt. Diclofenac etwa hat eine ausgeprägte COX-2-Hemmung, was zu Vasokonstriktion der Arterien und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen kann. Bei Naproxen überwiegt die COX-1-Hemmung und somit ist die gastrointestinale Unverträglichkeit vergleichsweise stärker ausgeprägt, das kardiovaskuläre Risiko etwas geringer. Selektive COX-2-Hemmer zeigen im Vergleich zu unselektiven NSAR eine geringere Inzidenz von gastrointestinalen Komplikationen. NSAR können das Risiko gastrointestinaler Blutungen erhöhen. Weiter verstärkt wird dies bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien, Kortikosteroiden oder SSRI (selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern). Zur Prävention gastrointestinaler Ereignisse bei NSAR-Gabe sind Protonenpumpenhemmer (PPI) etabliert. Eine lange Therapiedauer, eine hohe NSAR-Dosierung, höheres Alter, Ulcera mit oder ohne Blutungskomplikation in der Anamnese und eine das Blutungsrisiko potenzierende Co-Medikation stellen eine Indikation für PPI dar.

Je nach Grunderkrankung sollte also jene Substanz aus der Gruppe der NSAR verwendet werden, die in der individuellen Situation das beste Nutzen-Risiko-Profil hat. Präparate mit kurzer Plasmahalbwertszeit werden rascher metabolisiert und eliminiert, mit einem entsprechend geringeren Risiko von Nebenwirkungen. Ihnen ist daher in dieser Substanzgruppe gegenüber Retardpräparaten der Vorzug zu geben. Es gilt jedenfalls das Prinzip, die geringstmögliche Dosis für die kürzest mögliche Zeit zum Erreichen der angestrebten Schmerzlinderung zu verordnen.

Unterschiedliche NSAR sollen nicht gemeinsam eingesetzt werden. Bei dehydrierten Patientinnen und Patienten und bei Personen, die zugleich auch ACE-Hemmer oder Schleifendiuretika einnehmen, steigt unter NSAR das Risiko eines Nierenversagens. Liegt eine Niereninsuffizienz vor, sind NSAR kontraindiziert.

In der Akutschmerztherapie, zum Beispiel peri- und postoperativ, spielt auch der intravenöse Einsatz von NSAR eine Rolle.

Das Nichtopioidanalgetikum Paracetamol wird zur Behandlung einer Vielzahl akuter und chronischer Schmerzzustände eingesetzt. Es entfaltet einerseits eine zentrale Wirksamkeit, andererseits kommt es peripher zu einer COX-2-Hemmung in ähnlichem Ausmaß wie bei NSAR. Es ist zu beachten, dass unter Paracetamol in Abhängigkeit von der Dosis das Risiko kardiovaskulärer, gastrointestinaler und renaler Nebenwirkungen steigt. Das Mortalitätsrisiko ist bei langfristiger Einnahme hoher Dosierungen erhöht. Die mögliche Lebertoxizität von Paracetamol ist zu beachten, bei Leberinsuffizienz ist Paracetamol strikt kontraindiziert. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Intervallverlängerung vorgenommen werden. Bei gleichzeitiger Gabe von 5-HT3-Antagonisten kann die analgetische Wirksamkeit von Paracetamol reduziert sein. Vorsicht ist auch bei Alkoholabusus und CYP2E1-induzierenden Arzneimitteln mit einer daraus resultierenden rascheren Metabolisierung zu N-Acetyl-p-Benzochinonimin geboten.

Das Pyrazolon Metamizol hat eine stärkere analgetische Effektivität als Paracetamol. Dessen antipyretische Wirksamkeit ist von

Bedeutung. Nach der aktuellen Studienlage ist das Interaktions- und Nebenwirkungspotenzial als gering anzusehen. Das macht die Substanz auch für den Einsatz bei älteren und hochbetagten Schmerzpatientinnen und -patienten zu einer interessanten analgetischen Option. Bei längerfristiger Anwendung sind jedoch Blutbildkontrollen zu empfehlen. Klinisch relevant ist die Beeinflussung der antiaggregatorischen Wirkung von ASS durch Metamizol. Eine zeitversetzte Einnahme der beiden Substanzen ist daher notwendig.

Eine Kombination von Metamizol mit einem NSAR kann wegen der Potenzierung der analgetischen Effektivität zu einer signifikanten Opioid-Einsparung beitragen. Bei Niereninsuffizienz und einer ausgeprägten Leberfunktionsstörung ist auch bei Metamizol eine Dosisreduktion erforderlich.

OPIOIDE

Eine alleinige Therapie mit Opioid-Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen ist nicht zweckmäßig. Sie sollten im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes mit Nichtopioiden, Modalitäten der physikalischen Medizin oder psychotherapeutischen Interventionen kombiniert werden.

Bevorzugt werden sollten Präparate mit retardierter Galenik bzw. langer Wirkdauer. Opioide sollten generell nach einem festen Zeitplan eingenommen werden, schnellwirksame Opioide bei nicht-tumorbedingten Schmerzen nur zur Dosisfindung oder kurzfristig bei starken akuten Schmerzzuständen. In der perioperativen Phase wird die intravenöse Applikation von Opioiden aufgrund des raschen Wirkbeginns und der besseren Steuerbarkeit bevorzugt.

Bei der Auswahl der geeigneten Substanz und der passenden Darreichungsform sollten individuelle Faktoren wie Schmerzcharakter und -rhythmus, Komorbiditäten, das Nebenwirkungsprofil, allfällige Kontraindikationen für bestimmte Darreichungsformen sowie Präferenzen der Patientinnen und Patienten als Entscheidungsgrundlage dienen. Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der Opioid-Analgetika sind differenziert zu betrachten und einzusetzen. Eine Kombination verschiedener Opioid-Analgetika ist nicht zulässig.

Schmerzen bei moderater pAVK weisen eher einen nozizeptiven Charakter auf, während es sich im Rahmen chronischer Schmerzen bei schwerer pAVK um einen gemischt nozizeptiv-neuropathischen Charakter handelt. Hierauf muss bei der Auswahl der Opioide Rücksicht genommen werden.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE NEUROPATHISCHER SCHMERZEN

Antikonvulsiva

Ca-Kanal-modulierende Antikonvulsiva wirken an zentralen Ca-Kanälen hauptsächlich präsynaptisch. Der Wirkstoff Pregabalin reduziert den Kalziumeinstrom in Nervenzellen und verringert so die Freisetzung von an der Entstehung und Weiterleitung von Schmerzreizen beteiligten Neurotransmittern wie Glutamat und Substanz P. Gabapentin wirkt wahrscheinlich ähnlich, wobei die genauen Mechanismen noch nicht geklärt sind. Beide Substanzen werden derzeit als First-Line-Therapie neuropathischer Schmerzen eingestuft. Darüber hinaus konnte im Rahmen der Anwendung von Pregabalin eine deutliche schlafverbessernde and anxiolytische Wirkung dokumentiert werden. Damit wird eine häufig bei neuropathischen Schmerzen auftretende Komorbidität erfolgreich mitbehandelt.

Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TCA) wie Amitriptylin und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wie Duloxetin und Venlafaxin blockieren die präsynaptische Wiederaufnahme der inhibitorischen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. TCA und SSNRI gelten als First-Line-Therapie.

Trizyklische Antidepressiva haben bei geriatrischen Patientinnen und Patienten sowie bei kardialer Vorschädigung ein besonders hohes Potenzial von Nebenwirkungen: Hypotonie, Rhythmusstörungen, Verwirrtheit, Müdigkeit, Obstipation und Harnverhalten. Es wurde gezeigt, dass sie besonders häufig bei Amitriptylin auftreten. Diese Substanzgruppe sollte bei älteren und kardial vorgeschädigten Personen daher möglichst vermieden werden.

SSNRI wie **Duloxetin** hingegen können bei älteren Personen eingesetzt werden. Dosisanpassungen an die Nieren- und Leberfunktion sind allerdings erforderlich. Eine GFR von <30 ml/min oder eine schwere Leberschädigung sind Kontraindikationen für den SSNRI Duloxetin. Bei Rauchern ist mit Duloxetin ein starker Wirkungsverlust zu verzeichnen, weil die Bioverfügbarkeit sich deutlich verschlechtert und auf bis unter 50 Prozent absinkt.

Venlafaxin kann eingesetzt werden, bei erheblicher Nieren- oder Leberinsuffizienz muss die Dosis aber um 50 Prozent reduziert werden. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Venlafaxin im unteren Dosisbereich kaum antineuropathisch wirksam ist. Der SSNRI **Milnacipran** kann zur antineuropathischen Behandlung angewendet werden.

Topische Therapie

Die systemisch wirkenden Basismedikamente können um den Einsatz topischer Therapieoptionen wie Lidocain und Capsaicin erweitert werden, die direkt an den Schmerzfasern der betroffenen Haut wirken und damit keine systemischen Nebenwirkungen aufweisen. Für den Erfolg der topischen Therapie ist eine frühzeitige Anwendung von Vorteil.

Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen kann der primäre Einsatz der topischen Therapieoptionen vorteilhaft sein. Aufgrund des geringen Risikos für systemische und zentrale Nebenwirkungen und Medikamentenwechselwirkungen sollte der primäre Einsatz vor allem bei älteren, multimorbiden Patientinnen und Patienten und Menschen unter Polymedikation oder mit eingeschränkter Organfunktion erfolgen.

Bei Verwendung des 5-prozentigen Lidocain-Pflasters sollte bei nicht zufriedenstellender Schmerzlinderung direkt der Wechsel auf eine systemische Therapie erfolgen oder zunächst eine topische Therapie mit 8-prozentigem Capsaicin in Erwägung gezogen werden. Auch eine Kombination aus topischer und systemischer Therapie kann sinnvoll sein.

Opioide

Auch Opioide bzw. der μ-Opioid-Rezeptoragonist/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (MOR/NRI) Tapentadol können in der Therapie chronischer neu-

ropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Tramadol ist als Second-Line-Therapeutikum eingestuft, die starken Opioide (Tapentadol, Oxycodon, Buprenorphin) werden als Third-Line-Therapeutika angesehen. Entgegen einer weitverbreiteten Meinung sind neuropathische Schmerzen opioidsensibel. Auf die Auswahl des geeigneten Opioids muss jedoch geachtet werden.

Cannabinoide

Orale Cannabinoide kommen als Drittlinien- bzw. Add-on-Therapie nach Ausschöpfung der anderen empfohlenen Maßnahmen in Betracht.

In den vergangenen Jahren wurde zunehmend das breite Wirkspektrum der Cannabinoide erforscht. Die am besten untersuchten Cannabinoide sind das halluzinogene Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und das nicht psychotrope Cannabidiol (CBD). Ihre medizinischen Einsatzgebiete unterscheiden sich erheblich. Während sich weder THC noch CBD für die Behandlung akuter Schmerzen eignen, können sie in der Behandlung chronischer Schmerzen einen Stellenwert als Add-on-Therapie bei nicht ausreichender Wirkung von Erst- und Zweitlinientherapeutika haben. Für THC spricht durchaus der Einsatz bei neuropathischen Schmerzen in diesem Sinne einer Drittlinientherapie. CBD kann in Kombination mit Opioiden und anderen Analgetika bei sonst therapieresistenten Schmerzsymptomen eingesetzt werden.

Co-Analgetikum „Ketamin“

Es gibt zunehmende Belege dafür, dass **Ketamin** neben der Akutschmerztherapie auch in der Behandlung chronischer Schmerzen und Depressionen einen Stellenwert hat. Der Wirkmechanismus am NMDA-Rezeptor unterscheidet Ketamin deutlich von allen anderen Analgetika. Mögliche Einsatzgebiete sind die Prävention chronischer postoperativer Schmerzen sowie die Behandlung neuropathischer Schmerzen.

NICHT-MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Die **Periduralanästhesie** ist die effektivste, wenn auch temporäre, perioperative Behandlungsmöglichkeit. Gerade bei pAVK-Patientinnen und Patienten können sich jedoch aufgrund einer bereits begonnenen Antikoagulationstherapie Kontraindikationen ergeben.

Die patientenkontrollierte epidurale Analgesie mit einer kontinuierlichen Infusion des gewählten Lokalanästhetikums, kombiniert mit einer bedarfsadaptieren Dosisanpassung durch die Patientinnen und Patienten selbst, erlaubt eine hohe Analgesiequalität. Das Lokalanästhetikum Ropivacain ist bei pAVK aufgrund einer geringen motorischen Blockade und einer geringeren Kardiotoxizität zu bevorzugen. Zur Potenzierung der Analgesie kann eventuell das Opioid Sufentanil (0,75 µg/ml) oder der Alpha-2-Agonist Clonidin (0,25 µg/kg/h) epidural zusätzlich verabreicht werden.

Aufgrund einer auftretenden Sympathikolyse kommt es zu einer Vasodilatation und daraus resultierend zu einer analgetischen Wirksamkeit. Indikation für dieses regionalanästhesiologische Verfahren ist aufgrund dieses Mechanismus auch die mögliche Vermeidung einer Amputation.
Hinsichtlich Periduralanästhesie und präemptiver Analgesie ist die Studienlage dürftig. Es wird vermutet, dass der Block des afferenten Inputs aus dem schmerzenden Areal zum zentralen Nervensystem die Entstehung einer nozizeptiven Sensibilisierung und Chronifizierung verhindern kann. Ergänzend kommt es zu einer Verminderung der perioperativen Stressreaktion und dadurch zu einer Reduktion der Hyperkoagulabilität mit einer daraus resultierenden Verringerung der Inzidenz hinsichtlich arterieller Thrombosierungen, bedingt durch einen höheren Blutfluss und eine verringerte Blutviskosität.

Die Reduktion perioperativer koagulationsassoziierter Komplikationen bedingt auch eine geringere Inzidenz von Re-Operationen.

Ist eine Revaskularisation nicht möglich, was bei ca. 20 bis 30 Prozent der Patientinnen und Patienten mit kritischer Ischämie der Fall ist, oder bestehen Schmerzen trotz erfolgreicher Vaskularisation, ist eine pharmakologische Sympathikolyse als interventionelles Verfahren anzudenken.

Führt eine diagnostische **lumbale Grenzstrangblockade** zu einem positiven Ergebnis, bedingt durch eine Durchblutungssteigerung und klinische Verbesserung, was bei ca. 45 Prozent der Patientinnen und Patienten der Fall zu sein scheint, kann eine Neurolyse in Betracht gezogen werden. In Einzelfällen wird auch eine operative Sympathektomie angestrebt.

Der Langzeiteffekt der Sympathikolyse im Rahmen einer pAVK ist vom Stadium der Erkrankung abhängig und limitiert durch die Progredienz der Grundkrankheit. Die Studienlage hierzu ist dürftig.

Die interventionelle Methode der **spinalen Rückenmarkstimulation (SCS)** ist aufgrund einer repräsentativen Datenlage gut evaluiert. Nach definierten Selektionskriterien ist dieses Verfahren indiziert bei Patientinnen und Patienten mit einer nicht rekonstruierbaren, nicht instabilen pAVK im Stadium III und IV nach Fontaine (mit einer Erfolgsrate ca. 80 Prozent) sowie im Rahmen einer bestehenden Thrombangiitis obliterans (Erfolgsrate ca. 25 Prozent).

MULTIMODALE THERAPIE

Zusätzlich zu einer laufenden Pharmakotherapie ist ein multimodaler schmerztherapeutischer Ansatz häufig unverzichtbar, bei dem in spezialisierten Einrichtungen die medikamentösen Verfahren durch nichtmedikamentöse Verfahren aus der Physio- und Psychotherapie ergänzt werden.

Literatur bei der Verfasserin

Detailinformationen (Wirkungen, Dosierungen, Nebenwirkungen etc.) zu den einzelnen im Text genannten Substanzen finden Sie auf www.pains.at

LECTURE BOARD:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc
Leiter der Abteilung für Anästhesiologie, allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin, interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und LKH Wolfsberg

Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator-Katzenschlager
Stv. Leiterin der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin, Schmerzambulanz MedUni Wien/AKH Wien

Fortbildungsanbieter:
Österreichische Schmerzgesellschaft

3 DFP-PUNKTE

Ischämieschmerz – periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Charakteristika und therapeutische Optionen

1. Welche Aussagen, die Ursachen ischämischer Schmerzen betreffend, sind richtig? *(drei richtige Antworten)*

a) Eine akute Ischämie entsteht durch langsame Verlegung eines größeren Gefäßareals. ☐
b) Eine akute Ischämie entsteht aufgrund einer arteriellen Embolie. ☐
c) Eine periphere chronische Ischämie kann als Claudicatio intermittens bzw. als kritische Extremitätenischämie in Erscheinung treten. ☐
d) Zu den entzündlichen Gefäßerkrankungen mit einer begleitenden Ischämie zählen Thrombangiitis obliterans sowie Morbus Raynaud. ☐

2. Welche Aussagen, eine Claudicatio intermittens betreffend, sind richtig? *(drei richtige Antworten)*

a) Bei einer Claudicatio intermittens kommt es zu einer Hypoxie im nachgeschalteten Gewebe. ☐
b) Bei einer Claudicatio intermittens kommt es zu einer aeroben Stoffwechsellage im nachgeschalteten Gewebe. ☐
c) Im Rahmen einer Claudicatio intermittens kommt es zu einer Akkumulation von sauren Stoffwechselprodukten im nachgeschalteten Gewebe. ☐
d) Bei einer Claudicatio intermittens kommt es zu einem lokalen Abfall des ph-Wertes. ☐

3. Welche Aussagen, die kritische Extremitätenischämie betreffend, sind richtig? *(drei richtige Antworten)*

a) Die chronische Minderperfusion führt zu keiner Schädigung von Axonen. ☐
b) Neben dem neuropathischen sowie nozizeptiven Schmerzcharakter kommt es zu keiner Sympathikusaktivierung bzw. -dysregulation. ☐
c) Es kommt zu einer paradoxen peripheren Vasokonstriktion, wodurch die Zirkulation weiter beeinträchtigt wird. ☐
d) Bei einem ausgeprägten neuronalen Zelluntergang kann Ruheschmerz in diesem Stadium auch nicht mehr vorhanden sein. ☐

4. Welche Mechanismen müssen im Rahmen der perioperativen Schmerztherapie beachtet werden? *(drei richtige Antworten)*

a) Eine offene Revaskularisation bzw. ein offener Bypass kann ein Reperfusionssyndrom zur Folge haben. ☐
b) Ein Reperfusionssyndrom führt zu einer ähnlichen Schmerzsymptomatik wie die Ischämie selbst. ☐
c) Postoperativ kann es zu keinerlei Kapillarleckage mit Gewebeextravasation kommen. ☐
d) Postoperativ kann es zu einem spannungsabhängigen Schmerz mit Kompression von Blutgefäßen mit einem resultierenden Ischämieschmerz und Muskelnekrosen kommen. ☐

5. Welche Opioide werden vorrangig zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt? *(drei richtige Antworten)*

a) Tramadol ☐
b) Oxycodon ☐
c) Buprenorphin ☐
d) Hydromorphon ☐

6. Welche Aussagen, die Schmerzbehandlung betreffend, sind richtig? *(drei richtige Antworten)*

a) Eine alleinige Therapie mit Opioid-Analgetika bei chronisch nicht-tumorbedingen Schmerzen ist nicht zweckmäßig. ☐
b) Eine Kombination verschiedener Opioid-Analgetika ist nicht zulässig. ☐
c) Die Schmerzen bei moderater pAVK weisen eher einen neuropathischen Charakter auf. ☐
d) Chronische Schmerzen bei schwerer pAVK weisen einen gemischt nozizeptiv-neuropathischen Charakter auf. ☐

7. Geeignete Medikamente zur Behandlung nozizeptiver Schmerzen sind: *(zwei richtige Antworten)*

a) NSAR und Antidepressiva ☐
b) Metamizol und Opioide ☐
c) Antikonvulsiva und Tramadol ☐
d) NSAR und Metamizol ☐

.

8. Geeignete Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sind: *(zwei richtige Antworten)*

a) Paracetamol und Antidepressiva wie SNRI ☐
b) das Opioid Buprenorphin und Antikonvulsiva wie Pregabalin ☐
c) Antikonvulsiva und Paracetamol ☐
d) Antikonvulsiva und Antidepressiva wie SNRI ☐

9. Welche Aussagen, eine Periduralanästhesie betreffend, sind richtig? *(zwei richtige Antworten)*

a) Eine eingeleitete Antikoagulation stellt keine Kontraindikation für die Anwendung einer Periduralanästhesie dar. ☐
b) Das Lokalanästhetikum Ropivacain ist aufgrund einer geringeren Kardiotoxizität zu bevorzugen. ☐
c) Durch eine Periduralanästhesie kommt es zu einer Vasodilatation mit resultierender Schmerzlinderung. ☐
d) Eine Periduralanästhesie führt zu einer Steigerung des nozizeptiven Inputs aus der betroffenen Region zum zentralen Nervensystem. ☐

3 DFP-PUNKTE

Ischämieschmerz – periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Charakteristika und therapeutische Optionen

So machen Sie mit: Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für einen positiven Abschluss ist erforderlich, dass Sie sieben der neun Fragen richtig beantworten. Bei korrekter Beantwortung werden **drei DFP-Punkte** angerechnet.

Fax & Post: Schicken Sie diese Seite bitte per E-Mail an office@bkkommunikation.com, per Post an Schmerznachrichten, Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung, Liechtensteinstraße 46a/1/1/9, 1090 Wien oder per Fax an: 01/319 43 78-20

Internet: Diesen Artikel sowie eine Reihe weiterer Fortbildungsartikel finden Sie auch auf www.oesg.at und www.pains.at sowie der Plattform „Akademie Lernwelt" der Österreichischen Akademie der Ärzte unter www.meindfp.at, wo Sie die Fragen auch online beantworten können.

Ihre Teilnahmebestätigung ist auf www.meindfp.at unter „Meine Statistik" downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben.

Gültig bis: 8/2023

Name: _____

Anschrift: _____ PLZ/Ort: _____

Telefon: _____ ÖÄK-Arztnummer: ☐☐☐☐☐ – ☐☐

☐ Bitte informieren Sie mich über neue DFP-Angebote der ÖSG (Literaturstudium, Webinar) unter folgender E-Mail-Adresse: _____

DFP

pains.at

AKTUELLE DFP-BEITRÄGE

LITERATURSTUDIEN
- Medizinische Ernährungstherapie auf der Intensivstation | 3 DFP-Punkte
- Maßnahmenbündel zur Vermeidung Katheter-assoziierter Infektionen auf Intensivstationen | 1 DFP-Punkt

PODCASTS
- Anfallsprophylaxe und Attackentherapie bei der episodischen Migräne | 1 DFP-Punkt
- Hüft- und Knie-Endoprothetik: Empfehlungen zur Infektions-Prophylaxe | 1 DFP-Punkt

VIDEOS
- Schmerztherapie: Der geriatrische Patient – Eine Herausforderung | 2 DFP-Punkte
- COVID-19-Update aus anästhesiologisch-intensivmedizinischer Sicht | 2 DFP-Punkte

INFORMATION UND KONTAKT:
www.pains.at • Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung
office@bkkommunikation.com • 01 | 319 43 78

P.A.I.N.S.
Palliativmedizin • Anästhesie
Intensivmedizin • Notfallmedizin
Schmerzmedizin