

Multimodale Schmerztherapie bei Endometriose

Pathomechanismen, Charakteristika und Behandlungsgrundsätze

Chronische Endometrioseschmerzen zeigen eine vielfältige und im Verlauf der Erkrankung wechselnde Symptomatik. Für das Schmerzmanagement und die Aufrechterhaltung der Compliance ist es deshalb wichtig, den Patientinnen die Pathomechanismen sowie die sich daran anlehrende Pharmakotherapie gut zu erklären. Im Folgenden werden schmerzphysiologische Hintergründe zur Behandlung der Patientinnen beschrieben sowie Empfehlungen für die Praxis gegeben.

PATRICK WILLIMANN

Das weibliche Schmerzsystem

Das weibliche Schmerzsystem unterscheidet sich vom männlichen. Frauen mit einer starken weiblichen Geschlechteridentität zeigen im Vergleich zu anderen Frauen zwar gleich hohe Schmerzempfindungen, jedoch deutlich erniedrigte Toleranzschwellen, und geben deshalb möglicherweise häufiger Schmerzen an (2). Biologische, unter anderem hormonelle Faktoren (z.B. Progesteron) beeinflussen die Schmerzempfindlichkeit. Das körpereigene schmerzhemmende System der Frau ist insgesamt weniger stark als beim Mann (3), jedoch in der Ovulationsphase aktiver als in den anderen Zyklusphasen (4). Ab der Pubertät beginnen die Prävalenzraten von Rücken-, Kopf- und Bauchschmerzen auseinanderzugehen und werden bei der Frau schliesslich signifikant höher als beim Mann. Auch mit Schmerzen korrelierende und interagierende Erkrankungen wie Depression und Somatisierungsstörungen nehmen in der Pubertät bei Frauen deutlicher zu (1). Die Unterschiede sind multifaktoriell bedingt und können weder nur auf biologische (z.B. hormonelle) noch ausschliesslich auf psychosoziale Ursachen zurückgeführt werden.

Schmerzchronifizierung

Chronische Schmerzen können auf biologischer Basis definiert werden: Entweder handelt es sich um persistierende Akutschmerzen oder aber um ein unabhängiges und vom Akutschmerz schon primär oder erst sekundär losgelöstes Geschehen. Anhaltende elektrophysiologisch messbare Schmerzsignale stossen im Rückenmark zentrale Chronifizierungsprozesse an, indem sie das Nervensystem funktionell und zellulär neuroplastisch verändern. Dies

Anhaltende elektrophysiologisch messbare Schmerzsignale stossen im Rückenmark zentrale Chronifizierungsprozesse an, indem sie das Nervensystem funktionell und zellulär neuroplastisch verändern.

kann unter anderem dazu führen, dass in der Peripherie neuronale Reizschwellen verändert werden und spontane Depolarisationen stattfinden. Ein externer Schmerzreiz wird peripher qualitativ und quantitativ mehr Schmerzfasern aktivieren. Die erzeugten Schmerzsignale werden auf Rückenmarksebene ungehemmter und/oder verstärkt auf die aufsteigenden Schmerzbahnen weitergeleitet. Die absteigenden (schmerzhemmenden) Bahnen aus übergeordneten Hirnregionen dämpfen die eintreffenden Signale weniger (5).

Anhaltende Schmerzen stossen neben den biologischen auch psychische und soziale Prozesse an, welche sehr schnell und teilweise autonom zur Chronifizierung von Schmerzen beitragen, anschliessend nur schwierig umkehrbar sind und zu langwierigen Therapien führen können. Zu solchen psychosozialen Prozessen gehören unter anderem negative Lernprozesse, Depression, Angst sowie der Verlust von Arbeit und der Rolle innerhalb der Familie.

Schmerzmechanismen bei Patientinnen mit Dysmenorrhö und Endometriose

Chronische Endometrioseschmerzen zeigen eine vielfältige und im Verlauf der Erkrankung wechselnde Symptomatik.

Patientinnen mit Dysmenorrhö ohne andere Erkrankungen zeigen funktionelle Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (6), im funktionellen MRI (7) und im PET-CT (8). Die Kortisolplasmawerte sinken bei Patientinnen mit primärer Dysmenorrhö über die Jahre hinweg signifikant schneller als bei gesunden Frauen. Tiefe Kortisolplasmawerte oder eine geschwächte Stressantwort der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse werden auch mit anderen chronischen Schmerzkrankungen in Verbindung gebracht (z.B. Fibromyalgie, Irritable Bowel Syndrome und Schleudert trauma). Ob diese hormonellen Veränderungen Grund, Folge oder ein Surrogat der Schmerzen sind, ist noch unklar.

In der Peripherie führt die Endometriose pathogenetisch durch die Gewebeeinfiltration und die darum entstehende Entzündungsabwehrreaktion zu prädominant *nozizeptiven Schmerzen*. Druck auf Nerven und deren direkte Infiltration führen zu *neuropathischen Schmerzen*, welche per se ein hohes und sehr schnell eintretendes Chronifizierungsrisiko besitzen. Aber auch ohne direkten Nervenschaden können andauernde oder zyklisch wiederkehrende starke Schmerzsignale allein schon Chronifizierungsprozesse in Gang setzen.

Schmerzedukation und psychologische Behandlungsansätze

Zentral kognitive (fehlendes Wissen) und zentral affektive (Angst, Depression) Komponenten verstärken den wahrgenommenen Schmerz. Es lohnt sich, den Patientinnen sowohl die verschiedenen Pathomechanismen als auch die daran anlehrende Pharmakotherapie gut zu erklären. Wissen rund um die Erkrankung und deren Therapie verringert Ängste und verbessert die Compliance während der oft langen Betreuungszeit. Zu einer guten Schmerzedukation gehören im weiteren Sinn auch das Wissen um und das Erlernen von psychologischen Schmerzabwehr- oder Dämpfungsmöglichkeiten.

Endometrioseschmerzen können oft nicht befriedigend behandelt werden, sei es, weil die medikamentösen Bemühungen nicht «fruchten», nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten oder weil sie zum Beispiel bei aktivem Kinderwunsch erst gar nicht zum Einsatz kommen können. Die Endometriose dringt belastend in andere Lebensbereiche ein, wo ein rein medikamentös-mechanistisches Denken zu kurz greift. Eine psychologische Betreuung muss immer wieder angeboten und diskutiert werden.

Psychologische Behandlungsstrategien sollen helfen, die passiv erlittene in eine aktiv zu gestaltende Situation zu verändern, und zwar durch Erarbeiten von Copingstrategien, Achtsamkeitstraining und so weiter. Es sollte neben den professionellen Angeboten immer auch auf die Existenz von Selbsthilfe-

gruppen hingewiesen werden (www.selbsthilfe-schweiz.ch).

Psychologische Behandlungsstrategien sollen helfen, die passiv erlittene in eine aktiv zu gestaltende Situation zu verändern.

Komplementärmedizinische Massnahmen

Zur komplementärmedizinischen Behandlung von Endometrioseschmerzen fehlen bis heute qualitativ hochstehende Publikationen. Akupunktur zeigt in Übersichtsartikeln nur limitierte Evidenz (10). Die Behandlung mit chinesischen Kräutern ist effektiv und zeigt zum Teil weniger Nebenwirkungen als schulmedizinische Therapien (11).

Medikamentöse Schmerztherapie

Schon zu Beginn der Konsultation nach Diagnosestellung sollte mit der Patientin eine therapeutische Strategie festgelegt werden. Die infrage kommenden Medikamente müssen im Gespräch in den Gesamtzusammenhang der Lebenssituation der Patientin gestellt werden. Ein Kinderwunsch oder der Erhalt der Fahrtüchtigkeit können die Auswahl deutlich beeinflussen. Endometrioseschmerzen gehören zur Gruppe von viszerale Schmerzen, welche sich anatomisch und funktionell deutlich von somatischen

Das «bio-psycho-soziale Schmerzmodell»

Abbildung 1: Bio-psycho-soziales Schmerzmodell

Die Empfindung «Schmerz» wird im Kortex wahrgenommen und hat bis zum Zeitpunkt der bewussten Wahrnehmung schon verschiedene biologische, psychologische und soziale Verarbeitungsprozesse durchgemacht. Das heisst konkret, dass ein identischer (Schmerz-)Reiz je nach Zustand des biologischen Schmerzsystems, der psychischen Verfassung und der sozialen Situation einen qualitativ und quantitativ ganz unterschiedlichen Schmerz wahrnehmen lässt und einen äusserst individuellen Leidensdruck verursacht. Neuere hirneurologische Erkenntnisse sehen biologische, psychologische und soziale Schmerzprozesse immer mehr als fließend ineinander übergehende Prozesse. Die Patienten profitieren deshalb von einer frühzeitigen interdisziplinären und interprofessionellen Zusammenarbeit (vgl. Abbildung 1).

Schmerzen unterscheiden. Trotzdem geht man in der praktischen Therapie ähnlich vor und beginnt meist mit dem WHO-Stufenschema.

WHO-Stufenschema

Das WHO-Stufenschema wurde ursprünglich für die Behandlung von malignen Schmerzen entwickelt. Dieses Schema kann in der Behandlung einer benignen infiltrativen Erkrankung wie die der Endometriose gute Dienste leisten.

Paracetamol ist das Medikament der ersten Wahl, jedoch bei den zu uns überwiesenen Patientinnen nie allein ausreichend analgetisch wirksam.

NSAR sind effektiv bei prädominant entzündlichen Mechanismen und sind, in der Frühschwangerschaft eingenommen, für das Kind relativ sicher. Es gelten aber bezüglich der gastrointestinalen, kardialen und renalen Nebenwirkungen die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei allen Patienten. Wegen der häufig letalen gastrointestinalen und immer deutlicher wahrgenommenen kardialen Nebenwirkungen sollte bei Dauertherapie auf diesbezüglich weniger be-

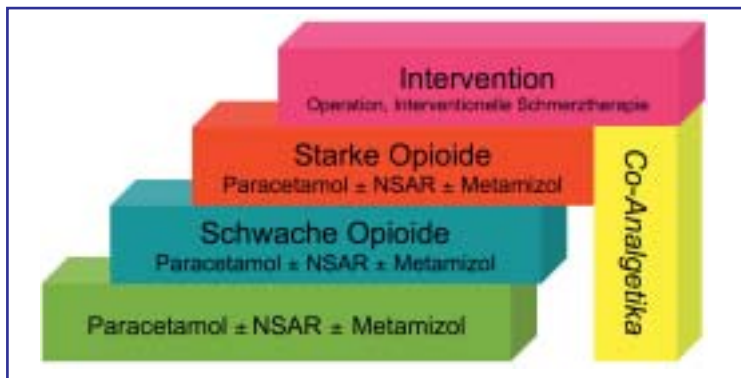


Abbildung 2: Erweitertes WHO-Stufenschema

denkliche Substanzen zurückgegriffen werden. Eine vom gastrointestinalen und kardialen Risikoprofil her interessante Substanz ist *Naproxen*, welches auch in wichtigen Richtlinien aufgenommen wurde (12).

Metamizol (Novalgin®, Minalgin®) ist ein potentes Schmerzmittel mit einer spasmolytischen Wirkung auf die glatte Muskulatur. Es ist gastrointestinal und renal gut verträglich und deshalb insgesamt bei Endometrioseschmerzen interessant. Das oft zitierte Agranulozytoserisiko ist zwar signifikant höher als bei NSAR, jedoch sehr gering und bei Weitem nicht mit dem gastrointestinalen Mortalitätsrisiko der NSAR vergleichbar (13). Beim Auftreten von entsprechenden Symptomen wie hohes Fieber mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Lymphknotenschwellungen und so weiter sollte das Metamizol vorsichtshalber sofort gestoppt und ein Differenzialblutbild veranlasst werden. Die von Patienten beschriebene Magenunverträglichkeit ist oft auf die blutdrucksenkende

Wirkung zurückzuführen. Der Wechsel von Tropfen auf Tabletten und/oder die Dosisreduktion können diese Nebenwirkungen minimieren. Metamizol kann auch in Kombination mit Paracetamol und NSAR verabreicht werden.

Opioid werden bei nozizeptiven, neuropathischen und viszeralen Schmerzen eingesetzt. Der Einsatz von Opioiden bei jungen Patientinnen mit benignen Endometrioseschmerzen muss sehr sorgfältig abgewogen werden.

Die Evidenz für die Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen ist schwach.

Die Evidenz für die Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen ist schwach (14). Entscheidet man sich trotzdem für den Einsatz von Opioiden, sollten diese, wenn möglich, immer per os oder transdermal nach fixem Dosierungsschema eingesetzt werden. *Retardierte* oder *transdermale Opioid* ergeben stabile Plasmaspiegel und sind als Basismedikation bei Dauerschmerzen gut geeignet. Kurz wirksame Opioid werden bei Schmerzspitzen als sogenannte Reserve- (Durchbruchs-, Rescue- oder Bedarfs-)Medikation verabreicht. Mit kurz wirksamen Opioiden muss äusserst vorsichtig umgegangen werden, weil durch den schnellen Anstieg der Opioidkonzentration im Blut neben der analgetischen vor allem auch eine psychotrope Wirkung entfaltet wird und dadurch ein höheres Missbrauchs- und Suchtpotenzial besteht. Metaanalytisch konnten zwischen den einzelnen Opioiden zumindest im Haupteinsatzgebiet der palliativen Schmerztherapie bezüglich Wirkung und Nebenwirkung keine grossen Unterschiede festgestellt werden (15). Häufigste, aber subjektiv sehr belastende Nebenwirkungen der Opioidtherapie sind Obstipation und Übelkeit. Da die Obstipation bei über 90 Prozent aller Patientinnen auftritt und sich in der Regel kein Gewöhnungseffekt einstellt, sollte schon bei Beginn der Opioidtherapie prophylaktisch mit einer laxativen Dauertherapie begonnen werden. Transdermale Opioid und Opioidkombinationspräparate mit gastrointestinal wirkenden Antagonisten erzeugen in der Regel weniger Obstipation. Oft genügt aber die bewusste Umstellung auf eine faser- oder fruchtreiche Ernährung oder Feigensirup. Die Übelkeit tritt meist dosisabhängig und zu Beginn einer Opioidtherapie auf (vgl. *Abbildung 2*).

Mechanismenbasierte Schmerztherapie

Gezielter und somit meist schneller als das WHO-Stufenschema kann eine mechanismenbasierte Schmerztherapie zum Erfolg führen. *Dabei versucht*

man schon bei der Anamnese und Untersuchung, zwischen nozizeptiven und neuropathischen Elementen zu unterscheiden. Endometrioseherde können in der unmittelbaren Nachbarschaft liegende Nerven durch Druck oder Infiltration irritieren und neuropathische Schmerzen verursachen.

Zu den typisch neuropathischen Symptomen in der Anamnese gehören brennende, spontan einschiesende oder elektrisierende Schmerzen. Zu den typischen neuropathischen Untersuchungsbefunden gehören Allodynie (d.h. Schmerzempfindung bei normalerweise nicht schmerzhaftem Reiz) oder Hyperalgesie in spezifischen Nerven-(Wurzel-)Versorgungsgebieten.

Vermutet man anhand der Symptome und Untersuchungsbefunde einen neuropathischen Schmerzmechanismus, sollten sogenannte *Co-Analgetika* schon primär eingesetzt werden. Auf jeden Fall sollte die Anwendung von *Co-Analgetika* vor dem Einsatz von Opioiden oder dem *Dauereinsatz* von NSAR diskutiert werden.

Co-Analgetika:

Antidepressiva und Antikonvulsiva

Zu den *Co-Analgetika* gehören vor allem Substanzen aus der Gruppe der Antidepressiva und der Antikonvulsiva.

Der Einsatz von Antidepressiva ist meistens off label und muss den primär nichtpsychiatrischen Patientinnen immer sehr sorgfältig erklärt werden, da es sonst zu Missverständnissen und im schlimmsten Fall zum Arztwechsel kommen kann. Der Einsatz benötigt im klinischen Alltag viel Geduld. Der eigentliche Nutzen ist im Verlauf oft schwierig abschätzbar, weil die Dosis langsam eintitriert werden muss und sich der schmerzmodulierende analgetische Effekt erst nach einigen Wochen einstellt. Antidepressiva wirken zentral schmerzmodulierend, indem sie unter anderem das deszendierende, schmerzhemmende System durch die Erhöhung der Spiegel der entsprechenden Transmittersubstanzen Serotonin und Noradrenalin verstärken. Bei neuropathischen Schmerzen sind die älteren, unselektiveren und oft nebenwirkungsreicheren trizyklischen Antidepressiva die wirksamsten Medikamente überhaupt. Sie sind diesbezüglich den selektiver wirkenden SNRI und SSRI, aber auch den Antikonvulsiva klar überlegen (16).

Die auf die Kalziumkanäle wirkenden Antikonvulsiva Pregabalin (Lyrica®) und Gabapentin (Neurontin®) sind für die (neuropathische) Schmerztherapie zugelassen. Sie sind in der Regel gut verträglich. Pregabalin ist seit Kurzem auch als Anxiolytikum zugelassen und deshalb in der chronischen Schmerztherapie eine doppelt interessante Substanz.

Die natriumkanalblockierenden Antikonvulsiva haben ebenfalls Evidenz, sind aber neben der Epilepsie offiziell nur für die Schmerzbehandlung von Migräne

(z.B. Oxcarbazepin [Trileptal®], Topiramamat [Topamax®]) und der Trigeminus-/Glossopharyngeusneuralgien (Carbamazepin [Tegretol®]) zugelassen.

Diagnostische, neuromodulative und minimalinvasiv chirurgische Interventionen

Endometriose kann direkt oder indirekt (durch Adhäsionen, postoperative Vernarbungen) zu schmerzhaften Nervenreizungen im kleinen Becken führen, welche klinisch oft schwierig von anderen, zum Beispiel muskuloskelettalen Ätiologien unterschieden werden können. Nerven- und Nervenwurzelblockaden stellen in solchen Fällen eine (leider oft unterschätzte) vor allem diagnostische Option dar, welche für die interdisziplinäre Diskussion weiterer Therapien wertvolle Informationen liefern kann. Zu solchen therapeutischen Möglichkeiten gehören die gezielte operative Entfernung von Endometrioseherden oder neuromodulative Verfahren, mit denen das schmerzhaft veränderte Nervensystem in analgetischer Absicht elektrisch stimuliert werden kann (17).

Gerade bei jungen und gebärfähigen Frauen sollte man über die interventionellen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten Bescheid wissen und diese nicht a priori wegen mangelnden Wissens oder wegen ihrer Invasivität in der Diskussion ausschliessen.

Gerade bei jungen und gebärfähigen Frauen sollte man über diese interventionellen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten Bescheid wissen und diese nicht a priori wegen mangelnden Wissens oder wegen ihrer Invasivität in der Diskussion ausschliessen. In sorgfältig ausgewählten Fällen können Interventionen sehr gute therapeutische Effekte erzielen und (fast noch wichtiger) dadurch möglicherweise eine medikamentöse Langzeittherapie mit all ihren Risiken und Nebenwirkungen verhindern helfen. ■



Dr. med. Patrick Willimann
 Oberarzt, Leiter Schmerzzambulatorium
 Institut für Anästhesiologie
 UniversitätsSpital
 8091 Zürich
 E-Mail: patrick.willimann@usz.ch

Interessenkonflikte:

Educational travel grants von Bristol Myers Squibb, Pfizer, Mundipharma, Medtronic, Boston Scientific, St. Jude. Ehemals Advisory board von Grünenthal (Tapentadol).

merkmale

- **Vom Beginn der Schmerzen bis zur Diagnose der Endometriose** vergehen oft Jahre.
- **Anhaltende periphere Schmerzreize** können über verschiedene Mechanismen zu einer zentralen Sensibilisierung führen.
- **Patientinnen mit schmerzhafter Endometriose** zeigen eine viszerale Sensibilisierung.
- **SchmerzpatientInnen mit zentraler Sensibilisierung** sprechen oft nicht auf die herkömmlichen Analgetika der WHO-Stufen I bis III an. Schmerzmodulierende und antineuropathische Medikamente können weiterhelfen.
- **Innerhalb des bio-psycho-sozialen Schmerzmodells** empfiehlt sich eine frühe interdisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit.

Quellen:

1. LeResche L et al.: Relationship of pain and symptoms to pubertal development in adolescents. *Pain* 2005; 118 (1–2): 201–09.
2. Pool GJ. et al.: Role of gender norms and group identification on hypothetical and experimental pain tolerance. *Pain* 2007; 129(1–2): 122–29.
3. Popescu A et al.: Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain*. 150(2): 309–18.
4. Tournant-Lafamme Y, Marchand S.: Excitatory and inhibitory pain mechanisms during the menstrual cycle in healthy women. *Pain* 2009; 146(1–2): 47–55.
5. Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288 (5472): 1765–69.
6. Vincent K: Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5(2): 143–49.
7. Tu CH et al.: Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain* 2011; 150(3): 462–68.
8. Tu CH et al.: Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage* 2009; 47(1): 28–35.
9. Vincent K et al.: Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain* 2011; 152(9): 1966–75.
10. Zhu X, Hamilton KD et al.: Acupuncture for pain in endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD007864.
11. Flower A et al.: Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): CD006568.
12. Lanza FL, Chan FK et al.: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 728–38.
13. Andrade SE, Martinez C et al.: Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(12): 1357–65.
14. Reinecke H, Sorgatz H.: S3 guideline LONTS. Long-term administration of opioids for non-tumor pain. *Schmerz* 2009; 23(5): 440–47.
15. Caraceni A et al.: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 13(2): e58–68.
16. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS.: The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150(3): 573–81.
17. Possover M, Schneider T, Henle KP.: Laparoscopic therapy for endometriosis and vascular entrapment of sacral plexus. *Fertil Steril* 2011; 95(2): 756–58.