

SCHMERZTHERAPIE BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS

Prof. Dr. med. Georg Pongratz

Abteilung für Rheumatologische Rehabilitation, Zentrum für Rehabilitation,
Asklepios Klinikum Bad Abbach und medizinische Fakultät der Universität Regensburg

Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald

Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie, Rheumatologie,
Bereich Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig

1 EINLEITUNG

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung, die vorwiegend die Gelenke betrifft. Unbehandelt kann die RA zu Gelenkdestruktionen sowie schwerwiegenden Schädigungen von Knochen- und Knorpelgewebe und in der Folge zu Bewegungseinschränkungen führen. Obwohl in erster Linie die Gelenke betroffen sind, sollte die RA als Syndrom betrachtet werden, das auch extraartikuläre Manifestationen wie Rheumaknoten, Lungenbeteiligung oder Vaskulitis und weitere Komorbiditäten umfasst. Eine frühe Diagnose der RA ist für den Therapieerfolg essenziell, insbesondere wenn die Prognose aufgrund von hoher Krankheitsaktivität, der Präsenz von Autoantikörpern sowie früher Gelenkschäden ungünstig ist [Smolen et al. 2016].

Eine weit verbreitete und besondere therapeutische Herausforderung bei der RA sind anhaltende Schmerzen. So berichten > 75 % der Patienten mit scheinbar kontrollierter Erkrankung dennoch über moderate bis starke Schmerzen [Taylor et al. 2010]. Dabei korrespondiert das Schmerzlevel mit der Schwere der Erkrankung. Zudem werden RA-Patienten mit stärkeren Schmerzen häufiger auch gegen Depression behandelt als Patienten mit milden bis moderaten Schmerzen. Da ein akzeptables

Schmerzlevel bei RA-Patienten u. a. mit einer größeren Zufriedenheit in Bezug auf das Sozialleben korreliert [Taylor et al. 2010], sollten Schmerzen auch bei scheinbar kontrollierter RA-Erkrankung nicht aus dem Fokus geraten und regelmäßig abgefragt werden. Klassischerweise treten RA-assoziierte Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände, Handgelenke und Füße auf, manchmal auch in den Ellbogen, Schultern, im Nacken, in den Knien, Knöcheln oder Hüften [Zhang und Lee 2018].

Der Einfluss RA-assoziiierter Schmerzen auf die Lebensqualität der Betroffenen ist sehr hoch und oftmals das belastendste Symptom der RA [Heiberg und Kvien 2002, Walsh und McWilliams 2014]. Allerdings ist Schmerz nicht gleich Schmerz und so kommt der frühen Diagnose der zugrunde liegenden Schmerzentität (z. B. nozizeptiv, noziplastisch, neuropathisch, *Mixed-Pain-Syndrom*) eine besondere Bedeutung für den Erfolg der Schmerztherapie zu.

Diese CME-Fortbildung gibt einen Überblick über die Entstehung und den Einfluss verschiedener Schmerzentitäten bei RA und informiert über die Diagnostik sowie die verfügbaren pharmakologischen und nicht pharmakologischen Therapieoptionen.

2 EPIDEMIOLOGIE

Die Inzidenz der RA insgesamt liegt zwischen 0,5 und 1 %, wobei die Häufigkeit in der nördlichen Hemisphäre von einem Nord-Süd- sowie einem Stadt-Land-Gefälle geprägt ist. Zudem scheinen genetische Faktoren eine Rolle zu spielen, da eine positive Familienanamnese das RA-Risiko um das Drei- bis Fünffache erhöht. Die Erblichkeit der RA für die seropositive Form wird auf ca. 40 – 65 % geschätzt, für die seronegative Erkrankung dagegen auf ca. 20 % [Smolen et al. 2016]. Die meisten Neuerkrankungen treten bei Frauen zwischen 55 und 64 Jahren und bei Männern zwischen 65 und 75 Jahren auf, wobei Frauen etwa dreimal häufiger betroffen

sind. Neben höherem Alter, weiblichem Geschlecht und genetischen Merkmalen sind Übergewicht und Rauchen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für eine RA verbunden [Schneider et al. 2020].

Schmerz ist meist eines der initialen Hauptsymptome rheumatologischer Erkrankungen [Pongratz 2020]. Einer dänischen Untersuchung zufolge berichten mehr als 50 % der RA-Patienten über klinisch signifikanten Schmerz, mehr als 20 % der Patienten hatten gemäß painDETECT-Fragebogen Anzeichen neuropathischer Schmerzen [Rifbjerg-Madsen et al. 2017].

3 GRUNDLAGEN DER SCHMERZENTSTEHUNG

3.1 PATHOPHYSIOLOGIE DER SCHMERZEN BEI RA

RA-assoziierte Schmerzen treten vorwiegend peripher in den betroffenen Gelenken auf, z. B. in den kleinen Gelenken der Hände, Handgelenke und Füße [Zhang und Lee 2018], und sind typischerweise morgens schlimmer als abends. Die Schmerzen entstehen über verschiedene Mechanismen, u. a. durch die Gelenkentzündung selbst, im Zuge einer Chronifizierung, durch gestörte periphere bzw. zentrale Schmerzmechanismen sowie mit fortschreitender Erkrankung durch strukturelle Veränderungen im Gelenk (Abbildung 1) [Simon et al. 2021, Walsh und McWilliams 2014]. Folglich sind die Schmerzen akut oder chronisch, intermittierend oder konstant, lokalisiert oder großflächiger. Für eine individuelle Diagnose und Therapie ist es daher unerlässlich, die vorherrschenden Schmerzmechanismen zu erkennen [Walsh und McWilliams 2014].

RA-assoziierte periphere Schmerzen treten entweder bei mechanischer Stimulation des Gelenks (z. B. Belastung, Druck, Gelenkbewegung) oder spontan im Ruhezustand auf. Dabei können zahlreiche schmerzauslösende Faktoren in der Synovialis bzw. in der Synovi-

alflüssigkeit zu einer Aktivierung oder Sensibilisierung der peripheren Nozizeptoren führen, beispielsweise über die Veränderung der Funktion von Ionenkanälen oder von Ionenströmen. In der Synovialflüssigkeit bei RA-Patienten wurden u. a. erhöhte Konzentrationen verschiedener Zytokine (z. B. IL¹-1 β , IL-6 und Vertreter der TNF²-Superfamilie), Wachstumsfaktoren (z. B. β -NGF³, VEGF⁴) und des Chemokins CCL2⁵ gemessen, welche alle zu einer Sensibilisierung peripherer Nerven über spezifische Zelloberflächenrezeptoren beitragen können [Walsh und McWilliams 2014].

Bei chronisch-entzündlichen Prozessen kann durch persistierende Entzündungsmediatoren zusätzlich zur peripheren Sensibilisierung auch eine zentrale Sensibilisierung der Schmerzbahn auftreten. Es wird diskutiert, dass sowohl eine Veränderung der Schmerzprozessierung (veränderte Schmerzschwelle) infolge von neuroplastischen Prozessen (neuroplastischer Schmerz) als auch durch die Entzündung entstandene Schäden (neuropathischer Schmerz, nozizeptiver Schmerz durch Fehlbelastungen) zu einer Chronifizierung beitragen können [Pongratz 2021, Rifbjerg-Madsen et al. 2017]. Es wird angenommen, dass die zentrale Schmerzwahrnehmung bei RA-Patienten verstärkt ist.

¹IL: Interleukin; ²TNF: Tumornekrosefaktor; ³NGF: Nervenwachstumsfaktor;

⁴VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor;

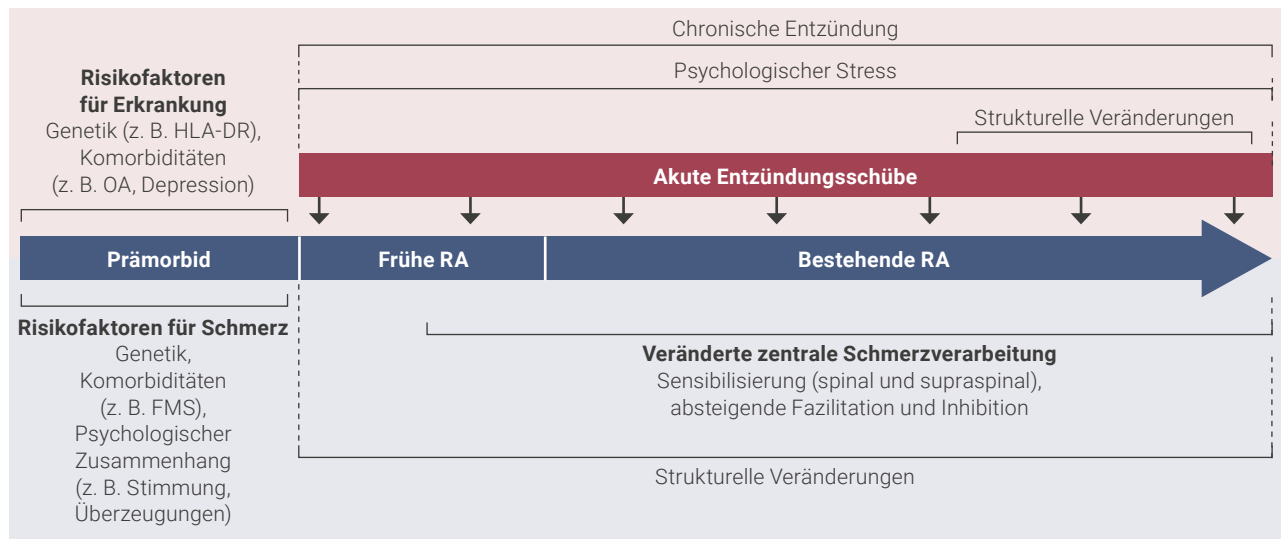
⁵CCL2: monozytochemotaktisches Protein 1

Mitunter tritt eine Verringerung der Druck- und Wärmeschwellen sowie eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf, und dies nicht nur an entzündeten Gelenken, sondern auch an entfernten, nicht artikulären Stellen. Die zentrale Schmerzverarbeitung erfolgt auf spinaler und supraspinaler Ebene [Walsh und McWilliams 2014]. Da infolge einer bereits länger bestehenden RA-Erkrankung auch reduzierte Schmerzempfindungen auf Noxen bzw. schädliche Stimuli auftreten, ist anzunehmen, dass eher eine Beeinträchtigung der endogenen zentralen analgetischen Mechanismen infolge der Erkrankung vorliegt

als eine Verstärkung der Schmerzwahrnehmung [Walsh und McWilliams 2014].

Bei Menschen mit chronischen Schmerzen können Strukturveränderungen im Gehirn vorliegen. So kann das Volumen der grauen Substanz der Basalganglien bei RA-Patienten im Vergleich zu schmerzfremen Personen vergrößert sein. Ob dieser Unterschied im Gehirnvolumen eine adaptive Veränderung bei der Verarbeitung chronischer Schmerzen darstellt, ist allerdings noch unklar [Walsh und McWilliams 2014, Wartolowska et al. 2012].

Pathologische Mechanismen, die zu Schmerz beitragen



Schmerzmechanismen, die zur RA beitragen

Abbildung 1: Schmerzmechanismen im natürlichen Verlauf der RA; modifiziert nach [Walsh und McWilliams 2014]. Das Diagramm zeigt den zeitlichen Verlauf von der prä-morbiden (links) bis zur frühen und etablierten RA (rechts). Dargestellt sind verschiedene Schmerzmechanismen im Verlauf der RA.

FMS: Fibromyalgiesyndrom, OA: Osteoarthritis, RA: rheumatoide Arthritis.

3.1.1 Entzündung und chronifizierter Schmerz

Bei der RA erfolgt eine autoimmunbedingte Entzündung (Synovitis) der inneren Membran (Synovialis) der Gelenkkapsel. Diese Gelenkentzündung wird durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen verschiedenen Subtypen dendritischer Zellen, T-Zellen, Makrophagen, B-Zellen, Neutrophilen, Fibroblasten und Osteoklasten ausgelöst und aufrechterhalten. Da die ubiquitär vorhandenen RA-spezifischen Autoantigene nicht vollständig abgebaut werden können,

führt diese kontinuierliche Immunzellaktivierung zu einem sich selbst erhaltenden, chronischen Entzündungszustand im Gelenk mit Schwellung der Synovialmembran (Pannusbildung) und Gelenkerguss. Diese werden von den betroffenen Patienten als Schmerz und Gelenkschwellung wahrgenommen. Dieses chronische Entzündungsmilieu im arthritischen Gelenk führt letztlich zu Knochenerosion und Knorpelabbau [Aletaha und Smolen 2018, Lin et al. 2020, Smolen et al. 2016].

Der entzündliche Prozess ist eine komplexe Kaskade von Ereignissen, an denen mehrere Mediatoren beteiligt sind, die zu einem chronischen Schmerzzustand führen können [Seifert und Baerwald 2021].

Von chronischem Schmerz ist dann die Rede, wenn der Schmerz über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten anhält oder wiederkehrt [Seifert und Baerwald 2020]. Die Ursachen des Schmerzes bei chronischer Entzündung liegen zu Beginn meist in einer akuten Entzündungsreaktion oder in strukturell-mechanischen Veränderungen mit Triggerung lokaler Nozizeptoren und peripherer Sensibilisierung. Im Verlauf kann sich die Schmerzproblematik jedoch verselbstständigen und mehr oder weniger unabhängig von der Entzündungsproblematik bestehen (sekundär chronischer Schmerz) [Pongratz 2020]. Dementsprechend ist die lange Zeit geltende Annahme, dass die Schmerzen bei RA grundsätzlich eine direkte Folge peripherer Entzündung sind, überholt [Zhang und Lee 2018].

Studiendaten zufolge gibt es eine Diskordanz zwischen Entzündungserscheinungen und dem empfundenen Schmerzlevel: Die ärztlichen Einschätzungen der Entzündung und die von den Patienten angegebenen Schmerzen stimmen mitunter nicht überein und die Schmerzintensität korreliert nur schwach mit Serumwerten des Entzündungsmarkers CRP⁶ [Khan et al. 2012, Studenic et al. 2012, Zhang und Lee 2018]. Außerdem steht zunehmend das Konzept der bereits oben beschriebenen zentralen Sensibilisierung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Fokus, da selbst bei ausreichender antientzündlicher Therapie immer noch fast ein Drittel der Patienten über persistierende Schmerzen klagt, obwohl keine Anzeichen einer Entzündung vorliegen. Der Nachweis einer zentralen Sensibilisierung als Ursache der persistierenden Schmerzen durch klinische, neurologische und bildgebende Merkmale steht allerdings aktuell noch aus [Trouvin und Perrot 2019].

3.1.2 Nozizeptiver Schmerz

Nozizeptive Schmerzen entstehen durch Gefahrensignale bei tatsächlicher oder drohender Schädigung von nicht neuralem Gewebe und sind auf die Aktivierung von Nozizeptoren zurückzuführen. Diese sind hochschwellige sensorische Rezeptoren des peripheren

somatosensorischen Nervensystems, die in der Lage sind, schädliche Reize zu detektieren und zu kodieren [Walsh und McWilliams 2014]. Durch die veränderte Aktivität in den betroffenen anatomischen Strukturen (Gelenke, Sehnen und Bänder) werden die Nozizeptoren empfindlicher für normalerweise schmerzhaft Reize (Hyperalgesie) oder normalerweise nicht schmerzhaft Reize (Allodynie) [Seifert und Baerwald 2021].

Die Intensität, die Verteilung und der Charakter des wahrgenommenen Schmerzes hängen von einer Kombination aus der direkten Aktivierung der peripheren Nozizeptoren und der Modulation der Empfindlichkeit von Neuronen in der gesamten nozizeptiven Bahn ab, sowohl peripher als auch zentral [Zhang und Lee 2018].

Studiendaten zeigen, dass RA-Patienten mit einem nozizeptiven Schmerzphänotyp langfristig bessere Ergebnisse in Bezug auf die Krankheitsaktivität (niedrigerer DAS28⁷, höhere Chance auf eine anhaltende DAS28-Remission) erzielen als RA-Patienten mit nicht nozizeptivem Schmerz. Scheinbar ist dies im Wesentlichen auf Unterschiede bei den subjektiven Komponenten des Krankheitsaktivitäts-Scores zurückzuführen. Zudem erhielten RA-Patienten mit nicht nozizeptiven Schmerzen häufiger die Diagnose eines gleichzeitigen Fibromyalgiesyndroms (FMS) und anderer Schmerzassoziierter Komorbiditäten [Ten Klooster et al. 2019].

3.1.3 Neuropathischer Schmerz

Neuropathische Schmerzen entstehen durch eine Beschädigung (Läsion) des somatosensorischen Nervensystems, die beispielsweise durch eine Erkrankung (z. B. Schlaganfall, Vaskulitis, Diabetes mellitus, genetische Anomalie) oder sonstige nervenschädigende Prozesse, beispielsweise Noxen oder Destruktion bei chronischer Entzündung, verursacht werden. Von einer Läsion wird dann gesprochen, wenn diagnostische Untersuchungen (z. B. Bildgebung, Neurophysiologie, Biopsien, Labortests) diesen Nervenschaden zeigen können oder ein offensichtliches Trauma vorliegt [IASP 2022, Walsh und McWilliams 2014].

3.1.4 Noziplastischer Schmerz

Gemäß der IASP⁸-Terminologie handelt es sich bei der noziplastischen Schmerzentität um Schmerzen, die durch eine veränderte Nozizeption entstehen,

⁶CRP: C-reaktives Protein; ⁷DAS28: Disease Activity Score 28; ⁸IASP: International Association for the Study of Pain

obwohl es keine eindeutigen Hinweise auf eine tatsächliche oder drohende Gewebeschädigung gibt, die zur Aktivierung der peripheren Nozizeptoren führt. Zudem liegen keine eindeutigen Hinweise auf eine den Schmerz verursachende Erkrankung oder Läsion des somatosensorischen Systems vor [IASP 2022].

Vereinfacht ausgedrückt umfasst die nozioplastische Schmerzentität solche Schmerzen, die weder nozizeptiv noch neuropathisch sind [Freyenhagen et al. 2020].

3.1.5 Mixed-Pain-Syndrom

Bei vielen Patienten liegen sowohl neuropathische als auch nozizeptive Schmerzkomponenten vor und folglich ist eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich. In diesen Fällen wird vom sogenannten *Mixed-Pain-Syndrom* gesprochen [Freyenhagen et al. 2020, Schlereth et al. 2019]. Da sich die analgetischen Therapieschemata für die jeweilige Schmerzkomponente unterscheiden, ist eine sorgfältige Evaluation der einzelnen Schmerzkomponenten wichtig [Schlereth et al. 2019].

4 DIAGNOSTIK VON SCHMERZEN BEI RA

Für die Prävention einer manifesten RA mit einer Schädigung der Gelenke und gegebenenfalls starken, chronifizierten Schmerzen ist eine möglichst frühe und präzise Diagnose und Therapie der Erkrankung unerlässlich. Im Folgenden werden daher zunächst allgemeine diagnostische Methoden zur Erkennung einer RA und anschließend die spezifische Diagnostik verschiedener Schmerzentitäten erörtert.

4.1 ALLGEMEINE DIAGNOSTISCHE METHODEN ZUR FRÜHEN ERKENNUNG EINER RA

4.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese einer potenziellen RA-Erkrankung bei Vorliegen entzündlicher Gelenksymptome sollte neben möglicher familiärer Vorbelastung auch die Abfrage von Schmerzen (Lokalisierung, Dauer) sowie von Gelenksteife (insbesondere am Morgen; ≥ 45 Minuten) und allgemeinem Krankheitsgefühl (ggf. einschließlich subfebriler Temperaturen) beinhalten. Im Rahmen einer körperlichen Untersuchung sind Gelenkschwellungen (polyartikuläres, symmetrisches Verteilungsmuster in den Prädiktionsregionen) und Bewegungseinschränkungen, die keine andere Ursache haben, von zentraler Bedeutung [Schneider et al. 2020]. Die Entzündung der Gelenkkapseln (Synovitis) stellt sich durch Druckempfindlichkeit und Schwellung dar [Sparks 2019]. Bei

Patienten mit Synovitis und Symptomen, die bereits länger als sechs Wochen andauern, ist die Wahrscheinlichkeit einer fortschreitenden Erkrankung höher als bei einem selbstbegrenzten Prozess [Sparks 2019]. Insofern ist eine frühzeitige Diagnose hier essenziell für die Prävention einer Chronifizierung.

Zusätzlich sollte im Rahmen des Anamnesegesprächs das Vorliegen von extraartikulären Manifestationen, z. B. pulmonalen Symptomen (CAVE: Lungenbeteiligung), kardiovaskulären Symptomen, Hautveränderungen und Augenproblemen abgefragt werden [Schneider et al. 2020].

4.1.2 Laboruntersuchungen

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der RA-Diagnostik ist die Laboruntersuchung. Richtungsweisend sind erhöhtes CRP, eine erhöhte BSG⁹, der Nachweis von Rheumafaktoren und/oder der Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Peptide (ACPA/CCPAK¹⁰) [Schneider et al. 2020].

Der IgM-RF¹¹ ist bei ca. 65 – 80 % der RA-Patienten und bei 55 – 85 % der Patienten mit früher RA (ERA) positiv, allerdings liegt die Spezifität nur bei 80 %. ACPA sind dagegen hochspezifisch für die RA (> 95 %) und dabei ähnlich sensitiv (64 – 86 %) wie der Rheumafaktor. Der Nachweis ist mitunter schon vor der klinischen Manifestation einer RA möglich und ist bei Vorliegen einer frühen Arthritis hoch-prädiktiv für einen chronischen und prädiktiv für einen erosiven Verlauf [Schneider et al. 2020].

⁹BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; ¹⁰ACPA: anti-citrullinierte Peptid-Antikörper; CCPAK: Antikörper gegen cyclisches Citrullinpeptid; ¹¹IgM-RF: Immunglobulin-M-Rheumafaktor

4.1.3 Bildgebung

Bei klinischem Verdacht auf eine RA können dorso-ventrale Röntgenaufnahmen von Händen und Füßen als Ausgangsbefund für die weitere Verlaufsbeurteilung angefertigt werden, jedoch sind diese in der Regel weniger gut für die Diagnose einer ERA geeignet, da röntgenologisch nachweisbare Erosionen oft erst später auftreten. Die Gelenksonographie und die Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglichen eine frühere Sicherung struktureller Gelenk- und Knochenveränderungen sowie die bessere Darstellung von Knochenstoffwechseleränderungen (MRT, ggf. auch Szintigraphie) oder Gelenkergüssen (Sonographie, MRT) [Schneider et al. 2020], sind aber für die Diagnosestellung nicht zwingend notwendig.

Insbesondere bei kleinen Gelenken von adipösen Patienten sind leichte Gelenkschwellungen mitunter schwer zu erkennen. In diesen Fällen können neben Labortests auch Ultraschalluntersuchungen hilfreich sein, um die Diagnose zu sichern [Sparks 2019].

4.2 DIAGNOSE DER VERSCHIEDENEN RA-ASSOZIIERTEN SCHMERZENTITÄTEN

Um die vorherrschenden Schmerzmechanismen eines RA-Patienten zu erkennen, sind sowohl die individuelle und kritische Evaluation der Symptomatik als auch entsprechende Labor- und Bildgebungsuntersuchungen unerlässlich. Zusätzlich können validierte Fragebögen zur Erfassung der Schmerzart und des Schmerzlevels herangezogen werden. Einen Überblick über die verschiedenen Fragebögen und Schmerzskaleten gibt Tabelle 1 [Fuchs et al. 1989, Maihöfner et al. 2021, Walsh und McWilliams 2014]. Eine wichtige Rolle spielt zudem der DAS28-Score, der die Abfrage von Schwellung, Druckschmerzhaftigkeit und Bewegungseinschränkung von 28 Gelenken umfasst und zur Ermittlung der Krankheitsaktivität der RA herangezogen werden kann [Fuchs et al. 1989]. Bei der Erfassung der Krankheitsaktivität sollte bereits ein Augenmerk auf das Ausmaß und den Charakter des Schmerzes gelegt werden, da dieser einen großen Einfluss auf die weitere Lebensqualität der von RA betroffenen Patienten haben kann.

Tabelle 1: Häufig eingesetzte Fragebögen und Skalen zur Erfassung der Schmerzart und des Schmerzlevels; modifiziert nach [Fuchs et al. 1989, Maihöfner et al. 2021, Walsh und McWilliams 2014].

Fragebogen	Kurzbeschreibung	Erfasst Schmerzentität
DAS28	<ul style="list-style-type: none"> • Abfrage von Schwellung, Druckschmerzhaftigkeit und Bewegungseinschränkung von 28 Gelenken • Ermittlung der Krankheitsaktivität der RA 	• Erfasst Gelenkschmerz global
DN4	<ul style="list-style-type: none"> • Einschätzung der Wahrscheinlichkeit neuropathischer Schmerzen • Enthält Fragen an den Patienten sowie Elemente, die auf der klinischen Untersuchung basieren 	• Differenziert neuropathische Schmerzen
EQ-5D-Schmerzdimension	<ul style="list-style-type: none"> • Abfrage der gesundheitsbezogenen QoL • 5 Fragen zu verschiedenen Lebensbereichen 	• Erfasst Schmerz global
NPRS	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der durchschnittlichen Schmerzintensität • Numerische Schmerzbewertungsskala mit 11 Punkten 	• Erfasst Schmerz global
PainDETECT	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung und Dokumentation von Schmerzen in der Praxis und der Klinik • 9 Elemente zu sensorischen Symptomen 	• Differenziert neuropathische Schmerzen
RAPS	<ul style="list-style-type: none"> • Skala zur Selbsteinschätzung von Schmerzen • Erfasst verschiedene Aspekte RA-assoziiierter Schmerzen 	• Differenziert mehrere Schmerzkomponenten
VAS	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der subjektiven Schmerzbewertung durch den Patienten auf einer definierten Skala (i. d. R. von 1 bis 10) 	• Erfasst Schmerz global

DAS28: Disease Activity Score 28; DN4: Neuropathic Pain in 4 Questions; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; NPRS: Numeric Pain Rating Scale; QLQ-CIPN 20: EORTC Quality of Life Questionnaire to assess Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy with 20 items; QoL: Quality of Life; RA: rheumatoide Arthritis; RAPS: Rheumatoid Arthritis Pain Scale; VAS: Visual Analogue Scale.

4.2.1 Nozizeptiver Schmerz

Im Gegensatz zum neuropathischen Schmerz, der nach einer Läsion oder Schädigung des somatosensorischen Systems entsteht, werden nozizeptive Schmerzen durch die Aktivierung der Nozizeptoren verursacht. Hier sind die neuronalen Strukturen im Wesentlichen intakt [Schlereth et al. 2019].

Oftmals sind somatische nozizeptive Schmerzen druck- und bewegungsabhängig sowie eher stechend und ein inflammatorischer Krankheitsprozess kann zugrunde liegen. Die Diagnose erfolgt durch Anamnese und klinische Untersuchung, um eine Abgrenzung zu neuropathischen und noziplastischen Schmerzen zu ermöglichen. Zwar können auch neuropathische oder noziplastische Schmerzen vorhanden sein, allerdings ist ein darüber hinausgehender Schmerz oftmals über eine nozizeptive Schmerzkomponente erklärbar.

Diagnostisch kann beispielsweise mit einer visuellen Analogskala (VAS) die Gesamtschmerzkomponente erfasst und mit dem PainDETECT-Fragebogen (s. auch Tabelle 1) das Vorhandensein einer zusätzlichen neuropathischen Komponente abgeschätzt werden.

4.2.2 Neuropathischer Schmerz

Für die Diagnose neuropathischer Schmerzen können einfache Testmethoden (verminderte oder verstärkte Wahrnehmung taktiler Reize mittels Watte- oder Holzstäbchen, Wärmesinn mit warmen und kalten Gegenständen und Vibrationssinn mit einer Stimmgabel) zur Erfassung sensorischer Symptome angewendet werden, um relevante Läsionen oder Schäden des somatosensorischen Systems zu erkennen. Der PainDETECT-Fragebogen erfasst zudem neuropathische Schmerzen mittels neun sensorischer Symptome und wurde für die Anwendung in der Klinik und der Praxis entworfen [Maihöfner et al. 2021].

4.2.3 Noziplastischer Schmerz

Die Diagnose des noziplastischen Schmerzes kann nicht anhand eines einfachen Biomarkers oder Laborwerts gestellt werden. Allerdings können die klinischen IASP-Kriterien für noziplastische Schmerzen des Bewegungsapparats zur Klassifizierung der Patienten herangezogen werden. Noziplastische Schmerzen sind wahrscheinlich, wenn Patienten über die folgenden vier Zustände berichten [Kosek et al. 2021, Nijs et al. 2021]:

1. Schmerzen von mindestens dreimonatiger Dauer;
2. eher regionale als diskrete Schmerzverteilung;
3. Schmerzen, die nicht vollständig durch nozizeptive oder neuropathische Mechanismen erklärt werden können;
4. klinische Anzeichen von Schmerzüberempfindlichkeit, die zumindest in der Schmerzregion vorhanden sind.

4.2.4 Mixed-Pain-Syndrom

Da bislang noch nicht bekannt ist, ob *Mixed Pain* die Manifestation von neuropathischen und nozizeptiven Mechanismen oder das Ergebnis eines völlig unabhängigen pathophysiologischen Mechanismus ist, wird die Diagnose gegenwärtig auf der Grundlage der klinischen Beurteilung gestellt. Hierfür sind statt einer formalen Bestätigung nach expliziten Screening- oder Diagnosekriterien vielmehr eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung ausschlaggebend [Freyenhagen et al. 2020].

Freyenhagen *et al.* schlagen für das Patientengespräch neun konkrete Fragen vor, deren Auswertung bei der Diagnose der Schmerzart (*Mixed Pain* vs. nozizeptiv oder neuropathisch) unterstützen können (Tabelle 2) [Freyenhagen et al. 2020].

Tabelle 2: Antworten auf Schlüsselfragen zur Identifizierung von *Mixed Pain*; modifiziert nach [Freyenhagen et al. 2020].

Fragestellungen	Antworten, die auf das Vorhandensein von nozizeptiven Schmerzen hinweisen können	Antworten, die auf das Vorhandensein von neuropathischen Schmerzen hinweisen können	Antworten, die auf das Vorhandensein von <i>Mixed Pain</i> hinweisen können
1. Wo genau spüren Sie Ihre Schmerzen? Können Sie die schmerzhaften Stellen in einer Schmerzzeichnung markieren?	Schmerzen, die auf einen Körperbereich beschränkt sind	Schmerzen in mehr als einem Körperbereich; Schmerzen, die einem klar definierten Hautareal folgen; generalisierte Schmerzen	Schmerzen in mehr als einem Körperbereich; Schmerzen, die einem klar definierten Hautareal folgen; generalisierte Schmerzen
2. Mit welchen Worten würden Sie Ihren Schmerz beschreiben?	Verwendung der folgenden Beschreibungen: schmerzhaft, tief, dumpf, drückend, innerer intensiver tiefer Druck, Gefühl von angespannten Muskeln	Verwendung der folgenden Beschreibungen: brennend, taub, stechend, schießend, kribbelnd, prickelnd, wie Nadelstiche, wie krabbelnde Ameisen, Schmerzen in einem tauben Bereich	Gemischte Verwendung von Schmerzbeschreibungen für nozizeptive und neuropathische Schmerzen
3. Wie lange leiden Sie schon unter Ihren Schmerzen?	Akut auftretende Schmerzen	Chronische Schmerzen	Chronische Schmerzen
4. Auf einer Skala von 0 bis 10, wie stark sind Ihre Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung?	NRS-Wert von 5 bis 7 (mäßige Schmerzen)	NRS-Wert von bis zu 10 bei elektroschockartigen Schmerzen (starke Schmerzen)	NRS-Wert von bis zu 10 bei elektroschockartigen Schmerzen (starke Schmerzen)
5. Spüren Sie Schmerzen eher bei Bewegung oder eher in Ruhe?	Schmerzen bei Bewegung	Spontane Schmerzen in Ruhe	Schmerzen bei Bewegung und in Ruhe
6. Gibt es eine erkennbare Ursache für Ihre Schmerzen? Wie haben sie begonnen und sich entwickelt?	Schmerzen, die als Reaktion auf eine identifizierbare Verletzung oder einen Auslöser entstanden sind	Schmerzen, die scheinbar spontan entstanden sind	–
7. Was haben Sie getan, um Ihre Schmerzen zu behandeln?	Schmerzlinderung mit nicht selektiven NSAR, COX-2-Hemmern, Kortikosteroid-Injektionen, Opioiden, Tramadol	Schmerzlinderung durch Alpha-2-Delta-Liganden, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Opioide, Tramadol	Ein gewisses Ansprechen auf nozizeptive und antineuropathische Wirkstoffe mit unvollständiger Schmerzlinderung
8. Haben Ihre Schmerzen Sie psychisch belastet?	Jede Art von Schmerz kann mit der Zeit zu psychischen Problemen führen. Bei neuropathischen Schmerzen scheinen die Symptome jedoch weniger ausgeprägt zu sein.	Stark positive Reaktion; ausgeprägtere depressive Symptome, Angstsymptome, Schlafstörungen	Stark positive Reaktion; depressive Symptome, Angstsymptome, Schlafstörungen
9. Haben Sie andere Symptome oder Veränderungen festgestellt, die Sie beunruhigt haben?	Symptome, die auf das Vorliegen einer akuten oder chronischen Entzündung hinweisen	Symptome, die auf eine Beteiligung des Nervensystems hinweisen	Überschneidung von Symptomen, die sowohl eine Beteiligung des Nervensystems als auch das Vorliegen einer akuten oder chronischen Entzündung anzeigen

COX-2: Cyclooxygenase-2; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; NRS: numerische Ratingskala

4.3 ABGRENZUNG ZU ANDEREN SCHMERZENTITÄTEN

Für eine individuelle und möglichst genaue Analyse der Schmerzentität ist es erforderlich, eine Abgrenzung zu anderen Schmerzsyndromen vorzunehmen.

4.3.1 Chronische muskuloskeletale Beschwerden

Muskuloskeletale Beschwerden können auch nicht-rheumatologischen Ursprungs sein. Daher sollte eine RA möglichst früh abgegrenzt werden von:

- chronischen, entzündungsbedingten Schmerzen nichtrheumatologischen Ursprungs,
- chronisch primären Schmerzen (*Chronic Widespread Pain*, FMS),
- chronischen Schmerzen durch strukturelle Schäden und
- chronischen Schmerzen durch primär neuronale Erkrankungen (z. B. Multiple Sklerose, Schlaganfall).

4.3.2 FMS

RA-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für eine zusätzliche FMS und erfüllen die Klassifikationskriterien für ein FMS mit höherer Wahrscheinlichkeit als die Allgemeinbevölkerung [Walsh und McWilliams 2014]. Etwa 10 % der Teilnehmer in einer Kohorte mit RA erfüllten zu einem beliebigen Zeitpunkt die ACR¹²-2010-Kriterien für ein FMS und fast 20 % erfüllten die FMS-Kriterien bei der Nachuntersuchung [Walsh und McWilliams 2014, Wolfe et al. 2011]. Folglich könnte die RA dazu prädisponieren, eine abnorme zentrale Schmerzverarbeitung (noziplastischer Schmerz) zu entwickeln, wie sie bei Menschen mit FMS bekannt ist [Walsh und McWilliams 2014].

Ein FMS sollte bei Patienten mit chronischen (> 3 Monate), generalisierten Schmerzen in Betracht gezogen werden, die an mehreren Stellen auftreten und mit diffuser und deutlicher Weichteilempfindlichkeit zusammen mit weiteren Kernsymptomen (Müdigkeit, Schlafstörungen und kognitiven oder somatischen Symptomen) bei der Untersuchung einhergehen. Es wird angenommen, dass der Erkrankung eine abnorme zentrale Schmerzverarbeitung (noziplastischer Schmerz) als primärer pathophysiologischer Mechanismus zugrunde liegen könnte [Bair und Krebs 2020]. Häufig bestehen Assoziationen zu anderen psychischen Erkrankungen, z. B. posttraumatische Belastungsstörung oder Depression.

5 SCHMERZTHERAPIE BEI RA

Eine frühe und effektive anti-entzündliche Therapie spielt eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung akuter nozizeptiver Schmerzen und trägt dazu bei, eine Chronifizierung zu vermeiden. Aufgrund der individuellen Ausprägung RA-bedingter Schmerzen und der unterschiedlichen zugrunde liegenden Mechanismen ist es sinnvoll, ein multimodales Therapiekonzept zu erarbeiten. Neben einer Reihe von pharmakologischen Analgetika und immunmodulatorischen Wirkstoffen

können hierbei auch psychologische Interventionen, physiotherapeutische Maßnahmen und chirurgische Eingriffe die Behandlung von RA-assoziierten Schmerzen unterstützen [Walsh und McWilliams 2014]. Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über einzelne pharmakologische und nichtpharmakologische Maßnahmen. Diese sind jedoch am ehesten als Bausteine eines multimodalen und im besten Fall auch interdisziplinären Therapiekonzepts zu verstehen.

5.1 MEDIKAMENTÖSE SCHMERZTHERAPIE

5.1.1 Glukokortikoide

Durch Behandlung der synovialen Entzündung kann eine Schmerzlinderung erzielt werden, daher können Glukokortikoide (intraartikulär, oral oder parenteral) verabreicht werden, insbesondere in Phasen mit hoher Krankheitsaktivität aufgrund der schnellen Wirkung auf Schmerz und Entzündung mit schneller Besserung der Gelenkfunktion. Die Schmerzlinderung kann auf lokale oder systemische Wirkungen zurückzuführen sein, wobei insbesondere bei längerfristiger systemischer Gabe Nebenwirkungen auftreten können [Sparks 2019, Walsh und McWilliams 2014]. Nach Absetzen der Steroide können die Symptome zwar wiederkehren, allerdings wurde bei systemischer Behandlung ein anhaltender Nutzen bezüglich der radiologischen Progression für bis zu ein Jahr nachgewiesen [Hickling et al. 1998, Walsh und McWilliams 2014].

5.1.2 NSAR

NSAR werden bei Bedarf aufgrund ihres schnellen Wirkungseintritts eingesetzt [Walsh und McWilliams 2014]. Die analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften der NSAR beruhen auf der Hemmung von Cyclooxygenasen, die u. a. für die Prostaglandinsynthese wichtig sind [Pongratz 2020]. Sie verbessern zwar RA-assoziierte Schmerzen, haben jedoch nur wenig Benefit als Monotherapie bei Vorliegen zentral vermittelter Schmerzen. Zu beachten sind zudem mögliche Nebenwirkungen, insbesondere im Bereich des Magen-Darm-Trakts und der Nieren [Sparks 2019, Walsh und McWilliams 2014]. Außerdem dürfen NSAR nicht als Ersatz für *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDs) angesehen werden, da sie das Fortschreiten der Gelenkzerstörung bei erosiver Arthritis nicht verhindern können [Pongratz 2020].

5.1.3 Opioidanalgetika

Opioide werden klinisch primär aufgrund ihrer exzellenten analgetischen Wirkung eingesetzt und sind in verschiedenen Darreichungsformen (z. B. oral, transdermal, bukkal, intravenös, subkutan, intramuskulär) verfügbar. Sie wirken sowohl peripher in der Schmerzwahrnehmung als auch zentral in der Schmerzverarbeitung [Pongratz 2020, Stein und

Kuchler 2013] und besitzen agonistische Wirkungen am μ -Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem (ZNS). Abhängig von der intrinsischen Aktivität am Rezeptor erfolgt eine Unterteilung in niedrigpotente (schwache) und hochpotente (starke) Opioide. Einige Vertreter wirken über noradrenerge und serotonerge Wiederaufnahmehemmung auf das hemmende System der absteigenden Nerven (Schmerzhemmung) [Maihöfner et al. 2021, Schlereth et al. 2019]. Das Ansprechen neuropathischer Schmerzen auf Opioide gilt als insgesamt gering [Finnerup et al. 2015, Maihöfner et al. 2021] und Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung sowie Missbrauch können sich limitierend auf die Anwendbarkeit auswirken [Schlereth et al. 2019].

5.1.4 Analgetischer Einsatz von Antidepressiva, Antikonvulsiva

Antidepressiva (in geringerer Dosierung als bei Depression) und Antikonvulsiva können beim neuropathischen Schmerz in der Erstlinientherapie und beim nozizeptiven Schmerz in der Zweitlinie als Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung trizyklischer Antidepressiva (z. B. Amitriptylin [Zulassung bei neuropathischen Schmerzen], Doxepin [Off-Label in der Schmerztherapie]) oder selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Duloxetin [Zulassung bei diabetischer Polyneuropathie]) scheint dabei die analgetische Wirkung zu vermitteln. Dagegen zeigen reine Serotonin-Wiederaufnahmehemmer einen geringeren analgetischen Effekt [Pongratz 2020].

Die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin sind zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassen. Sie binden an spannungsgesteuerte Kalziumkanäle nozizeptiver Neurone im peripheren und zentralen Nervensystem mit hoher Affinität und reduzieren den aktivierenden Kalziumeinstrom peripherer/zentraler Neurone. Duloxetin bewirkt die Aktivierung des inhibitorischen Systems absteigender Nerven und hemmt auch auf diese Weise den Schmerz [Maihöfner et al. 2021].

Bei diesen Substanzen sind jedoch zum Teil Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen und potenziell schwerwiegende systemische Nebenwirkungen zu beachten [Maihöfner et al. 2021].

5.1.5 Cannabinoide

Eine Cannabinoid-basierte Therapie könnte sich anti-entzündlich auswirken durch CB¹/₂-Aktivierung und CB₁-Hemmung in den Gelenken. Zudem ist eine anti-rheumatische Wirkung via CBD¹⁴ denkbar [Lowin et al. 2019]. Allerdings ist die Evidenz insgesamt gering und die Verfügbarkeit standardisierter Präparate eingeschränkt.

Cannabinoide werden zudem nicht zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen, da auch hier die Evidenz für ihre Wirksamkeit begrenzt und die Nebenwirkungsrate hoch ist. In Einzelfällen und bei Versagen anderer Therapieoptionen kann eine Behandlung mit Cannabinoiden im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen erwogen werden [Schlereth et al. 2019]. Wenn Cannabinoide eingesetzt werden, sollte auf eine möglichst gut steuerbare Verabreichung in klar definierter Dosis abgezielt werden. Es sollten daher eher nicht-inhalative Präparate verschrieben werden.

5.1.6 Lokale (topische) Schmerztherapien

Lokal applizierte pharmakologische Substanzen zur Schmerzlinderung können eingesetzt werden, um systemische Nebenwirkungen zu minimieren. Geeignet sind hier z. B. Capsaicin, Lidocain oder NSAR-haltige Gels [Pongratz 2020].

Das Capsaicin-Pflaster (179 mg) ist für die topische Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen zugelassen und wird von der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als Zweitlinientherapie empfohlen. Die Wirkung ist vergleichbar mit etablierten oralen Medikamenten, wobei nur ein geringes Risiko für systemische Nebenwirkungen besteht [Maihöfner et al. 2021, Schlereth et al. 2019]. Capsaicin bedingt als hochselektiver Agonist des TRPV1¹⁵-Ionenkanals zunächst die kurzzeitige, starke Aktivierung von TRPV1-exprimierenden Nozizeptoren, die dann aber zu einer reversiblen Defunktionalisierung (Desensibilisierung) des TRPV1-Rezeptors durch Internalisierung des Rezeptors innerhalb des schmerzhaften Areals führt, wodurch die Schmerzen für mehrere Monate gelindert werden können [Maihöfner et al. 2021].

Lidocain in Pflasterform (700 mg) ist für die Behandlung der postherpetischen Neuralgie zugelassen, kann aber auch zur lokalen (neuropathischen) Schmerztherapie erwogen werden (Off-Label) [Maihöfner et al. 2021, Schlereth et al. 2019]. Die Wirkung beruht auf der Inhibition ektopter Aktionspotentiale in dermalen Nozizeptoren. Zudem könnte auch eine anti-inflammatorische Wirkung über die Regulation der T-Zellaktivität und Suppression der Stickoxid-Produktion vorliegen [Maihöfner et al. 2021].

5.2 SCHMERZLINDERNDER EINFLUSS VON KRANKHEITSMODIFIZIERENDEN RA-THERAPIEN

Krankheitsmodifizierende RA-Therapien sind keine Schmerztherapien im eigentlichen Sinne. Aufgrund der Pathophysiologie der RA-assoziierten Schmerzen (z. B. in Bezug auf Zytokine und Entzündung) ist es jedoch naheliegend, dass diese Therapien durch das Eingreifen in die Schmerzursachen auch schmerzlindernd wirken können.

5.2.1 csDMARDs

Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) wie die klassischerweise eingesetzte Erstliniensubstanz Methotrexat (MTX) können Gelenkschmerzen verringern. Dabei erfolgt der Wirkungseintritt parallel zur Unterdrückung der Entzündung und ist mitunter über Monate anhaltend [Walsh und McWilliams 2014]. Die hemmende Wirkung von MTX auf die Lymphozytenproliferation und die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine führen dann über eine Entzündungshemmung zur Schmerzreduktion [Jamilloux et al. 2019, Walsh und McWilliams 2014].

Es empfiehlt sich eine schnelle Initiierung einer Kombinationstherapie (z. B. leitliniengerecht mit Methotrexat und Glukokortikoiden) [Walsh und McWilliams 2014].

5.2.2 bDMARDs

Biologische DMARDs (bDMARDs) können bei schmerzhafter aktiver Erkrankung eingesetzt werden, wenn die Wirkung von csDMARDs (z. B. MTX)

¹³CB: Cannabinoidrezeptor

¹⁴CBD: nichtpsychotropes Cannabidiol

¹⁵TRPV1: *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*

unzureichend ist. Studiendaten deuten darauf hin, dass eine 60%ige Schmerzreduktion (im Vergleich zu 29 % nach Gabe von Placebo) erzielt werden kann [Walsh und McWilliams 2014, Weinblatt et al. 1999]. Allerdings zeichnet sich ab, dass sich diese Ergebnisse nicht gleichermaßen auf die klinische Praxisroutine übertragen lassen, vermutlich weil dort die Patientengruppen weniger stark selektiert werden und eine optimale Behandlung in diesem Setting auch schwerer zu erzielen bzw. beizubehalten ist [Walsh und McWilliams 2014]. bDMARDs wie die TNF-Blocker (TNFi), Anakinra, Tocilizumab und Rituximab reduzieren den RA-Gelenkschmerz üblicherweise innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Therapiebeginn, parallel zur Reduktion der Synovitis [Walsh und McWilliams 2014].

Eine Vielzahl von Zytokinen wird mit der Pathophysiologie der RA in Verbindung gebracht, darunter TNF- α , die Interleukine IL-1, -6, -7, -15, -17, -18, -21, -23, -32 und -33 sowie der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF). Nicht alle therapeutischen Strategien, die auf einige dieser Zytokine (z. B. IL-1, -17, -18) abzielen, haben bisher klinisch relevanten Nutzen gezeigt. Allerdings ist durch die Blockierung von TNF- α oder IL-6 eine Remission der RA möglich [Jamilloux et al. 2019, Smolen et al. 2016]. Als Hauptmechanismen für die Schmerzlinderung werden die Verringerung der Entzündung, die Dämpfung der peripheren und zentralen Sensibilisierung und die langfristige Prävention von Gelenkschäden vermutet [Andratsch et al. 2009, Keystone et al. 2004, Nishimoto et al. 2007, Russell et al. 2009, Walsh und McWilliams 2014].

Gelegentlich wird sogar von einer Schmerzlinderung innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung von TNFi berichtet, lange bevor nachweisbare Effekte auf die Entzündung auftreten. Es ist möglich, dass das schnelle klinische Ansprechen auf TNFi auf zentrale Einflüsse zurückgeht oder von der absteigenden Kontrolle des nozizeptiven Inputs und der emotionalen Verarbeitung von Schmerzen abhängt. Ebenfalls könnten aber auch Placebo-Effekte zur schnellen Analgesie nach der Verabreichung von TNFi beitragen [Walsh und McWilliams 2014].

5.2.3 tsDMARDs

Zielgerichtete synthetische DMARDs (tsDMARDs) kommen ebenfalls zur Therapie der RA in Betracht. Im Jahr 2019 publizierte Daten einer klinischen Phase-III-Studie zeigen, dass Patienten mit RA, die mit einem JAK¹⁶-Inhibitor (JAK1/JAK2, Baricitinib) behandelt wurden, eine stärkere und mitunter schnellere Schmerzlinderung erzielten als diejenigen, die mit einem TNFi (Adalimumab) oder Placebo behandelt wurden, ohne dass diese Beobachtungen ausschließlich auf den Einfluss von Entzündungsparametern zurückführbar sind [Taylor et al. 2019]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Hemmung von JAK Schmerzen bei RA rasch lindern kann, die durch entzündliche und nicht entzündliche Mechanismen verursacht werden. Dies steht im Einklang mit der Beteiligung des JAK/STAT¹⁷-Signalwegs an der Vermittlung der Wirkung, Expression und Regulierung einer Vielzahl von pro- und anti-entzündlichen Zytokinen [Jamilloux et al. 2019, Simon et al. 2021]. Einen Überblick über JAK/STAT-regulierte Zytokine, die an der RA-assoziierten Schmerzvermittlung beteiligt sind, gibt Abbildung 2.

¹⁶JAK: Januskinase

¹⁷STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT-Proteine)

Zytokine vermitteln RA-Schmerzen an den folgenden Stellen:

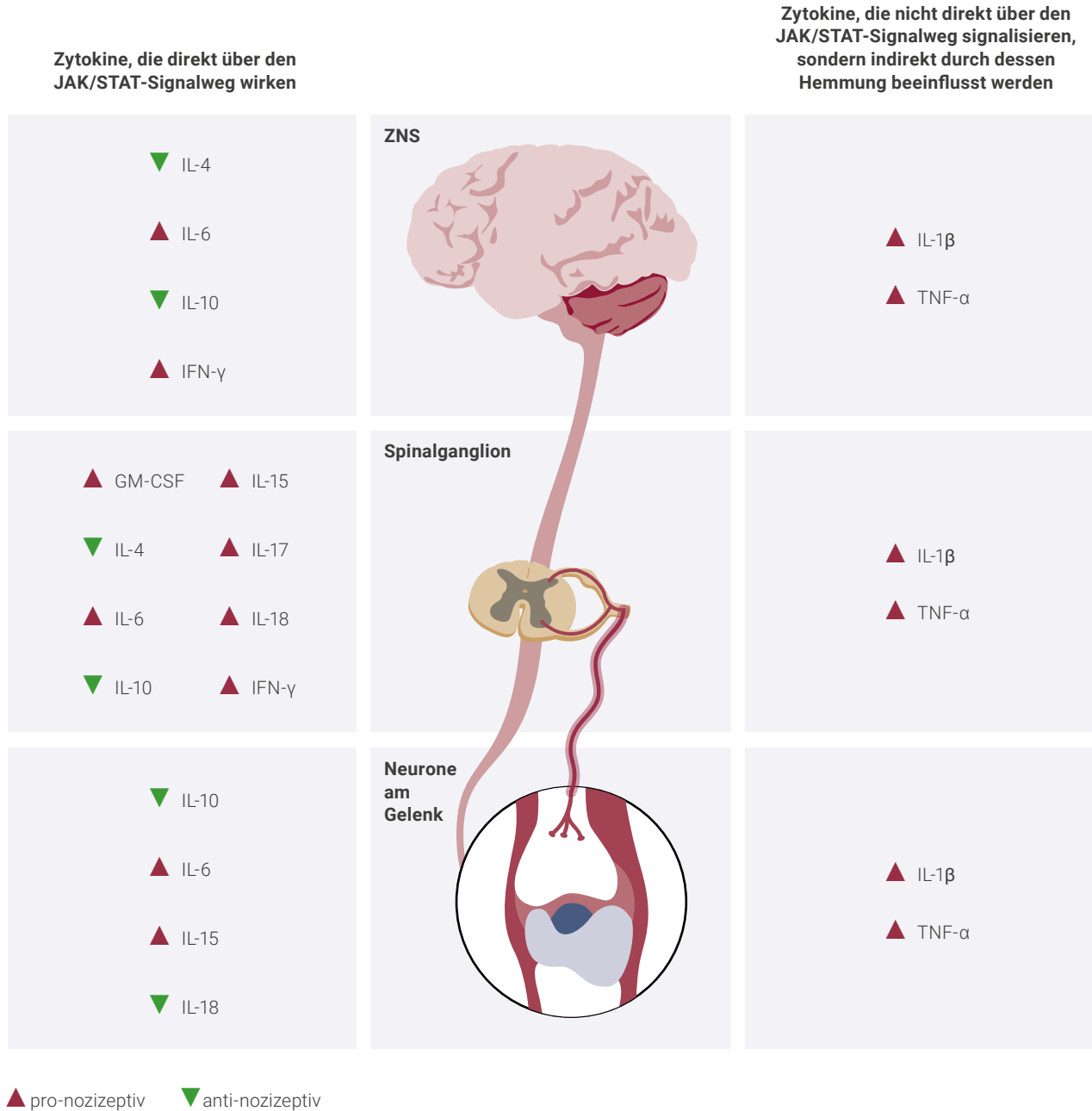


Abbildung 2: Überblick über die JAK/STAT-regulierte Zytokinbeteiligung bei der RA-assoziierten Schmerzvermittlung; modifiziert nach [Simon et al. 2021]. Einige Zytokine (z. B. IL-1 β , -6, -10, TNF- α), die bei RA-assoziierten Schmerzen involviert sind, finden sich in den Schmerzbahnen im peripheren und zentralen Nervensystem. Andere an RA-Schmerzen beteiligte Zytokine sind an bestimmten Stellen innerhalb der Schmerzbahn lokalisiert. IL-18 findet sich beispielsweise in der Peripherie nahe des Gelenks. Zytokine mit einem roten Pfeil sind pro-nozizeptiv und verstärken das Schmerzempfinden. Zytokine mit einem grünen Pfeil sind anti-nozizeptiv und verringern die Schmerzempfindung.

GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon, IL: Interleukin; JAK: Januskinase; RA: rheumatoide Arthritis; STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription*; TNF: Tumornekrosefaktor; ZNS: zentrales Nervensystem

5.3 WEITERE MÖGLICHKEITEN DER SCHMERZTHERAPIE

5.3.1 Psychologische und psychotherapeutische Ansätze

Stress und psychische Probleme (z. B. Depression) können RA-assoziierte Schmerzen verstärken und Schmerzen wiederum können psychische Belastungen erhöhen, sowohl bei früher als auch bei länger bestehender RA. Mittels psychologischer Merkmale lassen sich Schmerzen sogar mitunter besser vorhersagen als durch Messungen der Gelenkstruktur oder der Entzündung. Im Rahmen der multimodalen Therapie sollten daher auch psychotherapeutische Behandlungen (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) in Betracht gezogen werden, da diese dazu beitragen können, die Schmerzen bei RA-Patienten zu verringern [Walsh und McWilliams 2014]. Zusätzlich können Wiedereingliederungsmaßnahmen und Patientenschulungen als Teil eines multimodalen Konzepts erwogen werden [Pongratz 2020]. So zeigen Metaanalysedaten, dass Patientenschulungen die klinischen Ergebnisse und den psychologischen Zustand von RA-Patienten verbessern können. Es wurden statistisch signifikante Effekte u. a. in Bezug auf den Schmerz, die Krankheitsaktivität und den allgemeinen Gesundheitszustand nachgewiesen [Wu et al. 2022].

Zusätzlich spielt die Unterstützung aus dem sozialen Umfeld eine große Rolle. So kann negatives Verhalten des Partners (z. B. Vermeidung, kritische Bemerkungen) zu einer Verstärkung der RA-Schmerzen führen, wohingegen tägliche emotionale Unterstützung und ein besseres Sozialleben einen positiven Einfluss auf die Schmerzen haben [Walsh und McWilliams 2014, Waltz et al. 1998]. Daher sollte das soziale Umfeld der Patienten nach Möglichkeit in die therapeutischen Maßnahmen mit einbezogen werden.

5.3.2 Ernährungsphysiologische und physiotherapeutische Ansätze

Eine Ernährungsberatung für Patienten kann eine sinnvolle Ergänzung zur Therapie sein. So haben sich verschiedene Ernährungsweisen bzw. Nahrungsbe-

standteile als sinnvoll erwiesen, beispielweise solche, die einen positiven Einfluss auf die Darmflora haben (anti-oxidative Inhaltsstoffe, Laktobazillen und Ballaststoffe) [Badsha 2018]. Auch eine mediterrane Diät kann aufgrund anti-inflammatorischer Effekte empfohlen werden. Zudem scheint Vitamin D einen Einfluss auf die Autoimmunität und mitunter auf die Krankheitsaktivität bei RA zu haben [Badsha 2018]. Folglich sollte eine Ernährungsberatung der Patienten zur Unterstützung der RA-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Die Bewegung eines von Arthritis betroffenen Gelenks kann zunächst mit Schmerzen verbunden sein. Allerdings gibt es Indizien dafür, dass in der Folge eine Änderung der zentralen Schmerzprozessierung auftritt und letztlich der Schmerz reduziert wird. Die Mechanismen dahinter sind zwar noch nicht bekannt, allerdings könnten eine vermehrte Endorphinausschüttung bzw. -zirkulation und eine Hemmung der spinalen nozizeptiven Reflexe daran beteiligt sein. Dabei dürfte die analgetische Wirkung von der Art (z. B. Aerobic, Tai-Chi), Dauer und Häufigkeit der sportlichen Betätigung beeinflusst werden. Allerdings sind die verfügbaren Daten spärlich oder mitunter widersprüchlich in Bezug auf einen statistisch signifikanten Einfluss einzelner ausgewählter Sportarten auf bestimmte rheumatoide Erkrankungen [Walsh und McWilliams 2014]. Generell sollte aber beachtet werden, dass aktiv entzündete Gelenke nicht aktiv, sondern nur passiv bis zum Abklingen der Beschwerden beübt werden sollten, um strukturelle Schäden zu vermeiden.

Auch Orthesen, Bandagen und andere orthopädische Mittel (Heilhilfsmittel) können zum Einsatz kommen, um RA-assoziierte Schmerzen zu lindern. Allerdings liegt das Ziel der multimodalen und interdisziplinären Therapie von RA-assoziierten Schmerzen neben der Linderung durch Schmerztherapien auch in der Behandlung der RA-Erkrankung als solche. Folglich sollte durch *Treat-to-Target* mit dem Ziel Remission einer Chronifizierung und einer Schädigung der Gelenke vorgebeugt werden, sodass die Anwendung von Orthesen und anderen Heilhilfsmitteln möglichst gar nicht erforderlich wird.

6 FAZIT

Im Zusammenhang mit einer RA-Erkrankung können Schmerzen verschiedener Entitäten auftreten, denen gemeinsam ist, dass sie eine erhebliche Last für die Betroffenen darstellen und oftmals den größten krankheitsbezogenen Leidensdruck ausüben. Die Ursachen der Schmerzen liegen zunächst in der Gelenkentzündung selbst, werden infolge aber auch durch Gewebeschäden hervorgerufen und chronifizieren durch

periphere und zentrale Sensibilisierung bzw. durch gestörte zentrale Schmerzmechanismen. Folglich sollte bei der Therapie RA-assoziiierter Schmerzen ein patientenindividuelles, multimodales und interdisziplinäres Therapiekonzept erarbeitet werden, an dessen Beginn eine sorgfältige Identifizierung der zugrundeliegenden Schmerzentität(en) steht, um die bestmögliche Therapie zu finden.

7 LITERATUR

- Aletaha D**, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA* 2018;320(13):1360–72
- Andratsch M**, Mair N, Constantin CE, et al. A key role for gp130 expressed on peripheral sensory nerves in pathological pain. *J Neurosci* 2009;29(43):13473–83
- Badsha H**. Role of diet in influencing rheumatoid arthritis disease activity. *Open Rheumatol J* 2018;12:19–28
- Bair MJ**, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2020;172(5):ITC33-ITC48
- Finnerup NB**, Attal RK, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–73
- Freyhagen R**, Rey R, Argoff C. When to consider „mixed pain“? The right questions can make a difference! *Curr Med Res Opin* 2020;36(12):2037–46
- Fuchs HA**, Brooks RH, Callahan LF, et al. A simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(5):531–7
- Heiberg T**, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):391–7
- Hickling P**, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. Br J Rheumatol* 1998;37(9):930–6
- IASP**. Terminologie der International Association for the Study of Pain, 2022; <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>, abgerufen am 15.05.2022
- Jamilloux Y**, El Jammal T, Vuitton L, et al. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2019;18(11):102390
- Keystone EC**, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400–11
- Khan NA**, Spencer HJ, Abda E, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(2):206–14
- Kosek E**, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 2021;162(11):2629–34
- Lin YJ**, Anzaghe M, Schulke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells* 2020;9(4)
- Lowin T**, Schneider M, Pongratz G. Joints for joints: cannabinoids in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31(3):271–8
- Maihöfner C**, Diel I, Tesch H, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer* 2021;29(8):4223–38
- Nijs J**, Lahousse A, Kapreli E, et al. Nociplastic pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *J Clin Med* 2021;10(15)
- Nishimoto N**, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1162–7
- Pongratz G**. Spezielle Schmerztherapie bei rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2020; 45: 430–42
- Pongratz G**. [Pain in rheumatic diseases: what can biologics and JAK inhibitors offer?]. *Z Rheumatol* 2021;80(3):214–25
- Purabdollah M**, Lakdizaji S, Rahmani A. Relationship between sleep, pain and inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *J Caring Sci* 2017;6(3):249–55
- Rifbjerg-Madsen S**, Christensen AW, Christensen R, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: a Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One* 2017;12(7):e0180014

- Russell FA**, Fernandes ES, Courade JP, et al. Tumour necrosis factor alpha mediates transient receptor potential vanilloid 1-dependent bilateral thermal hyperalgesia with distinct peripheral roles of interleukin-1beta, protein kinase C and cyclooxygenase-2 signalling. *Pain* 2009;142(3):264–74
- Schlereth T**, et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen; S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie; Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2019; <https://dgn.org/leitlinien/II-030-114-diagnose-und-nicht-interventionelle-therapie-neuropathischer-schmerzen-2019/>, abgerufen am 2.3.2022
- Schneider M**, Baseler G, Funken O, et al. [Management of early rheumatoid arthritis: interdisciplinary guideline]. *Z Rheumatol* 2020;79(Suppl 1):1–38
- Seifert O**, Baerwald C. Bedeutung des neuropathischen Schmerzes bei rheumatischen Erkrankungen. *Akt Rheumatol* 2020; 45: 443–52
- Seifert O**, Baerwald C. Interaction of pain and chronic inflammation. *Z Rheumatol* 2021;80(3):205–13
- Simon LS**, Taylor PC, Choy EH, et al. The Jak/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51(1):278–84
- Smolen JS**, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388(10055):2023–38
- Sparks JA**. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2019;170(1):ITC1-ITC16
- Stein C**, Kuchler S. Targeting inflammation and wound healing by opioids. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(6):303–12
- Studenic P**, Radner H, Smolen JS, et al. Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2814–23
- Taylor P**, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2010;38(4):1213–24
- Taylor PC**, Lee YC, Fleischmann R, et al. Achieving pain control in rheumatoid arthritis with baricitinib or adalimumab plus methotrexate: results from the RA-BEAM trial. *J Clin Med* 2019;8(6)
- Ten Klooster PM**, de Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: a non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):257
- Trouvin AP**, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33(3):101415
- Walsh DA**, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(10):581–92
- Waltz M**, Kriegel W, van't Pad Bosch P. The social environment and health in rheumatoid arthritis: marital quality predicts individual variability in pain severity. *Arthritis Care Res* 1998;11(5):356–74
- Wartolowska K**, Hough MG, Jenkinson M, et al. Structural changes of the brain in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):371–9
- Weinblatt ME**, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340(4):253–9
- Wolfe F**, Hauser W, Hassett AL, et al. The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain* 2011;152(2):291–9
- Wu Z**, Zhu Y, Wang Y, et al. The effects of patient education on psychological status and clinical outcomes in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* 2022;13:848427
- Zhang A**, Lee YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(5):603–10

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Georg Pongratz

Abteilung für Rheumatologische Rehabilitation

Zentrum für Rehabilitation

Asklepios Klinikum Bad Abbach und medizinische Fakultät der Universität Regensburg

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Berater- oder Vortragshonorare: Fa. Abbvie, Boehringer, Galapagos, Lilly, Pfizer, Sanofi

AUTOR

Prof. Dr. med. Christoph G. O. Baerwald

Klinik und Poliklinik für Endokrinologie Nephrologie, Rheumatologie

Bereich Rheumatologie

Universitätsklinikum Leipzig

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Berater- und Vortragshonorare: Abbvie, Amicus, BMS, Boehringer, Chugai, Galapagos, Genzyme, Gilead, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, UCB

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Martina Reitz & Lisa Sander

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von MedLearning AG, München (cme.medlearning.de) organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Galapagos Biopharma Germany GmbH mit insgesamt 28.551 € (KW MEDIPOINT: 19.901 €; MedLearning: 8.650 €) finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.