

Therapie

Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) – Teil 2

Dr. med. Michael Alexander Harnik^a, PD Dr. med. Konrad Streitberger^a, Prof. Dr. med. Florian Brunner^b, Dr. scient. med. Kay-Uwe Hanusch^c, Dr. med. Florian Reisig^a

^a Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital, Universität Bern, Bern; ^b Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich; ^c Physiotherapie, Spital Emmental, Burgdorf

¹ Der erste Teil des Beitrags, «Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS) – Teil 1: Diagnostik», sowie das Editorial «Chronischer Schmerz – vom Symptom zur Krankheit» zu den beiden Artikeln sind in der vorangegangenen Ausgabe (13–14) des Swiss Medical Forum erschienen.

Ähnlich komplex, wie das Symptom-Mosaik eines CRPS sich klinisch zeigen kann, besteht auch dessen Therapie aus vielen Einzelkomponenten. Im vorliegenden zweiten Teil¹ dieses Übersichtsartikels sollen die einzelnen Behandlungen des CRPS genauer erläutert werden, inklusive ihrer Besonderheiten. Wir beenden den Artikel mit konkreten Handlungsvorschlägen für die ersten therapeutischen Schritte.

Einleitung

Wie die Diagnostik stellt auch die Therapie des komplexen regionalen Schmerzsyndroms («complex regional pain syndrome» [CRPS]) die Behandler oft vor grosse Herausforderungen [1, 2]. Für viele Massnahmen kann aufgrund von widersprüchlicher Datenlage und Studienlimitationen bestenfalls eine schwache Empfehlung abgegeben werden [3, 4–9]. Die folgenden Ausführungen orientieren sich an der S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von 2018, den UK-Guidelines zur CRPS-Therapie von 2018 sowie den gängigen Leitlinien zur medikamentösen Behandlung neuropathischer Schmerzen [3, 6, 10–12].

Ein «frisches» CRPS mit einem Auftreten typischerweise nach 2–6 Wochen nach dem auslösenden Ereignis ist ein schmerzmedizinischer Notfall und erfordert frühzeitig eine gute Koordination zwischen Grundversorgung und Spezialdisziplinen. Die Behandlung zeigt Parallelen zur Therapie neuropathischer Schmerzen mit einigen Besonderheiten: Der somatosensorischen Rehabilitation (durch spezialisierte Ergo- und Physiotherapie) kommt besondere Bedeutung zu. Ausserdem wird ein hohes Therapietempo empfohlen, da vermutet wird, dass die grössten Fortschritte zu Beginn der Erkrankung (d.h. innerhalb der ersten 6 Monate) eintreten [13–15]. Generell lag bislang der Fokus auf der Funktionsverbesserung. In einer kürzlich publizierten Multizenterumfrage zeigte sich jedoch, dass für die Patientinnen und Patienten primär die Schmerzlinderung wichtig ist [16]. Behandelt werden sollten deshalb neben der Funktion auch die Schmerzen, die klinischen Einschränkungen sowie die psychischen/seelischen Komorbiditäten (die sich insbesondere auch als Folge der Erkrankung noch

entwickeln können). Im Folgenden sollen die ersten therapeutischen Massnahmen beschrieben werden, wie sie in der hausärztlichen Praxis, aber auch in der chirurgischen postoperativen Kontrolle eingeleitet werden sollten. Die Therapie kann initial ambulant erfolgen, nahegelegt wird aber der Beizug von Kolleginnen und Kollegen oder einer Institution, die sich mit der Behandlung eines CRPS auskennen [3, 15].

Therapie

Physio-, Ergo- und Verhaltenstherapie

Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen infolge von CRPS neigen dazu, die betroffene Extremität zu schonen [17]. Dies kann einen Teufelskreis in Bewegung setzen von Atrophie, Inaktivitätsosteopenie und Neglekt [18]. Ein wichtiger Bestandteil der Behandlung sind deswegen verhaltenstherapeutische Elemente. In den meisten publizierten Guidelines der letzten zehn Jahre werden konservative Massnahmen als Erstlinienbehandlung beschrieben, jedoch liegen für die meisten Therapieformen keine guten Daten vor. Den besten Effekt scheinen Graded Motor Imagery (Abb. 1) und Spiegeltherapie zu bieten [19]. Empfohlen wird, sehr früh mit passiver und aktiver Bewegungstherapie zu beginnen und einen multimodalen Ansatz zu wählen mit begleitender Schmerzedukation und Verhaltenstherapie [18]. Die passive Bewegungstherapie darf dabei aber nie gegen den Willen der Patientinnen und Patienten durchgeführt werden und bedingt deren aktive Mitarbeit [3]. Hier kommt auch der Analgesie eine wichtige Rolle zu, indem sie diese Behandlung unterstützt oder überhaupt erst ermöglicht.



Michael Alexander Harnik

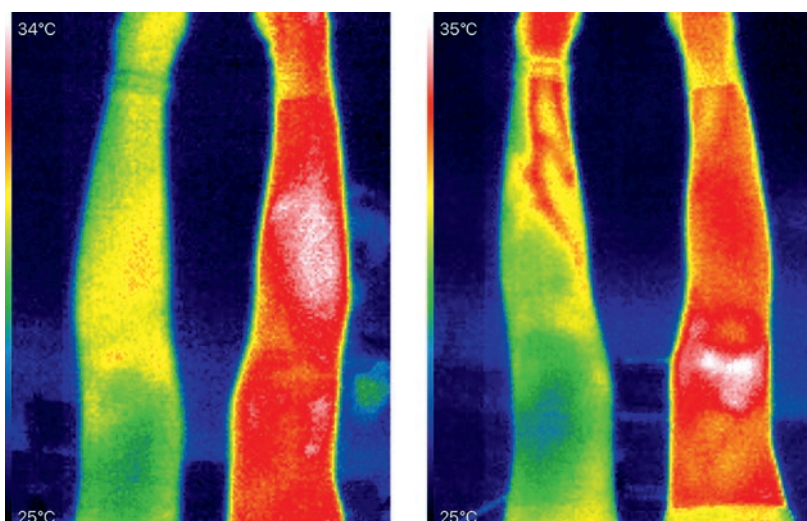


Abbildung 1: Infrarot-Aufnahmen vor Graded Motor Imagery (links) und danach (rechts).

Topische Therapie

Dimethylsulfoxid

Dimethylsulfoxid (DMSO) ist ein Radikalfänger, der topisch eingesetzt wird gegen lokale Entzündungen. Für die Behandlung kann aufgrund der unklaren Studienlage keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden [3]. In einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) von 1996 konnte zwar ein signifikanter Effekt gezeigt werden, jedoch erhielt die Placebogruppe eine neutral riechende Fettcrème [20], was später als potentiell fehlende Verblindung kritisiert wurde. Für den Fall eines Ansprechens kann die topische Anwendung einer Substanz mit schmerzlindernder Wirkung jedoch auch die Patientenselbstwirksamkeit fördern, was – zumindest theoretisch – einen protektiven Faktor gegen die Entwicklung von chronischen Schmerzen darstellen könnte [21]. DMSO wird zu 50% in fettiger Crème gemischt und 5× täglich aufgetragen.

Lidocain

Lidocain gilt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen als Zweitlinientherapie [10, 11, 22], kann jedoch auch beim CRPS für den Fall eines fehlenden Ansprechens auf DMSO-Crème versucht werden. Dazu werden entweder eine Crème (oft als eutektische Mischung mit Prilocain 1:1) oder ein Lidocain-Patch für bis maximal 12 Stunden pro Anwendung verschrieben.

Systemische Therapie

Nichtsteroidale Antirheumatika

Die systemische medikamentöse Behandlung basiert auf den Leitlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen [3, 18]. Dabei sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nur von geringem Stellenwert. In der

Initialphase des CRPS können sie zur Behandlung der peripheren Entzündung eingesetzt werden (über Reduktion der Prostaglandine via COX-1- und COX-2-Hemmung), weswegen diese Medikamentenklasse oft verschrieben wird. Aktuell zeigt sich jedoch in den bisherigen RCTs kein positiver Effekt [23, 24].

Opioide

Opioide entfalten ihre Wirkung vor allem via Agonismus am μ -Rezeptor im Zentralnervensystem. Eine weitere Analgesie tritt bei einzelnen Präparaten durch die zusätzliche Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin ein (was seinerseits die Schmerzhemmung auf Rückenmarksebene verstärkt). Für die Wirksamkeit von Opioiden gibt es beim CRPS kaum Daten, weswegen die Substanzklasse in den gängigen Leitlinien nicht einmal erwähnt wird. Bezüglich neuropathischer Schmerzen wurde in einer systematischen Review von 2015 [10] sowie den entsprechenden Empfehlungen Tramadol als einziges Opioid zur Zweitlinientherapie gezählt [11]. Die anderen morphinähnlichen Substanzen sind allenfalls als Drittlinientherapie zu betrachten. Dies deckt sich weitgehend mit den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, in der jedoch *sämtliche Opioide inklusive Tramadol als Drittlinienbehandlung eingestuft werden* [22]. Die Ursache der schlechten Bewertung liegt unter anderem in der hohen Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen: Ein Fehlgebrauch tritt in ca. 20–30% der Fälle ein, das Risiko von Abhängigkeit liegt bei 8–12% [25]. Dabei ist auch die Mortalität nach Verschreibung von Opioiden deutlich erhöht mit einer Hazard Ratio bei insgesamt 1,64 respektive sogar bei 4,16 innerhalb der ersten 30 Tage [26]. An dieser Stelle muss auch auf das Risiko von Toleranz und opioidinduzierter Hyperalgesie hingewiesen werden [27]. Eine sehr ähnliche Einschätzung erfolgt in der aktuellen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen. Dort kann bei Neuropathien bloss zur diabetischen Polyneuropathie eine starke Empfehlung zur kurzzeitigen Anwendung von Opioiden ausgesprochen werden – und auch dort nur für maximal 12 Wochen [28]. Generell sollten keine rasch anflutenden Präparate verschrieben werden. Falls eine Patientin oder ein Patient trotz der geäußerten Bedenken mit einer Schmerzreduktion auf Opioide anspricht, können sie für eine begrenzte Zeit zur Unterstützung der körperorientierten/konservativen Behandlung gegeben werden. Zusammengefasst sollten morphinähnliche Substanzen aber nur sehr zurückhaltend angewandt werden und dann auch nur unter Einhaltung

von klar definierten Therapiezielen und regelmässiger Kontrolle des Behandlungserfolges [29].

Antineuropathika

Für Gabapentin ist zumindest ein leichter schmerzlindernder Effekt bei CRPS I gefunden worden [30]. In einer Subpopulation von Jugendlichen waren sowohl Gabapentin als auch Amitriptylin wirksam [31]. Eine Studie mit Carbamazepin zeigte positives Ansprechen auf das Medikament, allerdings wurde die Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit Rückenmarkstimulatoren durchgeführt [32]. Ansonsten werden Antineuropathika gemäss der Erfahrung der verschreibenden Fachperson eingesetzt [12]. Als Erstlinientherapie gelten trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Trimipramin), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI; Duloxetin) und Antiepileptika (Gabapentin, Pregabalin). Da in der Schweiz kein Amitriptylin in Tropfenform erhältlich ist, kann eine vorsichtige Dosissteigerung auch mit Trimipramintropfen erfolgen und ab einer Dosis von 25 mg auf das besser untersuchte Präparat (also Amitriptylin) gewechselt werden. Die schlafanstossende Wirkung der Trizyklika kann dabei als unterstützende Behandlung der oft vorhandenen Schlafstörungen eingesetzt werden.

Steroide

Kortikosteroide werden in den Studien als effektiv zur Behandlung des CRPS beschrieben [24, 33–36]. Eine vielzitierte Review von 1997 stellte eine direkte Empfehlung zur Gabe von Steroiden bei CRPS aus [9], was in späteren Arbeiten ebenfalls angeführt wird [12, 18]. Eine «open-labeled» RCT von 2016 untersuchte die Auswirkungen einer Langzeitgabe von Prednisolon bei CRPS nach Stroke [36]. Sie kam zum Schluss, dass eine Behandlung mit niedrigdosiertem Prednisolon für

maximal zwei Monate sicher und effektiv sei. Empfohlen wird ein Therapiebeginn sobald als möglich (innerhalb der ersten zwei Monate) und vor allem bei ausgeprägter entzündlicher Komponente [12, 18].

Weiterer Therapiepfad in spezialisierten Zentren

Sympathische Grenzstrangblockade

Autonome Dysregulation und verstärkte Antwort auf Katecholamine werden mitverantwortlich für die Aufrechterhaltung eines CRPS gemacht [37, 38]. Um diesen Prozess zu unterbrechen, können sympathische Grenzstrangblockaden durchgeführt werden (Ganglion stellatum bei oberer Extremität [Abb. 2 und 3], lumbaler Grenzstrang bei unterer Extremität). Die letzte hierzu durchgeführte *Cochrane Review* konnte jedoch keinen wesentlichen Effekt der Intervention finden [39]. Dies lag wohl unter anderem auch an der schlechten Qualität der meisten eingeschlossenen Studien. Auch hier gilt: In Zukunft sollten Subgruppen von Patientinnen und Patienten identifiziert werden, die von einer Blockade profitieren könnten. Es gibt zurzeit keinen Faktor zur Bemessung der Vortestwahrscheinlichkeit: Ob eine Patientin / ein Patient auf die Blockade anspricht oder nicht, weiss man erst nach deren Durchführung. Falls die Intervention zur Schmerzlinderung führt, ist sie jedoch hoch-effektiv [40], weswegen sie auch als Serie angeboten werden kann. Diese sollte unbedingt in ein multimodales Konzept eingebettet sein und auf die Blockadetermine eine körperorientierte Behandlung in Ergo- und Physiotherapie folgen. Die Intervention ist «der Schlüssel zur eigentlichen Therapie».

Bisphosphonate

Bisphosphonate werden aktuell mit Vorbehalt empfohlen [3]. Die Wirksamkeit wurde in einer systematischen Review mit Metaanalyse von vier Studien von moderater bis guter Qualität untersucht [41]. Der Wirkmechanismus ist dabei komplex und wird letztlich in einer Senkung der Protonenkonzentration vor Ort vermutet [42]. In den beobachteten Studien traten keine schweren Komplikationen auf, jedoch kam es bei 35,5% der Patientinnen und Patienten zu deutlich mehr Nebenwirkungen im Vergleich zu 16,4% bei der Placebogruppe: Beschrieben wurden mildes Fieber, gastrointestinale Unverträglichkeit, Erytheme, Hypokalzämie ohne klinische Symptome und Polyarthralgie. Die «number needed to harm» (NNH) lag bei 4,6 und ist damit vergleichsweise tief. Hier müssen die möglichen Vorteile einer Behandlung sorgfältig gegen den potentiell verursachten Schaden abgewogen werden. Insbesondere vom Einsatz bei jüngeren, prämenopausalen



Abbildung 2: Durchführung einer Ganglion-stellatum-Blockade unter Ultraschallkontrolle.

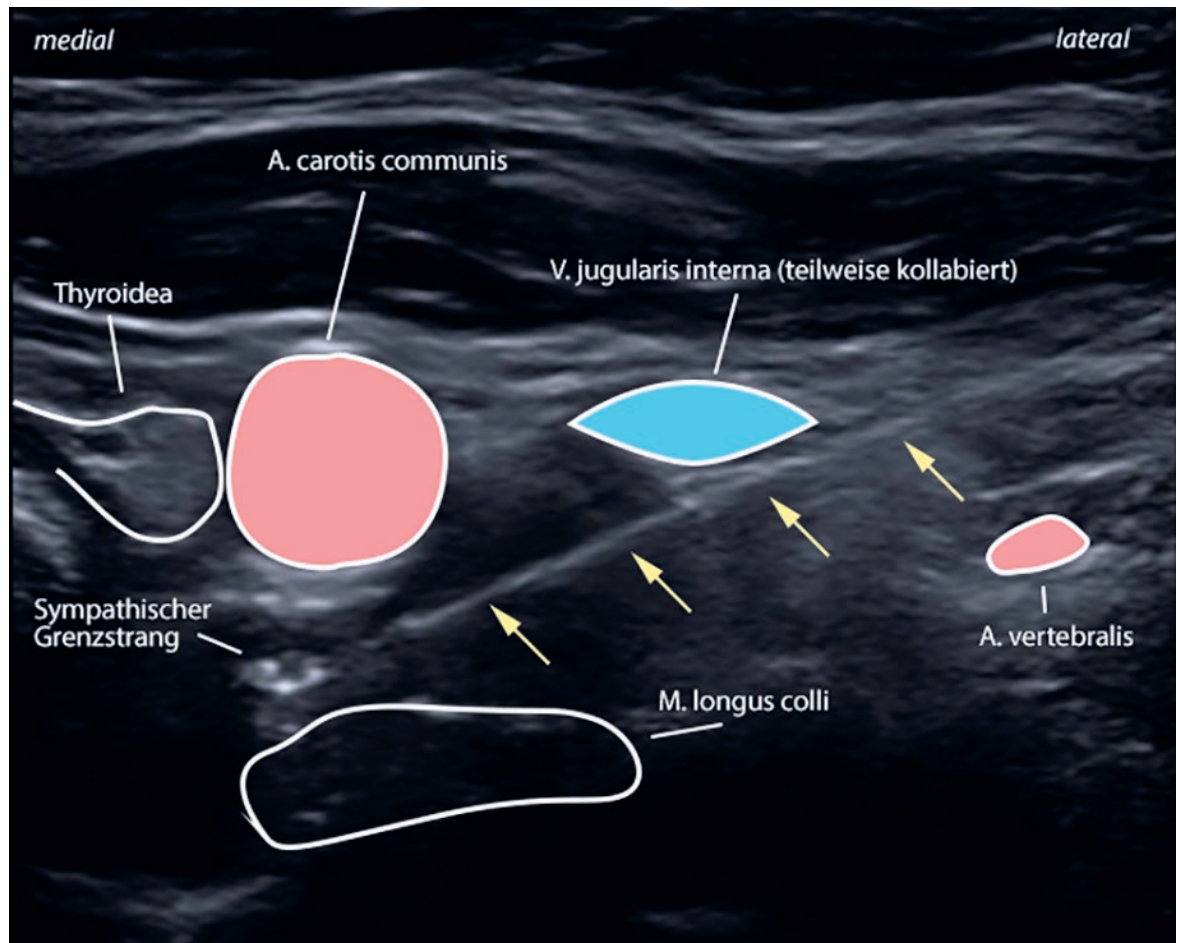


Abbildung 3: Ultraschallbild einer Ganglion-stellatum-Blockade. Die Pfeile zeigen die Nadel, die in ihrer ganzen Länge dargestellt wird, um die Verletzung benachbarter Strukturen möglichst zu vermeiden. A.: Arteria; V.: Vena; M.: Musculus.

Frauen wird abgeraten. Wird ein sanierungsbedürftiger Zahnstatus vermutet, sollte vor der Gabe von Bisphosphonaten eine zahnärztliche Kontrolle erfolgen, um dem Risiko iatrogen verursachter Osteonekrosen vorzubeugen.

«Spinal cord stimulators» und «dorsal root ganglion stimulators»

Eine retrospektive Studie mit 25 Patientinnen und Patienten und einer Follow-up-Periode von 88 Monaten (mean) zeigte den besten Effekt einer «spinal cord stimulator»-(SCS)-Implantation, sofern sie ein Jahr nach Auftreten des CRPS vorgenommen wurde [43]. Das Fortschreiten der Erkrankung konnte dadurch aber nicht aufgehalten werden. Eine Review, in der 19 Studien zu SCS evaluiert wurden, zeigte eine Effektivität in der Schmerzlinderung, jedoch waren die Daten zu psychologischer Verbesserung, Schlafqualität und Funktionsverbesserung widersprüchlich [44]. Eine gezielte Stimulation am Spinalganglion («dorsal root ganglion» [DRG]) kann eine sinnvolle Alternative zu

den SCS sein, allerdings fehlen hier noch die notwendigen Studien, um eine klare Empfehlung aussprechen zu können.

Ketamin

In einer systematischen Review von 2015 konnten nur schwache bis moderate Empfehlungen zur intravenösen Behandlung mit Ketamin abgegeben werden [45]. Eine jüngere Review von 2018 kam zum selben Schluss [46]. Aufgrund des N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Antagonismus, der auch zur Behandlung von zentraler Schmerzsensibilisierung genutzt wird, empfehlen die jeweiligen Autoren eine subanästhetische respektive Low-Dose-Gabe des Medikaments. Diese sollte dennoch immer unter adäquater Überwachung in einer spezialisierten Einrichtung erfolgen.

Kalzitonin

Kalzitonin hemmt die Osteoklastenaktivität und reguliert den Kalziumspiegel im Blut, zudem besitzt es einen analgetischen Effekt. Die Studienlage zum Medi-

kament wird kontrovers diskutiert, die Ergebnisse der bisherigen systematischen Reviews und Metaanalysen sind uneinheitlich [3, 47–49]. Es gibt somit auch hier keine klare Empfehlung, Kalzitonin kann aber zur Behandlung eines CRPS während vier bis maximal acht Wochen verwendet werden. Als Nebenwirkung tritt oft ein Flush auf, relevante Komplikationen sind in den niedrigen Dosisbereichen aber nicht zu erwarten.

Nicht empfohlene Behandlungen

Für die folgenden Behandlungen fehlen klare Empfehlungen entweder aufgrund widersprüchlicher Datelage oder Negativergebnissen in RCTs: *Intravenöse Immunglobuline* [50]. Für die *Regionalanästhesie via Katheterverfahren* gibt es keine klaren Empfehlungen. Lange wurde ein protektiver Effekt von peripheren Nervenblockaden vermutet, jedoch sind die Resultate in den Studien bislang rar [51, 52]. Es gibt Einzelberichte über Schmerzlinderung durch monatelange kontinuierliche Plexusblockaden [53], allerdings ist bei nicht

angegebener Probandenzahl respektive fehlender Kontrollgruppe keine Therapieempfehlung möglich. Der präventive Effekt von *Vitamin C* ist für die Therapie nicht erwiesen, das heisst sobald ein CRPS eingetreten ist, «kann» die Gabe erfolgen, «muss» aber nicht.

Zusammengefasst haben wir als Orientierung einen Therapiepfad zusammengestellt der in Abbildung 4 dargestellt ist. Dies ist die erste Stufe mit einer angestrebten Zeitdauer von maximal drei Monaten (Behandlungsführung bei Hausärztinnen/-ärzten oder Fachärztinnen/-ärzten für Neurologie, Rheumatologie, Orthopädie, Handchirurgie).

Abbildung 5 zeigt zwei häufig eingesetzte systemische Antineuropathika im Detail.

Ausblick

Der genaue Pathomechanismus des CRPS ist weiterhin zu klären, zudem sind die vermuteten Subgruppen noch zu identifizieren. Um eine standardisierte Erfas-

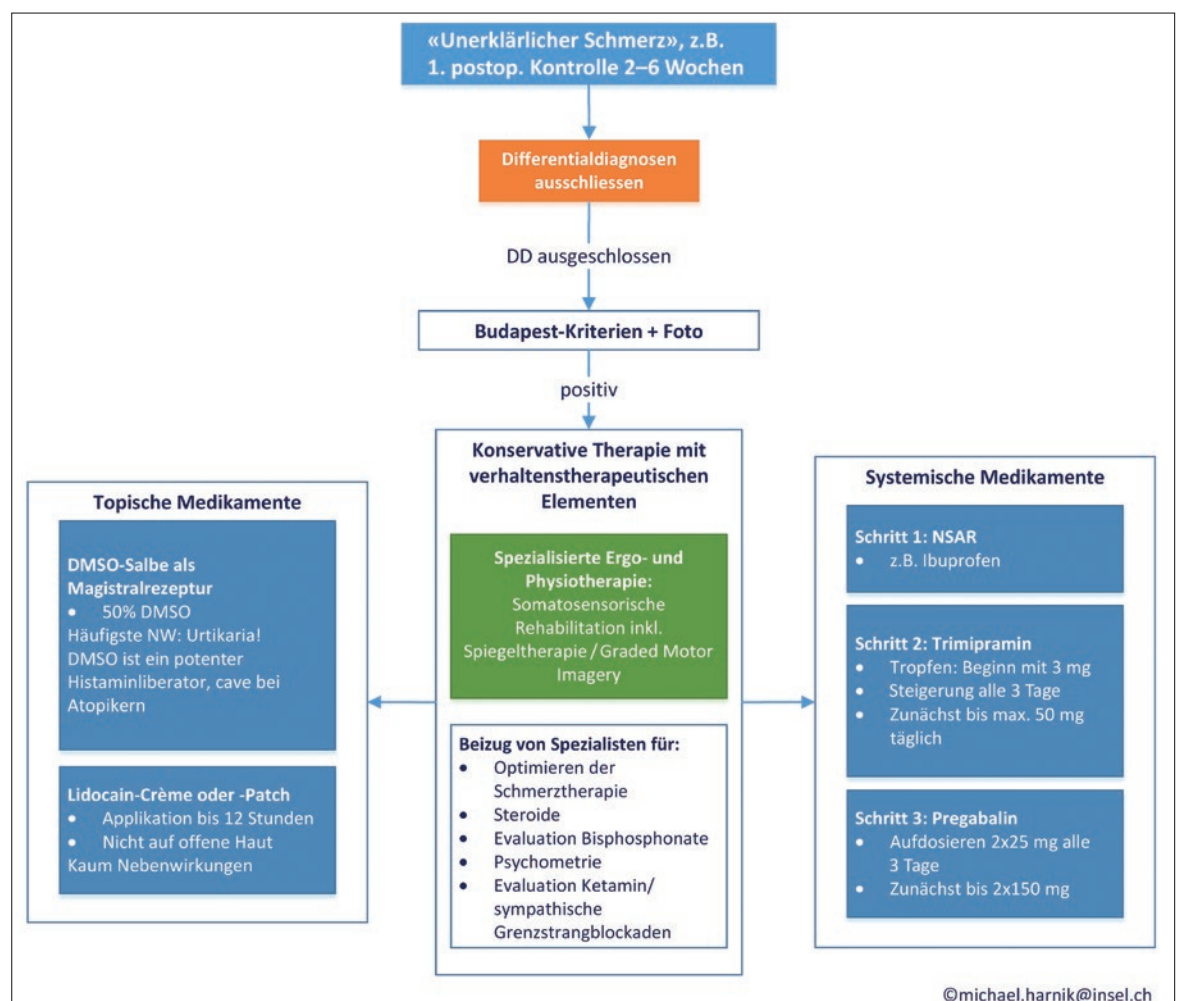
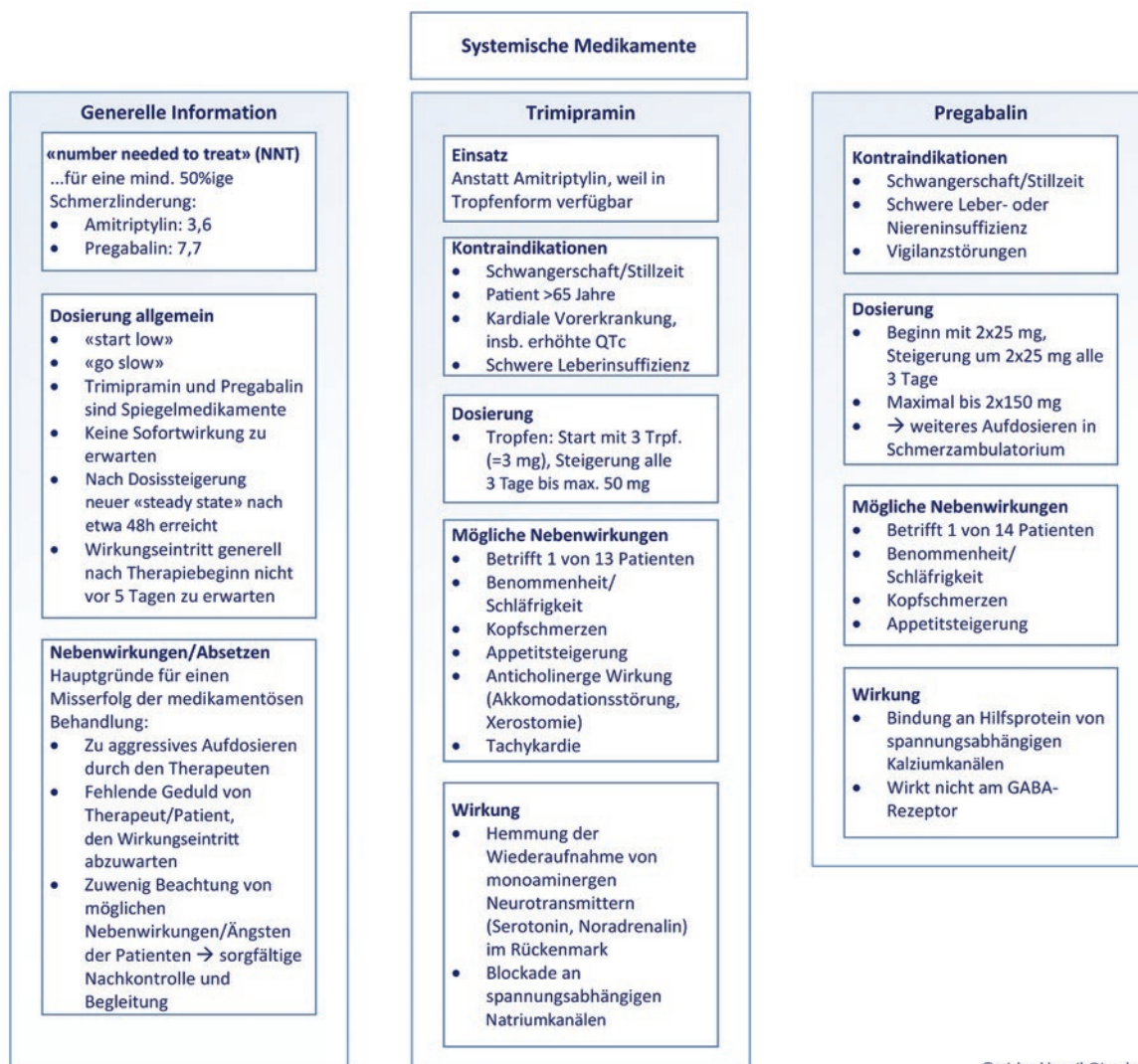


Abbildung 4: Vorgeschlagener pragmatischer Therapiepfad bei Diagnose eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CRPS) während der ersten drei Monate (©michael.harnik@insel.ch). postop.: postoperativ; DD: Differentialdiagnose; DMSO: Dimethylsulfoxid; NW: Nebenwirkung; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.



©michael.harnik@insel.ch

Abbildung 5: Zwei häufig eingesetzte systemische Antineuropathika im Detail (©michael.harnik@insel.ch).

Korrespondenz:

Dr. med.

Michael Alexander Harnik
Universitätsklinik für
Anästhesiologie und
Schmerztherapie
Inselspital, Universität Bern
Freiburgerstrasse 18
CH-3010 Bern
michael.harnik[at]insel.ch

sung im Rahmen von Multizenterstudien zu gewinnen, hat sich eine internationale Forschergruppe auf ein Minimum an zu erfassenden Parametern geeinigt [54]. Das Ziel wird sein, aus den Erkenntnissen der nächsten Jahre eine spezifischere Behandlung zu entwickeln [55]. Aus persönlicher Erfahrung kann berich-

tet werden, dass bei vielen Patientinnen und Patienten die Abklärung und der Beizug von Fachärztinnen und -ärzten der Schmerzmedizin zu träge und zu spät erfolgt ist. Hier sollte in Zukunft ein Umdenken stattfinden und «unerklärliche Schmerzen» sollten zügig abgeklärt werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Zu einer frühen Beiziehung von schmerztherapeutisch erfahrenen Kolleginnen und Kollegen wird geraten.
- Eine multimodale Behandlung zeigt den höchsten Behandlungserfolg. Besonders initial muss die Therapie schnell eskaliert werden, vor allem bei ausbleibender Besserung.
- Die Mitberücksichtigung der psychischen/seelischen Situation der Patientinnen und Patienten sowie ihren beruflichen und finanziellen Perspektiven ist zentral.

Verdankung

Wir danken Dr. med. Michael Gassmann, Allgemeine Innere Medizin, Praxis Dr. med. Gassmann Michael, Medizinische Praxis Bern, für das Gegenlesen des Artikels.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smif.2021.08716>.