



Schmerzkurs B Bad Kleinkirchheim 2024

- **Schwerpunkte:**
 - Bewährtes und Neues in der Therapie
 - Interdisziplinäre und Multimodale Schmerztherapie
 - Schmerzen im Bewegungsapparat
 - Schwerpunkt: **Interaktive Falldiskussionen** und vieles mehr

Vorträge ab 31.1. unter
www.aekkn.at - Fortbildung-
Vortragsunterlagen – Abstracts

Transparenzerklärung Reinhard Sittl

**Vormals: Leiter der Interdisziplinären Schmerztherapie an der
Universitätsklinik-Erlangen**

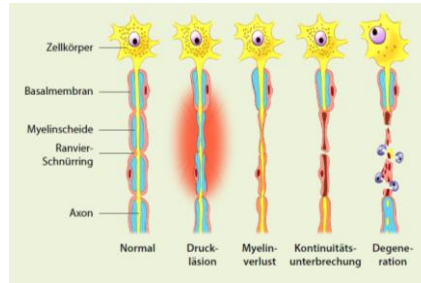
- **Aktuell: Praxis für Schmerzberatung und Hypnosetherapie**
 - www.hypnose-schmerz.de

Herr Sittl erhielt 0/2020 - 01/2024 Honorare für Fortbildungsveranstaltungen und das Erstellen von Fortbildungsmaterial

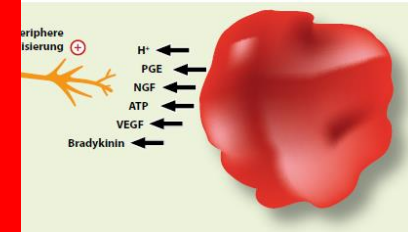
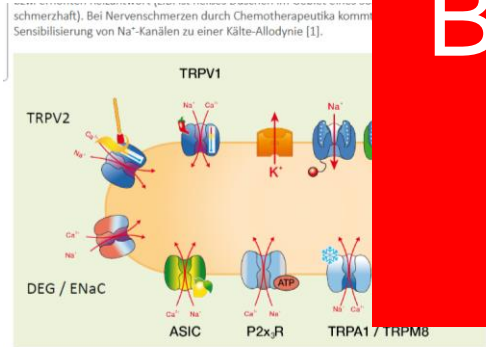
- von den Firmen Grünenthal und schwa-medico,
- der Ärztekammer Kärnten,
- Erlöse aus Publikation und Aufklärungsbögen der Verlage Thieme, unimed und Springer

Unser Geschenk auf Stick: Digitales Schmerzkompendium von Sittl/Likar

- 30 Kapitel
- > 1500 Seiten
- > 1000 Abbildungen



Bitte nicht vervielfältigen
– es gehört nur Euch
Danke!



Die wichtigste algische Fremdstanz ist Capsaicin. Capsaicin sensibilisiert den Nozi-



Neues und Bewährtes in der Schmerztherapie – Teil I

- Reinhard Sittl,
- Jan. 2024 Bad Kleinkirchheim
- reinhardsittl@gmail.com

Vortragsinhalt: Neues und Bewährtes in der Schmerztherapie I

- Neue Begriffe und Definitionen in der Schmerztherapie
- Grundprinzipien der medikamentösen Schmerztherapie
- Neue „Infos“ zu bekannten Analgetika und neuen Opioiden
- Neues zu nichtmedikamentösen Methoden
- Neues aus der Forschung



Chronischer Schmerz in Zukunft im ICD 11 eine eigene Krankheit

Einteilung nach: Lokalisation – Organsystem - Ursache

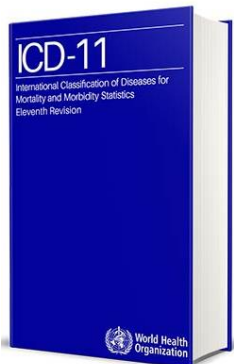
„Neues von der WHO
Ab 2022 gültig
Aber noch nicht
als geschützt“



ICD-11 Update

ICD-11 Beta Draft

ICD-11 Beta Draft - for



Neue Klassifikation unter MG 30.00

1. “Chronic primary pain” (z.B. Fibromyalgie) MG 30.01
2. Chronische Tumorschmerzen MG 30.1
3. Chronische postoperative und posttraumatische Schmerzen
MG 30.2
4. Chronische neuropathische Schmerzen MG 30.5
5. Chronische Kopfschmerzen und orofaziale Schmerzen MG
30.6
6. Chronische viszerale Schmerzen MG 30.4
7. Chronische muskuloskeletale Schmerzen MG 30.3

*ICD 11: führt das CRPS als
Primäres Schmerzsyndrom
multi-faktorieller Genese und nicht
mehr als Erkrankung des Skelett-
systems
beziehungsweise des autonomen
Nervensystems. **MG30.04***

*Fibromyalgie MG 30.01
ein eigenständiges
Schmerzsyndrom und nicht mehr
M79.7 eine „sonstige Erkrankung
des Weichteilgewebes“*

*Es gibt auch neue
Diagnosen: z.B. Binge Eating Störung*

Die ICD dient weltweit zur Verschlüsselung von Diagnosen.

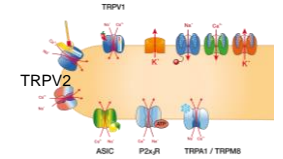
„Noziplastisch (nociplastic)“ – zusätzliche Klassifikation von Schmerzen (IASP Taxonomie 2017)

Schmerzen werden als „**noziplastisch**“ klassifiziert, wenn sie durch eine veränderte Nozizeption entstehen, obwohl es

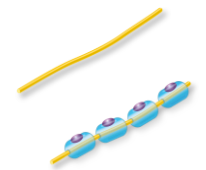
- › **keine** eindeutigen Hinweise für tatsächliche oder bedrohliche Gewebeschäden gibt, die die Aktivierung von peripheren Nozizeptoren verursachen und auch
- › **keine** Krankheiten oder Läsionen des somatosensorischen (Nerven)Systems vorliegen

Beispiele: periphere Schmerzen bei Fibromyalgie und "funktionelle" viszerale Schmerzen

ICD 11: primary pain



„Neues von der IASP“



IASP Council Adopts Task Force Recommendation for Third Mechanistic Descriptor of Pain. Nov 14, 2017

Aydede, Murat; Shriver, Adam : Recently introduced definition of “nociplastic pain” by the International Association

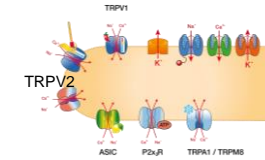
for the Study of Pain needs better formulation PAIN. 159(6):1176-1177, June 2018

/Kosek E, et.al.: Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system:

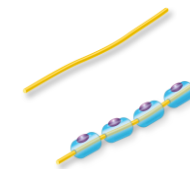
clinical criteria and grading system. Pain. 2021 Nov 1;162(11):2629-2634.

„Warum eine zusätzliche Klassifikation von **noziplastischen (nociplastic)**“ Schmerzen“

- **Viele klinisch gut charakterisierte Schmerzentitäten, die nicht in die Kategorie „nozizeptiv/neuropathisch“ passen.**
- Neuer Begriff zur Abgrenzung von “idiopathisch/unklar“.
- Spezifische Pathophysiologie wird vermutet.



„Neues von der IASP“



IASP Council Adopts Task Force Recommendation for Third Mechanistic Descriptor of Pain. Nov 14, 2017

Aydede, Murat; Shriver, Adam : Recently introduced definition of “nociplastic pain” by the International Association

for the Study of Pain needs better formulation PAIN. 159(6):1176-1177, June 2018

/Kosek E, et.al.: Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system:

clinical criteria and grading system. Pain. 2021 Nov 1;162(11):2629-2634.

Nozioplastische Schmerzen - Beispiele

- Schmerzen und Überempfindlichkeit treten in Regionen mit scheinbar normalem Gewebe und ohne Anzeichen einer Neuropathie auf
- **Beispiele: Fibromyalgie, CRPS I, unspezifische chronische Rückenschmerzen, Reizdarmsyndrom, andere „funktionelle“ viszerale Schmerzstörungen**
- Evozierte Schmerzüberempfindlichkeits-Phänomene können klinisch im Schmerzbereich ausgelöst werden (statische mechanische Allodynie, dynamische mechanische Allodynie, Hitze/Kälte Allodynien)
- Patienten können eine **Kombination** von nozizeptivem /neuropathischem und nozioplastische Schmerzen haben

Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, Mico JA, Rice ASC, Sterling M. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. Pain. 2021 Nov 1;162(11):2629-2634.

1. Definition von Multimodal- Multidisziplinär- Interdisziplinär

A: Multimodale Behandlung

Definiert als

- **gleichzeitiger Einsatz von verschiedenen separaten therapeutischen Interventionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen durch eine Disziplin**
- z.B. Neurologe, Schmerzarzt etc. zur Behandlung verschiedener Schmerzmechanismen. Z.B. der Einsatz von Pregabalin und Opioiden und der zusätzliche Gebrauch von NSAR und Akupunktur.

B: Multidisziplinäre Behandlung

definiert als

- **multimodale Behandlung durch Therapeuten aus verschiedenen Disziplinen**
 - .
- Z.B. die Verschreibung eines Antidepressivums durch einen Arzt neben der Übungsbehandlung durch einen Physiotherapeuten und kognitive Verhaltensbehandlung durch einen Psychologen. alle Berufe arbeiten getrennt mit ihrem eigenen therapeutischen Ziel für den Patienten. Eine regelmäßige Kommunikation und Austausch unter den Therapeuten findet nicht statt.

C: Interdisziplinäre Behandlung

Definiert als

- **multimodale** Behandlung, die von einem **multidisziplinären Team in Gruppen und Einzeltherapie** durchgeführt wird, das bei der Beurteilung und Behandlung.....
mit einem **gemeinsamen biopsychosozialen Modell und gemeinsamen Zielen kooperiert und dies alles in regelmäßigen Teamsitzungen bespricht (Angesicht zu Angesicht) und mit den Wünschen und Ressourcen des Patienten abgleicht.**
- Die Vereinbarung über Diagnose, die therapeutische Ziele, Pläne für die Behandlung, Evaluierung des Erfolges und Nachsorge werden **gemeinsam** festgelegt

Unterschiede Akuter Schmerz – Chronischer Schmerz Symptom versus Krankheit

Wichtig in der Edukation

Akuter Schmerz

zeitlich begrenzt

Vorübergehende Einschränkung der Lebensqualität

progrediente Besserung

meist lokal

Warnfunktion

Behandlung der Schmerzursache sinnvoll

Chronischer Schmerz

Dauer:
Monate - Jahre

Ursprüngliche körperliche Ursache möglicherweise gar nicht mehr vorhanden

keine sinnvolle physiologische Funktion

Dauerhafter Verlust an Lebensqualität

Schmerzkrankheit?

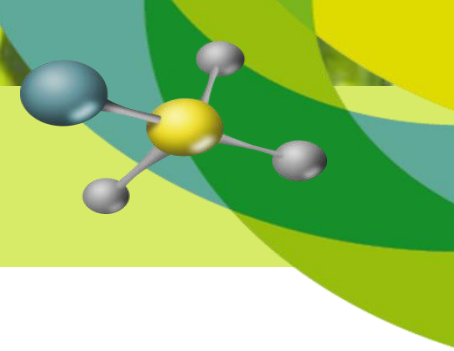
Depression, Angst, etc

Veränderung des Schmerzes und der Folgen im Vordergrund

Schmerzkrankheit:

körperliche, psychische und soziale Beeinträchtigungen durch Schmerz

Prävalenz etwa bei 2.4.%¹



¹Schmerz. 2013 Feb;27(1):46-55. Häuser W et.al.:

Prävalenz chronischer Schmerzen in Deutschland. Befragung einer repräsentativen
Bevölkerungsstichprobe

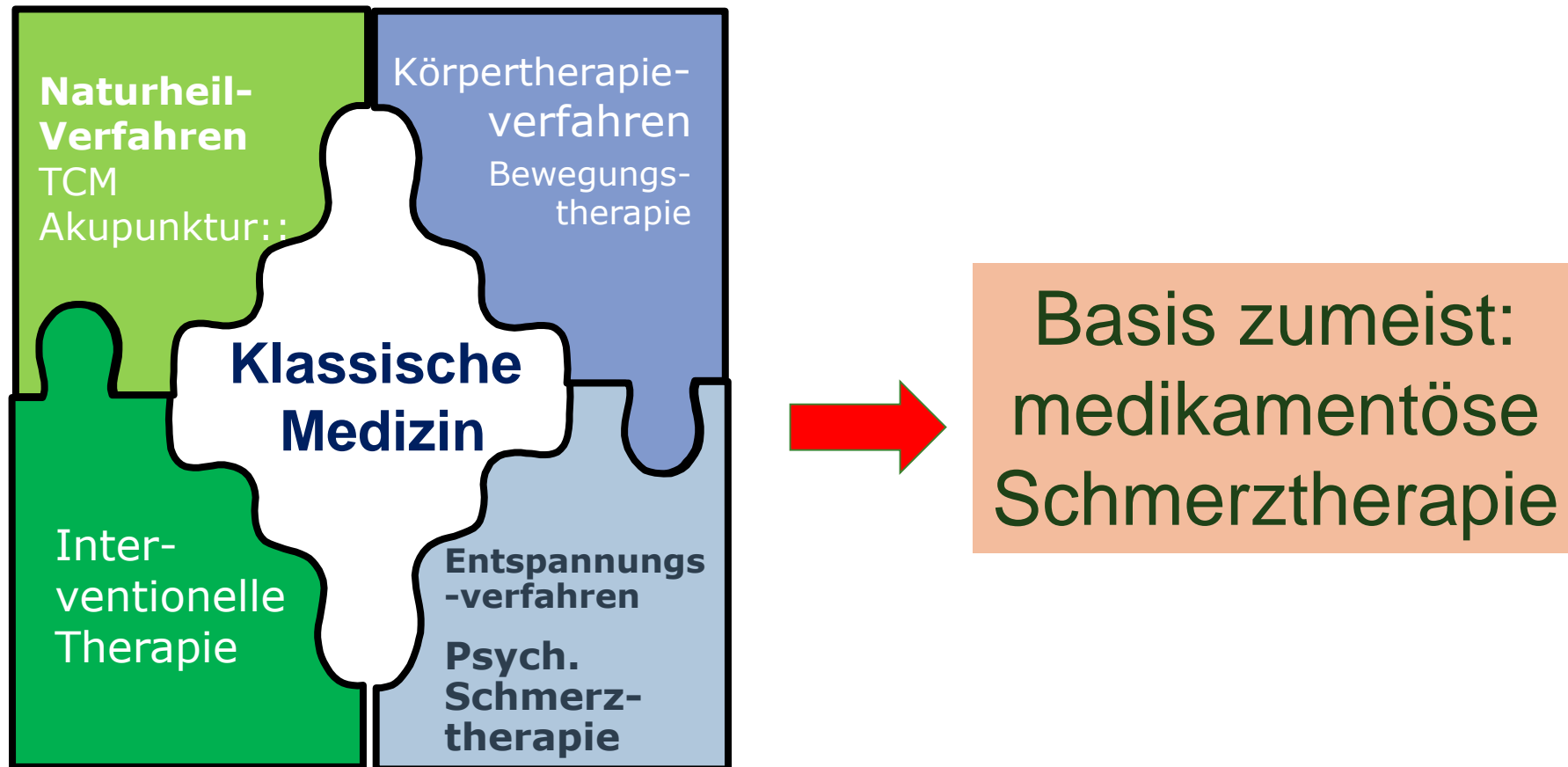


1,8 Millionen Menschen in Österreich berichten über chronische oder chronisch wiederkehrenden Schmerzen ¹
In Österreich geht man von 350.000 bis 400.000 Personen mit einer Schmerzkrankheit aus,¹.

¹ G. Grögl und R. Likar in: APM – Pressedienst Mai 2018

Therapiekonzepte bei chronischen Schmerzen

Interdisziplinäre (multimodale) Schmerztherapie



WHO – Stufenschema schwer erschüttert!



WHO Stufenschema durch Opioidkrise in de

Die „Opioid-Epidemie“ ist in erster Linie eine Folge von unbefristeten Opioid-Verschreibungen zur Behandlung von Nicht-Tumor-Schmerzen



 \neq 

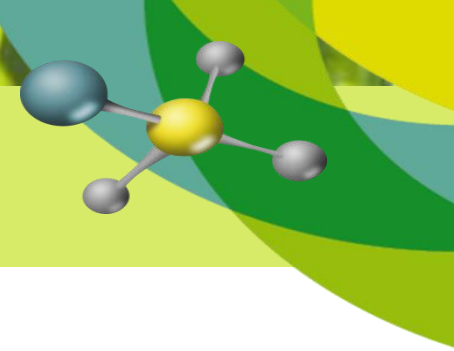
Schnelle Lösung, einfache Antwort

Interdisziplinäre Schmerztherapie, BtMVV, S3-Leitlinie LONTS



Suchtgiftverordnung

Schmerztherapiekonzepte Vom WHO – Schema zum Pain Router



Sittl R.: Pain Router. Ein Leitfaden zur mechanismen-orientierten Medikamentösen Schmerztherapie. Fachz.Rheum.Schmerz.2018,10(1):20-23
Sittl R, Likar R.: PAIN ROUTER: A Guide to themechanism-oriented treatment of chronic nonmalignant pain. European Pain Conference Valencia 9/2019, P412



PAIN-ROUTER - Ein Leitfaden für Ärzte zur mechanismen-orientierten Therapie chronischer Schmerzen



Schmerzcharakter /
Symptome



Klassifikation

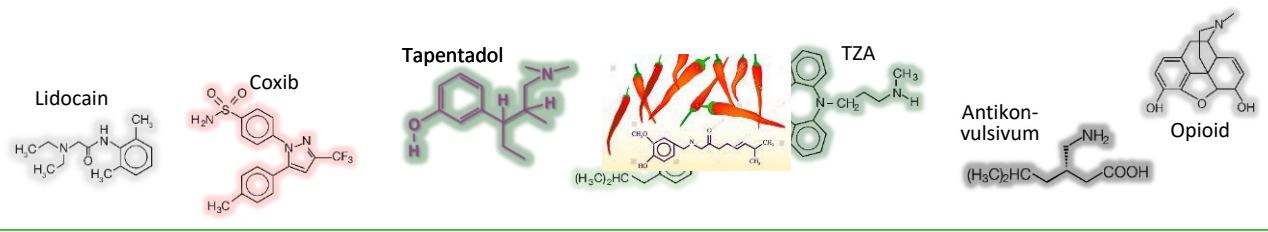
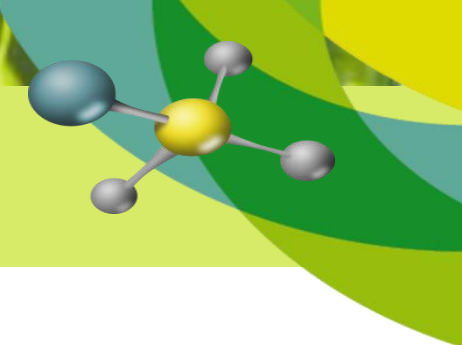


Mechanismen-orientierte
Therapie

Sittl R.: Pain Router. Ein Leitfaden zur mechanismen-orientierten Medikamentösen Schmerztherapie.
Fachz.Rheum.Schmerz.2018,10(1):20-23

Mechanismen-orientierte medikamentöse Schmerztherapie

Schmerzart, molekulare Zielstrukturen und geeignete Medikamente

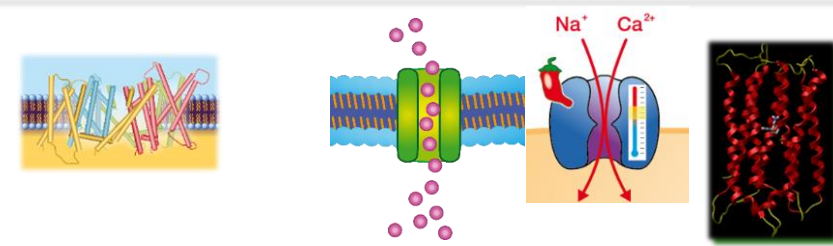


Noizeptiv-inflammatorisch



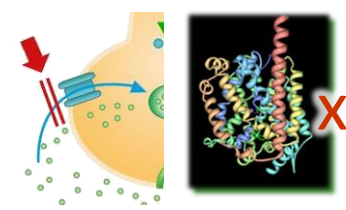
Enzyme
COX 1/2

Neuropathisch



Kanäle und Rezeptoren
Na-Kanal, Ca-Kanal, Opioidrezeptoren

Noziplastisch¹/Dysfunktional



Transporter für
5HT/NA
Wiederaufnahme





Schmerzcharakter / Symptome	Diagnosen, z.B.
Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / lokal / druckschmerzhaft / Entzündungszeichen	Arthrose / myofaszielles Schmerzsyndrom
Muskel- und Skelettsystem betroffen / belastungsabhängig / Entzündungszeichen / lokal / brennend-stechend-bohrend	aktivierte Arthrose / Arthritis
nervale Struktur betroffen / brennend / einschließend / ausstrahlend / neurologische Begleitsymptome	Post-traumatische neuralgie/ Radikulärer Schmerz
multilokulär / keine pathologischen Labor- / radiologischen Befunde / schmerzüberempfindlich / vegetative und/oder psychische Symptome	Fibromyalgiesyndrom; somatoforme Schmerzen

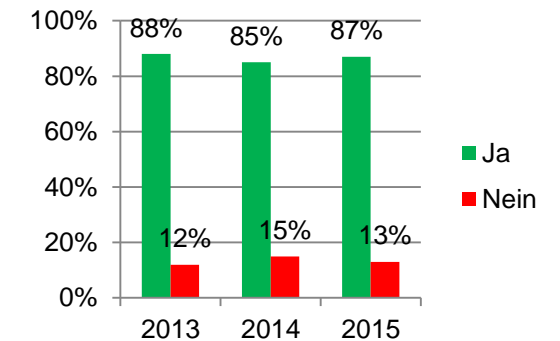
Mixed Pain: Mehrere Mechanismen beteiligt!

ismen
rezeptoraktivierung / zuzierte endogene Schmerzhemmung
rezeptoraktivierung / sensibilisierung / zuzierte Sensibilisierung
Öffnung neuer Kanäle / rezeptoren / nervale Spontanaktivität
rezeptive Sensibilisierung
rezeptoraktivierung / zuzierte endogene Schmerzhemmung
rezeptoraktivierung / zuzierte endogene Schmerzhemmung / veränderte Schmerzverarbeitung

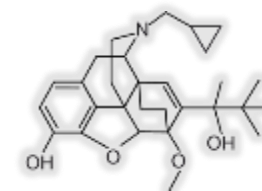
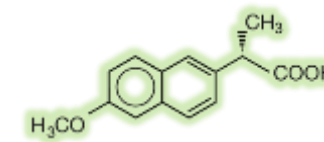
Zusammenfassung Teil I

- Chronische Schmerzen werden im ICD 11 nun als eine „eigene Krankheit“ klassifiziert
- Die interdisziplinäre (multimodale) Therapie ist Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit einer chronischen **Schmerzerkrankung**
- Eine mechanismen-orientierte medikamentöse Schmerztherapie (Pain Router) ist sinnvoll und für die Praxis geeignet
- **Voraussetzung ist eine ausführliche Anamnese und Untersuchung des Patienten um die Schmerzmechanismen herauszufinden**

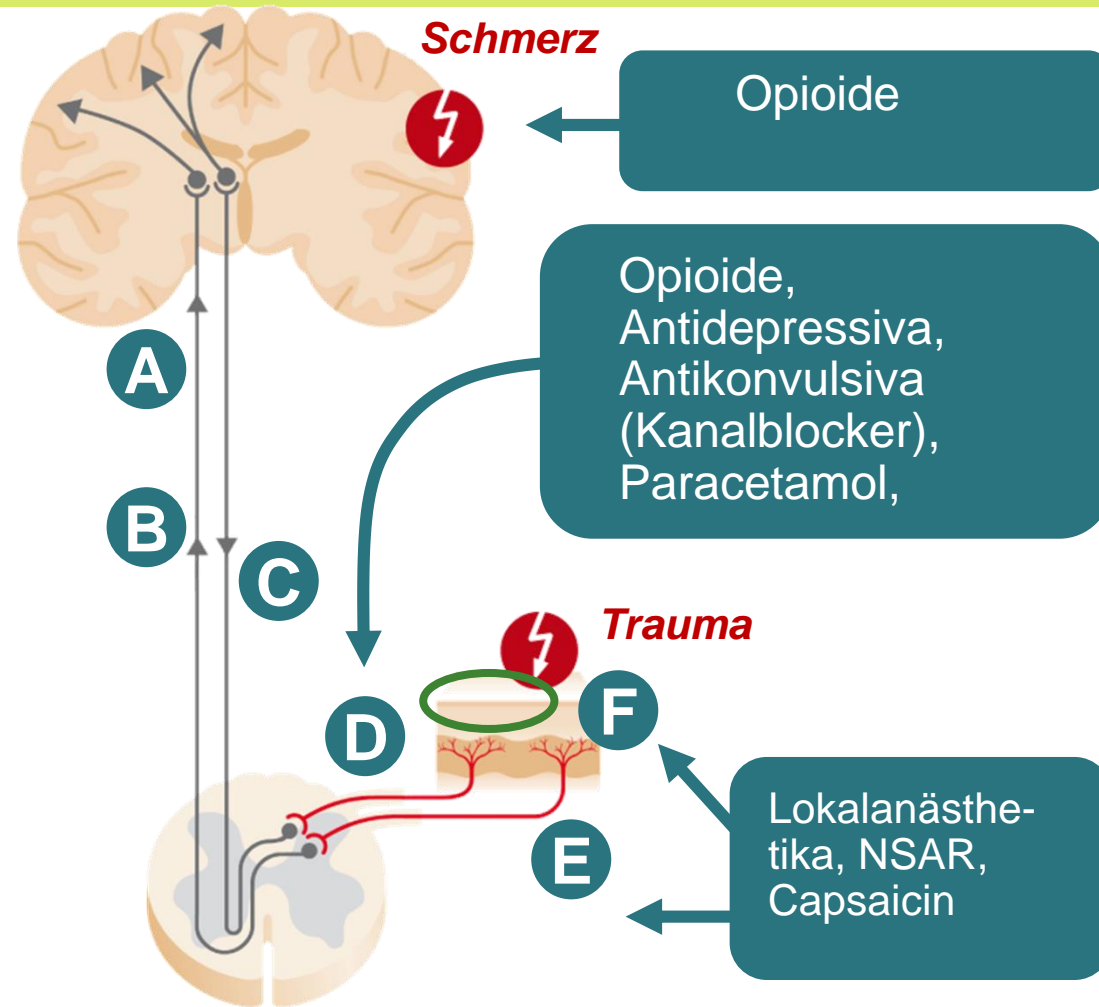
Ist der Pain Router für die Praxis geeignet? (N=1391)



Neues aus der medikamentösen Schmerztherapie



Analgetika und Koanalgetika:





- Paracetamol/Ibuprofen Acino 10 mg/ml + 3mg/ml Infusionslösung
- **(100ml Durchstechflasche): 1g Paracetamol + 300mg Ibuprofen (Comboval)**

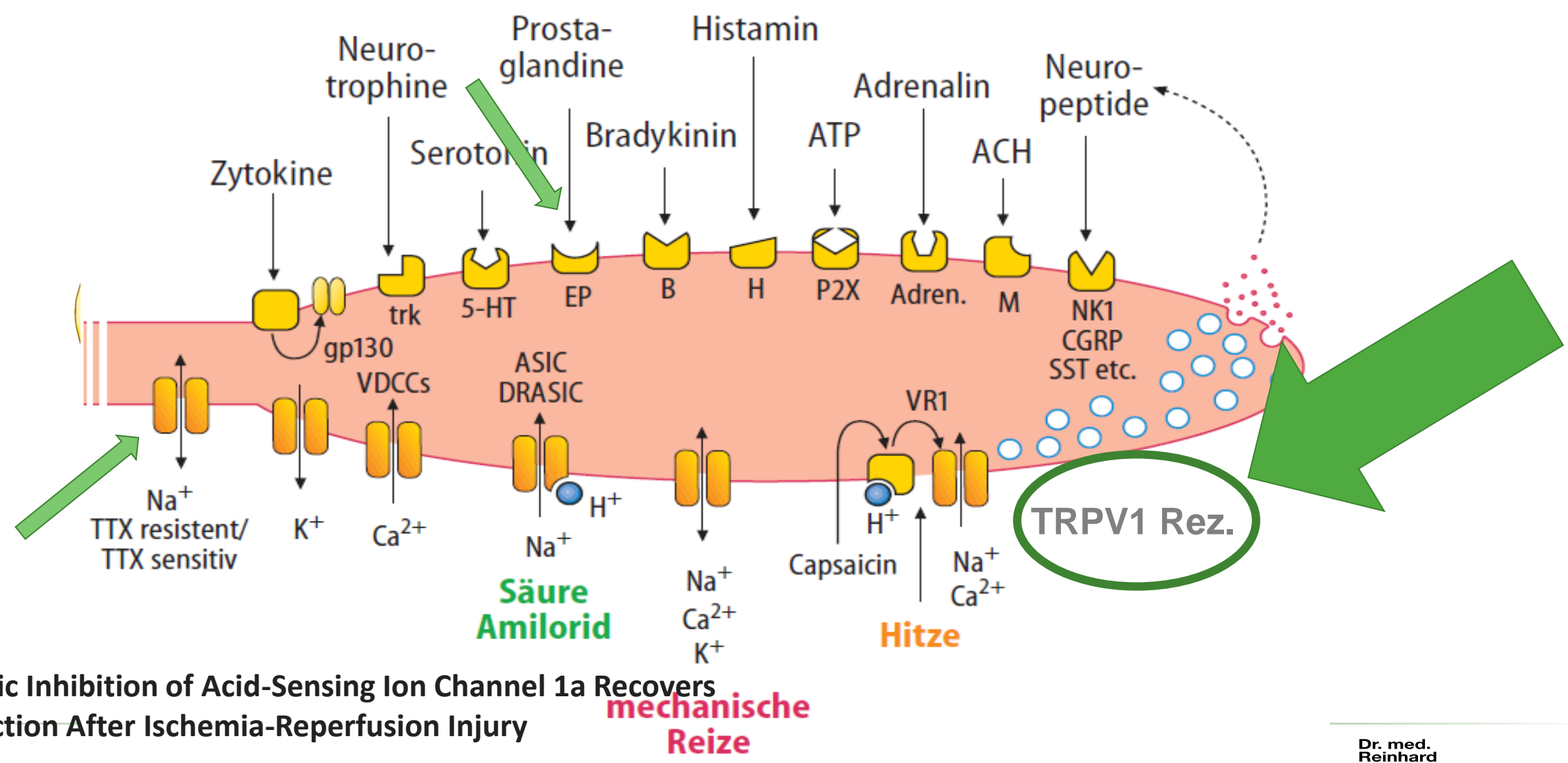
Kombination von Ibuprofen und Paracetamol nun rezeptfrei

Die Studie ergab, dass die wiederholte Verabreichung einer intravenösen FDC von Ibuprofen und Acetaminophen zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der SPID48 (summed pain intensity difference) gegenüber vergleichbaren Dosen der beiden Monotherapien führte, ohne dass es zu einer Zunahme der Nebenwirkungen kam

> Stephen E Daniels - et.al.: Clin Ther . 2019 Oct;41(10):1982-1995.

Efficacy and Safety of an Intravenous Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination After Bunionectomy: a Randomized, Double-blind, Factorial, Placebo-controlled Trial

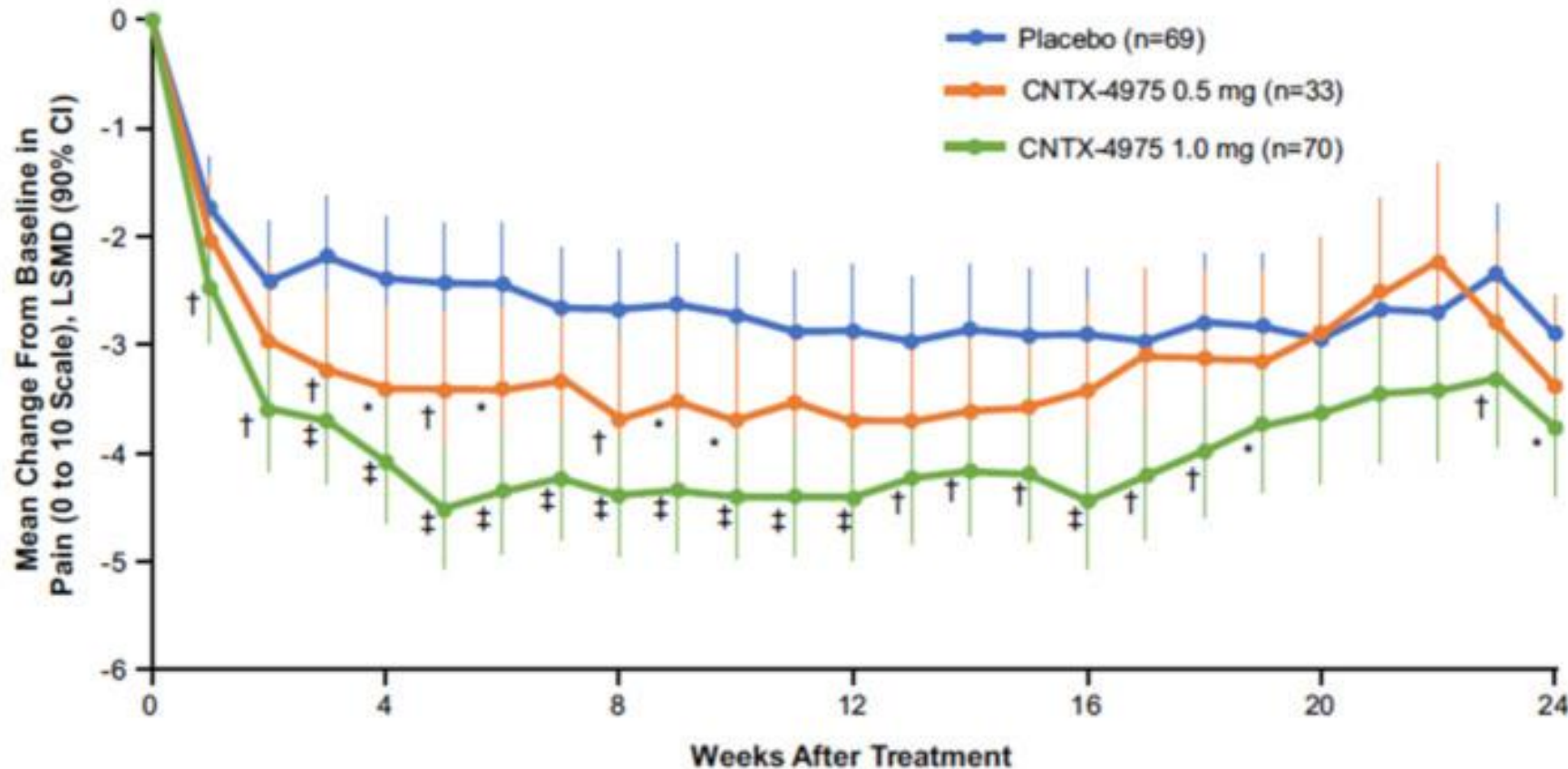
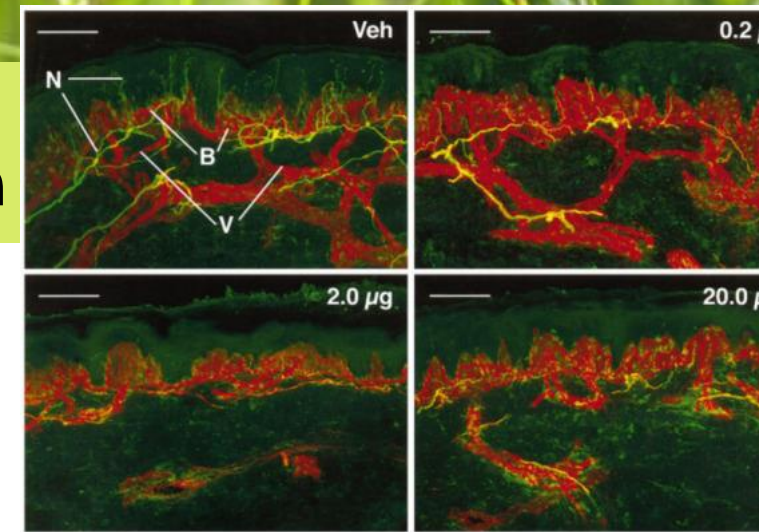
Nozizeptor mit Rezeptoren und Kanälen



Therapeutic Inhibition of Acid-Sensing Ion Channel 1a Recovers Heart Function After Ischemia-Reperfusion Injury

Lokale Therapie von Entzündungen

Capsaicin i.a. zur Behandlung von Arthroseschmerzen



Capsaicin has promise as an important means to control OA pain.

>James N. Campbell et.al.: *Injectable Capsaicin for the Management of Pain Due to Osteoarthritis. Molecules.* 2021 Feb; 26(4): 778.

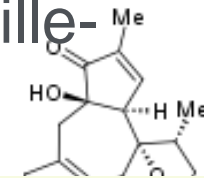
Resiniferatoxin C₃₇H₄₀O₉ (ein extrem potenter Aktivator des TRPV1 Kanals)

3/29/2022

Grünenthal and NovaQuest enter agreement to advance the resiniferatoxin global Phase III program in osteoarthritis



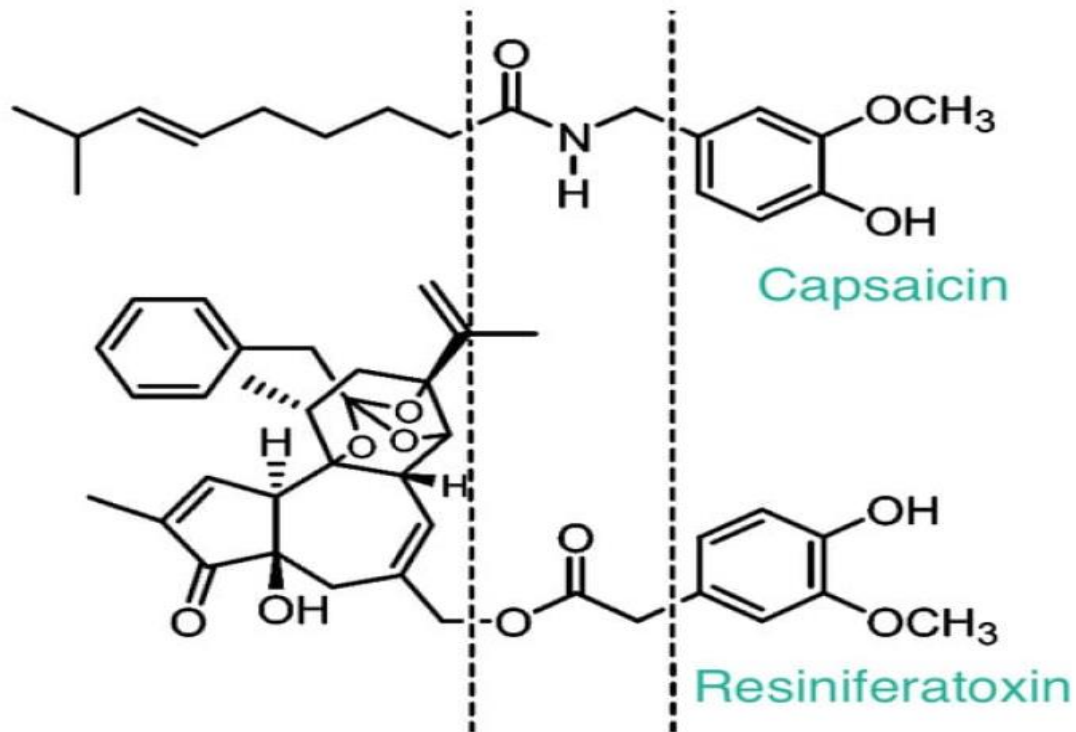
- **Resiniferatoxin** ist ein Naturstoff, der sich in Euphorbia resinifera findet.
- Dies ist eine Art aus der Familie der Wolfsmilchgewächse.
- Die Pflanze wächst in Marokko an den Hängen des Atlas.
- Der Milchsaft dieser Pflanze enthält eine hohe Konzentration von Resiniferatoxin.
- **Diese ist 1000 fach schärfer als Capsaicin (1.6 Milliarden Scoville Wärmeeinheiten)**



Resiniferatoxin: The Evolution of the "Molecular Scalpel" for Chronic Pain Relief. Brown DC. *Pharmaceuticals* (Basel). 2016 Aug 11;9(3):47.

Long-term pain relief in canine osteoarthritis by a single intra-articular injection of resiniferatoxin, a potent TRPV1 agonist. Iadarola M et.al.

Resiniferatoxin $C_{37}H_{40}O_9$ (ein extrem potenter Aktivator des TRPV1 Kanals)



Resiniferatoxin

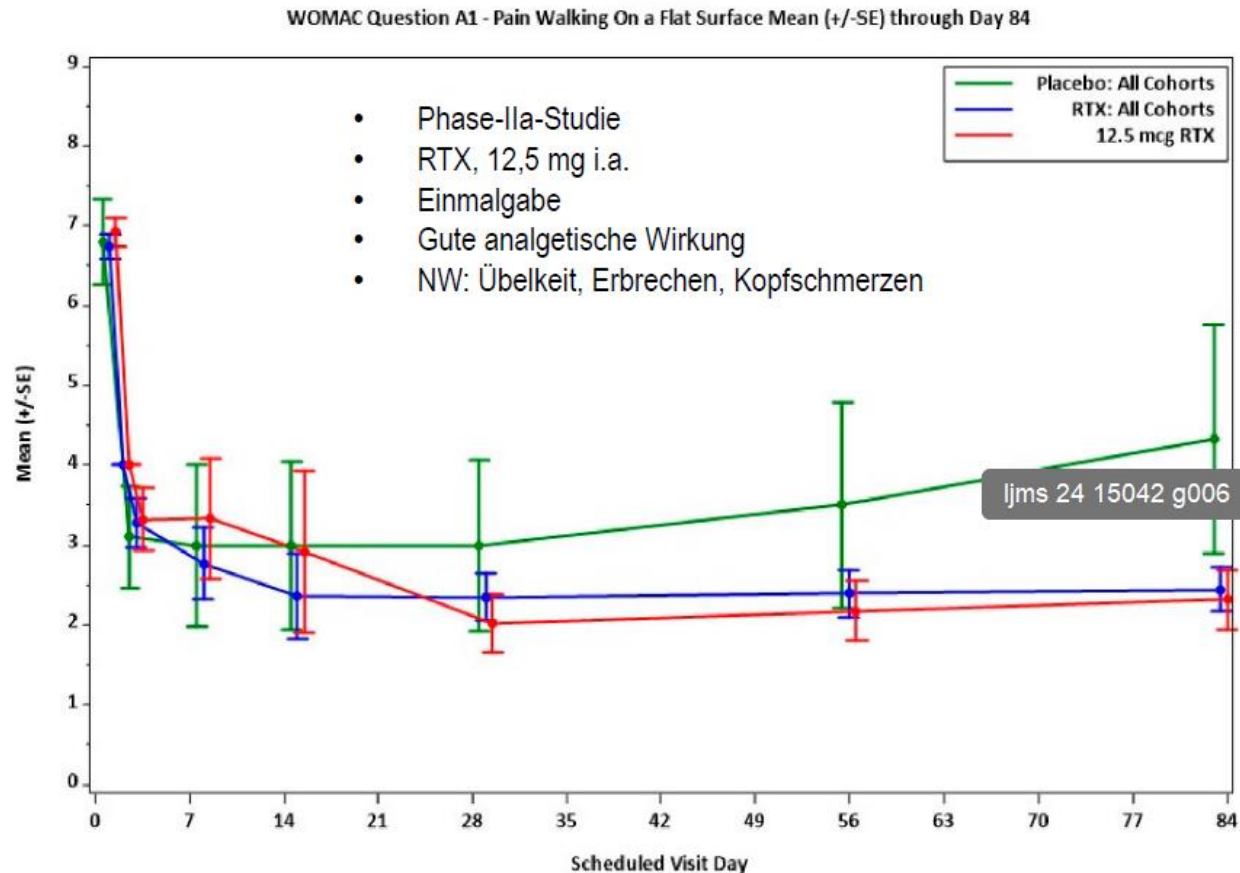
- Naturstoff aus *Euphorbia resinifera*
- Agonist am TRPV1-Kanal
- ca. 500-1000 x potenter als Capsaicin



Resiniferatoxin: The Evolution of the "Molecular Scalpel" for Chronic Pain Relief. Brown DC. *Pharmaceuticals* (Basel). 2016 Aug 11;9(3):47.

Long-term pain relief in canine osteoarthritis by a single intra-articular injection of resiniferatoxin, a potent TRPV1 agonist. Iadarola MJ,

Antinozizeptive Effekte von Resiniferatoxin bei Arthrose

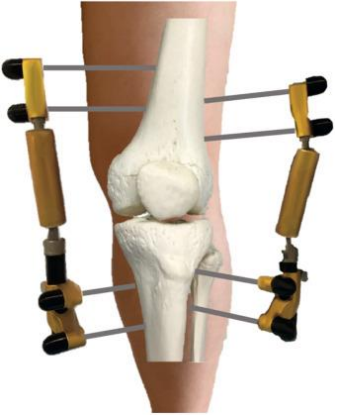


- Phase-III- Studie
- 1800 austherapierte Patienten mit Kniearthrose
- RTX i.a., Einmalgabe
- Beobachtungszeitraum 52 Wochen
- WOMAC Score u.a.

Grünenthal, Pressemitteilung, 18.8.2022
Die Phase III Studie hat heute begonnen

Szallasi A. et.al: Resiniferatoxin: Nature's Precision Medicine to Silence TRPV1-Positive Afferents. Int. J. Mol. Sci.2023

Gelenksdistraktion als Arthrosetherapie



- Distraktion auf min 5 mm
- Zweimal täglich um 0,5 mm verändern
- Innerhalb von einigen Tagen sollten 5 mm erreicht werden
- 8 bis 12 Wochen Distraktion führten zu einer guten Knorpelregeneration.
- Vermutetet Wirkmechanismen: Druckschwankungen der Synovialflüssigkeit, mechanische und biochemische Veränderungen des subchondralen Knochens, Veränderung des molekularen Milieus des Gelenks Einwanderung und von mesenchymalen Stammzellen



Gelenkdistraktion scheint ein wirksames Verfahren zur Behandlung schwerer Knie-OA zu sein, insbesondere bei jungen Menschen, für die die TKA aufgrund der Möglichkeit einer zukünftigen Revision nicht die beste Option ist.

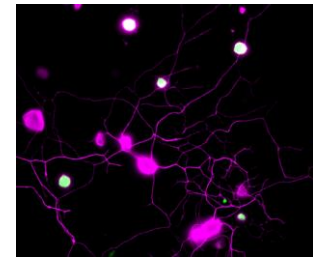
Thun Itthipanichpong et.al. :Journal of Cartilage & Joint Preservation. Volume 3, Issue 1, March 2023, 100107
Joint distraction for the treatment of knee osteoarthritis

Neuropathische Schmerzen; Aus Alt mach Neu (*Fluphenazin*) I

Österreichische
Akademie der
Wissenschaften

ÖAW

- Überschüssiges BH4 (Tetrahydrobiopterin) in peripheren, sensorischen Nervenzellen nach axonaler Verletzung trägt zum Phänomen des neuropathischen Schmerzes bei.
- Dies wird unter anderem durch erhöhten Kalziumeinstrom und Stickoxidproduktion bedingt.
- Die Konzentrationen von BH4 (Tetrahydrobiopterin) korrelierten sehr deutlich mit der Schmerzintensität.
- Inhibition der GCH1-Aktivität (Gen) oder verminderte GCH1-Hochregulierung (Verantwortlich für BH4 Bildung) reduziert die Schmerzbewertungen in verschiedenen experimentellen Schmerzmodellen.

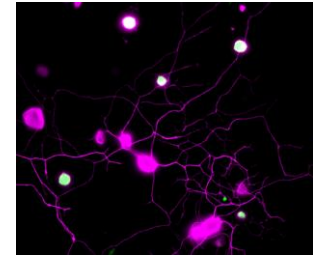


BH4, das Molekül, das chronische Schmerzen verursacht, ist in Grün dargestellt.

Cronin, S. J. F., et al., "Phenotypic drug screen uncovers the metabolic GCH1/BH4 pathway as key regulator of EGFR/KRAS-mediated neuropathic pain and lung cancer". Science Translational Medicine, 2022. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj1531

Aus Alt mach Neu (*Fluphenazin*)

- „Wir fanden heraus, dass *Fluphenazin* (Antipsychotikum, wird zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt) *den BH4-Signalweg blockiert in verletzten Nerven*“ (1000 Medikamente *blockiert* wurden getestet)
- „Wir haben seine Wirkung bei *chronischen Schmerzen nach Nervenverletzungen in vivo nachgewiesen.*“
- *Zusatz: Die Forscher entdeckten u.a. einen gemeinsamen Signalweg für chronische Schmerzen und Lungenkrebs – Blockierung von GCH1 ein wichtiges Enzym im BH4-Signalweg führte zu viel längeren Überlebenszeiten*



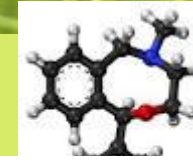
BH4, das Molekül, das chronische Schmerzen verursacht, ist in Grün dargestellt.

Cronin, S. J. F., et al., “Phenotypic drug screen uncovers the metabolic GCH1/BH4 pathway as key regulator of EGFR/KRAS-mediated neuropathic pain and lung cancer”. *Science Translational Medicine*, 2022. DOI: 10.1126/scitranslmed.abj1531

The metabolite BH4 controls T cell proliferation in autoimmunity and cancer.
Cronin SJF, Penninger JM. Et.al.: *Nature*. 2018 Nov;563(7732):564-568.

Nefopam – aus alt mach neu

Sehr beliebt in Frankreich!



- Es ist zentral wirksam aber kein Opioid
- Interagiert mit Neurotransmitter-Systemen (NA, 5HT,
- Kann Ca influx reduzieren – dadurch neuroprotektive
- Zeigt lokalanästhetische Effekte
- Plasmahalbwertszeit: 4 h -Elimination: > 90 % renal
- Einnahme dreimal täglich z.B. 30 mg
- **Nebenwirkungen**, u.a. Parästhesien, Mundtrockenheit, Herzklopfen, Harnretention, zentrale Störungen.
- Kontraindikationen: Epilepsie



Synergism between oral paracetamol and nefopam in a murine model of postoperative pain. Cabañero D, Maldonado R. Eur J Pain. 2021 Sep;25(8):1770-1787.

.. **1980 Apr;19(4):249-67 Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy-** R C Heel, R N Brogden, G E Pakes, T M Speight, G S Avery: **1980 Apr;19(4):249-67**

Nefopam viele neue Studien:

- Comparative effectiveness of interventions for managing **urological postoperative** catheter-related bladder discomfort: a systematic review and network meta-analysis. Ren J, et.al.: BMC Urol. 2023 Mar 3;23(1):29.
- Nefopam for pain control in **Duchenne muscular dystrophy**. Brain A, Banting M. BMJ Support Palliat Care. 2023 Jul
- Enteral nefopam for pain control at the **end of life**. Banting M. BMJ Support Palliat Care. 2023 Jun;13(2):181-182
- Perioperative Intravenous Nefopam on Pain Management and Ambulation after **Open Spine Surgery**: A Randomized Double-Blind Controlled Study. Chalermkitpanit P, et.al.: Asian Spine J. 2023 Aug;17(4):632-638.
- Antinociceptive effects of **nefopam** activating descending serotonergic modulation via 5-HT2 receptors in the nucleus raphe magnus. Li Y, et.al.: Eur J Pain. 2024 Feb;28(2):252-262. doi:



Opioide

Opioide reduzieren – aber wie?

- Bei 608 Patienten mit chronischen Schmerzen aufgrund von nicht-malignen Ursachen die u.a. Buprenorphin, Morphin, Diamorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Methadon Oxycodon Pethidin, Tapentadol, and Tramadol
 - reduzierte eine gruppenbasierte pädagogische Intervention
 - mit Gruppen- und individueller Unterstützung
 - sowie kompetenzbasiertes Lernen

signifikant den von Patienten berichteten Opioidkonsum

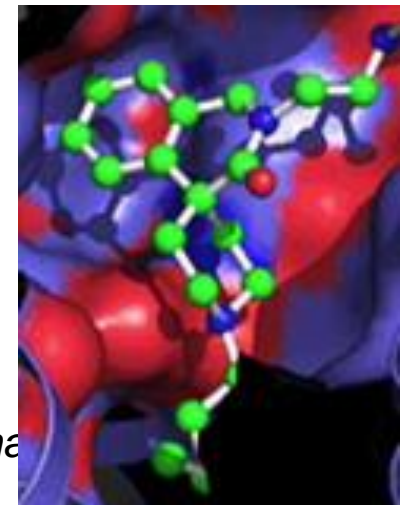
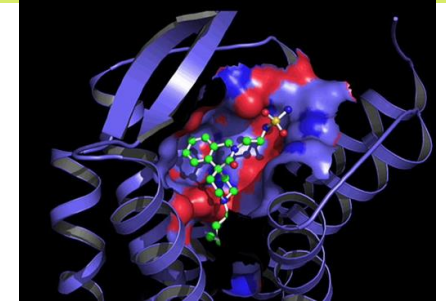
- Nach 12 Monaten wurde das Opioid bei 65 von 225 Patienten (29%) in der Interventionsgruppe und bei 15 von 208 Patienten (7%) in der üblichen Behandlungsgruppe abgesetzt.

Reducing Opioid Use for Chronic Pain With a Group-Based Intervention: A Randomized Clinical Trial. Sandhu HK et.al.: JAMA. 2023 May 23;329(20):1745-1756.

Neues Schmerzmittel AT-121 wirkt besser als Opioide

Wirkstoff ist 100-fach potenter als Morphin, macht aber nicht abhängig

- Der neue Wirkstoff hemmt bei Rhesusaffen Schmerzen 100-fach effektiver als Morphin
- macht nicht abhängig - erzeugt keine Atemlähmungen oder andere opioid-typische Nebenwirkungen
- Der neue Wirkstoff AT-1221 dockt an zwei Opioid-Rezeptoren an (mü und Nociceptin)
- "Moleküle, die am Nociceptin-Rezeptor andocken, verstärken die schmerzstillende Wirkung des Mu-Rezeptors – verursachen keine Atemlähmung oder Abhängigkeiten
- Bei Rhesusaffen kein Suchtpotential!
- scheint sogar eine bestehende Abhängigkeit von Oxycodon oder anderen Opioid-Schmerzmitteln aufheben zu können.



A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates. Huiping Ding¹et.al.: Science Translational Medicine 29 Aug 2018:Vol. 10, Issue 456, eaar3483

Therapeutic potentials of **NOP** and **MOP receptor** coactivation for the treatment of pain and opioid abuse. Kiguchi N, Ding H, Ko MC. *J Neurosci Res.* 2022 Jan;100(1):191-202.

Therapeutic potentials of NOP and MOP receptor coactivation for the treatment of pain and opioid abuse. Kiguchi N, Ding H, Ko MC. *J Neurosci Res.* 2022 Jan;100(1):191-202.

A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations

V. Spahn^{1,†}, G. Del Vecchio^{1,†}, D. Labuz¹, A. Rodriguez-Gaztelumendi¹, N. Massaly^{1,*}, J. Temp¹, V. Durmaz², P. Sabri², M. Reidelbach², H. Machelska¹, M. Weber^{2,‡}, C. Stein^{1,‡,§}

C. Stein, Berlin



Science

Vol 355, Issue 6328
03 March 2017

Table of Contents
Print Table of Contents
Advertising (PDF)
Classified (PDF)
Masthead (PDF)

NFEPP-A pain killer without side effects

Spahn *et al.* designed a **novel opioid receptor agonist** that, unlike clinically used opioids, **best activates the receptors** in such **acidified tissues**. In rat models of inflammation, the compound provided **strong pain relief** e

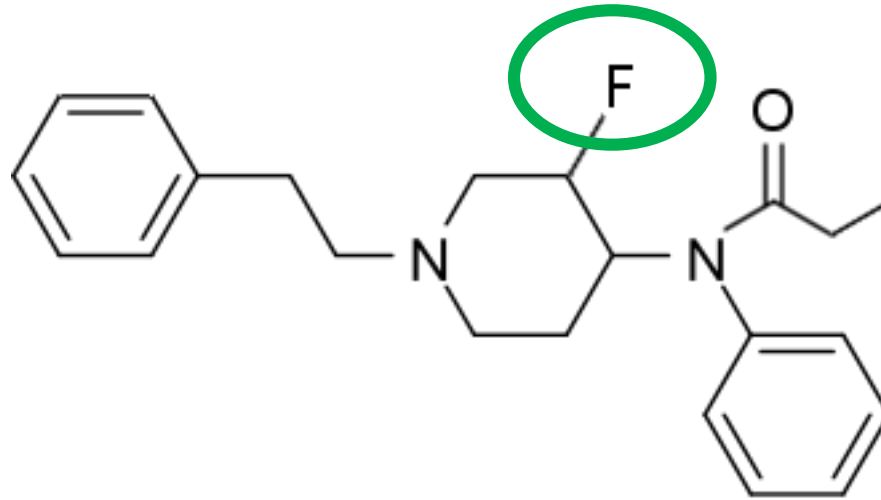
Ein starkes Opioid welches nur im entzündeten Gewebe wirkt

NFEPP: N-(3-fluoro-1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylpropionamide,

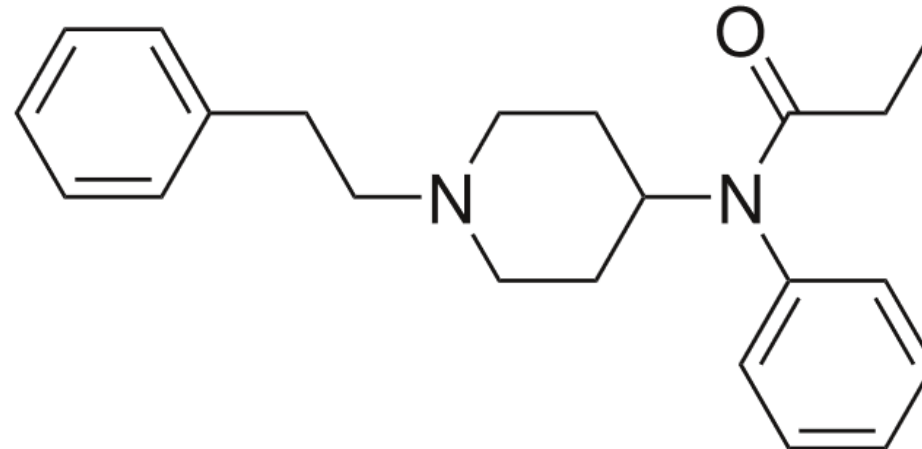
NFEPP mit einem Pk_a unter 6 liegt nur im sauren Gewebe in protonierter Form vor

Fluorierung führt zu elektrostatische Eigenschaften, die sich auf die Rezeptorenbindung auswirken

Fentanyl und NFEPP



■ NFEPP PKA 5.4
N-(3-fluoro-1-phenethyl-
piperidin-4-yl)-
N-phenylpropionamide,

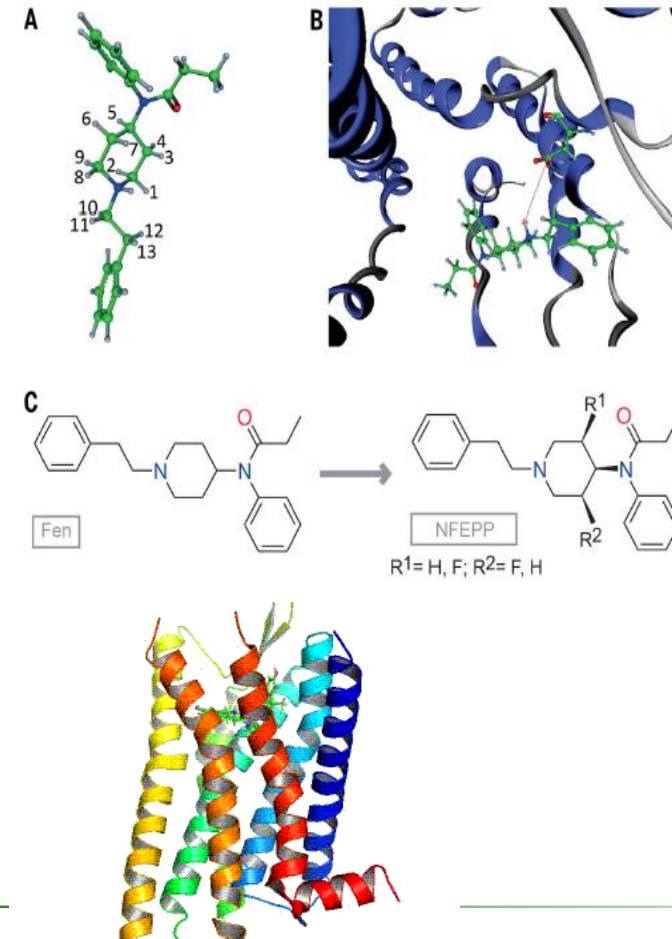


■ Fentanyl PKA > 8
N-(1-Phenethyl-4-
piperidyl)propionanilid

NFEPP ein neues fluoriniertes Fentanyl

Prinzip

- Im Entzündungsgebiet werden periphere Opioidrez. exprimiert
- **Fentanyl** liegt im normalen Gewebe und im entzündeten Gewebe in protonierter Form vor ($Pka > 8$) und bindet (wirkt) jeweils am Opioidrezeptor
- Bei NFEPP wurden die H Ionen durch Fluor Ionen ersetzt. Folge: Säure-Dissoziationskonstante Pka liegt nun unter 6, die Substanz liegt **nur noch im sauren Gewebe in protonierter Form** vor und **Interagiert nur im sauren Milieu mit dem OR**
- Schmerzreduktion damit nur bei Entzündungsschmerzen (Gewebe mit niedrigem PH)



NFEPP – weitere Studien (bei Kolitis, Tumorschmerz, Neuropathische Schmerzen)

Agonist that activates the μ -opioid receptor in acidified microenvironments inhibits colitis pain without side effects.

Jiménez-Vargas NN, Yu Y, Jensen DD, Bok DD, Wisdom M, Latorre R, Lopez C, Jaramillo-Polanco JO, Degro C, Guzman-Rodriguez M, Tsang Q, Snow Z, Schmidt BL, Reed DE, Lomax AE, Margolis KG, Stein C, Bunnnett NW, Vanner SJ.. Gut. **2022 Apr;71(4):695-704.**

A low pKa ligand inhibits cancer-associated pain in mice by activating peripheral mu-opioid receptors.

Baamonde A, Menéndez L, González-Rodríguez S, Lastra A, Seitz V, Stein C, Machelska H. Sci Rep. **2020 Oct 29;10(1):18599.**

Analgesic effects of a novel pH-dependent μ -opioid receptor agonist in models of neuropathic and abdominal pain.

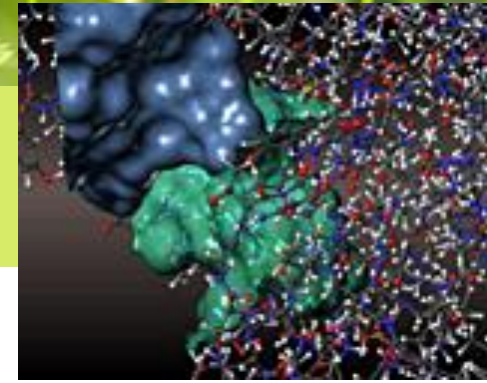
Rodriguez-Gaztelumendi A, Spahn V, Labuz D, Machelska H, Stein C.

Pain. 2018 Nov;159(11):2277-2284.

Arne Thies, Stein ch et.al.: : Modelling altered signalling of G-protein coupled receptors

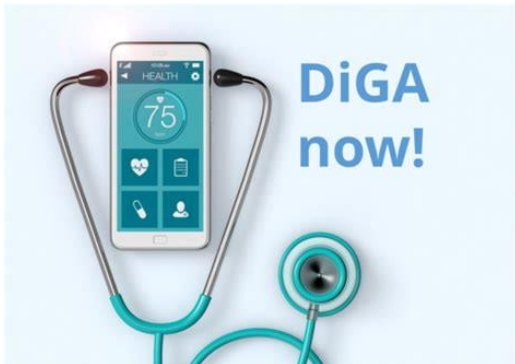
In inflamed environment to advance drug design. 2023 Jan 12;13(1):607.

Take home message II



- Neue peripher wirkende Schmerzmittel sind erstmal **nicht** in Sicht
- Alte zentral wirksame Medikamente wieder im Blickfeld
- Die Opioidforschung ist wegen der Opioidkrise ins Stocken geraten
- Neue Substanzen (AT-1221, PZM 21, **NFEPP-A**, etc.) mit besserem Wirkungs/Nebenwirkungsprofil sind entwickelt aber nicht zugelassen
- *Veränderte Peptide aus Pflanzen und Tierwelt in der aktuellen Schmerz-Forschung*

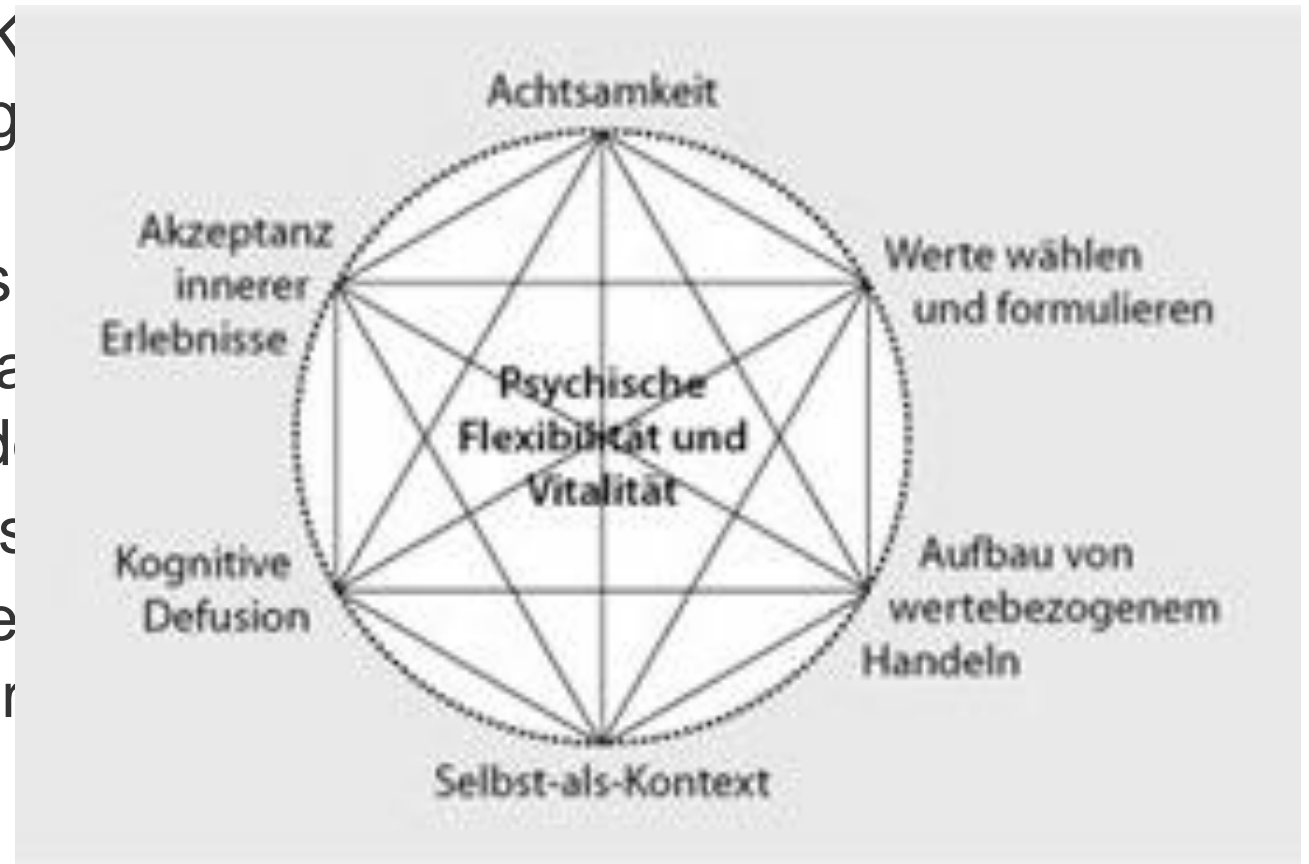
Nichtmedikamentöse Therapieoptionen



Krankenkasse Musterstadt	
Max Mustermann	geb. am 10.01.1975
Musterstr. 10	
12345 Musterstadt	
Vertrags-Nr. 2064226410	Wahl-Nr. 18.07.2022
Identifikations-Nr. 1024226410	
Digitale Gesundheitsanwendung	
18.07.2022	

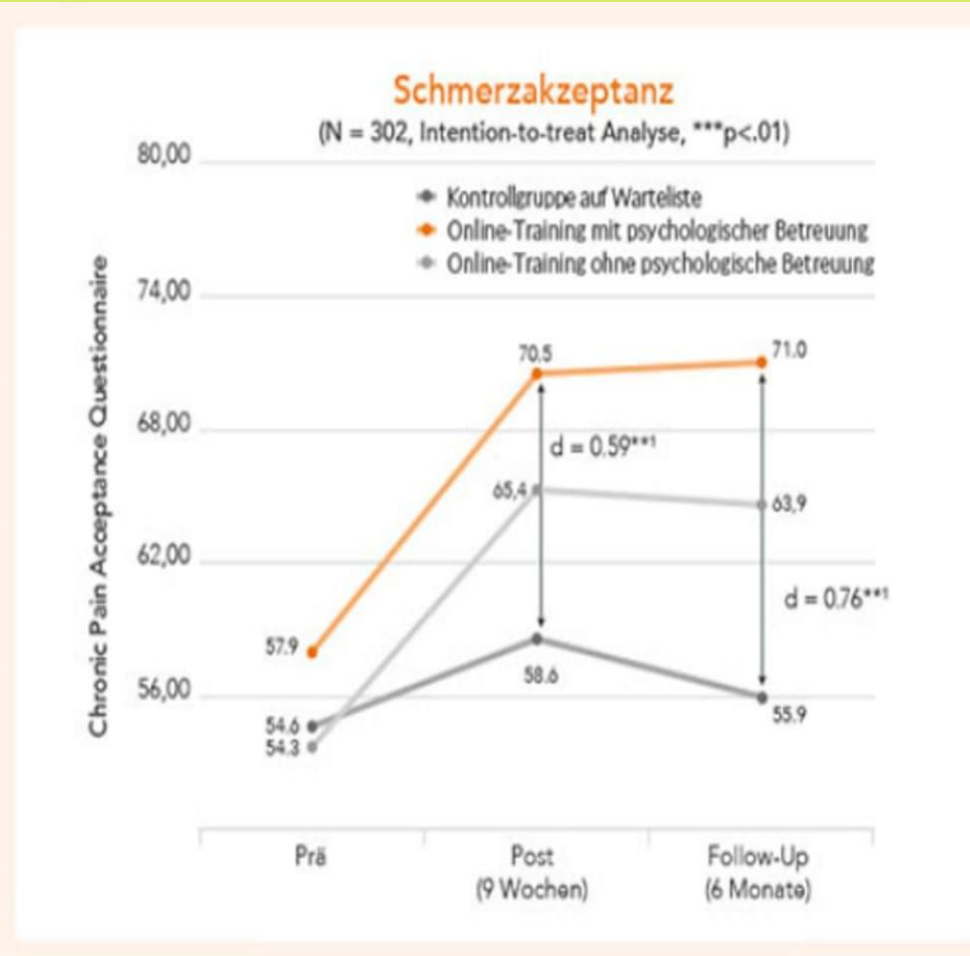
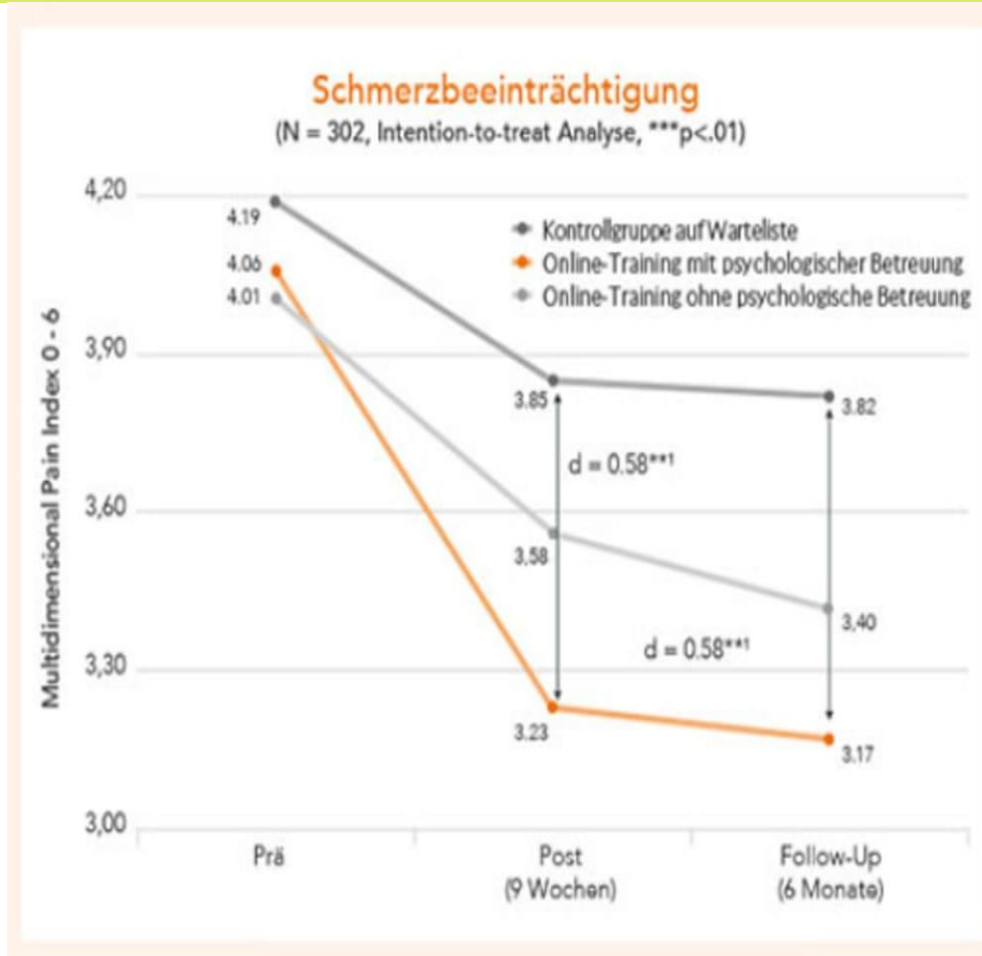
DIGA Digitale Gesundheitsanwendung in der Schmerztherapie auf Rezept z.B. ACT – basierter Kurs

- 43 % der befragten Kolleginnen und Kollegen in der Rheumatologie haben bereits eine digitale Gesundheitsanwendung verordnet.
- Wichtigster Anwendungsbereich für solche Anwendungen ist die Schmerztherapie.
- Insbesondere die DiGA „HelloBetter rezeptschmerz“ ist in dieser Indikation eine entscheidende Ergänzung zur Schmerztherapie.
- Ziel: Erlernen von evidenzbasierten psychologischen Strategien zur Bewältigung des chronischen Schmerzes.
- Die hohe Wirksamkeit des Online-Theaterstücks „HelloBetter rezeptschmerz“ wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie bestätigt.



DIGA Digitale Gesundheitsanwendung in der Schmerztherapie

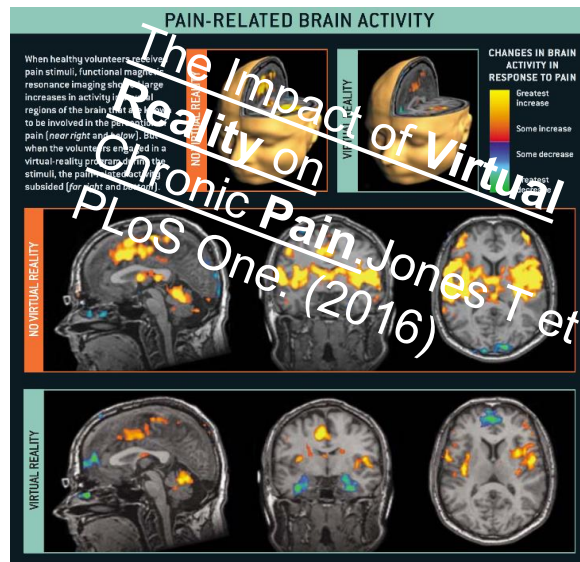
ACT – basierter Kurs



bereits eine
 ion eine
 wurde in

Roland Müller-Waldeck , Pascal Nohl-Deryk: HelloBetter ratiopharm chronischer Schmerz. MMW 2022 Nov;164(19):20-22.

Virtuelle Realität in der Schmerzmedizin



■ Beispiel: Snow World

Virtual reality and chronic low back pain. Tack C. :Disabil Rehabil Assist Technol. 2021 Aug;16(6):637-645.

Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management. Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, Gao A, Vaughan C, Poronnik P. Int J Biochem Cell Biol. 2019 Sep;



- VR hat sich bei der Linderung akuter, experimenteller und chronischer Schmerzen als wirksam erwiesen.
- Die therapeutischen Mechanismen von VR bei chronischen Rückenschmerzen (CLBP) umfassen

Ablenkung, Neuromodulation der Körperwahrnehmung und abgestufte Expositionstherapie.

- VR kann bei Patienten mit CLBP mit assoziierter Kinesiophobie wirksam sein.
- VR kann bei erhöhter Immersion (Eintauchen) eine größere Wirkung zeigen.

Virtual Reality in the Management of Chronic Low Back Pain: A Scoping Review.
Nagpal AS, Raghunandan A, Tata F, Kibler D, McGeary D. Front Pain Res (Lausanne). 2022 Mar 7;3:856935.

„Stumme“ Genschere lindert chronische Schmerzen bei Mäusen mittels NAV1.7 Ausschaltung

- Vor 15 Jahren wurde entdeckt, dass eine Mutation im Gen SCN9A zur Schmerzlosigkeit führt, ohne dass ihre Träger in anderen Bereichen Nachteile haben (*Nature*, 2006)
- Das Gen kodiert den Natriumkanal Nav1.7, der nur auf den schmerzleitenden Fasern im Rückenmark vorkommt und dort an der Signalweiterleitung beteiligt ist.
- Eine gezielte Ausschaltung des Gens ist inzwischen mit Genscheren wie CRISPR/Cas9 oder Zinkfingerproteinen möglich, die die DNA an einer bestimmten Stelle zerschneiden. Dieser Eingriff ist jedoch irreversibel, was für die Schmerzbehandlung zu riskant wäre,



„Stumme“ Genscheren lindert chronische Schmerzen bei Mäusen mittels NAV1.7 Ausschaltung



- Ein Team um Ana Moreno von der Universität von Kalifornien in San Diego hat 2 Genscheren so modifiziert, dass sie die Gene nicht mehr zerschneiden.
- Die erste „stumme“ Genscheren nutzt die CRISPR/Cas-Methode, die Gegenstand eines Nobelpreises war.
- Die andere Genscheren verwendet ein sogenanntes Zinkfingerprotein, um das Gen SCN9A auf dem Chromosom 2 zu markieren.
- Beide Genscheren wurden mit einem Repressor gekoppelt, der das Ablesen des Gens **vorübergehend** verhindert. Die Behandlung erfolgt durch Injektion in den Liquorraum.
- In 3 Schmerz-Modellen konnten die Schmerzen durch die beiden „stummen“ Genscheren gelindert werden. Die Wirkung hielt bei den Mäusen mit neuropathischen Schmerzen bis zu 44 Wochen und bei den Mäusen mit **chemotherapieinduzierten Schmerzen bis zu 15 Wochen an.**

Moreno A. et.al.: Long-lasting analgesia via targeted in situ repression of Nav1.7 in mice

Science Translational Medicine 10 Mar 2021: Vol. 13, Issue 584, eaay9056

Neues aus der Forschung „für Arzt und Patient“



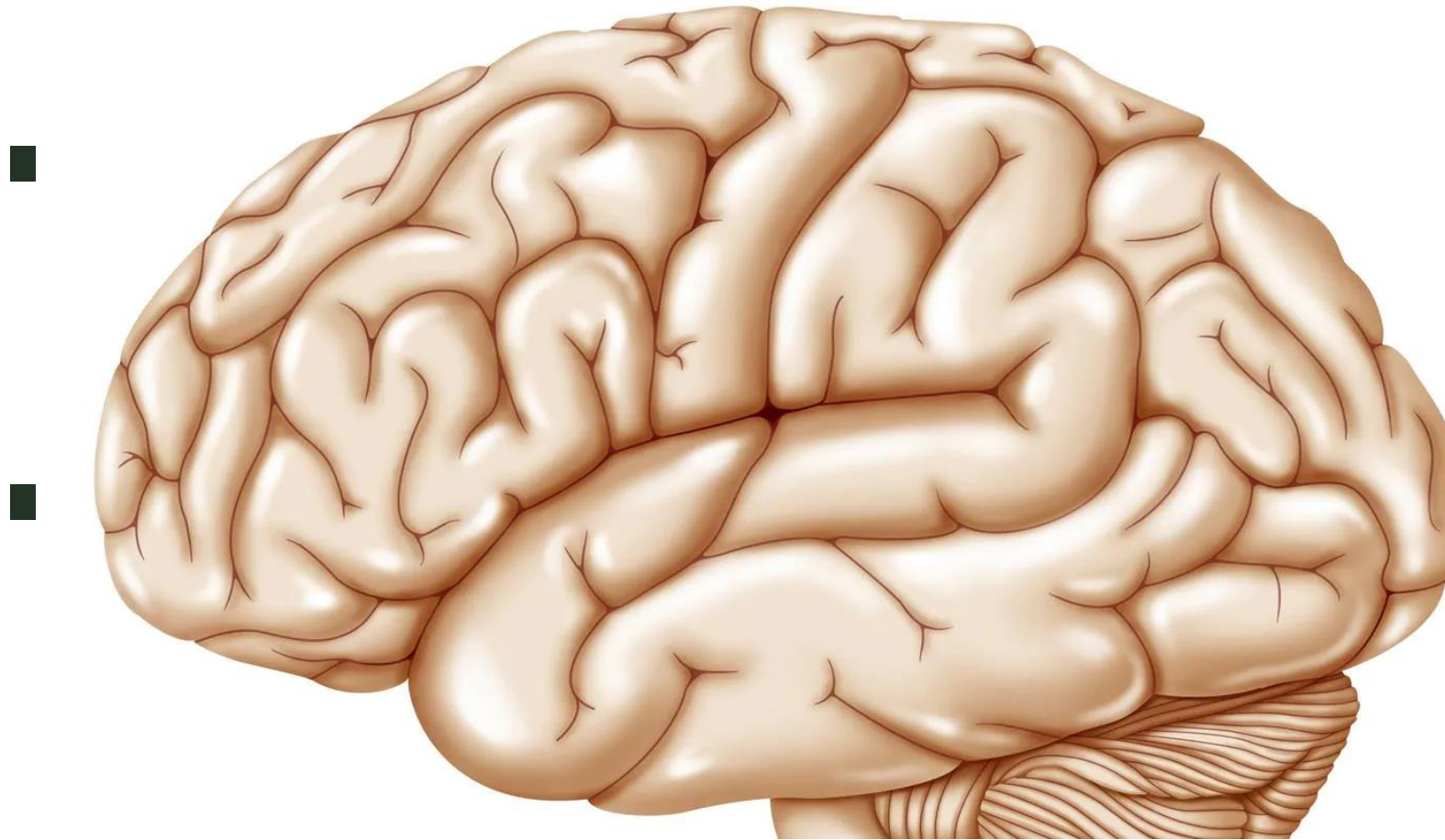
R. Sittl

Studie: Rauchen lässt das Gehirn schrumpfen



- St. Louis – Langjährige Raucher haben ein kleineres Gehirn. Nach einer Analyse der UK Biobank bildet sich in erster Linie die graue Hirnsubstanz zurück, wobei der Verlust mit jedem Packungsjahr zunimmt.
- Ein Verzicht auf das Rauchen kann den Rückgang stoppen, das „Defizit“ aber nicht wieder ausgleichen

Studie: Rauchen lässt das Gehirn schrumpfen



eres Gehirn. Nach
r Linie die graue
1 Packungsjahr
ig stoppen, das

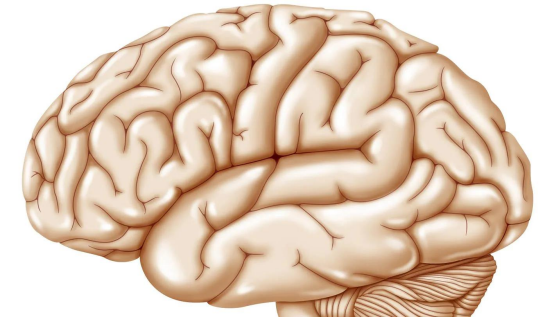
Y. Chang wet.al.:Investigating the Relationship Between Smoking Behavior and Global Brain Volume. Biological Psychiatry Global Open Science
Volume 4, Issue 1, January 2024, Pages 74-82

Meditation verlangsamt die Gehirnalterung

- Es wurde gezeigt, dass Meditation die normale Verkleinerung des Gehirns mit dem Alter **verlangsamen** kann.
- Mit 50 Jahren sind die Gehirne von Langzeitmeditierenden im Schnitt 7,5 Jahre jünger als die von Nichtmeditierenden gleichen Alters.
- Grundsätzlich ist für den Effekt von Training, egal ob körperlich oder mental, immer entscheidend, wie intensiv und wie oft trainiert wird.
- Einige der Ergebnisse aus der Meditationsforschung sind vor allem dann nachweisbar, wenn eine Regelmäßigkeit in der Routine der Meditierenden vorhanden ist.

Grant JA, Courtemanche J, Rainville P (2011) A Non-Elaborative Mental Stance and Decoupling of Executive and Pain-Related Cortices Predicts Low Pain Sensitivity in Zen Meditators, *Pain* 152(1):150–156. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.006

Meditation and Its Mental and Physical Health Benefits in **2023**. Jamil A, Gutlapalli SD, Ali M, Oble MJP, Sonia SN, George S, Shahi SR, Ali Z, Abaza A, Mohammed L. *Cureus*. 2023 Jun 19;15(6)



Zusammenfassung Teil III

- Technische Entwicklungen können uns in der Schmerztherapie in Zukunft helfen
- Gentherapie bietet in Zukunft neue Möglichkeiten der Schmerztherapie
- Meditation scheint unserem Gehirn gut zu tun – übrigens auch Bewegung

Die Woche wird hart - aber Ihr schafft das!



- **Prof. Dr. Andrea Kübler leitet am Institut für Psychologie, Universität Würzburg, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unter dem Kennzeichen 13GW0343D geförderte Forschungsprojekt VirtualNoPain. Darin wird ein völlig neuer Ansatz zur Behandlung chronischer Schmerzen evaluiert: Die Kombination von virtueller Realität und Neurofeedback.**