

Psychopharmaka in der Schmerztherapie

Allgemeiner Stellenwert von Antidepressiva bei Patienten mit chronischen Schmerzen

Michael Brinkers • Tobias Petz • Dieter Hoffmeyer

In der Therapie chronischer Schmerzen kam es in den letzten Jahren zu einem Paradigmenwechsel: Nicht eine alleinige Ursache wird mehr für einen bestimmten Schmerz verantwortlich gemacht. Man geht davon aus, dass der Schmerz durch mehrere Faktoren verursacht wird. Dementsprechend wird nicht mehr nur mit Opiaten oder den klassischen NSAIDs behandelt, sondern auch durch Hinzunahme von Psychopharmaka. Dieser Beitrag soll dem tätigen Anästhesisten die Verwendung von Antidepressiva näher bringen und damit deren Anwendung erleichtern. In einem 2. Überblicksartikel in der nächsten AINS-Ausgabe werden Anti-epileptika und Neuroleptika näher beleuchtet.

Entstehung von Schmerz Für die Entstehung von chronischem Schmerz geht man seit Engel [1] nicht mehr

- ▶ von einem monokausalen, sondern
- ▶ von einem mehrdimensionalen Modell aus: dem bio-psycho-sozialen Modell [2].

Nach diesem Modell betrachtet man nicht nur

- ▶ den Schmerz selbst und seine (vermeintlichen) organischen Ursachen, sondern ebenso
- ▶ psycho-soziale Umstände, etwa Beruf oder Familie, sowie den
- ▶ psychischen Zustand des Schmerzpatienten.

Diese Sichtweise spiegelt sich auch in der therapeutischen Herangehensweise wider und hat somit direkte Auswirkungen auf die Therapie.

Alternativen zu Psychopharmaka Es ist insgesamt ein Rückgang operativer und konservativ invasiver Verfahren in der interdisziplinären schmerztherapeutischen Vorgehensweise zu verzeichnen [3]. Es sei trotzdem ausdrücklich darauf hingewiesen: Bei einigen Krankheitsbildern wie dem CRPS (Complex regional Pain Syndrome) sind invasive Verfahren (z.B. Nervenblockaden, Sympathikusblockaden) indiziert.

Auch komplementäre Verfahren wie die Neuraltherapie (z.B. bei einer Postzoster-Neuralgie) oder psychologische bzw. psychiatrische Interventionen können wirksam sein. Diese Verfahren bleiben jedoch oftmals den akuten/subakuten Fällen vorbehalten bzw. wirken bei strukturellen Schädigungen nur sehr eingeschränkt [4].

Auswahl der Literatur Grundlage für diese Übersichtsarbeit ist eine Litraturrecherche in „PubMed“. Es wurden relevante systematische Arbeiten über Antidepressiva in der Therapie bei chronischen Schmerzen (aber auch zu Einzelaspekten) verwendet. Eine Auswahl der Literatur und der dargestellten Sachverhalte waren angesichts des vorgegebenen Umfangs erforderlich und erfolgten aufgrund der subjektiven Einschätzung der Autoren und deren klinischer Erfahrung.

Indikationen



Indikationen für Psychopharmaka Die beschriebenen Psychopharmaka (Teil I: Antidepressiva; Teil II: Antiepileptika und Neuroleptika) haben 3 Indikationsgebiete:

1. Schmerztherapie
2. adjuvante Therapie
3. Behandlung psychischer Ursachen oder Komorbiditäten

Schmerztherapie Bewährt hat sich das Stufenschema der WHO (Weltgesundheitsorganisation) mit den darin aufgeführten

- ▶ Nichtopioiden, wie den COX-2-Hemmern und traditionellen nicht steroidal Antirheumatika (t-NSAID), sowie
- ▶ Opiaten [5–8].

Da aber nicht jede Schmerzform suffizient mit Nichtopioiden oder Opioiden behandelt werden kann, werden hier zusätzlich die Koanalgetika aus der Gruppe der Psychopharmaka eingesetzt. Dabei gelten Psychopharmaka grundsätzlich als diagnoseunspezifisch [9].

Weiterhin untermauern Erkenntnisse der Neuroanatomie und Neurophysiologie den Einsatz der Psychopharmaka in der Schmerztherapie. So konnte in funktionellen MRT-Studien nachgewiesen werden, dass Psychopharmaka direkt Strukturen wie das periaquäduktale Grau (als Ursprung der körpereigenen Schmerzhemmung) aktivieren.

Mit Psychopharmaka kann also eine direkte analgetische Wirkung erzielt werden [10].

Die Idee aus der Anfangszeit der Schmerztherapie, dass Psychopharmaka dazu dienen, Analgetika des WHO-Schemas einzusparen [11], konnte bisher allerdings mit keiner Arbeit erhärtet werden [12].

Adjuvante Therapie Ein weiteres Einsatzgebiet ist die adjuvante Therapie von opioidinduzierter Übelkeit und Erbrechen (siehe Neuroleptika in Teil II).

Psychische Ursachen und Komorbiditäten Innerhalb der letzten Jahre wurde in verschiedenen Publikationen auf die vorliegende Komorbidität bei Schmerzpatienten hingewiesen. So leiden einer Untersuchung von Magni [13] zufolge

▶ 30–60% der Patienten mit chronischen Schmerzen an Depressionen.

▶ Laut Bair et al. [14] sind es 65%.

Je nach untersuchter Grundgesamtheit kommen bei 15–49% der Patienten mit chronischen Schmerzen Angststörungen vor [15]. Sowohl Depressionen als auch Angststörungen verstärken wiederum die Schmerzsymptomatik.

Wird beim Erstkontakt mit einem Schmerzpatienten der Verdacht auf eine psychische Komorbidität geäußert, sollte diese Diagnose durch einen entsprechenden Fachkollegen bestätigt und behandelt werden.

Eingeschränkte Darstellung Die folgenden Ausführungen versuchen das sicherlich fast unüberschaubare Gebiet der Psychopharmaka in pragmatischer Weise für den in der Schmerztherapie tätigen Anästhesisten zu strukturieren. Dabei ging es um eine Darstellung der aus unserer Sicht wichtigsten und am praktikabelsten einsetzbaren Substanzen. Sie erheben daher mit Absicht keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Nicht näher berücksichtigt sind hier z. B.

▶ in Deutschland nur noch selten eingesetzte Psychopharmaka, allen voran Antidepressiva wie etwa die MAO-Hemmer [16],

▶ die verschiedenen möglichen Ursachen von Schmerzen und

▶ das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell.

Im Folgenden werden als Substanzgruppen zunächst die Antidepressiva, in einem weiteren Teil dann Antikonvulsiva sowie Neuroleptika dargestellt.

Allgemeine Charakteristika der Antidepressiva



Analgetische Wirkung von Antidepressiva Unabhängig von der namensgebenden antidepressiven Wirkung wird die analgetische Wirkung der Antidepressiva als spezifisch für diese Substanzgruppe angesehen [17, 18]. Als Grundlage der analgetischen Wirkung gelten neurobiologische Schmerzmodelle, die in jüngster Zeit durch funktionelle MRT-Studien untermauert werden konnten [10].

Untersuchungen belegen, dass chronische Schmerzen zu sekundär depressiven Verstimmungen oder – bei entsprechender Disposition des Patienten – auch zu manifesten Depressionen führen können [14, 19, 20].

Aus schmerztherapeutischer Sicht sollten hinsichtlich der analgetischen Wirkstärke und Wirksamkeit unbedingt Antidepressiva mit einem dualen Wirkmechanismus bevorzugt werden [21, 22]. Bei diagnostizierter psychischer Komorbidität, also dem Vorliegen einer Depression oder Angststörung, können natürlich indikationsgerecht auch nicht duale Antidepressiva eingesetzt werden [23].

Einteilung Eine Einteilung der Antidepressiva nach dem sog. „Kielholz-Schema“ (antriebssteigernd, thymoleptisch und sedierend) oder nach dem molekularen Grundgerüst (trizyklisch, tetrazyklisch) ist heute zugunsten einer Einteilung nach der Wirkweise – also danach, welche Transmittersysteme beeinflusst werden – verlassen worden. Entsprechend erfolgt die Einteilung in:

- ▶ Medikamente mit Serotonin-Rückaufnahmehemmung
- ▶ Medikamente mit Noradrenalin-Rückaufnahmehemmung
- ▶ Medikamente mit kombinierter Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmung (dualer Wirkmechanismus)
- ▶ Medikamente mit vorwiegend α -Rezeptorantagonistischer Wirkung
- ▶ Medikamente mit Hemmung der Monoaminoxidase-A (MAO-A); ◉ Tab. 1 [23]

Wirkmechanismen Die meisten Antidepressiva sind präsynaptisch wirksam: Sie führen über eine Hemmung der Wiederaufnahme der Transmittersubstanzen zu einem erhöhten Angebot dieser Substanzen im synaptischen Spalt.

MAO-Hemmer wirken dagegen direkt im synaptischen Spalt über eine Enzymhemmung und verhindern so den Abbau der Transmitter.

Präsynaptische α_2 -Rezeptorenblocker hemmen die Feedbackhemmung: Das heißt, normalerweise wird der Transmitterspiegel geregelt, indem bei „ausreichendem“ Vorhandensein eines Trans-

mitters die Freisetzung von noch mehr Transmittersubstanz gehemmt wird. Dieser Regelkreis wird durch die präsynaptische Hemmung unterbrochen – und somit kommt es indirekt zu einem erhöhten Angebot dieser Substanzen im synaptischen Spalt mit den entsprechenden Wirkungen.

Einfacher vs. dualer Wirkmechanismus Es ist wichtig, auf die beiden Hauptwirkungen der Antidepressiva hinzuweisen:

- ▶ duale Antidepressiva sind analgetisch wirksam,
- ▶ mono Antidepressiva sind nicht analgetisch wirksam.

Es gilt:

- ▶ Antidepressiva mit dualem Beeinflussungsmechanismus (Serotonin und Noradrenalin) zeigen eine gute analgetische Wirksamkeit [27, 28].
- ▶ Dagegen sind Antidepressiva, die nur ein Transmittersystem beeinflussen, deutlich schwächer bzw. gar nicht analgetisch wirksam [21, 22, 29, 30].

NNT bei SSRI und TZA Nach Finnerup [26] liegt die NNT (Number needed to treat) bei selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Hemmern (SSRI) deutlich über der NNT bei trizyklischen Antidepressiva (TZA), d.h. kombinierten Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmern (☛ Tab. 1: 6,8 vs. 3,1).

Auch nach Wessely [31] liegt die NNT der SSRI bei Polyneuropathie bei 6,7 – das Konfidenzintervall für SSRI beträgt hier sogar 3,4–43! Allerdings nähern sich bei Postzoster-Neuralgie die Zahlen für die NNT bei Antidepressiva mit dualem und einfachem Wirkmechanismus einander an (dual 2,4 vs. einfach 3,7; für noradrenerge Trizyklika sogar 1,9).

Dosierung Antiepileptika und Neuroleptika können bei Schmerzen somatischer Ursache und bei psychischen Störungen mit ähnlichen Dosierungen verwendet werden. Dagegen werden analgetisch wirksame Antidepressiva in verschiedenen Dosierungen verwendet:

- ▶ Die Dosierung zur Behandlung von Schmerzen ist niedriger als die Dosierung zur Behandlung psychischer Störungen.

Dabei tritt die analgetische Wirkung oft schon bei 30% der zur antidepressiven Therapie notwendigen Dosierung auf [18].

Ob schmerzwirksame Antidepressiva nur in Dosen deutlich unterhalb der üblichen antidepressiven Dosis analgetisch wirken oder bei manchen Patienten auch in hohen Dosen, wird kontrovers diskutiert [21, 32]. Dosierungen im antidepressiven Bereich (☛ Tab. 1) sind aber per Definition als antidepressiv und deswegen nicht mehr eindeutig nur als analgetisch wirksam zu bezeichnen.

Der analgetische Effekt setzt außerdem schon nach wenigen Tagen ein, also viel früher als der antidepressive Effekt. Er beruht auf der Blockade aufsteigender Schmerzimpulse durch Wiederaufnahmegemmung von Serotonin plus Noradrenalin.

Daneben gibt es nicht analgetisch wirksame Antidepressiva, für die entsprechend nur die Dosierungsanweisungen zur Behandlung psychischer Störungen vorliegen.

Behandlungsdauer Es hat sich bewährt, die Medikamente langsam einzudosieren, bis sie ausreichend wirken. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Dauer der Beschwerden. Hier sollte jedoch ein „symptomfreies“ Intervall von 6 Monaten nicht unterschritten werden.

Häufige Nebenwirkungen von Antidepressiva



Kardiale Nebenwirkungen Vor allem die älteren Antidepressiva können zu Herzrhythmusstörungen führen. Bei

- ▶ schweren Überleitungsstörungen (Schenkelblock, Atrioventrikularblock 3. Grades) sowie
- ▶ einem Myokardinfarkt in den letzten 6 Wochen sind alte Antidepressiva kontraindiziert.

Veränderungen des Blutbildes Ältere Antidepressiva können zu Leukopenien führen. SSRI können die Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten herabsetzen. Daher ist bei der gleichzeitigen Verordnung von

- ▶ Azetylsalicylsäure (ASS) oder
 - ▶ nicht steroidalen Antirheumatika (NSAID)
- Vorsicht geboten.

Fluvoxamin und Fluoxetin heben den Kumarspiegel [33].

Bei der Verordnung von Antidepressiva sind regelmäßige Blutbildkontrollen angezeigt.

Lebererkrankungen Bei Lebererkrankungen müssen die meisten Antidepressiva in der Dosis angepasst werden, vor allem neuere.

Zentrale Wirkungen Durch die mögliche orthostatische Hypotonie bei älteren Antidepressiva können Patienten, etwa beim morgendlichen Aufstehen, Schwindel erleiden.

Bei allen Antidepressiva wird die Reaktionsfähigkeit beim Lenken von Fahrzeugen deutlicher beeinträchtigt als durch Opioidaufnahme.

Anticholinerge Nebenwirkungen Vor allem ältere Antidepressiva können zu Verstopfung, Miktionsstörungen und einer Erhöhung des Augeninnendruckes führen.

Gewichtszunahme Vor allem die älteren Antidepressiva können eine Gewichtszunahme von bis zu 20 kg bewirken. Das einzige Antidepressivum, welches nicht zu einer Gewichtszunahme führt, ist Paroxetin. Dieses gehört allerdings zu den analgetisch nicht wirksamen Antidepressiva.

Sexuelle Störungen Vor allem unter SSRI treten verzögerte Ejakulation, verminderte Libido und verminderte Erektionsfähigkeit auf.

SIADH Antidepressiva können eine vermehrte Sekretion von ADH (Antidiuretisches Hormon) bewirken, was zu einer Harnkonzentrierung

führt. Klinisch imponieren Lethargie, Gewichtszunahme und Kopfschmerzen bis hin zu Verwirrtheit und Krampfanfällen. Es kommt zu einem SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone).

Absetzprobleme Beim Absetzen bzw. bei unregelmäßiger Einnahme von SSRI kann es zu Entzugssymptomen wie beim Alkoholentzug kommen. Entsprechende Erfahrungen wurden bei depressiven Schwangeren unter der Geburt gemacht, bei denen man kurz vor der Geburt SSRI abgesetzt hatte und deren Neugeborenen einen Entzug erlitten.

Tab. 1 Auflistung der Antidepressiva (schmerzwirksam, nicht schmerzwirksam) nach dem Wirkungsmechanismus sowie den dafür benötigten Dosierungen.

Antidepressiva: Wirkungsmechanismen, Dosierungen, Wirksamkeit gegen Schmerz				
Wirkungsmechanismus	Substanz	Indikation	Dosis [mg / Tag]	number needed to treat (NNT)
klassische nichtselektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer	Clomipramin	Zwang	ab 200	
neue selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer	Citalopram	Depressionen bei hirnorganischen Veränderungen	20	alle Schmerzen: 6,8 [26] Polyneuropathie: 6,8 [26] peripher: 6,8 [26]
	Fluoxetin	Winterdepression	20	
	Paroxetin	Angst- und Paniksyndrom	20	
klassische nichtselektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer	Desipramin	Antriebssteigerung	150	Polyneuropathie: 2,5 [26] Postzoster-Neuralgie: 3,1 [26]
	Nortriptylin		100–150	
	Mianserin		60–120	
	Maprotilin		75–150	
neue selektive oder überwiegende Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer	Reboxetin	Antriebssteigerung	8	
klassische nichtselektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer	Imipramin	generalisierte Angststörung	150–225	alle Schmerzen: 2–3 [26] alle Neuropathien: 2,4– 3,6 [24–26] Polyneuropathie: 2,1–2,4 [24, 26] Postzoster-Neuralgie: 2,5 [26] zentral: 4,0 [26] peripher: 2,3 [26]
	Doxepin	Schmerz	ab 5	
		Depression	ab 150	
	Amitriptylin	Schmerz	ab 10	
Depression		ab 150		
neue selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer	Venlafaxin	Schmerz	ab 37,5 retard	alle Schmerzen: 5,5 [26] Polyneuropathie: 5,5 [26] peripher: 5,5 [26] speziell Venlafaxin: 3,1 [24]
		Depression	ab 150 retard	
	Duloxetin	Schmerz (diabetische Neuropathie)	ab 30	
		Depression	ab 90	
klassische (präsynaptische) Rezeptorenblocker	Trimipramin	Schmerz, Schlafstörung	ab 10	
		Depression	ab 150	
neue präsynaptische α2-Rezeptorenblocker	Mirtazapin	Schmerz	ab 7,5	
		Depression	ab 45	
Hemmung der MAO-A	Moclobemid	atypische Depression	ab 300	



Dr. med. Michael Brinkers ist Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, spezielle Schmerztherapie, Palliativmedizin und Chirotherapie. Er arbeitet als Oberarzt in der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Universität Magdeburg. E-Mail: michael.brinkers@med.ovgu.de



Dr. med. Tobias Petz ist Facharzt für Anästhesiologie. Er arbeitet derzeit als anästhesiologischer Oberarzt in der Klinik für Psychosomatik, Universität Magdeburg. E-Mail: tobias.petz@med.ovgu.de



Dr. med. Dieter Hoffmeyer ist Facharzt für Anästhesiologie. Er arbeitet als Oberarzt und ist der Leiter der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie. E-Mail: dieter.hoffmeyer@med.ovgu.de

Kombinationsprobleme Bei einer Kombination von SSRI (und Triptanen) mit MAO-Hemmern kann sich das zentrale Serotoninsyndrom mit folgender Symptomatik entwickeln: Tremor, Agitation, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonien, in schweren Fällen Bewusstseinstörung, Krampfanfälle, Hyperthermie und Tod. Ähnliche Symptome sind bei der Kombination von SSRI mit Tramadol beschrieben worden. Neue Antidepressiva wie Duloxetin können den Metoprololspiegel erhöhen.

Suizidalität Bisher gibt es keine Hinweise auf vollendete Suizide unter Antidepressiva. Es bestehen jedoch für Kinder und Jugendliche Warnhinweise, dass die Substanz Paroxetin suizidales und aggressiv-feindseliges Verhalten auslösen kann [23, 34, 35]. Aufgrund der Vermutung, dass es sich dabei um einen Klasseneffekt handeln könnte, gelten diese Warnhinweise seit einiger Zeit für alle Antidepressiva. Zudem kann es durch SSRI aufgrund der Antriebssteigerung durch die Medikamente zu einem Suizidversuch kommen, sodass die zusätzliche Verordnung von niedrigpotenten Neuroleptika erforderlich wird.

In der Praxis

Duale Antidepressiva Die zuverlässige Wirksamkeit von (dualen) Antidepressiva bei der Behandlung von ausgewählten Schmerzsyndromen ist durch zahlreiche klinische Studien belegt. Unseres Erachtens sollten zur Behandlung von Schmerzsyndromen ausschließlich Antidepressiva mit einem dualen Wirkmechanismus eingesetzt werden. Substanzen mit anderem Wirkmechanismus (z.B. SSRI) sind speziellen Indikationen vorbehalten, aber primär nicht analgetisch wirksam.

Neue Wirkstoffe Aufgrund des Nebenwirkungsprofils haben sich in den letzten Jahren, auch gerade beim multimorbiden Patienten, neuere Substanzen wie Mirtazapin, Venlafaxin und Duloxetin durchgesetzt. Mirtazapin wirkt zusätzlich sedierend. Bei Patienten, die über Schlafstörungen klagen, führt es nach 15 mg zur Nacht teilweise zu einer deutlichen Verbesserung der Schlafqualität.

Cave Die beschriebenen Substanzen haben – bis auf das Duloxetin – keine Zulassung zur Behandlung von Schmerzen (Duloxetin ist zugelassen zur Behandlung der diabetischen Neuropathie). Es handelt sich also um einen Off-Label-Use.

Fazit Einige Schmerzsyndrome lassen sich erfolgreich mit analgetisch wirksamen Antidepressiva behandeln. Es sollten Substanzen mit dualen Wirkungsmechanismus eingesetzt werden, d. h. kombinierte Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmer. Doch Vorsicht:

- ▶ Es handelt sich meist um Off-Label-Use.
- ▶ Einige Antidepressiva haben gravierende Nebenwirkungen. ◀

Kernaussagen

- ▶ Die Pharmakotherapie ist immer nur eine von mehreren Möglichkeiten der Schmerztherapie.
- ▶ Für eine adäquate Behandlung muss der Arzt die verschiedenen Faktoren kennen, die für die Entstehung des speziellen Schmerzsyndroms verantwortlich sind.
- ▶ Berücksichtigen Sie Komorbiditäten bei der Therapieplanung.
- ▶ Wichtig ist die Kenntnis der Wirkungen und Nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente.
- ▶ Die Einstellung der Wirkdosis sollte von niedriger Einstiegsdosis hin zu höheren Dosen erfolgen.
- ▶ Therapie heißt adäquate Zeiteinteilung über den Tag und adäquate Dauer.
- ▶ Antidepressiva lassen sich anhand der von ihnen beeinflussten Transmitter in mono und dual wirksame Antidepressiva einteilen.
- ▶ Dual wirksame Antidepressiva sind bei der Schmerztherapie derzeit vorzuziehen.

Interessenkonflikt Dieter Hoffmeyer erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Michael Brinkers wurde 2009 von Lilly (Cymbalta) die Teilnahme am Deutschen Schmerzkongress finanziert.

Tobias Petz wurde 2008 von Lilly (Cymbalta) die Teilnahme am Deutschen Schmerzkongress finanziert.

Beitrag online zu finden unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1268873>

Literatur online

Das vollständige Literaturverzeichnis zu diesem Beitrag finden Sie im Internet:

Abonnenten und **Nichtabonnenten** können unter „www.thieme-connect.de/ejournals“ die Seite der AINS aufrufen und beim jeweiligen Artikel auf „Ergänzendes Material“ klicken – hier ist die Literatur für alle frei zugänglich.