

Psychopharmakotherapie bei chronischen Schmerzen

Zum Einsatz von Antidepressiva, Antikonvulsiva und Antipsychotika (mit Fallbeispielen)

Claudia Bieber

Die komplexen Zusammenhänge zwischen chronischem Schmerz, psychiatrischer Komorbidität und Psychopharmakotherapie haben in der Behandlung von chronischen Schmerzen in den letzten Jahren eine enorme praktische Bedeutung gewonnen. Antidepressiva und Antikonvulsiva werden heute bei allen Syndromen chronischen Schmerzes eingesetzt. Die Kombination psychotrop wirksamer Substanzen mit Analgetika macht oftmals eine Dosisreduktion der Letzteren möglich und kann so die Nebenwirkungsraten erheblich reduzieren.

1960 wurde erstmalig von den antinozizeptiven Eigenschaften von Psychopharmaka berichtet (1). Seit dieser Zeit werden diese in der Behandlung von chronischen Schmerzzuständen unterschiedlichster Ätiologie verwendet. Das Indikationsspektrum umfasst Schmerzen im Rahmen von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Migräneprophylaxe, neuropathische Schmerzen sowie Fibromyalgie.

Wirkmechanismen

Antidepressiva haben einen eigenen analgetischen Effekt, der unabhängig von der antidepressiven Wirkung zu erzielen ist. Sie erhöhen die Schmerzschwelle und wirken sich günstig auf einige den Schmerz begleitende Symptome aus (z.B. Schlaf und Stimmung). Die Aktivierung der norad-

renergen und serotonergen Projektionsbahnen vom Hirnstamm zum Hinterhorn des Rückenmarks inhibiert aufsteigende sensorische Bahnen, die den Schmerz leiten, wodurch eine Modulation der Schmerzwahrnehmung erreicht wird (*zentrale Desensibilisierung*). Der entscheidende Wirkmechanismus ist daher die präsynaptische Wechselwirkung von Serotonin und Noradrenalin an der spinalen Hinterhornzelle. Um diesen synergistischen antinozizeptiven Effekt zu erzielen, braucht es eine kombinierte und möglichst balancierte Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung (2). Bei den unterschiedlichen Antidepressiva ist diese in charakteristischer Weise anteilig ausgeprägt. Besonders geeignet in der Therapie chronischer Schmerzen sind daher die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin

und Imipramin, das noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressivum (NaSSA) Mirtazapin sowie die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) Venlafaxin, Duloxetin und Milnacipran (3, 4). Die letzte Substanz ist in der Schweiz noch nicht zugelassen.

Als weitere Wirkmechanismen der Antidepressiva werden die periphere Entzündungskomponente des Schmerzes (5) sowie eine direkte Interaktion der dual serotonerg/noradrenerg wirksamen Antidepressiva am Opiatrezeptor diskutiert (6). Periphere Entzündungsreaktionen, wie sie durchaus auch bei Syndromen chronischen Schmerzes anzutreffen sind, lassen sich durch 5-HT_{2A}-Antagonisten günstig beeinflussen. Potente analgetisch wirksame Antidepressiva, wie Amitriptylin, Mianserin und Mirtazapin, sind 5-HT_{2A}-Antagonisten. Dies spielt besonders in der Prophylaxe von Schmerzen eine wichtige Rolle.

Die antinozizeptiven Effekte der *Antikonvulsiva* werden denselben Mechanismen zugeschrieben, welche die antiepileptische Wirkung vermitteln. Antikonvulsiva verstärken die Wirkung des hemmenden GABAergen Systems und hemmen spannungsabhängige Natriumkanäle, wodurch neuronale Zellmembranen stabilisiert werden. Der dritte Mechanismus stellt eine antagonistische Wirkung auf NMDA-Rezeptoren dar. Durch diese Wirkungsweisen wird die spinale Neurotransmission inhibiert und so die Weiterleitung von Schmerzafferenzen gehemmt. Pregabalin ist ein Alpha-2-delta-Ligand am präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanal. In den aktivierten und beim

chronischen neuropathischen Schmerz hyperaktivierten Neuronen führt Pregabalin durch Reduktion der Freisetzung von erregenden Neurotransmittern zu einer Normalisierung der Neuronenaktivität.

Antipsychotika: In Kasuistiken wurde seit den Siebzigerjahren vielfach über positive Effekte von Neuroleptika bei chronischen Schmerzen berichtet (7). Nach 1990 wurde der Einsatz der Antipsychotika durch die Entwicklung der Atypika wieder erwogen, wobei die Studienlage und der Effekt unsicher blieben. Im Tiermodell wird der analgetische Effekt einerseits über die Mediation der Opioide (Clozapin) und andererseits über die Alpha-2-Rezeptoren (Olanzapin) vermittelt. Fishbain (8) kommt in einem strukturierten, evidenzbasierten Review aller verfügbaren Studien zum möglichen analgetischen Effekt atypischer Neuroleptika zum gleichen Ergebnis wie Nix (9) in seiner Metaanalyse: Methodisch gut kontrollierte Studien liegen kaum vor. Von einer intrinsischen analgetischen Potenz der Neuroleptika sei nicht auszugehen (8, 9). Im Vergleich zu Antidepressiva und Antikonvulsiva spielen die Antipsychotika in der Therapie chronischer Schmerzen somit eine untergeordnete Rolle. Ein unbestrittener Einsatz von Antipsychotika sind Schmerzsyndrome mit psychotischer Grundlage, die sogenannten coenesthetischen Halluzinationen; ein weiteres Einsatzgebiet könnten Schmerzen im Rahmen eines posttraumatischen Syndroms sein. Die Indikation für die Behandlung mit Neuroleptika ist somit hauptsächlich bei komorbiden psychiatrischen Störungen gegeben.

Therapieoptionen

Psychopharmaka werden in der Therapie chronischer Schmerzen gemäss dem Schema der WHO auf allen drei Stufen zunehmend angewendet (Tabelle 1).

Das Indikationsspektrum der Antidepressiva umfasst alle Syndrome chronischen Schmerzes, wohingegen

Tabelle 1: **WHO-Stufenschema**

Schmerzstärke Therapieoptionen

| | |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stufe I | nichtsteroidale Antirheumatika bzw. Antipyretika (z.B. ASS, Diclofenac, Ibuprofen, Metamizol u.a.) |
| Stufe II | schwach wirksame Opioide (z.B. Codein, Dihydrocodein, Tramadol, Tilidin/Naloxon) |
| Stufe III | stark wirksame Opioide (z.B. Morphin, Oxycodon, Hydromorphon, Buprenorphin) |

Auf jeder Stufe sind adjuvante Medikamente («Koanalgetika») zu berücksichtigen!

Tabelle 2: **Psychopharmakotherapie bei Patienten mit chronischen Schmerzen**

| | Wirkstoff | Dosis zur Schmerztherapie (mg/Tag) |
|----------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Antidepressiva | Amitriptylin (Tryptizol®, Saroten®) | 10–150 |
| | Clomipramin (Anafranil®) | 10–75 |
| | Venlafaxin (Efexor®) | 75–375 |
| | Duloxetin (Cymbalta®) | 60–120 |
| | Mirtazapin (Remeron®) | 15–60 |
| Antikonvulsiva | Gabapentin (Neurontin®) | 1800–3600 |
| | Pregabalin (Lyrica®) | 25–600 |

Fallvignette 1

Antidepressivum und Bewegung ersetzen Schmerzmittel

Anamnese: Peter M., 52 J. alt, Landmaschinenmechaniker und in Vollzeit bei einer Firma tätig; vor 8 Jahren erstmals Rückenschmerzen, hauptsächlich bei schwerer körperlicher Arbeit, seit 3 Jahren ausstrahlend ins rechte Bein. Die berufliche Tätigkeit konnte er seinen Schmerzen entsprechend anpassen, sodass der Arbeitsplatz erhalten werden konnte.

Es handelt sich um einen stechenden Dauerschmerz von durchschnittlich 6 auf der NRS-Schmerzskala. Die Schmerzerkrankung befindet sich im mittleren Stadium der Chronifizierung. Herr M. klagt über schmerzbedingte Schlafstörungen und Stimmungsschwankungen, fühlt sich überfordert und mit allem eher am Limit. Der Patient wird in der Schmerzklinik vorgestellt, nachdem Infiltrationsbehandlungen, Physiotherapie, Krafttraining und die medikamentöse Behandlung mit verschiedenen Schmerzmitteln ausgeschöpft waren.

Untersuchungsergebnisse und Therapie: Ausser einem bereits entsprechend behandelten Schlaf-Apnoe-Syndrom hat der Patient keine weiteren Krankheiten. Die psychiatrische Untersuchung ergibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer Depression oder Angststörung.

Seit nunmehr fast einem Jahr bekommt Herr M. aktivierende Physiotherapie (Heimprogramm; Nordic Walking), spezielle interventionelle Behandlungen an den Nervenwurzeln und Facettengelenken sowie das SSNRI Venlafaxin (Efexor®) in einer Dosierung von zunächst 150 mg/24 h. Die Dosis musste dann im Behandlungsverlauf wegen Nebenwirkungen auf 75 mg/24 h reduziert werden. Die Schmerzen wurden mit diesem Behandlungsregime um mehr als 50 Prozent reduziert, die Bewältigungsstrategien im Alltag haben sich verbessert. Der Patient konnte seitdem gänzlich auf Schmerzmittel verzichten.

Fallvignette 2

Kombinationstherapie gegen den Schmerz

Anamnese: Helene F., 65 J. alt, leidet seit Jahrzehnten an Ganzkörperschmerzen, vegetativen Beschwerden (Geräusche im Kopf, Schwindel, Übelkeit, Magenverstimmungen, Schwächegefühl, Sehstörungen) sowie psychogenen, nichtepileptischen Anfällen im Rahmen einer polysymptomatischen psychosomatischen Erkrankung. In den Achtzigerjahren wurden Bandscheibenoperationen zervikal und lumbal durchgeführt. Seit 1970 leidet sie an Spannungskopfschmerzen. Bis 1990 war sie als Lehrerin in Vollzeitbeschäftigung tätig.

Untersuchungsergebnisse und Therapie: Frau F. hat erhebliche lebensgeschichtliche Belastungsfaktoren (u.a. schwere Konflikte in der Herkunftsfamilie mit gerichtlicher Auseinandersetzung, Hospitalisation in einer psychiatrischen Klinik gegen ihren Willen, Verkehrsunfall ihrer Tochter) und hat Symptome einer chronischen posttraumatischen Belastungsstörung. Zurzeit ist sie v.a. durch die Anfälle sowie die variationsreichen körperlichen Symptome belastet. Ihr Ehemann leidet ebenfalls seit kurzem an Schmerzen, und auch sein psychischer Gesundheitszustand hat sich verschlechtert. Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der Schmerzen sind seit Jahren ausgeschöpft. Auf Schmerzmittel, insbesondere Opioide, reagiert sie mit heftigsten Nebenwirkungen. Die jetzige Behandlung besteht aus intensiver Physiotherapie, dem Einsatz des SSNRI Duloxetin (Cymbalta®) in niedriger Dosis (30 mg/Tag) und Psychotherapie (Konfliktbearbeitung und verhaltenstherapeutische Elemente wie Symptommanagement, Verbesserung von Bewältigungsstrategien und sozialer Kompetenz). Die Anfallsfrequenz konnte so deutlich gesenkt werden, die Symptome schwächten sich bezüglich Dauer und Intensität ab. Die Schmerzen reduzierten sich so weit, dass Frau F. dadurch in ihrer Lebensqualität kaum mehr beeinträchtigt ist.

die Antikonvulsiva eine gute Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen zeigen. Wichtig bei der Therapie von Patienten mit chronischen Schmerzen ist die Diagnostik und ausreichende Behandlung der sehr häufig vorliegenden komorbiden psychiatrischen Störungen. Beim Verwenden von Psychopharmaka als «Koanalgetika» sollte auf eine ausreichende Dosierung und hinreichende Therapiedauer geachtet werden. Der Patient muss hierüber genauestens informiert und aufgeklärt werden. Die Behandlung erfolgt auf der Grundlage des bio-psycho-sozialen Krankheitsmodells und sollte im Schmerzkalendarium vom Patienten entsprechend dokumentiert werden. *Tabelle 2* zeigt eine Übersicht der in der Schmerztherapie notwendigen Dosierungen von psychotrop wirksamen Substanzen. Die Schmerzreduktion ist dosisabhängig und bei den Antidepressiva meist mit einer niedrigeren Dosis als bei der Therapie psychiatrischer Störungen zu erreichen. Die Wahl des geeigneten Antidepressivums ist abhängig

von der Zielsymptomatik und natürlich der Erfahrung des Arztes im Umgang mit der Substanz. Trizyklische Antidepressiva sind zur langfristigen Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes gemäss «Arzneimittelkompendium» zugelassen. Bei den neueren, dualen Antidepressiva hingegen ist der Einsatz «off label».

Zusammenfassung

In der Therapie von Patienten mit chronischen Schmerzen stellen Psychopharmaka, insbesondere Antidepressiva und Antikonvulsiva, als «Koanalgetika» die wichtigste Substanzgruppe dar. Sie werden mittlerweile bei sämtlichen Syndromen chronischen Schmerzes eingesetzt und ermöglichen in der Kombination häufig eine Dosisreduktion von klassischen Analgetika. Im Behandlungsalltag einer Schmerzklinik stellen neben den trizyklischen Antidepressiva vor allem die SSNRI Venlafaxin und Duloxetin sowie das Antikonvulsivum Pregabalin eine wichtige Behandlungsoption dar.



Dr. med. Claudia Bieber
 Psychiatrie und Psychotherapie FMH
 Oberärztin
 IfAS Institut für Anästhesiologie
 Schmerzlinik Nottwil
 Schweizer Paraplegiker Zentrum
 Nottwil
 Guido A. Zäch Strasse 1
 6207 Nottwil

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Paoli F et al: Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les état douloureux. *Rev. Neurol.*, 102: 503. 1960.
2. Feuerstein TJ: Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen, Metaanalyse. *Der Schmerz* (1997), 11: 213-226.
3. Grothe DR et al: Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmakotherapie* (2004), 24: 621-629.
4. Leo RJ, Barkin RL: Antidepressant use in chronic pain management: Is there evidence of a role for duloxetine? *J Clin Psychiatry* (2003), 5: 118-123.
5. Abbott et al: Activation of 5-HT_{2A} receptors potentiates pain produced by inflammatory mediators. *Neuropharmacology* (1996), 35: 99-110.
6. Schreiber et al: The antinociceptive effect of trazodone in mice is mediated through both, opioid and serotonergic mechanisms. *Behavioural Brain Research* (2000), 114: 51-56.
7. Kocher R: The treatment of chronic pain symptoms with psychotropic drugs. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 9: 337-341. 1976.
8. Fishbain DA et al: Do the second-generation «atypical neuroleptics» have analgesic properties? A structured evidence-based review. *Pain Med* (2004), 5: 359-365.
9. Nix WA: Was ist gesichert in der Schmerztherapie? Haben Neuroleptika eine analgetische Potenz? Eine Metaanalyse. *Der Schmerz* (1998), 12: 30-38.
10. Keller C: *Depression und Schmerz*. Uni-med Science Verlag Bremen, 1. Auflage 2004.
11. Stahl SM: *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, 2000.