



Antidepressiva in der Schmerztherapie

Heike E. Künzel

Aus dem Bereich der Psychopharmaka hat sich die Gruppe der Antidepressiva seit langem in der Behandlung von Schmerzen bewährt. Zusammenfassend ist zu empfehlen, dass jedem Schmerzpatienten bereits bei drohender Chronifizierung der Schmerzen eine Ko-Analgesie mit einem Antidepressivum angeboten wird, da durch das direkte Eingreifen in die Schmerzsysteme einer Chronifizierung von Schmerzen vorgebeugt werden kann.

Das zentrale Schmerzsystem besteht aus verschiedenen aufsteigenden spinalen Bahnen, die zu supraspinalen Anteilen des ZNS wie Mesencephalon, Thalamus, Hypothalamus und verschiedenen Anteilen des limbischen Systems projizieren [1].

Die nozizeptiven Transmitter in diesen Systemen sind vielfältig. Neben Substanz P, Glutamat, Vasoaktivem Intestinalen Peptid, Bradykinin, Prostaglandin E1 und E2 sowie Leukotrienen sind auch Serotonin, Histamin und Acetylcholin als Transmitter in diesen Systemen bekannt. Schmerz Wahrnehmung und Schmerzverarbeitung finden in

den oben genannten supraspinalen ZNS-Anteilen statt. Diese Systeme und die absteigenden, inhibitorischen, spinalen Bahnen, als deren Transmitter hauptsächlich Serotonin, Noradrenalin, Histamin und Dopamin vorkommen, sind auch an der Schmerzhemmung beteiligt [2].

Gemäss dem WHO-Stufenschema können Antidepressiva auf jeder Ebene der Schmerztherapie zusätzlich gegeben werden. Man geht davon aus, dass Antidepressiva einerseits die Wirkung herkömmlicher Analgetika verstärken können. Andererseits sollen mit einer Antidepressivatherapie die Schmerzanteile erfasst werden,

Editorial

Schmerztherapeuten schätzen Antidepressiva als hilfreiche Medikamente bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen. Allerdings lehnen viele Patienten diese Substanzen zunächst spontan ab, weil sie sich nicht als «verrückt» stigmatisiert sehen wollen. Hier gilt es Überzeugungsarbeit zu leisten. Diese Ausgabe gibt einen Überblick über die Anwendung der Antidepressiva in der Schmerztherapie und Ratschläge für die Kommunikation mit den Patienten.

Renate Bonifer

die auf konventionelle Analgetika nicht ansprechen wie z. B. affektive und kognitive Komponenten des Schmerzes [3].

Wirkungsmechanismus

Die Wirkungsweise der Antidepressiva beruht darauf, dass sie in den beschriebenen Strukturen des ZNS in die Transmission von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, Histamin und in die Übertragung am Na⁺-Kanal eingreifen. Durch einen frühzeitigen Einsatz dieser pharmakologischen Substanzklasse erhofft man sich ausserdem aufgrund von Tierstudien eine Verhinderung neuroplastischer Vorgänge, die ansonsten zur Chronifizierung von Schmerzen beitragen.

Inhalt

<i>Antidepressiva in der Schmerztherapie; Heike E. Künzel</i>	1
<i>Instrumente zur Messung von Schmerz und Therapieerfolg (Übersicht)</i>	4
<i>Impressum</i>	3

Substanzen

Die in der Literatur am besten untersuchten und in ihrer Wirksamkeit durch kontrollierte Studien bestätigten Antidepressiva sind die herkömmlichen tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TCA).

Die wohl bekanntesten Vertreter dieser Klasse sind Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Nortriptylin und Trimipramin. Das pharmakologische Profil dieser Substanzen zeigt eine Affektion verschiedener Transmittersysteme wie Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin mit relativer Selektivität für einen oder zwei der Transmitter.

Jüngere Substanzklassen der Antidepressiva sind selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (NARI) und die dual wirkenden Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (NaSSA). Diese Substanzen sind sehr selektiv für die jeweiligen Transmitter und zeigen damit im allgemeinen weniger Nebenwirkungen. Bezüglich der Wirksamkeit der neueren Substanzklassen gibt es verschiedene Studien, die auch hier die Effektivität in der Schmerzbehandlung zeigen. Es sind jedoch noch weitere kontrollierte Studien nötig.

Indikation

Grob eingeteilt besteht Schmerz aus einer affektiven und einer somatischen Komponente. Prinzipiell ist damit eine Therapie mit Antidepressiva bei jedem Patienten mit chronischem Schmerz oder drohender Chronifizierung sinnvoll.

Wie bereits erwähnt kann einerseits eine Wirkungsverstärkung von Ba-

Tabelle 1: Vor- und Nachteile der Antidepressivatherapie bei chronischen Schmerzpatienten

Vorteile

- Fehlen einer Toleranzentwicklung
- direktes Eingreifen in das Schmerzsystem
- Verhinderung von Chronifizierungsprozessen über Extinktion neuroplastischer Vorgänge
- Mitbehandlung depressiver Symptome
- günstige Beeinflussung kognitiver Prozesse

Nachteile

- Notwendigkeit der kontinuierlichen Einnahme über einen längeren Zeitraum
- bekannte Nebenwirkungen wie Obstipation, Sehstörungen, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Gewichtszunahme
- Furcht vor der Stigmatisierung durch Behandlung mit einem Antidepressivum

sisanalgetika erreicht werden. Zum anderen ist ein Eingreifen in die Pathophysiologie der Schmerzverarbeitung über die Beeinflussung der Transmission in den Bereichen des ZNS direkt möglich. Damit kann auch die affektive Komponente des Schmerzes direkt moduliert werden. In verschiedenen Studien wurde bereits das gemeinsame Auftreten von Schmerz und Depression beschrieben. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist über eine Linderung der depressiven Symptome möglich [4].

Auch die kognitive Seite der Schmerzen kann mit einer Antidepressivatherapie über ein Eingreifen in die Schmerzwahrnehmung verändert werden.

Kommunikation mit dem Patienten

Wie erklärt man dem Patienten den Einsatz von Psychopharmaka respektive von Antidepressiva in der Behandlung von Schmerzen? Als Grundlage für die weitere Therapie sollte der Patient zunächst über die Vorgänge der Schmerzentstehung

und Schmerzchronifizierung informiert werden. Dabei ist es wichtig, die verschiedenen Transmittersysteme und ihre Aufgaben zu erklären.

Anhand des WHO-Stufenschemas kann man dem Patienten den Therapiealgorithmus mit konventioneller Basistherapie, Ko-Analgetika (u. a. Antidepressiva) und den Einsatz starker Analgetika wie Opioide zeigen. Wichtig ist es auch, soweit wie möglich den jeweiligen Mechanismus zu erklären, mit dem die Medikamente in das Schmerzsystem eingreifen [5].

Die Therapie mit Antidepressiva sollte dem Patienten in jedem Fall als Zusatz-Behandlung in Sinne eines Ko-Analgetikums angeboten werden. Ein wichtiges Argument für Patienten ist, dass Antidepressiva einerseits kein Abhängigkeitspotenzial besitzen und zugleich aber auch die zusätzliche Gabe von dämpfenden, abhängigkeitserzeugenden Substanzen wie z. B. Benzodiazepinen überflüssig machen. Der Patient sollte verstehen, dass Antidepressiva ursprünglich ihr

Impressum

Redaktionskommission: Prof. Dr. med. A. Borgeat, Zürich; Prof. Dr. med. U.W. Buettner, Aarau; Dr. med. N. de Stoutz, Forch; PD Dr. med. M. Felder, Zürich; PD Dr. med. P. Keel, Basel; Prof. Dr. med. dent. S. Palla, Zürich; Verantwortliche Redakteurin: Dr. Renate Bonifer, IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Basel
Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.
Herausgegeben in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Herausg.: Dr. Christian Jäggi, IMK, Basel; Verlag: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061/271 3551; Fax 061/271 3338; E-mail: dolor@imk.ch; http://www.dolor.ch; Erscheinungsweise: vierteljährlich.

Folgende Firmen unterstützen dolor:



© IMK

ISSN 1422-0628

Einsatzgebiet in der Psychiatrie und Psychopharmakologie hatten, aber bereits seit langer Zeit mit Erfolg in der Schmerztherapie eingesetzt werden.

Wichtig ist zu erklären, dass man das Medikament nicht in Erwägung zieht, weil man den Verdacht auf eine psychische Krankheit hat. Viele Patienten fühlen sich sonst stigmatisiert und lehnen die vorgeschlagene Therapie ab. Die Vorteile und Nachteile sollten vor Beginn der Therapie genau besprochen werden, um die Compliance des Patienten zu stärken (Tabelle 1).

Auswahl

Entscheidend ist die Wahl des richtigen Antidepressivums sowie eine ausreichend hohe Dosierung. Eine Auswahl an Substanzen ist in Tabelle 2 aufgelistet. Bei der Wahl des Antidepressivums sollte in erster Linie auf der Basis von bereits existierenden Studien eine passende Substanzklasse gewählt werden.

Es gibt sehr gute Belege für die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva (TCA) bei verschiedensten Schmerzformen wie interstitieller Cystitis, neuropathischem Schmerz, tumorbedingtem Schmerz, chronischem Rückenschmerz, Fibromyalgie, chronischem Kopfschmerz oder Polyneuropathie [6-13].

Für einige neuere Antidepressiva wurde die Wirksamkeit bei bestimmten Schmerzsyndrom kürzlich publiziert: Diabetische Neuropathie (Venlafaxin [22]), chronischer Spannungstypkopfschmerz (Mirtazapin [18]), Postzoster-Neuralgie und zentraler Schmerz nach Insult: (Fluvoxamin [15, 16]), neuropathischer Schmerz (Bupropion [21]). Zweitens sind Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder kardiale Erkrankungen zu beachten. Der Nachteil der TCA liegt in ihrer kardiotoxischen und arrhythmogenen Wirkung. Zudem hat diese Sub-

stanzklasse häufig deutlich mehr Nebenwirkungen als neuere Substanzklassen. Die Wirksamkeit der neueren Substanzklassen ist jedoch noch nicht so gut fundiert.

Dosierung

Mit der Dosierung des Antidepressivums sollte einschleichend mit der kleinsten möglichen Dosierung begonnen werden, um den Patienten nicht durch mögliche Nebenwirkungen zu verunsichern. Während der Phase der Dosissteigerung sollte der Patient möglichst engmaschig betreut werden, um ein Gefühl der Sicherheit zu vermitteln. Ist das Stadium der optimalen Dosierung erreicht, genügt es den Patienten in mehrmonatigen Abständen zu kontrollieren.

Generell kann die Dosierung von Antidepressiva bei Schmerzpatienten unter der in der Depressionsbehandlung empfohlenen Dosis liegen (z. B. 25mg Amitriptylin abends oder bis 25mg Trimipramin zur Nacht; s. dolor 03.2). Falls keine ausreichende Wirkung eintritt, sollte man jedoch mit einer Aufdosierung in einen antidepressiv wirksamen Bereich nicht zurückhaltend sein, sofern dies von den Nebenwirkungen tolerabel ist.

Schmerzerfassung

Bei der Schmerzerfassung unterteilt man in einen subjektiven und objektiven Anteil. Der subjektive Anteil des Patienten besteht aus Schmerzwahrnehmung, Schmerzerleben, Schmerzerfahrung und eventuell auch aus Fremdbereichten.

Zur objektiven Schmerzerfassung dienen zum einen eine Schmerztopographie mit Markierung der schmerzenden Bereiche auf einem Körperschema und Vermerk der damit verbundenen Funktionsbehinderungen (z. B. mit dem dolor Schmerznanamnesebogen, s. dolor 00.3 und www.dolor.ch) sowie verschiedene Untersuchungsinstrumente und Bewertungsskalen. Als

Tabelle 2: Antidepressiva in der Schmerztherapie

TCA¹

Amitriptylin	Tryptizol [®]
Clomipramin	Anafri [®]
Doxepin	Sinquan [®]
Nortryptilin	Nortrilen [®]
Trimipramin	Surmontil [®] , Trimin [®]

SSRI²

Fluvoxamin	Floxyfral [®] , Flox-ex [®]
Paroxetin	Deroxat [®]
Fluoxetin	Fluctine [®] , Fluoxetin-Mepha [®]
Citalopram	Seropram [®]
Escitalopram	Cipralax [®]

NaSSA³

Mirtazepin	Remeron [®]
Venlafaxin	Efexor [®]

Dopa/NA⁴

Bupropion	Zyban [®]
-----------	--------------------

NARI⁵

Reboxetin	Edronax [®]
-----------	----------------------

Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen unter www.documed.ch

¹TCA: trizyklische Antidepressiva

²SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

³NaSSA: dual wirkende Noradrenalin-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

⁴Dopa/NA: selektive Dopamin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

⁵NARI: selektive Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren

Grundlage dienen zunächst allgemeine Schmerzempfindungsskalen. Zur verfeinerten Diagnostik können die Behinderung durch Schmerz, das Schmerzverhalten, die Beziehung zwischen Depression und Schmerz sowie kognitive Prozesse genauer erfasst werden (siehe Tabelle 3, Seite 4).

Therapieerfolg messen

Den Therapieerfolg kann man an verschiedenen Kriterien ablesen. Auch hier gibt es subjektive und objektive Kriterien. Ganz entscheidend für den Therapieerfolg ist die subjektive Lebensqualität des Patienten. In regelmässigen Abständen sollte der Patient über sein soziales Leben wie z. B. Hobbies, Pflegen sozialer Kontakte, Schlaf, Lebensfreude oder Teilnahme am Arbeitsleben

befragt werden. Objektivieren lässt sich der Therapieerfolg mit Fragebögen zur Schmerzerfassung wie der Visual Analogue Scale (VAS), der Symptom Check List (SCL-90) oder auch dem Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF 36). Anhand dieser Fragebögen und der damit erfassten Werte lässt sich eine sehr gute Einschätzung der aktuellen Situation vornehmen (s. Tabelle 3).

Ein weiteres objektives Kriterium ist der Gebrauch zusätzlicher Schmerzmedikamente. Die Bedarfsmedikation sollte regelmässig erfragt werden. Ein Rückgang in der zusätzlichen Einnahme von Analgetika oder sogar eine Dosisreduktion der Basismedikation deuten auf eine Besserung der Symptome hin und erlauben somit klare Rückschlüsse auf den Therapieerfolg.

Antidepressiva absetzen

Üblicherweise wird bei der Behandlung der Depression eine Rezidivprophylaxe für ein Jahr nach Remission der Symptome gefordert. Die Grundlage für diese Empfehlung bildet die Tatsache, dass ein stabiles Rezeptor- und Transmittergleichgewicht erst nach längerer Behandlung erreicht werden kann.

Pathophysiologisch wird Schmerz in ähnlichen Bereichen des ZNS wie die Depression abgebildet und ebenso wie bei der Depression zeigt sich auch bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Schmerzes ein Rezeptor- und Transmittergleichgewicht. Daraus ergibt sich der Rückschluss, dass auch in der Schmerzbehandlung eine längerfristige Therapie für mindestens ein Jahr mit Antidepressiva nach Rückgang oder Remission der Schmerzsymptomatik erfolgen sollte.

Danach sollte zunächst mit einer vorsichtigen Reduktion der Medikation begonnen werden. Bleibt die Symptomatik stabil, kann mit

Tabelle 3: Erfassen von Schmerz und Therapieerfolg

Allgemeine Schmerzerfassung

- McGill Pain Questionnaire
- Schmerzempfindungsskala SES (affektive+sensorische Parameter)

Behinderung durch chronischen Schmerz

- Pain Disability Index

Schmerzverhalten

- Tübinger Bogen zur Schmerzerfassung
- Ulmer Schmerztagebuch

Beziehung Depression/Schmerz

- Allg. Depressionsskala
- Beschwerden-Liste

Kognitive Prozesse

- KRSS [23](kognitive Reaktionen)
- CRSS [23] (Copingstrategien)

KRSS und CRSS sind Teile des Kieler Schmerz-Inventars.

Therapieerfolg

- Fragebogen zum Gesundheitszustand SF 36
- SCL-90 (Symptom Check List)
- VAS (Visual Analog Skala, Dolometer®)

Quellenangaben und Bezugsmöglichkeiten der o.g. Skalen und Fragebögen unter www.dolor.ch

der Reduktion fortgefahren werden bis zum vollständigen Absetzen des Antidepressivums. Sollte unter Reduktion das erneute Auftreten von Symptomen berichtet werden, muss sofort eine Erhöhung der Medikation erfolgen.

Ein Absetzen der Antidepressiva muss auch dann erfolgen, wenn der Patient über zu starke Nebenwirkungen klagt und die Compliance bezüglich der medikamentösen Therapie gefährdet wird. In diesem Fall sollte eine Umstellung auf ein anderes Medikament vorgenommen werden.

Literatur

1. Almeida TF et al., Afferent Pain Pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research* 1000: 40-50, 2004
2. Fürst S., Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull* 48: 129-141, 1999

3. Delgado PL., Common pathways of depression and pain. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 12: 16-9, 2004
4. Verma S, Gallagher RM., The psychopharmacologic treatment of depression and anxiety in the context of chronic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 6:30-9, 2002
5. Heidrich DE., The physiologic basis of pain medications. *Ohio Nurses Rev.* 77:3-5, 12-4; quiz 14-5, 2002
6. Pettengill CA, Reisner-Keller L., The use of tricyclic antidepressants for the control of chronic orofacial pain. *Cranio.* 15:53-6, 1997
7. Tricyclics, not SSRIs, effective for chronic back pain. *Cleve Clin J Med.* 71:323, 2004
8. van Ophoven A et al., A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol.* 172:533-6, 2004
9. Sindrup SH, Jensen TS., Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology.* 10;55:915-20, 2000
10. Arnold LM et al., Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* 41:104-13, 2000
11. Sindrup SH, Jensen TS., Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain.*83:389-400, 1999
12. Bowsher D., The management of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med J.*73:623-9, 1997
13. Kori SH., Diagnosis and management of brachial plexus lesions in cancer patients. *Oncology (Huntingt).* 9:756-60; discussion 765, 1995
14. Mattia C et al., New antidepressants in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anesthesiol.* 68:105-14, 2002
15. Ohyama S et al., Postherpetic neuralgia alleviated by an SSRI fluvoxamine: two cases of PHN accompanied with depression were treated with fluvoxamine. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 24:79-81, 2004
16. Shimodono M et al., Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci.* 112:1173-81, 2002
17. Schreiber S et al., The antinociceptive effect of fluvoxamine. *Eur Neuropsychopharmacol.* 6:281-4, 1996
18. Bendtsen L, Jensen R., Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 25;62: 1706-11, 2004
19. Ansari A, The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry.* 7:257-77, 2000
20. Brannon GE, Stone KD. The use of mirtazapine in a patient with chronic pain. *J Pain Symptom Manage.* 18:382-5, 1999
21. Semchuk MR et al., Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 13;57:1583-8, 2001
22. Rowbotham MC et al., Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 110:697-706, 2004
23. Hasenbring M et al., Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. *Spine.* 15;19: 2759-65, 1994