

I. Gralow • Schmerzambulanz und -Tagesklinik der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Van Aken) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Differentielle Pharmakotherapie bei Rückenschmerzen

Zusammenfassung

Je nach zugrundeliegender Pathophysiologie und dem Krankheitsstadium sind bei Wirbelsäulenbeschwerden Analgetika und Adjuvantien unter Beachtung ihrer Nebenwirkungen und Kontraindikationen differenziell einzusetzen. Zum Einsatz kommen insbesondere die nichtsteroidalen antiinflammatorischen Substanzen sowie die nichtsauren antipyretischen Analgetika. Kurzfristig können Myotonolytika oder zentral wirkende Opioide indiziert sein. Für eine längerdauernde Behandlungsphase bei chronifizierten Rückenschmerzen haben sich die Antidepressiva bewährt. Als Unterstützung der primären Behandlungsverfahren wird dadurch eine möglichst frühzeitige schmerzfreie Mobilisierung und damit auch Prophylaxe einer potentiellen Chronifizierung ermöglicht.

Schlüsselwörter

Pharmakotherapie • Rückenschmerzen • Schmerztherapie

Rückenschmerzen stellen in allen westlichen Industrienationen mit vergleichbaren Lebenszeitprävalenzen von 70–85% eines der häufigsten chronischen Schmerzphänomene dar. Aufgrund von Wirbelsäulenbeschwerden haben sich die Arbeitsunfähigkeitstage in den letzten beiden Jahrzehnten nahezu verdoppelt. Sie sind die häufigste Indikation für Krankenhausaufenthalte, begründen mehr als ein Drittel aller stationären Rehabilitationsmaßnahmen und stellen eine der meisten Ursachen für vorzeitige Berentungen dar [1, 13, 15, 16, 17, 19]. Erkrankungen des Bewegungsapparates sind somit zu einem führenden Problem unseres Gesundheits- und Sozialsystems geworden.

Ursachen

Rückenschmerzen können infolge unterschiedlicher, sehr heterogener Krankheitsprozesse auftreten. Differentialdiagnostisch sind akute *vertebrale* wie auch *extravertebrale*, so z. B. traumatische, entzündliche, immunologische, endokrin-metabolische, vaskuläre, neurologische, tumoröse Verursachungen auszuschließen oder primär fachspezifisch zu behandeln. Nahezu alle nationalen und internationalen Behandlungsprävalenzstatistiken weisen allerdings nur 10% der Ursachen als extravertebal aus, der Anteil radikulärer Rückenschmerzen liegt bei 1–2%. Bei mehr als 85% aller Rückenschmerzpatienten lassen sich demnach nur unspezifische degenerative oder funktionelle Veränderungen finden [1, 15, 19]. Der

lumbale Wirbelsäulenabschnitt ist aufgrund seiner speziellen biomechanischen Belastung und entwicklungs-geschichtlich-anatomisch determinierten Ursachen mit 65% am häufigsten betroffen [9, 13].

Klinischer Verlauf

Nach dem klinischen Verlauf lassen sich *akute, subakute oder rezidivierende* Rückenschmerzphasen unterscheiden, wobei die Beschwerdesymptomatik in der Regel kongruent zum somatischen Korrelat steht. Daneben finden sich *chronifizierte* Verläufe mit persistierenden Rückenschmerzen, bei denen deutliche Diskrepanzen zwischen organischen Befunden und subjektiver Beschwerdesymptomatik vorliegen können. Der nachzuweisende Anstieg solchermaßen chronifizierter behandlungsbedürftiger unspezifischer Rückenschmerzen in den letzten 2 Jahrzehnten läßt sich nicht durch eine Zunahme pathogenetisch bedeutsamer somatischer Faktoren erklären. Am Wandel von einer weit verbreiteten körperlichen Mißempfindung zu einem behandlungsbedürftigen Krankheitsbild sind in komplexer Wechselwirkung psychosoziale Determinanten mitbeteiligt, die in der Diagnostik wie auch

Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Ingrid Gralow
Schmerzambulanz und -Tagesklinik der Klinik
und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster,
Albert-Schweitzer-Straße 33, D-48 129 Münster

I. Gralow

Differential pharmacotherapy in back pain

Summary

For low-back pain different analgesic and adjuvant drugs are available. In accordance to the special pathophysiology and stage of disease unwanted side-effects and contraindications of each drug have to be taken into consideration. Mainly the non-steroidal anti-inflammatory as well as the non-acid anti-pyretic drugs are in use. During episodes of acute pain the short-term application of central acting opioids or myotonolytic drugs can be necessary. In long-lasting therapies for chronic low-back pain a medication with antidepressants is recommended. Supporting the primarily indicated therapeutic modalities pharmacologic therapy enables to an early painfree mobilisation. This is still the best prevention against further chronification.

Key words

Pharmacotherapy · Low-back pain · Pain therapy

Therapie Beachtung finden müssen [10, 15, 16, 17, 19].

Diese hinsichtlich ihrer komplexen Ursachen differierenden Krankheitsstadien sind bei die Auswahl der Pharmakotherapie zu berücksichtigen. Ein hohes Risiko zusätzlicher iatrogener Chronifizierung besteht in einer falschen Indikationsstellung von Behandlungsmaßnahmen, so auch der Pharmakotherapie, die bei *akuten* Rückenschmerzen erforderlich, bei *chronifizierten* dagegen kontraindiziert sein kann.

Unter einer optimierten Analgesie sind allerdings die primär kausalen oder symptomatischen physiotherapeutischen und manualmedizinischen Therapiemaßnahmen, die immer im Vordergrund der Behandlungsmaßnahmen stehen, schonender und damit oft erst effektiv durchzuführen.

Allgemeine Prinzipien einer pharmakologischen Schmerztherapie

- Eine differenzierte medikamentöse Behandlung richtet sich nach der zugrundeliegenden Pathophysiologie der Schmerzen.
- Monopräparaten ist der Vorzug zu geben. Kombinationspräparate aus Substanzen mit gleichem pharmakodynamischem Wirkort bieten keinerlei Vorteile, sondern enthalten oft die Einzelsubstanzen in unzureichender analgetischer Dosierung und potenzieren eher deren Nebenwirkungen. Ebenso sind Substanzkombinationen in einer Tablette unsinnig, die zwar unterschiedliche Angriffsorte, aber auch unterschiedliche Wirkdauer aufweisen. Dagegen bietet sich durchaus eine Kombination von z. B. nichtsteroidalen- mit Opioidanalgetika in getrennter Gabe an.
- Die Dosierungen und die Applikationsintervalle haben – neben ihren pharmakokinetischen und -dynamischen Spezifika – dem individuellen Schmerzverlauf und dem Bedarf des Patienten Rechnung zu tragen.
- Die für den Metabolismus der einzelnen Medikamente bedeutsamen Begleiterkrankungen, daraus resultierende Kontraindikationen sowie Interaktionen mit anderen Pharmaka sind zu berücksichtigen.

- Grundsätzlich ist die Applikation oral oder mittels Suppositorien zu bevorzugen.
- Bei *akuten* Schmerzen sind Pharmaka mit einem raschen Wirkeintritt indiziert: Zur sofortigen Bekämpfung hochakuter Schmerzzustände ist die langsame intravenöse Applikation zentral wirkender Pharmaka eher anzuraten als die intramuskuläre Gabe, deren Kinetik hohen interindividuellen Schwankungen unterliegt. Der erzielte Wirkspiegel der Substanz ist daher bei intramuskulärer Applikation schwer einschätzbar.
- Bei *chronischem* Verlauf sind langwirkende Arzneimittel oder Retardpräparate einzusetzen. Sie sollten generell nicht bei Bedarf, sondern entsprechend ihrer klinischen Wirkzeit nach einem festen Zeitschema schmerzvorbeugend gegeben werden. Nur so können therapeutisch erforderliche Wirkspiegel konstant gehalten werden.
- Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle des beabsichtigten analgetischen oder muskelentspannenden Effekts und gegebenenfalls eine Modifikation der pharmakologischen Maßnahmen.
- Bei nicht ausreichender Wirkung sollte vor einem Präparatewechsel oder der Kombination mit anderen Pharmaka die Indikation und damit die Diagnose neu überdacht werden. Insbesondere vor dem längeren Einsatz zentral wirkender Analgetika mit Suchtpotential – wie die Opiode oder bestimmte Myotonolytika – sind potentiell chronifizierende psychosoziale Risikofaktoren auszuschließen. Hinweise darauf können ein zunehmender Verbrauch dieser Substanzen bei nicht adäquater analgetischer Wirkung sein sowie Bevorzugung von Pharmaka mit stärkerer psychotroper Wirkung bei gleichzeitig geringerem analgetischen Effekt.¹
- Generell sind – nicht zuletzt wegen der Nebenwirkungen – unkritische Langzeitverschreibungen zu vermeiden.

¹ Ein Beispiel ist die Umstellung von einem schwächer wirkenden Opioid wie Tilidin (im Handel nur in der fixen Kombination mit Naloxon verfügbar) auf das analgetisch potentere Morphinsulfatretard, dem aufgrund der retardierten Form der psychotrope Effekt fehlt

Zur pathophysiologischen Basis der Pharmakotherapie

Schmerzzustände, die vom Bewegungssegment (Gelenke, Bandscheibe, Muskulatur, Bandapparat) ausgehen, führen zu lokalen Entzündungs- sowie Aktivierungsvorgängen durch sympathische Nervenendigungen. An diesem nozizeptiven Input ist die zelluläre Reizantwort mit der Freisetzung von Mediatoren wie Serotonin, Bradykinin, Substanz P, Histamin und Prostaglandinvorstufen beteiligt. In einem komplexen Zusammenwirken kommt es zu Schwellenwertveränderungen mit überschießenden Reizantworten im verletzten Gebiet, der sog. primären Hyperalgesie.

Ein anhaltender noxischer Stimulus führt zu Veränderungen der Hinterhornneurone mit reizüberdauernder Entladung der Zellen, dem sog. Wind-up-Phänomen. Durch komplexe zelluläre Prozesse im Sinne der sog. „Neuroplastizität“ werden als Langzeitfolgen pathologische Fehlentwicklungen mit erhöhter Sensibilisierung und entsprechender Schmerzchronifizierung diskutiert.

Nach dieser sehr vereinfachten Darstellung der pathophysiologischen Abläufe läßt sich der Angriffsort der klinisch untersuchten Pharmaka ableiten: Im Bereich der peripheren Sensibilisierung blockieren die steroidal und nichtsteroidal antiinflammatorischen Substanzen (im folgenden NSAID) die Bildung von Entzündungsmediatoren.² *Opiode* wiederum vermindern über die Besetzung von präsynaptischen Rezeptoren die exzitatorische Neurotransmitterfreisetzung, so daß sie die zentrale Sensibilisierung blockieren.

Da zunehmend nachgewiesen werden konnte, daß einerseits die peripher angreifenden Substanzen zusätzlich an zentralen Wirkorten, andererseits die zentral wirkenden *Opiode* bei lokaler Applikation an im entzündlichen Zustand aktivierten peripheren Rezeptoren ebenfalls analgetische Effekte auf-

wiesen [3], werden die Substanzen klinisch auch als *Nichtopioidanalgetika*, *Opiode* sowie *über andere Mechanismen analgetisch wirkende Substanzen* klassifiziert. Des weiteren sind die *Myotonolytika* und *Antidepressiva* zu nennen, die über ihren jeweiligen spezifischen Wirkmechanismus muskelrelaxierende sowie analgetische Effekte aufweisen.

Nichtopioidanalgetika

Saure nichtsteroidale antiphlogistische antipyretische Analgetika (NSAID)

Die Substanzgruppe der NSAID gehört zu den am häufigsten verschriebenen Pharmaka. 1994 wurden in Deutschland 104 Mio. Verordnungen dokumentiert [18].

Der Wirkmechanismus beruht im wesentlichen auf der Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX), das die Synthese der Prostaglandine, Tromboxane und Prostacycline aus der Arachidonsäure steuert. Die Hemmung der Prostaglandinsynthese, die entscheidend für die analgetische, antipyretische und antiinflammatorische Wirkung ist, soll nicht nur am Ort der Gewebeschädigung, sondern auch zusätzlich in zentralen Strukturen erfolgen [3].

Von der COX sind 2 Isoenzyme mit unterschiedlicher Funktion und Regu-

lation nachgewiesen: COX-1 übernimmt im wesentlichen physiologische Schutzfunktion. So katalysiert es die Bildung des für die Thrombozytenaggregation notwendigen Thromboxans A₂ sowie die Synthese des antithrombogenen Prostacyclins. Es steuert die Bildung zytoprotektiver Prostaglandine im Gastrointestinaltrakt und das für die Niere protektive Prostaglandin PGE₂. Die Hemmung dieses Isoenzyms ist die Basis der den Langzeiteinsatz limitierenden Nebenwirkungen, insbesondere für gastrointestinale Ulzera oder Nierenfunktionsstörungen [6, 18]. So sollen 30–50% aller an ulkusassoziierten Komplikationen verstorbenen Patienten sowie ein Fünftel der Patienten mit einem medikamenteninduzierten akuten Nierenversagen in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von NSAID stehen [18]. COX-2 wird in ruhenden Zellen kaum exprimiert, kann aber durch hyperalgetisch wirkende Mediatoren wie Endotoxine, Zytokine, Interleukin-1, Tumornekrosefaktor u. a. induziert werden mit konsekutiver vermehrter Prostaglandinsynthese. In-vitro-Modelle haben gezeigt, daß Indometacin und Piroxicam vorwiegend das COX-1-Enzym, Ibuprofen und Diclofenac überwiegend COX-2 hemmen, wobei die klinische Übertragbarkeit dieser Ergebnisse noch nicht hinreichend gegeben ist. Selektive COX-2-Hemmer scheinen die unerwünschten Nebenwir-

Tabelle 1
Saure NSAID

Chemische Gruppe	Substanz	Mittlere Tagesdosis (mg) [2]	HWZ ^a
Salizylate	Acetylsalizylsäure	3000	K
Arylessigsäuren	Diclofenac	100–150	K
	Indometacin	50–150	M
	Fenbufen	900	M
Arylpropionsäuren	Ibuprofen	2400	K
	Ketoprofen	150–300	K
	Flurbiprofen	150–300	K
	Tiaprofensäure	300–600	K
	Naproxen	500–1250	M
Heterozyklische Ketoenolsäuren	Piroxicam	20	L
	Tenoxicam	20	L
	Meloxicam	7,5–15	L

^a Eliminationshalbwertszeit:

K, kurz: ≤ 5 h; M, mittellang: 5–20 h; L, lang: ≥ 20 h

² Den gleichen Angriffsort haben Infiltrationen mit Lokalanästhetika. Auch sie verhindern durch Unterbrechung des nozizeptiven Einstroms die primäre Hyperalgesie, d. h. die periphere Sensibilisierung. Auf die Lokalanästhetika und ihre lokalen Applikationsverfahren wird hier nicht näher eingegangen

Tabelle 2

Bedeutende Nebenwirkungen der NSAID und ihre Arzneimittelinteraktionen

Nebenwirkungen:

- Hemmung der Thrombozytenaggregation
- Leukozytopenie
- Aplastische Anämie
- Magendarmulzera, -blutungen
- Allergische Reaktionen, Exantheme
- Bronchospasmus
- Schwindel, Tinnitus
- Nierenfunktionsstörungen
- Cholestatische Hepatose
- Ödeme, Blutdruckanstieg

Arzneimittelinteraktionen mit:

Oralen Antikoagulanzen und Antidiabetika, Antihypertensiva, Lithium
Bei Kombination mit Kortikosteroiden höheres Ulkusrisiko?

kungen zu minimieren. Allerdings ist der therapeutische Stellenwert des bereits verfügbaren selektiven COX-2-Hemmers Meloxicam noch offen, zudem dessen Selektivität dosisabhängig zu sein scheint [6, 18]. Hauptindikationen für die NSAID sind Schmerzen entzündlicher Genese, Knochen- sowie rheumatische Schmerzen. Eine Übersicht über die gebräuchlichsten Substanzgruppen gibt Tabelle 1.

Pharmakokinetisch begründbar treten besonders hohe Konzentrationen der sauren Analgetika in der Magenschleimhaut, den Nieren, der Leber, dem Knochenmark sowie in entzündlichen Gewebe auf [3]. Daher erklären sich auch die Nebenwirkungen, von denen die wichtigsten in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Substanzen

Ibuprofen (dosisabhängig) und Diclofenac verursachen im Vergleich zu Ketoprofen oder Piroxicam deutlich geringere gastrointestinale Komplikationen [8]. Andere Untersuchungen fanden Therapieabbrüche allgemein aufgrund von Nebenwirkungen in abnehmender Häufigkeit für Diclofenac, Naproxen, Piroxicam, ASS und Ibuprofen [5]. In der Behandlung chronischer Schmerzen sollte die Auswahl der zur Verfügung stehenden NSAID eher anhand der Nebenwirkungen erfolgen, da sie

sich hinsichtlich ihrer analgetischen Potenz im wesentlichen nicht unterscheiden. Bei Risikopatienten mit entsprechender gastrointestinaler Anamnese wird die prophylaktische Gabe von Misoprostol erwogen [2].

Für akute Schmerzphasen sind kurzwirkende NSAID zu empfehlen. Bei Patienten mit eingeschränktem Metabolismus und verzögerter Elimination sollte wegen des Kumulationsrisikos generell auf Substanzen mit langer Eliminationshalbwertszeit verzichtet werden.

Kortikosteroide

Kortikosteroide unterdrücken die Bildung entzündungsauslösender Zytokine und dadurch die Enzymsynthese von COX-2. Bei akuten radikulären Schmerzen werden Glukokortikoide mit oder ohne Lokalanästhetika *periradikulär* oder *peridural* appliziert. Bei chronischen nichtradikulären Rückenschmerzen sowie postoperativ weiterbestehenden radikulären Beschwerden dagegen haben sie sich als nicht hinreichend wirksam erwiesen [9, 12].

Nur bei tumorbedingter Nerven-, Plexus- oder Rückenmarkskompression mit perifokalem Ödem sowie bei Knochenmetastasen ist eine längerfristige *orale* Therapie mit Glukokortikoiden indiziert [14, 20].

Nichtsaure antipyretische Analgetika

Steht der analgetische und nicht zwingend auch antiphlogistische Effekt im Vordergrund der Therapie, sind aufgrund des günstigeren Nebenwirkungs-

profils die nichtsauren antipyretischen Analgetika mit kurzer Eliminationshalbwertszeit, wie das *Paracetamol* oder das *Metamizol*, einzusetzen [2, 3, 7, 14, 20]. Metamizol soll neben der analgetischen und antipyretischen auch eine geringe spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur haben. Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Opioide

Opioide entwickeln ihre analgetischen Eigenschaften über die Besetzung und Aktivierung stereoselektiver Rezeptoren, deren natürliche Liganden die endogenen Opioidpeptide wie Enkephaline, Endorphine oder Dynorphine darstellen. Diese Opioidrezeptoren sind in unterschiedlicher Dichte in den für die Schmerzleitung und -verarbeitung bedeutsamen Strukturen lokalisiert, so im Hinterhorn des Rückenmarks, im Thalamus und limbischen System. Auch peripher sind sogenannte stumme, erst im entzündlichen Zustand aktivierte Rezeptoren nachgewiesen. Aufgrund ihrer *Affinität* sowie ihrer *intrinsic* *Aktivität* an den unterschiedlichen Rezeptoren (im wesentlichen μ , δ , κ) werden Opioide in reine Agonisten (z. B. Morphin), reine Antagonisten (z. B. Naloxon) sowie partielle Agonisten (z. B. Buprenorphin) unterschieden. Partialagonisten können bei höherer Affinität Agonisten aus der Rezeptorbindung verdrängen und dort ihre geringere intrinsische Wirkung entfalten. Klinisch würde eine solche Kombination zu einer verringerten Analgesie bei möglicher Potenzierung der Nebenwirkungen füh-

Tabelle 3

Nichtsaure antipyretische Analgetika

Chemische Gruppe	Substanz	Mittlere Tagesdosis (mg)	Nebenwirkungen und Interaktionen
Aniline	Paracetamol	4000	<ul style="list-style-type: none"> • Lebernekrosen bei > 10 g/d • Cave bei Leberschäden • Cave bei Antiepileptika – fraglich vermehrt lebertoxische Metabolite
Pyrazolinone	Metamizol	4000	<ul style="list-style-type: none"> • Schweißausbrüche • Allergische Reaktionen • Kreislaufschock bei zu schneller parenteraler Zufuhr, nur sehr langsam als Kurzinfusion geben • Agranulozytose (Häufigkeit 1 : 500 000–1 Mio.) • Leukopenie, Thrombopenie

Tabelle 4
Opiode

Substanz	Einzeldosis	Klinische Wirkzeit
Leichtere Opiode (nicht BtM-VV-pflichtig):		
• Codein	30–60	4
• Dihydrocodein	60/100	8–12
• Tilidin und Naloxon	50–100	4
• Tilidin und Naloxon Retard	50/100/150	8–12
• Tramadol	50–100	4
• Tramadol-Retard	100/150/200	8–12
Starke Opiode (BtMVV-pflichtig):		
• Morphin-HCL/-Sulfat	20–40	4
• Morphinsulfat-Supp.	10/20/30	4
• Morphinsulfat-Retard	10/30/60/100/200	8–12
• Langzeit-Morphinsulfat	30/60	20–24
• Buprenorphin (sublingual)	0,2–0,4	6–8

ren. Generell sind daher Kombinationen verschiedener Opiode pharmakologisch nicht sinnvoll, dagegen zeigt die Kombination mit einem Medikament aus der Gruppe der Nichtopiode entsprechend dem Stufenschema der WHO [20] für chronische tumorbedingte Schmerzen analgetisch additiven Effekt.

Bei hochakuten Schmerzen kann die parenterale Gabe eines kurzwirkenden Opioids, z. B. Pethidin oder Dipidolor, erforderlich werden, bei einer längeren Einnahmephase sind die oralen Applikationsformen zu bevorzugen, die in Tabelle 4 zusammengestellt sind. Die klinisch bedeutsamsten opioidspezifischen Nebenwirkungen sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Die Indikation einer Langzeitanwendung hochpotenter BtMVV-pflichtiger Substanzen bei chronifiziertem Rückenschmerz wird sehr kontrovers

Tabelle 5

Opioidspezifische Nebenwirkungen

- Sedierung
- Übelkeit, Erbrechen
- Atemdepression
- Orthostatische Dysregulation
- Kontraktion der glatten Muskulatur
- Magen-Darmtrakt: spastische Obstipation, Spasmus des Sphincter Oddi
- Harnwege: Dysurie bis Harnverhalt
- Juckreiz
- Toleranz, Abhängigkeitsentwicklung

diktiert [9, 14]. Aus eigener klinischer Erfahrung ist zuvor eine interdisziplinäre Abklärung zu fordern, um behandlungsbedürftige Komorbiditäten, die bekanntermaßen eine Chronifizierung fördern, sowie ein potentielles Suchtrisiko auszuschließen. Bei komplexen Chronifizierungsprozessen sind eher multimodale Rehabilitationsprogramme indiziert [2, 9].

Myotonolytika

Bei Tendomyopathien oder reaktiver Muskelverspannung infolge von Störungen im Bewegungssegment können kurzfristig auch zentralwirkende Muskelrelaxantien [9, 13, 14] eingesetzt werden. Sie hemmen polysynaptische Reflexbahnen in subkortikalen Zentren und im Rückenmark, ohne eine motorische Schwäche zu bewirken [11]. Eines der bisher am häufigsten eingesetzten Substanzen, Chlormezanone (Muskel-Trancopal®), ist aufgrund von zwar selten aufgetretenen, aber schwerwiegenden Hautreaktionen weltweit vom Markt genommen worden. Die GABA-ergen Benzodiazepine, z. B. Tetraxepam, oder Substanzen wie Meprobamat haben neben ihrer tranquillisierenden ebenfalls muskelrelaxierende Eigenschaft, sollten aber aufgrund ihres Suchtpotentials nie länger als 2–4 Wochen eingesetzt werden. Eine weitere Substanz ist das Tizanidin. Als Nebenwirkungen sind bei allen Myotonolytika die mehr oder weniger ausgeprägten se-

dierenden Eigenschaften zu beachten, eine der relativen Kontraindikationen stellt die Myasthenia gravis dar.

Bei schmerzhafter neurogen bedingter Muskelpastik, wie sie bei Querschnittssymptomatik oder der Multiplen Sklerose auftreten kann, ist die an GABA_B-Rezeptoren agonistisch wirkende Substanz Baclofen, systemisch oder peridural applizierbar, indiziert.

Analgetika mit sonstigem Wirkmechanismus

Flupirtin wird als zentral angreifende Substanz mit analgetischen und muskelrelaxierenden Eigenschaften diskutiert. Es soll über GABA-Rezeptoren sowie dem adrenergen und serotoninergen Hemmsystem wirken [20]. Tagesdosen werden bis zu 600 mg eingesetzt. In seiner analgetischen Potenz scheint es dem Paracetamol, Diclofenac oder Tramadol vergleichbar. Zur Einschätzung der klinischen Wertigkeit bei chronischen Rückenschmerzen sind weitere Studien erforderlich.

Antidepressiva

In ihrer Effizienz für die Schmerztherapie sind bisher überwiegend die trizyklischen Antidepressiva wie Amitriptylin, Clomipramin, Desipramin, Imipramin und Doxepin untersucht worden. Sie beeinflussen die Neurotransmission

Tabelle 6

Nebenwirkungen und Kontraindikationen der trizyklischen Antidepressiva**Nebenwirkungen:**

- Anticholinerge Wirkungen: Mundtrockenheit, Durst, Tachykardie, Schwitzen, Harnretention, Obstipation, Akkomodationsstörungen
- ZNS: Benommenheit, Müdigkeit, Tremor
- Kreislauf: Blutdrucksenkung, orthostatischer Kollaps, Reizleitungsstörungen
- Blutbildveränderungen: Leukopenie, Agranulozytose

Kontraindikationen:

- Glaukom
- Prostatahypertrophie
- Akuter Herzinfarkt, Herzinsuffizienz
- Reizleitungsstörungen
- Epilepsie

Tabelle 7

Differenzielle Pharmakotherapie bei Rückenschmerzen in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium (vgl. auch [2, 9, 14])

Akute/subakute/rezidivierende Rückenschmerzen	Chronifizierte Rückenschmerzen
I. Stufe: Nichtopioide <ul style="list-style-type: none"> • Analgetisch: Paracetamol, Metamizol • Analgetisch/antiphlogistisch: NSAID • Muskelrelaxierend: Myotonolytika • Analgetisch/muskelrelaxierend: Flupirtin 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Dauergabe von Nichtopioiden • Oder Myotonolytika
II. Stufe: schwache Opioide <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. mit Substanz aus Stufe I 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Langzeitgabe von Opioiden
III. Stufe: Starke Opioide <ul style="list-style-type: none"> • Ggf. mit Substanz aus Stufe I • Pharmaka nur für begrenzten Zeitraum – max. 4 Wochen! • Differentialdiagnosen überprüfen 	<ul style="list-style-type: none"> • Allenfalls längerfristig Antidepressiva
Nur bei radikulärer Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> • diagnostische oder begrenzte Anzahl therapeutischer Blockaden mit Lokalanästhetika und/oder Glucokortikosteroiden 	<ul style="list-style-type: none"> • Allenfalls diagnostische Blockaden • Keine Indikation zu therapeutischen Blockaden • Multimodales Rehabilitationsprogramm

von Noradrenalin sowie 5-HT (Hydroxytryptamin) durch die Hemmung der Wiederaufnahme der zentralen inhibitorischen monoaminergen Neurotransmitter. Die trizyklischen Antidepressiva, insbesondere das Amitriptylin, weisen zudem eine Affinität zum NMDA (= N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor auf, dem eine bedeutsame Funktion im Pathomechanismus der Neuroplastizität zukommt [4, 11]. Möglicherweise spielt auch eine Down-Regulation zentraler Rezeptoren eine Rolle. Für die selektiven Serotonin-Aufnahmehemmer ist ein geringerer analgetischer Effekt zu vermuten, bei allerdings günstigerem Nebenwirkungsprofil. Eine analgetische Wirkung soll bereits bei niedriger Dosierung und vor der antidepressiven Wirkung nachzuweisen sein [11]. Aus einer Metaanalyse bisheriger Studien lässt sich allerdings keine eindeutige Empfehlung ableiten [7]. Aus der eigenen klinischen Erfahrung reichen die erforderlichen oder verträglichen Tagesdosen von 25–100 mg. Bei Antidepressiva mit stärkerer sedierender Wirkung wie Amitriptylin oder Do-

xepin, wird eine abendliche Gabe bevorzugt, bei eher antriebssteigerndem Effekt auf diese eher verzichtet und die Tagesdosis auf die morgendliche und mittägliche Einnahme verteilt. Die Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Als **Fazit** lassen sich die differentiellen Indikationen der Pharmakotherapie in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums in Tabelle 7 zusammenfassen.

Literatur

1. Andersson GBJ (1991) **The epidemiology of spinal disorders**. In: Frymoyer JW (ed) (1991) *The adult spine*. Raven, New York, pp 107–146
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (1996) **Empfehlungen zur Therapie von Rückenschmerzen**. AVP Sonderheft 6
3. Brune K, Beck WS (1993) **Nichtopioidanalgetika**. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) (1993) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 121–136
4. Feuerstein TJ (1997) **Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen – Metaanalyse**. *Schmerz* 11: 213–226
5. Gehling M, Niebergall H, Dertwinkel R, Zenz M, Tryba M (1997) **Nichtsteroidale Antirheumatika in der Therapie chronischer Schmerzen – eine Literatur-Analyse**. *Schmerz* 11: 576

6. Geisslinger G, Brune K, Goppelt-Strübe M (1996) **COX-1- und COX-2-Hemmung: Wunsch und Wirklichkeit einer spezifischen Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika**. *Akt Rheumatol* 21: 279–285
7. Hackenthal E (1997) **Paracetamol und Metamizol in der Therapie chronischer Schmerzen – Übersicht über klinische Studien**. *Schmerz* 11: 269–275
8. Henry D, Lim L, Rodriguez LA, Gutthann SP, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries JT (1996) **Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal antiinflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis**. *Br Med J* 312: 1563–1566
9. Hildebrandt J (1997) **Rücken- und Halswirbelsäulenschmerzen**. In: Diener HC, Maier C (Hrsg) (1997) *Das Schmerztherapiebuch*. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S 65–93
10. Jensen MC, Brant-Zawadski MN, Obuchowski N, Modic MT, Malkasian D, Ross JS (1994) **Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain**. *N Engl J Med* 331: 69–73
11. Jurna I, Motsch J (1993) **Nichtanalgetika: Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Tranquillantien und zentrale Muskelrelaxantien, Clonidin, Cortison**. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 155–165
12. Koes BW, Scholten RJ, Mens JM, Bouter LM (1995) **Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: a systematic review of randomized clinical trials**. *Pain* 63: 279–288
13. Krämer J (1994) **Bandscheibenbedingte Erkrankungen**. Thieme, Stuttgart New York
14. Maier C, Diener HC (1997) **Medikamentöse Schmerztherapie**. In: Diener HC, Maier C (Hrsg) *Das Schmerztherapiebuch*. Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S 307–352
15. Nachemson AL (1992) **Newest knowledge of low back pain**. *Clin Orthop* 279: 8–20
16. Raspe H, Kohlmann T (1994) **Die aktuelle Rückenschmerzepidemie**. *Ther Umsch* 51: 367–374
17. Report of the Quebec Task Force on Spinal Disorders (1987) **Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. A monograph for clinicians**. *Spine* 12: 9–54
18. Reuss-Borst M (1997) **Selektive Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer – Fortschritt in der Rheumabehandlung?** *Internist* 38: 266–271
19. Waddell G (1987) **A new clinical model for the treatment of low-back pain**. *Spine* 12: 632–644
20. Wörz R (Hrsg) (1994) **Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie**. Fischer, Stuttgart Jena New York