

M. Strumpf · U. Linstedt · A. Wiebalck · M. Zenz
BG-Universitätskliniken Bergmannsheil, Bochum

Medikamentöse Therapie bei Rückenschmerzen

Bedeutung, Prinzipien und Gefahren

Zusammenfassung

Die medikamentöse Schmerztherapie hat bei Rückenschmerzen hauptsächlich einen supportiven Charakter und dient dem Ziel, Physiotherapie und verhaltensmedizinische Maßnahmen zu ermöglichen.

Der Stellenwert von Nichtopioidanalgetika ist bei akuten Rückenschmerzen hoch. Bei chronischen Rückenschmerzen werden diese Medikamente auch wegen ihrer Organtoxizität kritisch eingeschätzt.

Hinsichtlich der Organtoxizität sind Opioidanalgetika auch bei chronischen Rückenschmerzen und längerfristigem Gebrauch günstiger zu beurteilen. Eine Dauertherapie sollte jedoch auf eine enge Indikationsstellung beschränkt bleiben. Der Therapieverlauf muss nach strengen Kriterien fortlaufend kontrolliert werden.

Antidepressiva eignen sich insbesondere dann zur Therapie chronischer Rückenschmerzen, wenn eine neuropathische Komponente beteiligt ist. Der Therapieerfolg ist allerdings erst nach einigen Wochen zu beurteilen, sodass Antidepressiva bei akuten Rückenschmerzen keine Rolle spielen.

Die chronische Einnahme von Muskelrelaxanzien aus der Gruppe der Benzodiazepine ist streng kontraindiziert.

Ein multimodales Rehabilitationsprogramm wird durch die begleitende medikamentöse Schmerztherapie bei einigen Patienten erst ermöglicht. Leider fehlen Studien, die Rückschlüsse auf den Stellenwert dieser Medikamente in solchen Programmen zulassen.

Schlüsselwörter

Rückenschmerz · Nichtopioidanalgetika · Opioidanalgetika · Antidepressiva · Muskelrelaxanzien · Multimodale Therapie

Die medikamentöse Schmerztherapie hat bei Rückenschmerzen im Wesentlichen nur supportiven Charakter. Insbesondere chronische unspezifische Rückenschmerzen dürfen nicht allein medikamentös therapiert werden. Haltungsschulung, muskuläres Training, Sport und insbesondere verhaltensmedizinische Maßnahmen führen langfristig zum Erfolg. Um die gewünschte Aktivität des Patienten zu erreichen, ist jedoch häufig eine medikamentöse schmerzlindernde Therapie erforderlich, um ihn in die Lage zu versetzen, das Trainingsprogramm durchzuhalten [9, 17, 43].

Bei der Auswahl der Medikamente sollte zwischen kurzfristigen Interventionen bei akuten Rückenschmerzen und einer langfristigen medikamentösen Therapie bei chronischen Schmerzen unterschieden werden. Bei Rückenschmerzen werden hauptsächlich 4 verschiedene Medikamentengruppen eingesetzt:

- Nichtopioidanalgetika,
- Opioidanalgetika,

- Antidepressiva,
- Muskelrelaxanzien.

Nichtopioidanalgetika

Nichtopioidanalgetika werden eingeteilt in:

- saure antiphlogistische Analgetika (NSAID),
- selektive Cyclooxygenase-(COX-)Hemmstoffe,
- nichtsaure Nichtopioidanalgetika und
- Nichtopioidanalgetika ohne antipyretische und antiphlogistische Wirkungen (Tabelle 1).

NSAID

Bei Rückenschmerzen werden in Deutschland überwiegend NSAID verschrieben. Die in den 60er Jahren entwickelten NSAID verfehlten das Ziel, eine sichere Variante der Azetylsalicylsäure zu sein, deren analgetische, entzündungshemmende und antithrombotische Wirkung mit gastrotoxischen Nebenwirkungen erkauft werden musste [16]. Die NSAID-bedingten Nebenwirkungen führen weltweit auch zu erheblichen Folgekosten und volkswirtschaft-

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Strumpf
Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, BG-Universitätskliniken Bergmannsheil, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum,
E-mail: strumpf@anaesthesia.de

M. Strumpf · U. Linstedt · A. Wiebalck
M. Zenz

Treatment of low back pain – significance, principles and danger

Abstract

Today, a wide range of efficient analgesic and non-analgesic drugs for the treatment of back pain are available. However, drugs should never be the only mainstay of a back pain treatment program.

Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are widely used in acute back pain. NSAIDs prescribed at regular intervals are effective to reduce simple back pain. The different NSAIDs are effective for the reduction of this pain. They have serious adverse effects, particularly at high doses, in the elderly, and on long-term administration. The new cyclooxygenase II-inhibitors have less gastrointestinal complications. But the long-term experiences are limited up to now.

Considerable controversy exists about the use of *opioid analgesics* in chronic non-cancer pain. Many physicians are concerned about the effectiveness and adverse effects of opioids. Other clinicians argue that there is a role for opioid therapy in chronic non-cancer pain, e. g. especially in chronic low back pain. There is a low incidence of organ toxicity in patients who respond to opioids. The incidence of abuse and addiction is likewise relatively low. The potential for increased function and improved quality of life seems to outweigh the risks. However, there is a lack of randomised controlled trials (RCT) on opioid therapy in a multimodal pain treatment approach. Clinical experience and some studies suggest administration of sustained release opioids because of better comfort for the patient and less risks for addiction. The opioids should be selected due to the specific side effects of the different drugs. For patients with pre-existing constipation transdermal fentanyl should be preferred.

Antidepressant medications have been used for the treatment of chronic back pain, though there is only little scientific evidence for their effectiveness. There is no evidence for the use of antidepressants in acute low back pain.

Trials of *muscle relaxants* for patients with acute back pain have used a wide range of agents, e. g. benzodiazepines. They mostly reduce acute back pain, but they have significant adverse effects including drowsiness

Schwerpunkt: Rückenschmerz

and psychological and physical dependence even after relatively short treatment. Benzodiazepines are not indicated in the treatment of chronic back pain.

Drugs are sometimes necessary for the patients to begin and persevere a multimodal treatment program. Drug therapy should be terminated as soon as other treatment strategies succeed. Unfortunately, no studies exist evaluating the place of analgesics within a multimodal treatment program.

Keywords

Back pain · Non-steroidal antiinflammatory drugs · Opioid analgesics · Antidepressants · Muscle relaxant treatment · Multimodal treatment program

lichen Belastungen: Allein in Deutschland werden 250 Mio. DM/Jahr für die Therapie gastrointestinaler NSAID-Nebenwirkungen ausgegeben. Im Zeitraum 1996–1998 ergaben sich 10.700 stationäre Einweisungen bei 1100 bis zu 2200 geschätzten Todesfällen [5]. Die Abbruchrate der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen liegt für verschiedene NSAID zwischen 3 und 18% [12].

Cyclooxygenase (COX)

Die hohe Nebenwirkungsrate der NSAID lässt sich aufgrund ihrer phar-

makologischen Wirkung erklären: Das Enzym Cyclooxygenase (COX) liegt in 2 Formen vor. COX I ist konstitutionell. Mit seiner Hilfe werden Prostaglandine aus der Arachidonsäure synthetisiert. Prostaglandine schützen u. a. die Magenmukosa und regulieren die Nierendurchblutung. COX-I-Hemmstoffe führen daher zu erhöhter Magensaftsekretion und Wasserretention. COX II wird dagegen bei Entzündungsreaktionen oder Schmerzreaktionen exprimiert [6]. Durch die exakte Charakterisierung der beiden COX-Isoformen gelang es in den letzten Jahren, selektivere Cox-II-Hemmstoffe zu entwickeln. Insbesondere Rofecoxib und Celecoxib haben gegenüber Meloxicam eine spezifische COX-II-Selektivität [16, 39]. Schwere gastrointestinale Nebenwirkungen sind geringer ausgeprägt als unter NSAID, allerdings sollten COX-II-Hemmer nicht als gänzlich unproblematisch angesehen werden.

Nichtsaure Analgetika

Der Wirkungsmechanismus nichtsaurer Analgetika wie Metamizol oder Paracetamol ist nicht abschließend geklärt. Möglicherweise spielt eine Prostaglandinsynthesehemmung auf Rückenmarksebene eine wichtige Rolle. Eine antiphlogistische Wirkung wird nicht beobachtet. Metamizol hat noch den Vorteil einer direkten spasmolytischen Wirkung, die aber bei Patienten mit Rücken-

Tabelle 1
Dosisvorschläge für Nichtopioidanalgetika

	Typische Einzeldosis [mg]	Typische Tagesdosis [mg]
NSAIDs		
Acetylsalicylsäure	500–1000	2500–4000
Ibuprofen	400–800	2400
Diclofenac	50	150
Naproxen	250	750
Selektive Cox-II-Hemmer		
Rofecoxib	12,5–25	50
Celecoxib	100–200	400
Andere Nichtopioidanalgetika		
Metamizol	1000	4000
Paracetamol	1000 mg	4000 mg
Flupirtin	100–200	600

schmerzen keine relevante Bedeutung hat. Sowohl Metamizol als auch Paracetamol stellen Alternativen zu den klassischen NSAID dar, weil sie ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum aufweisen [6]. Leberzellschädigungen bei Paracetamol treten in therapeutischen Dosierungen nur bei vorgeschädigter Leber auf, die Agranulozytose unter Metamizol ist extrem selten. Schwere allergische Reaktionen oder Blutdruckabfälle bis hin zum Schock werden bei Metamizol insbesondere nach intravenöser Gabe beobachtet.

Nichtopioidanalgetika ohne antipyretische und antiphlogistische Wirkungen

Eine besondere Rolle in der Therapie von Rückenschmerzen kommt Flupirtin zu [47]. Es besitzt, ähnlich wie Nefopam, keine antipyretische oder antiphlogistische Wirkung. Flupirtin hat keinen Einfluss auf die Prostaglandinbiosynthese und bindet auch nicht an Opiatrezeptoren. Möglicherweise werden deszendierende antinozizeptive Bahnen aktiviert. Häufig wird auch eine relaxierende Wirkung auf die Skelettmuskulatur postuliert. Dies ist aber nicht ausreichend bewiesen. Flupirtin ist nicht zur Langzeittherapie zugelassen, die Nebenwirkungsrate wird bei therapeutischen Dosierungen als gering eingeschätzt [23, 34]. Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Schwindel und Schwitzen können auftreten. Eine Erhöhung der Transaminasen erfordert eine engmaschige Kontrolle. Leberzellnekrosen sind nur in Einzelfällen beschrieben.

Stellenwert der Nichtopioidanalgetika bei akuten Rückenschmerzen

Nichtopioidanalgetika haben in der Therapie akuter Rückenschmerzen einen hohen Stellenwert. Gerade die Wirksamkeit von NSAID ist bei nozizeptiven Schmerzen, Entzündungen und Knochenschmerzen in zahlreichen Studien belegt, wenn auch teils schwere Nebenwirkungen ihren Einsatz zeitlich limitieren. Bleibt ihr Einsatz auf einen Zeitraum von ca. einer Woche beschränkt, können sie dazu verhelfen, die akuten Schmerzen zu durchbrechen, sodass der Patient nach kurzer Bettruhe sein krankengymnastisches Übungsprogramm aufnehmen kann. Möglichst frühzeitig

sollte dann ein Ausschleichversuch unternommen werden. Die Therapiedauer mit NSAID sollte einen Zeitraum von 6 Wochen möglichst nicht überschreiten [26].

Stellenwert der Nichtopioidanalgetika bei chronischen Rückenschmerzen

Wegen ihrer Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt und die Niere nimmt der Stellenwert von NSAID mit der Therapiedauer ab [18]. Da chronische Rückenschmerzen häufig eine Dauertherapie von Wochen bis Monaten, manchmal sogar Jahren notwendig machen, haben NSAID hier keine Indikation. Eine Option für die Zukunft stellen möglicherweise COX-II-Hemmstoffe dar, Erfahrungen mit einer Dauertherapie bei Rückenschmerzen existieren jedoch noch nicht. Auch Flupirtin, das bei nozizeptiven Schmerzen wirksam ist, die durch erhöhten Muskeltonus ausgelöst werden, sollte bei Dauereinsatz sorgfältigen Therapiekontrollen unterzogen werden, zumal es für eine Langzeittherapie nicht zugelassen ist und seine potenzielle Lebertoxizität bei längerfristiger Gabe nicht abschließend bewertet werden kann.

Opioidanalgetika

Seit der ersten deutschsprachigen Publikation über Opiode bei damals noch sog. „nichtmalignen“ Schmerzen, ist die Kontroverse hierüber nicht beendet [48]. Während starke Opiode nach wie vor sehr zurückhaltend eingesetzt werden, muss angesichts des umfangreichen Einsatzes von schwachen Opioiden von einem ebenso umfangreichen Einsatz auch bei allen Formen von Rückenschmerzen ausgegangen werden.

Schwache Opiode

Zu den schwachen Opioiden gehören z. B. Tramadol, Tilidin-Naloxon und Dihydrocodein. Diese Präparate sind auch in Retardform erhältlich und erlauben Applikationen in bis zu 12-stündigem Abstand [19]. Bei geringen Unterschieden in der Wirkungsstärke richtet sich die Auswahl des Opioids hauptsächlich nach dem erwarteten Nebenwirkungsprofil. Ein Patient, der vor der Opioidtherapie bereits an Obstipation leidet, sollte z. B. eher mit Tilidin-Naloxon re-

tard behandelt werden als mit Dihydrocodein retard, das eine starke Verstopfung hervorruft. Ein Patient mit Übelkeit in der Anamnese sollte kein Tramadol erhalten, das häufig Übelkeit verursacht.

Die kurz wirksamen Darreichungsformen der schwachen Opiode sind für den langfristigen Einsatz beim *chronischen* Schmerz nicht geeignet, da zu häufige Applikationen erforderlich sind und die schnellere Anflutung unnötige psychische Nebenwirkungen hervorruft.

Starke Opiode

Starke Opioidanalgetika unterliegen in Deutschland der BtMVV. Zu ihnen gehören z. B. Morphin, Buprenorphin, Methadon, Oxycodon, Hydromorphon und (transdermal appliziertes) Fentanyl. Morphin ist die Referenzsubstanz und in einer Vielzahl von Darreichungsformen verfügbar (2 Retardformen, retardiertes Granulat, Suppositorien [in Deutschland leider nicht retardiert verfügbar]). Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von Morphin sind gut bekannt, und zudem ist es kostengünstig. Es ist bei oraler Gabe ausreichend wirksam und sollte, wenn immer möglich, auch oral appliziert werden.

Bei Schluckstörungen hat sich transdermales Fentanyl in Deutschland seit 1995 in der Tumorschmerztherapie bewährt und ist später auch zur Therapie nichttumorbedingter Schmerzen zugelassen worden. Die träge Kinetik setzt jedoch einige Erfahrung mit der Substanz und der Applikationsform voraus. Während sich die Häufigkeit der typischen Opioidnebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen (evt. kurzzeitig am Beginn der Therapie zusätzlich Antiemetika!), Schwindel und Müdigkeit meist nicht von der Therapie mit anderen Opioiden unterscheidet, finden sich Hinweise, dass die Obstipation unter transdermaler Therapie geringer ausgeprägt sein könnte [1, 109]. Dennoch ist auch hierbei wie bei allen anderen Opioiden eine Obstipationsprophylaxe mit entsprechender Diät und Medikamenten angezeigt. Die Einstellung auf das Pflaster kann auch ambulant erfolgen. Eine effektive Langzeittherapie ist möglich. Bei der Umstellung auf transdermales Fentanyl hat sich eine Um-

Tabelle 2

Randomisierte, placebokontrollierte, (doppelblinde) Studien zur Anwendung von Opioiden

Autoren	N	Opioid	Dauer (Wochen)	Diagnosen
Moran 1991	20	Morphin	5	Rheumatoide Arthritis
Moulin 1996	61	Morphin	6	Varia
Watson u. Babul 1998	50	Oxycodon	4	Postherpetische Neuralgie
Caldwell et al. 1999	107	Oxycodon	4	Osteoarthritis
Roth et al. 2000	133	Oxycodon	2	Osteoarthritis
Σ	371		× 4,2	
Arkininstall et al. 1995	46	Codein	1	Varia
Sindrup et al. 1999	45	Tramadol	4	Polyneuropathie
Peloso et al. 2000	66	Codein	4	Osteoarthritis
Harati et al. 2000	131	Tramadol	6	Diabetische Neuropathie
Schnitzer et al. 2000	254	Tramadol	4	Rückenschmerz
Σ	542		× 3,8	

N Patientenzahl, Dauer Studiendauer in Wochen, × Mittelwert

rechnung der Tagesdosis von 100 mg Morphin zu 1 mg Fentanyl bewährt.

Studien zum Einsatz von Opioiden

Leider existieren zur Opioidtherapie in einem multimodalen, interdisziplinären Konzept keine Untersuchungen. Zum Einsatz von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen gibt es nur 10 randomisierte Studien (davon 9 placebokontrolliert), die eine Wirksamkeit über kurze Therapiezeiträume (2- bis 4-wöchige Titrationsphase) belegen [2, 8, 15, 24, 25, 28, 31, 36, 40, 45], davon nur eine Studie an Patienten mit Rückenschmerzen [36] (Tabelle 2). In 2 Studien wurde nach der Titrationsphase eine Langzeitanwendung durchgeführt [8, 25]. Bei den weiterbehandelten Patienten nahmen die Schmerzen allerdings im Verlauf wieder zu. Schnitzer et al. untersuchten 380 ambulante Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, die z. T. operiert waren. Die Patienten wurden mit bis zu 400 mg Tramadol/Tag behandelt. Die Abbruchquote in der Tramadolgruppe betrug 21% im Vergleich zu 51% in der Placebogruppe. Patienten, die keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufwiesen, hatten durch Tramadol eine signifikante Schmerzreduktion und waren auch deutlich weniger durch ihre Schmerzen beeinträchtigt [36]. In einer weiteren randomisierten, nicht placebokontrollierten Studie bei Rückenschmerzpatienten zeigten sich unter

Oxycodon positive Effekte hinsichtlich der Schmerzen, aber nur leichte Effekte auf die Aktivität der Patienten [20]. Es gibt keine Präferenz für ein bestimmtes Opioid bei Rückenschmerzen, auch wenn sich Hinweise für Vorteile von Fentanyl TTS gegenüber oralen Opioiden im Hinblick auf die Nebenwirkungen ergaben [1, 41] (Tabellen 3, 4).

Zur Langzeittherapie (Therapiedauer über 12 Wochen) mit Opioiden

existieren 18 Fallserien (3 prospektiv, 15 retrospektiv) mit insgesamt 1404 Patienten und einer mittleren Therapiedauer von 22 Monaten. Nicht alle Patienten profitierten von der Opioidtherapie in diesen Verlaufsbeobachtungen. Hauptzielkriterium der Untersuchungen war die Schmerzreduktion. Rückschlüsse auf die körperliche oder geistige Leistungsfähigkeit ließen sich nur selten ziehen. Ebenso wenig wie Opioiden als Teil eines übergeordneten Therapiekonzeptes untersucht wurden, waren erweiterte Zielkriterien wie Lebensqualität oder Rückkehr an den Arbeitsplatz in diesen Studien definiert. Tendenziell zeigten Responder weniger schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten.

Stellenwert der Opioidanalgetika bei akuten Rückenschmerzen

Werden Nichtopioidanalgetika nicht vertragen oder haben sie keinen ausreichenden Effekt, den Patienten nach kurzer Zeit wieder zu aktivieren, ist auch der zeitlich limitierte Einsatz von Opioiden zu erwägen. In Ausnahmefällen können hier auch nichtretardierte Opioiden bei Schmerzspitzen über einen kurzen Zeitraum von einigen Tagen zum Einsatz kommen. Werden nichtretardierte Opioiden über Zeiträume von Wo-

Tabelle 3

Äquivalenzdosierungen für schwache orale Opioiden

	Typische Einzeldosis [mg]	Dosisbeispiel [mg/Tag]
Morphin	10	2- bis 3-mal 10
Tramadol	150	3- bis 4-mal 150
Tilidin-Naloxon	100	2- bis 3-mal 100
Dihydrocodein	90	2- bis 3-mal 90

Tabelle 4

Äquivalenzdosierungen für starke Opioiden

	Tagesdosis [mg]	Dosisbeispiel/Tag
Morphin	60	3-mal 20 mg (retardiert I) Einmal 60 mg (retardiert II)
Oxycodon	40	3-mal 20 mg (retardiert)
Hydromorphon	8	2-mal 4 mg (retardiert)
Buprenorphin sublingual	1,4	3-mal 0,4 mg
Fentanyl transdermal	0,6	25 µg/h für 48–72 h

chen bis Monaten gegeben, können Gewöhnungseffekte mit Dosisescalationen resultieren. Wenn Opioide auf Dauer nach Bedarf eingenommen werden, wird die Gefahr einer psychischen Abhängigkeit groß. Daher sollten grundsätzlich retardierte Opioide bevorzugt werden.

Stellenwert der Opioidanalgetika bei chronischen Rückenschmerzen

Der Einsatz von Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen wird mit großer Zurückhaltung gesehen [43], obwohl es kaum Hinweise auf eine Organtoxizität bei Dauergabe gibt und somit die Sicherheit bei Dauergabe weitaus höher zu sein scheint als z. B. bei NSAID. Unter engen Voraussetzungen und bei besonders schweren Schmerzformen sollten Opioide jedoch auch Rückenschmerzpatienten nicht grundsätzlich vorenthalten werden. Selbst Schofferman, der 1993 ein international kontrovers diskutiertes Review zum Einsatz von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen vorstellte [37], legte 1999 eine Studie vor, die sich mit der Opioidtherapie bei schweren therapieresistenten Rückenschmerzen auseinandersetzte [38]. Er räumte ein, dass eine Langzeitopioidtherapie für einige gut ausgewählte Patienten mit Rückenschmerzen eine Alternative darstellt, wenn alle anderen Möglichkeiten der Schmerztherapie versagt haben. Aber wonach richtet sich die „Auswahl“ der Patienten, und welchen Kriterien muss das Management einer Langzeitopioidtherapie bei Rückenschmerzen genügen?

Nach interdisziplinärer Abklärung der Ursachentherapie einschließlich operativer Eingriffe und unter der Voraussetzung eines etablierten, multimodalen, interdisziplinären Behandlungskonzeptes können Opioide auch langfristig bei Rückenschmerzen eingesetzt werden, wenn der Patient auf die Opioidtherapie gut anspricht. Beispiele für eine Indikation stellen Rückenschmerzen dar, die durch starke morphologische Veränderungen wie Wirbelsäulendeformierungen, inoperable Spinalkanalstenosen, mehrfache Wirbelsäuleneingriffe oder radikuläre Schmerzen hervorgerufen werden. Bei anderen, eher unkomplizierten, radikulären oder nichtradikulär ausstrahlenden Rückenschmerzen oder funktionellen Störungen sollten

Opioide langfristig sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Grundsätzlich sollten die Patienten vor einem Anwendungsversuch mit Opioiden in einer interdisziplinären Schmerzkonzferenz/-klinik vorgestellt werden, insbesondere Patienten mit psychischer Komorbidität. Dies wurde bereits vor 10 Jahren ausdrücklich betont [49].

Besondere Hinweise zur Langzeittherapie mit Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen

Vor Therapiebeginn empfiehlt sich der genaue Hinweis auf die Einhaltung von Behandlungsregeln, am besten schriftlich. Dabei sollte der Patient über folgende Punkte aufgeklärt werden:

- Es erfolgen regelmäßige Vorstellungen in der Schmerzpraxis, Schmerzambulanz oder -klinik zur Therapiekontrolle. Am Anfang der Therapie sind tägliche bis wöchentliche, im Therapieverlauf monatliche und zur Langzeitüberwachung halbjährliche Kontrollen nötig. Im Falle der Verhinderung müssen vereinbarte Termine vorher abgesagt werden. Ansonsten kann die Therapie von ärztlicher Seite aus abgebrochen werden.
- Änderungen der Medikamente und deren Dosierung erfolgen nur nach persönlicher Rücksprache mit dem Arzt. Eine Eigenmedikation ist strikt untersagt. Wird sie dennoch vorgenommen, kann die Therapie von ärztlicher Seite aus abgebrochen werden.
- Es ist keine komplette Schmerzfreiheit zu erwarten. Gerade bewegungsabhängige Schmerzspitzen können nicht komplett ausgeschaltet werden. Eine unkritische Erhöhung der Dosierung zur Kupierung von Schmerzspitzen könnte starke Nebenwirkungen mit Überdosierungserscheinungen hervorrufen, wenn sich der Patient nach körperlicher Aktivität ausruht und wieder weniger Schmerzen empfindet als bei Aktivitäten. Dies würde auch das Risiko für eine Beeinträchtigung der Atmung, für Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Verwirrung und vor allem Darmträgheit erhöhen. Eine Reduktion der Schmerzspitzen um ca. 50% ist ein realistisches Therapieziel.

- Die Therapie darf nicht nur die Schmerzreduktion zum Ziel haben. Erreicht werden sollen vor allem eine Veränderung der Einstellung zur Erkrankung und zum Lebensstil, die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit und eine verantwortliche Einstellung zur eigenen Gesundheit. Multidisziplinäre Therapiekonzepte sind erforderlich.
- Schmerzverlauf und Nebenwirkungen der Therapie müssen vom Patienten schriftlich protokolliert werden.
- Auch bei bestehender analgetischer Wirksamkeit sollte die Notwendigkeit für die Weiterverschreibung von Opioiden nach ca. 6 Monaten neu überprüft werden. Dabei werden auch ergänzende Therapien, z. B. Krankengymnastik, Entspannungstechniken, psychologische Therapien, überprüft und ggf. neu festgelegt.
- Opioide sollen nicht in Kombination mit Alkohol oder sedierenden Medikamenten eingenommen werden, die einen dämpfenden Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben. Auch der behandelnde Hausarzt muss hierüber informiert sein.
- Ein schnelles Weglassen von Opioiden oder eine schnelle Reduktion der Dosis kann Entzugssymptome (z. B. Schwitzen, Unruhe und Kreislaufreaktionen) verursachen. Durch ein Ausschleichen (langsameres Absetzen) der Medikamente, das vom Arzt kontrolliert wird, können Entzugssymptome in aller Regel gut beherrscht werden.
- Opioide müssen exakt nach dem angegebenen Dosierungsschema angewendet werden. Tabletten dürfen nicht zerbrochen, aufgelöst oder zerbröselt werden. Es können sonst Überdosierungen mit Vergiftungserscheinungen auftreten. Wird das Dosisschema ohne persönliche Rücksprache mit dem Arzt geändert, kann die Therapie von ärztlicher Seite aus abgebrochen werden.
- Der Patient erklärt sein Einverständnis für unangekündigte Untersuchungen (Blut-, Urinkontrollen), um den korrekten Gebrauch der verordneten Opioide und ggf. weiterer Medikamente kontrollieren zu können.

Tabelle 5

Indikationen gebräuchlicher Medikamente bei akuten und chronischen Rückenschmerzen und deren Anwendungsdauer

	Akuter Rückenschmerz (<7 Tage, nicht >6 Wochen)	Chronischer Rückenschmerz (>6 Wochen, Indikation überprüfen!)
NSAID	++	-
Rofecoxib	+	?
Celecoxib	+	
Metamizol	(+)	(-)
Paracetamol	(+)	(-)
Flupirtin	(+)	?
Opioide	(-)	(+)
Antidepressiva	-	(+)
Muskelrelaxanzien	(+)	-

++ Indikation nach Kriterien der evidenzbasierten Medizin gesichert, + Indikation gesichert, (+) Indikation bei ausgewählten Patienten gesichert, (-) Indikation kontrovers diskutiert, - kontraindiziert, ? Indikation fraglich

Antidepressiva

Antidepressiva gehören zur Standardtherapie bei neuropathischen Schmerzen oder Deafferentierungsschmerzen, wie sie z. B. auch bei Patienten mit radikulären Rückenschmerzen auftreten können. Der Mechanismus der analgetischen Wirkung von Antidepressiva ist nicht vollständig geklärt. Nachgewiesen sind Einflüsse auf die spinale Nozizeption [11] als deutlicher Hinweis für deren analgetische Wirkung. Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin oder Serotonin in die präsynaptische Nervenendigung, die erhöhten Konzentrationen vermindern im Rückenmark die Freisetzung von nozizeptiven Transmittern [11]. Ferner ist ein antagonistischer Effekt am NMDA-Rezeptor bekannt [7].

Nichtselektive Noradrenalin- bzw. Serotoninwiederaufnahmehemmer besitzen wahrscheinlich eine bessere analgetische Wirkung als neuere selektive Substanzen. Daher werden zur Schmerztherapie insbesondere Amitriptylin, Desipramin, Doxepin und Clomipramin eingesetzt. Amitriptylin ist die am besten untersuchte Substanz. Amitriptylin und Doxepin haben sedierende Wirkungen, Desipramin und Clomipramin wirken eher antriebssteigernd [42]. Amitriptylin wird daher bei agitierten, ängstlichen Patienten bevorzugt, während Clomipramin bzw. Imipramin eher bei Patienten mit vermindertem Antrieb indiziert ist.

Seit längerem ist bekannt, dass alle Antidepressiva bei Rückenschmerzen in unterschiedlicher Ausprägung wirksam sind [27, 29, 44]. Im deutschsprachigen Raum wird als Alternative zu Amitriptylin häufig Doxepin verwendet. Kontrollierte randomisierte Studien belegen einen analgetischen Effekt dieser Substanz bei Rückenschmerzen [13, 14]. Die schmerzhemmenden Dosierungen betragen für Amitriptylin, Imipramin, Doxepin, Desipramin und Clomipramin jeweils weniger als 50 mg/Tag. Die Substanzen werden in Minimaldosierung (10 mg) zur Nacht eingeschlichen. Eine Wirkung setzt häufig erst nach einigen Wochen ein (Tabelle 5).

An Nebenwirkungen tritt Mundtrockenheit schon bei diesen niedrigen Dosierungen auf. Schwerwiegendere Nebenwirkungen sind Harnretention (cave: Prostatahyperplasie!), Erhöhung des Augeninnendrucks (cave: Glaukomanfall!) und kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Wegen des Risikos von AV-Überleitungsstörungen sollte die Therapie bei Patienten mit vorbestehenden Rhythmusstörungen nicht ohne EKG-Kontrolle erfolgen. Eine milde Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen werden dennoch lediglich als relative Kontraindikationen angesehen [3]. Blutbildveränderungen (Leukopenien) werden häufiger beobachtet. Daher sind Blutbildkontrollen gerade bei der Dauertherapie anzuraten [42].

Stellenwert der Antidepressiva bei akuten Rückenschmerzen

Bei der Therapie akuter radikulärer Rückenschmerzen haben Antidepressiva keinen Stellenwert. Die Dosierungen, die einen analgetischen Effekt entfalten, wirken erst verzögert und entfalten daher ihre Wirkung für akute Schmerzen zu spät.

Stellenwert der Antidepressiva bei chronischen Rückenschmerzen

Neuropathische Schmerzen und Deafferentierungsschmerzen, die sich als Dysästhesien manifestieren, stellen nachgewiesene Indikationen für Antidepressiva dar [21]. Auch eine Dauertherapie ist möglich. Blutbildkontrollen sind dann allerdings anzuraten. Bei einschließenden neuropathischen Schmerzen sind nicht Antidepressiva, sondern eher Antikonvulsiva angezeigt.

Muskelrelaxanzien

Benzodiazepine gehören zur Gruppe der Tranquilizer und sind die Hauptvertreter der sog. „minor tranquilizer“. Es handelt sich um Substanzen, die eine beruhigende, schlaffördernde, anxiolytische, muskelrelaxierende oder antikonvulsive Wirkung haben. Die muskelrelaxierende Wirkung wird durch eine zentrale Tonusreduktion und die Verminderung spinaler Reflexe über die Formatio reticularis des Hirnstammes erklärt [21]. Neben diesen typischen Wirkungen von Benzodiazepinen sind jedoch auch paradoxe Reaktionen möglich. Diese als „Disinhibition“ oder „dyscontrol reactions“ bezeichneten Phänomene sind wahrscheinlich dosisabhängig und eher selten. Eine Substanzspezifität wurde bisher nicht nachgewiesen [32, 35]. Paradoxe Reaktionen können sich in amnestischen, euphorischen oder ruhelosen Zuständen äußern. Angst, Halluzinationen, Tachykardien und Schwitzen sind ebenso möglich.

Benzodiazepine werden in Deutschland häufig verordnet. Die im Jahre 1998 in Deutschland verschriebenen definierten Tagesdosierungen von Benzodiazepinen betragen ca. 210 Mio. [22]. Als Indikationen werden Angst-, Spannungs- und Reizzustände, Verstimtheit und andere vegetativ-nervöse Reaktionen genannt. Das Abhängigkeitspotenzial

Tabelle 6

Dosierungsschema beim Einsatz von Antidepressiva

Substanz	Startdosis [mg]	Höchstdosis [mg]
Amitriptylin (ggf. retard)	10–25/Tag (zur Nacht)	Selten >150/Tag
Doxepin	10–25/Tag (zur Nacht)	Selten >150/Tag
Clomipramin	2-mal 10/Tag (tagsüber)	Selten >150/Tag
Imipramin	2-mal 10/Tag (tagsüber)	Selten >150/Tag

von Benzodiazepinen muss wahrscheinlich wesentlich höher als bisher angenommen eingeschätzt werden [30, 46]. Durch Dauerkonsum kommt es zu Toleranzentwicklung, physischer und psychischer Abhängigkeit, Veränderungen des Schlafrhythmus und zu kognitiven Leistungsschwächen. Bei abruptem Absetzen kann in schweren Fällen eine Entzugssymptomatik auftreten, die bis hin zu aggressiven, depressiven, paranoiden und deliranten Zuständen führt, die den Patienten vital bedrohen.

Zur Beurteilung des analgetischen Effektes von Benzodiazepinen sind experimentelle und klinische Untersuchungen durchgeführt worden. In Anbetracht der Häufigkeit der Benzodiazepinverordnungen ist die Zahl dieser Untersuchungen gering, und es existieren nahezu keine randomisierten, placebo-kontrollierten Studien [30].

Bei Rückenschmerzen erwies sich Tetrazepam, ein Benzodiazepin mit mittellanger Halbwertszeit von ca. 12 h, als wirksam [33]. Ebenfalls zeigte Tizanidin bei akuten Rückenschmerzen eine Wirkung [4]. Da ein entspannender Effekt therapeutisch zwar erwünscht ist, der Einsatz von Benzodiazepinen jedoch kritisch ist, kommt als Alternative der Natriumkanaleinstromblocker Tolperison in Frage. Tolperison gehört nicht zu den Benzodiazepinen und besitzt auch membranstabilisierende Wirkungen in der Peripherie. Es gibt in der MEDLINE® allerdings nur vereinzelte Hinweise auf die Wirksamkeit von Tolperison bei Muskelspasmen. Müdigkeit scheint hierdurch nicht induziert zu werden. Eine Beurteilung des Stellenwertes von Tolperison bei Rückenschmerzen ist allerdings derzeit kaum möglich.

Stellenwert der Muskelrelaxanzien bei akuten Rückenschmerzen

Zur symptomatischen Therapie akuter Verspannungen der Skelettmuskulatur ist der zeitlich streng limitierte Einsatz von Muskelrelaxanzien denkbar. Insbesondere beim Einsatz von Benzodiazepinen ist Vorsicht geboten, gerade weil die initiale Wirkung bei akuten Verspannungen überzeugend sein kann.

Stellenwert der Muskelrelaxanzien bei chronischen Rückenschmerzen

Unstrittig ist, dass es sich bei Benzodiazepinen um Substanzen handelt, die keinen eigenen analgetischen Effekt besitzen. Sie können daher eine gezielte analgetische Therapie nicht ersetzen. Ebenso wenig können sie psychologische Entspannungsverfahren oder entspannende physikalische Maßnahmen ersetzen. Wegen des hohen Abhängigkeitspotenzials sind Benzodiazepine in der Dauertherapie chronischer Rückenschmerzen streng kontraindiziert.

Schlussfolgerungen

Je nach Schmerzdiagnose und Schwere der Schmerzen steht auch bei Rückenschmerzen heute eine ganze Palette wirksamer Analgetika und Nichtanalgetika zur Verfügung (Tabelle 6). Eine medikamentöse Therapie sollte aber niemals allein im Vordergrund der Therapie von Rückenschmerzen stehen. Sie muss vielmehr dazu verhelfen, ein multimodales Rehabilitationsprogramm durchzuführen und sollte nach erfolgreicher Therapie, wenn möglich, wieder abgesetzt werden. Leider gibt es zu allen beschriebenen Medikamenten keine Studien, die deren Rolle in multimodalen Therapieprogrammen untersuchen und kritisch hinterfragen.

Literatur

- Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, Kalso E (2001) Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 322:1154–1158
- Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC (1995) Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 62:169–178
- Baldessarini RJ (1992) Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman, Gilman (eds) *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, pp 405–414
- Berry H, Hutchinson DR (1988) A multicenter placebo-controlled study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. *J Int Med Res* 16:75–82
- Bolten WW, Lang B, Wagner AV, Krobot KJ (1999) Konsequenzen und Kosten der NSA-Gastropathie in Deutschland. *Akt Rheumatol* 24:127–134
- Brune K, Hinz B (2001) Nichtopioidanalgetika. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Aufl. WVG Stuttgart, S 233–254
- Bryson HM, Wilde MI (1996) Amitriptyline: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 8:459–476
- Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, Lacouture PG (1999) Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 26:862–869
- Casser H, Riedel T, Schrems C, Ingenhorst A, Kuhnau D (1999) Das multimodale interdisziplinäre Therapieprogramm beim chronifizierten Rückenschmerz. Eine neue Behandlungsstrategie. *Orthopäde* 28:946–957
- Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M (1996) Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 64:527–534
- Feuerstein TJ (1997) Antidepressiva zur Therapie chronischer Schmerzen. *Schmerz* 11:213–226
- Gehling M, Niebergall H (1998) Nicht-Opioidanalgetika und Co-Analgetika in der Therapie chronischer Schmerzen. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 92:41–46
- Hameroff SR, Cork RC, Scherer K (1982) Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J Clin Psychiatry* 43:22–27
- Hameroff SR, Buehler J, Lerman JC (1984) Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 45:47–52

15. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M (1998) Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 50:1842–1846
16. Hawkey CJ (1999) COX-2 inhibitors. *Lancet* 353:307–314
17. Hildebrandt J, Pflugsten M, Franz C, Saur P, Seeger D (1996) Das Göttinger Rücken Intensiv Programm GRIP – ein multimodales Behandlungsprogramm für Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, Teil 1. Ergebnisse im Überblick. *Schmerz* 10:190–203
18. Hildebrandt J, Schöps P (2001) Schmerzen am Bewegungsapparat/Rückenschmerz. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Aufl. WVG Stuttgart, S 577–592
19. Jage J, Jurna I (2001) Opioidanalgetika. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Aufl. WVG Stuttgart, S 255–280
20. Jamison RN, Raymond SA, Slawby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP (1998) Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 23:2591–2600
21. Jurna I, Motsch J (2001) Nichtanalgetika: Antidepressiva, Antikonvulsiva, Neuroleptika, Tranquillantien und zentrale Muskelrelaxantien, Clonidin, Cortison. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg) *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2. Aufl. WVG Stuttgart, S 281–294
22. Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B (1999) Hypnotika und Sedativa. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungs-Report*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 335–347
23. Lüben V, Müller H, Lobisch M, Wörz R (1994) Behandlung von Tumorschmerzen mit Flupirtin. *Fortschr Med* 112:282–286
24. Moran C (1991) MST continus tablets and pain control in severe rheumatoid arthritis. *Brit J Clin Res* 2:1–12
25. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd D, Merskey H (1996) Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 347:143–147
26. Nachemson A (1992) Newest knowledge of low back pain. *Clin Orth* 279:8–20
27. Nilsson HL, Knorrning L (1989) Clomipramine in acute and chronic pain syndromes. *Nord Psykiat Tidsskr* 43 [suppl 20]:101–113
28. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GTD, Harsanyi Z, Babul N, Darke AC (2000) Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 27:764–771
29. Phesant H, Bursk A, Goldfarb G (1983) Amitriptyline and chronic low back pain. *Spine* 8:522–557
30. Reddy S, Patt RB (1994) The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 9:510–514
31. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, Rutstein J, Lacouture PG (2000) Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. *Arch Intern Med* 160:853–860
32. Rothschild AJ (1992) Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 53 [suppl 12]:69–79
33. Salzmann E, Pfärringer W, Paal G (1992) Treatment of chronic low-back syndrome with tetrazepam in a placebo controlled double blind trial. *J Drug Dev* 4:219–228
34. Scheef W (1987) Analgesic efficacy and safety of oral flupirtine in the treatment of cancer pain. *Postgrad Med J* 63 [suppl 3]:67–70
35. Schweitzer E, Rickels K, Case G, Greenblatt DJ (1990) Longterm therapeutic use of benzodiazepines. II: Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry* 47:908–915
36. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M (2000) Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 27:772–778
37. Schofferman J (1993) Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin. *J Pain Symptom Manage* 8:279–288
38. Schofferman J (1999) Long-term opioid analgesic therapy for severe refractory lumbar spine pain. *Clin J Pain* 15:136–140
39. Scott LJ, Lamb HM (1999) Rofecoxib. *Drugs* 58:499–505
40. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brösen K, Jensen T S (1999) Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 83:85–90
41. Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, Collier C (1997) Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 14:218–224
42. Verspohl EJ (1991) Antidepressiva. In: Ammon PT (Hrsg) *Arzneimittelneben- und Wechselwirkungen*. WVG Stuttgart, S 281–316
43. Waddell G (1998) *The back pain revolution*. Churchill Livingstone, Edinburgh
44. Ward N, Bokan JA, Philips M (1984) Antidepressants in concomitant back pain and depression: doxepine and desipramine compared. *J Clin Psychiatry* 45:54–57
45. Watson CPN, Babul N (1998) Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 50:1837–1841
46. Woods JH, Katz JL, Winger G (1992) Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev* 44:151–347
47. Wörz R, Müller-Schwefe G, Stroehmann I, Zeuner L, Ziegglänsberger W, Zimmermann M (2000) Rückenschmerzen: Leitlinien der medikamentösen Therapie. *MMW Fortschr Med* 142: 27–33
48. Zenz M, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (1990) Orale Opiattherapie bei Patienten mit „nicht-malignen“ Schmerzen. *Schmerz* 4:14–21
49. Zenz M, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (1991) Erwiderung zu den vorstehenden Leserbriefen von D. Zech, Ch. Maier und J. Hildebrandt. *Schmerz* 5:91–94