

Analgetische Antikonvulsiva gegen neuropathische Schmerzen

Bericht vom National Pain Forum in Philadelphia

BRIGITTE RICHTER

Chronische neuropathische Schmerzen sind häufig enorm vielseitig und mit signifikanter Morbidität assoziiert. Sie werden durch Läsionen im peripheren oder zentralen Nervensystem verursacht. Diagnostische Schwierigkeiten bereitet in der Praxis zuweilen die Abgrenzung von Hypersensitivitätszuständen.

Neuropathische Schmerzen manifestieren sich nicht nur mit positiven sensorischen Phänomenen, wie Schmerz, Dysästhesie und Hyperalgesie. Auch negative Empfindungen sowie negative und positive motorische wie autonome Symptome und Zeichen sind häufig (1). Die Behandlung neuropathischer Schmerzen verlief bis in die jüngste Vergangenheit überwiegend unbefriedigend. Heute stehen dem Arzt neue Arzneistoffe zur Verfügung, die sehr viel bessere Therapieerfolge versprechen. «Wir haben so viele Medikamente, weil so viele Regionen in diese Zustände involviert sind», beschrieb Professor Roy Freeman aus Boston die derzeitige Situation der

National Pain Forum,
1. bis 3. Oktober 2004, Philadelphia.

Antikonvulsiva gegen neuropathische Schmerzen – warum?

Neuropathische Schmerzen gehen mit einer ganzen Reihe von pathophysiologischen und biochemischen Veränderungen im peripheren wie im zentralen Nervensystem einher. Dabei zeigen sich gewisse Ähnlichkeiten mit den bei Epilepsie zu beobachtenden Phänomenen (4). Diese Übereinstimmungen krankhafter Veränderungen veranlassten die Forscher, Antikonvulsiva auch für die Behandlung neuropathischer Schmerzen einzusetzen. Die dabei erzielten positiven Resultate im Tierversuch waren rasch gefolgt von günstigen Effekten in klinischen Studien am Menschen.

Therapie neuropathischer Schmerzen. Die lange Liste dessen, was über die Jahre versucht wurde, reichte von tertiären Amininen, trizyklischen und neueren Antidepressiva, Antiarrhythmika über Carbamazepin und andere Antikonvulsiva bis hin zu topischen Zubereitungen, Lokalanästhetika und Narkotika, meinte Freeman anlässlich des 1. National Pain Forum, einer Veranstaltung der Academy for Health Care Education. Der gemeinsame Nenner lässt sich, grob ausgedrückt, reduzieren auf die Aussage: mässige Wirksamkeit bei übermässigen Nebenwirkungen.

Der Referent versäumte jedoch nicht, die deutlichen Fortschritte aufzuzeigen, die in der jüngsten Vergangenheit in der Arzntherapie neuropathischer Schmerzen erzielt worden sind. Dies dank der Entwicklung neuer Wirkstoffe mit neuromodulatorischem Effekt, wie Gabapentin und Pregabalin (2).

Gabapentin: besonders geeignet bei diabetischer und postherpetischer Neuralgie

Gabapentin (Neurontin®) ist nach Aussage von Freeman das gegenwärtig am häufigsten verordnete Antikonvulsivum für die Behandlung neuropathischer Schmerzen. Der Wirkstoff hat sich in einer Reihe von plazebokontrollierten randomi-

sierten Doppelblindstudien als wirksam erwiesen. Dies vor allem bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie. Diese beiden neurogenen Krankheitsbilder sind sehr häufig und verursachen eine massive Einschränkung der Lebensqualität (3).

Gabapentin ist ein Vertreter der Antikonvulsiva der zweiten Generation, zu denen auch Pregabalin zählt. Gabapentin ist strukturell mit dem Neurotransmitter GABA (Gamma-Aminobuttersäure) verwandt. Der Wirkungsmechanismus unterscheidet sich jedoch von dem anderer Arzneistoffe, die mit dem GABA-System interagieren (zum Beispiel Valproat, Barbiturate, Benzodiazepine und GABA-Agonisten). «Gabapentin hat die Art und Weise, wie wir neuropathische Schmerzen behandeln, verändert», meinte Freeman. Der Wirkstoff hat sich, wie klinische Studien zeigen, speziell in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie sowie bei Post-Zoster-Neuralgie bewährt (4). Der Referent unterstrich die Bedeutung von Gabapentin unter Hinweis auf eine Metaanalyse von fünf randomisierten plazebokontrollierten Studien mit diesem Wirkstoff (5). Darin erwies sich Gabapentin in individuell gewählten Tagesdosen von 1800 bis 3600 mg als wirksam und gut verträglich bei Patienten mit diabetischer Neuropathie, postherpetischer

Analgetische Antikonvulsiva gegen neuropathische Schmerzen

Antikonvulsiva für das Schmerzmanagement

(adaptiert nach RK Portenoy, präsentiert am National Pain Forum, Philadelphia, 2004)

Wirkstoff	Evidenz	Kommentar
Gabapentin	RCT bei diabetischer Neuropathie und Post-Zoster-Neuralgie	Als Mittel der ersten Wahl betrachtet bei neuropathischen Schmerzen; vorteilhaftes Nebenwirkungsprofil; keine Interaktionen; effektive Dosis 900–3600 mg/Tag.
Pregabalin	RCT bei diabetischer Neuropathie und Post-Zoster-Neuralgie	Mechanismus ähnlich wie Gabapentin, stabilere Pharmakokinetik; keine Interaktionen; effektive Dosis 300–600 mg/Tag.
Lamotrigin	RTC in verschiedenen Indikationen	Risiko für schweren Hautausschlag, falls nicht langsam initial titriert.
Topiramate	RCT bei diabetischer Neuropathie und Kopfschmerz	Zugelassen zur Migräneprophylaxe; Gewichtsverlust in 40 Prozent der Fälle.
Andere	Fallberichte	

RCT = randomisierte, plazebokontrollierte Studien

Neuralgie und anderen neuropathischen Schmerzsyndromen.

Pregabalin: rascher Wirkungseintritt und gute Bioverfügbarkeit

Pregabalin ist, wie Gabapentin, mit GABA, dem wichtigsten hemmenden Neurotransmitter im menschlichen Zentralnervensystem, strukturverwandt. Wie Gabapentin bindet auch Pregabalin selektiv an einer Alpha-2-Delta-Untereinheit neuronaler, spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Diese Untereinheit spielt eine wichtige Rolle für die pathologischen Veränderungen, die beim Menschen neuropathische Schmerzen auslösen. Pregabalin, das in der Schweiz noch nicht im Handel ist, verringert den Kalziumstrom und senkt die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter, wie Noradrenalin, Glutamat und Substanz C (6). Pregabalin entfaltet analgetische und anxiolytische Effekte. Dieses Wirkprofil lässt es für die Behandlung neuropathischer Schmerzen geeignet erscheinen (7, 8).

«Pregabalin ist die wahrscheinlich am besten studierte Substanz bei diabetischer Neuropathie», mutmasste Freeman. Der Referent verwies auf den raschen Wirkungseintritt von Pregabalin und die gute Bioverfügbarkeit von rund 90 Prozent. Der Effekt von Pregabalin ist dosisabhängig; eine signifikante Wirksamkeit wird, nach Auskunft von Freeman, bei Anwendung

von mindestens 300 mg pro Tag erzielt. Die besten klinischen Resultate bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie wurden in einer sechswöchigen Multizenterstudie mit 600 mg Pregabalin täglich erzielt (9). Die Verträglichkeit in dieser Studie war gut.

Analgetische Antikonvulsiva: Sammelbegriff zur Abgrenzung der Indikationen

Professor Russell K. Portenoy aus New York bezeichnete diese Medikamente zur besseren Abgrenzung der Indikationen als analgetische Antikonvulsiva. Der Schmerzspezialist sieht für Pregabalin eine rosige Zukunft am Horizont. Dies vor allem wegen des Fehlens von Arzneimittel-Interaktionen. Darüber hinaus schätzt der Referent die positiven Effekte von Pregabalin auch auf den Schlaf sowie die Wirkung gegen Angstzustände. ●

Literatur:

1. Backonja, MM: Defining neuropathic pain. *Anesth Analg* 2003; 97 (3): 785–790.
2. Backonja, M: Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8 (3): 212–216.
3. Schmader, KE: Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002; 18: 350–354.

4. Backonja, MM: Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59 (5 Suppl 2): S14–S17.

5. Backonja, M; Glanzman, RL: Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25 (1): 81–104.

6. Fink, K et al.: Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229–236.

7. Farrar, JT et al.: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149–158.

8. Pande, AC: Pregabalin in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 533–540.

9. Richter, RW; Portenoy, RK et al.: Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005 (in press).

Brigitte Richter
Tulsa/Basel

Interessenlage: Die Berichterstattung wurde unterstützt von Pfizer AG.