

Antidepressiva und Antiepileptika bei Schmerzen

Wie wirksam sind die Substanzen bei nichtkanzerogenen Schmerzsyndromen?

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN

Die Entwicklung neuer Antidepressiva und die Antiepileptika der zweiten Generation haben unvorhergesehene Möglichkeiten in der Behandlung nichtkanzerogener Schmerzen gebracht. Sie modulieren die Schmerztransmission, indem sie auf spezifische Neurotransmitter und Ionenkanäle einwirken. Allerdings sind die verschiedenen Substanzen nicht bei allen Schmerzsyndromen gleich wirksam. Ein Beitrag in «American Family Physician» gibt einen Überblick.

Zunächst gilt es eine Unterscheidung anzubringen: Der nozizeptive Schmerz entsteht, einfach gesagt, durch Erregung von Schmerzrezeptoren etwa infolge einer Verletzung oder aufgrund entzündlicher Vorgänge. Der nozizeptive Schmerz

ist immer auch als ein wichtiges Warnsignal des Körpers zu verstehen. Er verschwindet in der Regel mit Beseitigung der auslösenden Umstände.

Schmerz kann aber auch dadurch entstehen, dass die peripheren Nerven oder die zentralen Nervenbahnen selbst beschädigt sind. Dieser so genannte neuropathische Schmerz besteht oft Monate oder Jahre.

Der nozizeptive Schmerz wird für gewöhnlich mit antiinflammatorischen Medikamenten und Analgetika behandelt. Neuropathischer Schmerz hingegen benötigt Medikamente wie Antidepressiva und Antiepileptika, die auf die Neurotransmitter zielen. Opioide sind reserviert für refraktäre neuropathische Schmerzen. Der periphere neuropathische Schmerz wird von den Betroffenen als brennend, stechend, einschneidend beschrieben und kann mit Dysästhesien, Taubheits- und Kribbelgefühl einhergehen. Allodynie, zum Beispiel Schmerzempfindungen auf einen gewöhnlich nicht schmerzhaften Stimulus, ist häufig. Zumeist nehmen diese Schmerzen in der Nacht und bei Aktivitäten zu. Eine Übersicht über verschiedene nichtkanzerogene Schmerzsyndrome gibt *Tabelle 1*. Dabei ist zu bedenken, dass sich neuropathischer und nichtneuropathischer Schmerz nicht immer scharf voneinander trennen lassen, zuweilen treten sie auch nebeneinander auf, wie das Beispiel chronischer Rückenschmerzen zeigt.

Wie Antidepressiva und Antiepileptika wirken

Die Weiterleitung von Schmerzstimuli kann in Rückenmark und Zentralnervensystem durch hemmende und exzitatorische Neurotransmitter sowie durch Ionenströme in den Natrium- und Kalium-

Merk-sätze

- Trizyklische Antidepressiva und bestimmte neue Antidepressiva (z.B. Venlafaxin) sind bei neuropathischem Schmerz wirksam. Die meisten SSRI sind dagegen keine Mittel der ersten Wahl.
- Der schmerzlindernde Effekt ist unabhängig von der antidepressiven Wirkung und wird oft in vergleichsweise niedrigen Dosierungen erzielt.
- Antiepileptika sind insgesamt genauso wirksam wie Antidepressiva. Auch die Verträglichkeit ist vergleichbar, die Nebenwirkungsprofile unterscheiden sich aber je nach Substanz und müssen bei der Wahl individuell bedacht werden.
- Trizyklika sind die kostengünstigste Wahl, bei älteren Patienten gibt es aber des Öfteren Sicherheitsbedenken. Hier sind die neuen Antiepileptika zu bevorzugen.

kanälen beeinflusst werden. Dabei stehen Noradrenalin und Serotonin funktionell eher für eine Erregungshemmung, Glutamat ist ein aktivierender Neurotransmitter. Der am stärksten hemmende Neurotransmitter ist die Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

Antidepressiva und Antiepileptika bei Schmerzen

Tabelle 1: **Häufige nicht durch Krebs verursachte Schmerzsyndrome**

Peripherer neuropathischer Schmerz	Zentraler neuropathischer Schmerz	Vorwiegend nichtneuropathischer Schmerz
<ul style="list-style-type: none"> ● Komplexe regionale Schmerzsyndrome ● Sensorische Neuropathie bei HIV ● Infektion ● Metabolische Erkrankungen ● Alkoholismus ● Diabetische Neuropathie ● Ernährungsstörungen ● Nervenkompression ● Phantomschmerz ● Postherpetische Neuralgie ● Trigemineuralgie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Multiple Sklerose ● Myelopathien ● Morbus Parkinson ● Schmerz nach Schlaganfall 	<ul style="list-style-type: none"> ● Arthrose ● Arthritis ● Chronische Rückenschmerzen ● Chronische Nackenschmerzen ● Fibromyalgie ● Posttraumatische Schmerzen

Trizyklika

Die Wirksamkeit von Trizyklika erklärt man sich im Wesentlichen durch die Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin im Rückenmark. Zudem macht auch die Affinität der Substanz zu Histamin-1-Rezeptoren einen analgetischen Einfluss geltend. Amitriptylin hat sogar einen schmerzlindernden Effekt bei akutem Schmerzerleben.

Trizyklische Antidepressiva lassen sich in sekundäre und tertiäre Amine unterteilen. Die sekundären wie Nortriptylin (Nortri-[®]len[®]) haben eine relativ selektive Wirkung auf die Noradrenalin-Transmitter. Bei tertiären Trizyklika wie Amitriptylin (z.B. Saroten[®]) und Imipramin (Tofranil[®]) sind die Einflüsse auf Serotonin und Noradrenalin besser ausbalanciert, die Substanzen weisen aber stärkere anticholinerge Nebeneffekte aus.

Die neuen Antidepressiva Venlafaxin (Efe-xor[®]) und Duloxetin (in der Schweiz nicht im Handel) zeigen eine ausgewogene Serotonin/Noradrenalin-Hemmung ohne zusätzliche Blockade der für die anticholinergischen Effekte verantwortlichen Neurotransmitter. Wie Bupropion (Zyban[®]) wirkt, ist bis jetzt nicht ganz klar. Sicher ist, dass die Substanz die Dopaminaufnahme beeinflusst.

Antiepileptika

Antiepileptika haben offenbar verschiedene Angriffspunkte, der genaue Wirk-

mechanismus ist aber weiterhin unklar. Wahrscheinlich begrenzen sie die neuronale Erregbarkeit und stärken die hemmenden Einflüsse. Wichtige Angriffspunkte sind die Natrium- und Kalziumkanäle und die exzitatorischen Rezeptoren für Glutamat und N-Methyl-D-Aspartat sowie die hemmenden Rezeptoren von GABA und Glycin.

Antiepileptika lassen sich in solche der ersten und zweiten Generation unterteilen. Letztere gelten als besser verträglich, sie sedieren weniger stark und rufen seltener ZNS-Nebenwirkungen hervor.

Klinische Wirksamkeit

Hinsichtlich der Wirksamkeit gibt es teilweise Unterschiede auch innerhalb der Substanzklassen. Das gilt für neuropathische und nichtneuropathische Schmerzsyndrome.

Neuropathischer Schmerz

Antidepressiva: Metaanalysen haben den Effekt von Trizyklika eindeutig unter Beweis gestellt. Bei den übrigen Antidepressiva ist die Lage uneinheitlich.

Grundsätzlich gilt, dass Antidepressiva, die eine gemischte Rezeptoraktivität aufweisen, den grössten analgetischen Effekt versprechen. Stark serotonerg angreifende Medikamente, wie SSRI, sind bei chronischem Schmerz nicht selten un-

wirksam. Amitriptylin und sein Metabolit Nortriptylin haben die am besten dokumentierte Wirksamkeit bei neuropathischen und nichtneuropathischen Schmerzsyndromen. Doch auch die neuen Antidepressiva wie Bupropion oder Venlafaxin sind bei neuropathischen Schmerzen wirksam. Grundsätzlich ist der schmerzlindernde Effekt vom antidepressiven unabhängig, sodass auch Menschen ohne Depression auf Trizyklika ansprechen. Dabei sind oft geringere Dosen erforderlich als für die antidepressive Behandlung vorgesehen ist.

Antiepileptika: Unter den Antiepileptika der ersten Generation wird Carbamazepin oft bei Trigemineuralgie eingesetzt. Bei diabetischer und postherpetischer Neuralgie ist die Substanz etwas weniger wirksam. Phenytoin wird bei Schmerzpatienten selten eingesetzt.

Unter den Substanzen der zweiten Generation ist Gabapentin (Neurontin[®]) die am besten dokumentierte Substanz bei neuropathischen Schmerzen. Sie ist bei diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuropathie deutlich wirksamer als Placebo – in einer Tagesdosis von 2400 bis 3600 mg.

Geringere Dosierungen scheinen die Wirksamkeit zu schmälern. Das hat eine Studie bei Diabetikern gezeigt, die mit 900 mg Gabapentin therapiert wurden. Ob die Substanz auch auf andere

Antidepressiva und Antiepileptika bei Schmerzen

Schmerzsyndrome mit möglicher neuropathischer Komponente wirkt, wie etwa auf persistierenden postoperativen Schmerz, lässt sich bis jetzt nicht sicher sagen. Die vorliegenden Resultate sind in dieser Hinsicht weniger überzeugend, schreiben die Autoren.

Das neue Antiepileptikum Pregabalin (Lyrica®) ist bei diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie wirksam.

Lamotrigin (Lamictal®) ist nur mässig wirksam bei Trigeminalneuralgie, bei HIV-Patienten mit unspezifischem, refraktärem neuropathischem Schmerz ist das Medikament unwirksam.

Antiepileptika oder Antidepressiva wählen?

Wer vor der Therapieentscheidung steht, hat oft die Wahl zwischen Antidepressiva und Antiepileptika. Ist eine der Substanzklassen zu bevorzugen? Die Frage lässt sich so pauschal nicht beantworten. Metaanalysen haben trotzdem versucht, vergleichende Erkenntnisse zu gewinnen. Hier einige Ergebnisse: Bei neuropathischem Schmerz beträgt die Number Needed-To-Treat (NNT) für eine signifikante Schmerzreduktion 2,6 für Trizyklika, 6,7 für SSRI, 2,5 für Ionenkanal-blockende Antiepileptika (z.B. Phenytoin, Carbamazepin) und 4,1 für Gabapentin. Eine andere Metaanalyse fand insgesamt keine Unterschiede zwischen Antidepressiva und Antiepileptika.

Eine kleine randomisierte Studie kam zu dem Ergebnis, dass zwischen Gabapentin und Amitriptylin bei Patienten mit diabetischer Neuropathie keine Wirksamkeitsunterschiede bestehen. Beide Medikamente erwiesen sich zudem als insgesamt gut verträglich.

Nichtneuropathischer Schmerz

Die Wirksamkeit von Trizyklika ist unter Beweis gestellt. Die meisten anderen Antidepressiva und Antiepileptika haben hin-

gegen keine oder marginale Effekte auf das nichtneuropathische Schmerzgeschehen.

Fibromyalgie: Es gibt einige kontrollierte Studien zu dieser Indikation, sie sind aber von recht unterschiedlicher Qualität und liefern obendrein widersprüchliche Ergebnisse. Am besten sind noch die Trizyklika untersucht. Die Wirksamkeit ist demnach eher gering zu veranschlagen und neigt dazu, mit fortschreitender Behandlungsdauer nachzulassen. Unter den Antiepileptika hat sich einzig Pregabalin als wirksam erwiesen. Patienten verzeichnen unter einer Dosis von 450 mg pro Tag nachlassende Schmerzen, auch die Müdigkeit geht zurück, und der Schlaf verbessert sich.

Rückenschmerzen: Diese Patienten erleben unter Trizyklika eine geringe, statistisch aber signifikante Linderung ihrer Schmerzen. Allerdings, das zeigen Studien, führte dies nicht dazu, dass sich die Betroffenen in ihrer Tagesaktivität steigerten. Die Wirksamkeit ist insgesamt schwächer bei Antidepressiva mit stark serotonergem Angriffspunkt.

Der Einfluss auf andere Schmerzsyndrome, wie Arthrose und rheumatische Arthritis, wurde zwar untersucht, aber die Qualität der Studien lässt oft zu wünschen übrig. Ein abschliessendes Urteil lässt sich derzeit nicht fällen.

Klinische Betrachtungen

Bei der Wahl des Medikaments spielen folgende Kriterien eine wichtige Rolle: Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Kosten.

So können Patienten mit Angst, Depression oder Schlafstörung besonders von Trizyklika und SSRI profitieren, obwohl auch Gabapentin und Pregabalin die Angstsymptomatik besänftigen können. Nimmt man die Kosten, so sind Trizyklika die günstigere Wahl. Sedation und Ge-

wichtszunahme sind wichtige Nebenwirkungen von Trizyklika und Gabapentin. Trizyklika sollten nicht bei Patienten mit Erregungsleitungsstörungen verschrieben werden, ebensowenig bei vorangegangenen kardialen Ereignissen oder bei Engwinkelglaukom. Ältere Patienten leiden bei Behandlung mit tertiären Aminen oft unter den starken anticholinergischen Effekten. Wichtig ist zu wissen: Auch wenn die Arznevertherapie Erfolg versprechend ist, lässt sich mit ihr nur eine Schmerzreduktion um 30 bis 50 Prozent erzielen. Manchmal kann die Ausbeute wohl durch eine Kombinationstherapie erhöht werden, obwohl es dazu bis heute keine brauchbaren Untersuchungen gibt. Opiate und Tramadol sind jedenfalls wirksam bei neuropathischen und nichtneuropathischen Schmerzen.

Nichtpharmakologische Massnahmen, wie körperliche Übungen oder Verhaltenstherapie, sind insbesondere bei Patienten mit nichtneuropathischen Schmerzsyndromen angezeigt, meinen die Autoren. Die neu zugelassenen Medikamente haben bei diesen Syndromen nur einen begrenzten Wert. ●

Morris Maizels, Bill McCarberg: Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. Am Fam Physician 2005; 71: 483–490.

Uwe Beise

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.