

Chronische Schmerzen

Was leisten Antidepressiva und Antiepileptika?

Die Entwicklung von Antiepileptika der zweiten Generation sowie neuer Antidepressiva hat neue Behandlungsmöglichkeiten bei chronischen Schmerzen eröffnet. Der schmerzlindernde Effekt von Antidepressiva ist unabhängig von ihrer antidepressiven Wirkung. Sowohl Antidepressiva als auch Antiepileptika modulieren die Schmerzübertragung, indem sie mit spezifischen Neurotransmittern und Ionenkanälen interagieren.

AMERICAN FAMILY PHYSICIAN (ONLINE-AUSGABE)

Akute und chronische Schmerzen unterscheiden sich in verschiedenen Aspekten und erfordern unterschiedliche Behandlungskonzepte. Der akute Schmerz tritt als Schutzreaktion nach einer Läsion auf, während der chronische Schmerz eine Fehlanspassung sein kann. Akute Schmerzen sind meist nozizeptive Schmerzen (d.h. sie sind Folge einer Verletzung oder einer Entzündung von somatischem oder viszeralem Gewebe), während chronische Schmerzen nozizeptiv oder neuropathisch sein können. Neuropathisch bedeutet, dass der Schmerz entweder peripher oder im ZNS neuronal aufrechterhalten wird.

Nozizeptive Schmerzen werden in der Regel mit entzündungshemmenden Medikamenten oder Analgetika behandelt. Neuropathische Schmerzen werden meist mit Medikamenten therapiert, welche Neurotransmitter beeinflussen (z.B. mit Anti-

Merksätze

- Trizyklische Antidepressiva können zur Behandlung chronischer neuropathischer und nicht neuropathischer Schmerzsyndrome eingesetzt werden.
- Antidepressiva und Antiepileptika wirken bei neuropathischen Schmerzen vergleichbar gut.
- Zeigt die Monotherapie bei neuropathischen Schmerzen keine ausreichende Wirkung, sollte ein Antidepressivum mit einem Antiepileptikum kombiniert werden.

depressiva und Antiepileptika). Opioide sind für Patienten mit therapierefraktären neuropathischen Schmerzen reserviert. Beispiele für periphere neuropathische Schmerzen sind unter anderem die diabetische Neuropathie, die postherpetische Neuralgie und Nervenkompressionssyndrome. Zu den zentralen neuropathischen Schmerzsyndromen zählen die multiple Sklerose, Myelopathien und die Parkinson-Krankheit. Posttraumatische Schmerzen, chronische Nacken- und Rückenschmerzen, die Fibromyalgie und entzündliche Arthritiden sind Beispiele für nicht neuropathische Schmerzsyndrome.

Wie wirken Antidepressiva und Antiepileptika bei Schmerzsyndromen?

Die Schmerztransmission durch Rückenmark und ZNS wird von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern sowie von Vorgängen an Natrium- und Kalziumkanälen moduliert. Nachfolgende *Tabelle* gibt einen Überblick über die Wirkmechanismen der bei chronischen Schmerzen eingesetzten Antidepressiva und Antiepileptika.

Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen

Metaanalysen haben die Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva in der Behandlung neuropathischer Schmerzen bestätigt. Nicht trizyklische Antidepressiva sind bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlich gut wirksam.

Wirkmechanismus	Medikament
Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme	Trizyklische Antidepressiva (sekundäre Amine): Desipramin, Nortriptylin
Hemmung der Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme	Trizyklische Antidepressiva (tertiäre Amine): Amitriptylin, Imipramin Neue Antidepressiva: Venlafaxin, Duloxetin Cyclobenzaprin
Blockierung von Natriumkanälen	Antiepileptika: Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin
Blockierung von Kalziumkanälen	Antiepileptika: Gabapentin, Pregabalin
Erhöhung der Konzentration an Gammaaminobuttersäure (GABA)	Antiepileptikum: Carbamazepin Spasmolytikum: Baclofen

Antidepressiva, die an verschiedenen Rezeptoren wirken, und Antidepressiva mit noradrenerger Wirkung zeigen bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen den grössten analgetischen Effekt. Am besten ist die Wirksamkeit von Amitriptylin und Nortriptylin in der Behandlung neuropathischer und nicht neuropathischer Schmerzen belegt. Der analgetische Effekt trizyklischer Antidepressiva scheint unabhängig von der antidepressiven Wirkung zu sein und schon bei geringerer Dosierung einzutreten.

Bestimmte Antiepileptika eignen sich für die Behandlung von Patienten mit neuropathischen Schmerzen. Carbamazepin, ein Antiepileptikum der ersten Generation, ist bei Trigeminalneuralgie indiziert. Bei diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie zeigt Carbamazepin eine mässige Wirksamkeit. Gabapentin gehört zu den Antiepileptika der zweiten Generation; seine Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen ist am besten dokumentiert. Bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie erwies sich Gabapentin als effektiv. Lamotrigin zeigte bei Patienten mit Trigeminalneuralgie, HIV-assoziiertes Neuropathie und Schmerzen nach Schlaganfall eine mässige Wirksamkeit.

Wirksamkeit bei nicht neuropathischen Schmerzen

Trizyklische Antidepressiva haben sich in der Behandlung verschiedener nicht neuropathischer Schmerzsyndrome als wirksam erwiesen. Die meisten anderen Antidepressiva und die meisten Antiepileptika sind bei nicht neuropathischen Schmerzen nicht oder sehr begrenzt wirksam.

Klinische Überlegungen

Antidepressiva und Antiepileptika sind bei neuropathischen Schmerzen etwa gleich gut wirksam. Deshalb sind bei der Wahl

des Medikaments mögliche Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Begleiterkrankungen sowie die Therapiekosten zu bedenken. Patienten, die gleichzeitig an einer Depression, an Schlafstörungen oder Angstgefühlen leiden, profitieren wahrscheinlich von einem trizyklischen oder einem neuen Antidepressivum. Auch Gabapentin und Pregabalin scheinen Angstgefühle zu reduzieren. Trizyklische Antidepressiva sind wesentlich preisgünstiger als Antiepileptika der zweiten Generation.

Unter trizyklischen Antidepressiva und Gabapentin kommt es häufig zur Sedierung und Gewichtszunahme. Trizyklika sollten bei Patienten, die vor kurzem ein kardiales Ereignis hatten, an kardialen Überleitungsstörungen oder an Engwinkel-Glaukom leiden, nicht angewandt werden. Ältere Patienten sollten nicht mit tertiären Aminen behandelt werden, da diese Substanzen zu ausgeprägteren anticholinergen Effekten führen. Auch wenn die medikamentöse Therapie bei schmerzhaften Neuropathien erfolgreich ist, kommt es lediglich zu einer Schmerzreduktion von 30 bis 50 Prozent. Deshalb kann eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten, die an unterschiedlichen Stellen und Rezeptoren wirken, sinnvoll sein. Die Wirksamkeit von Opiaten und Tramadol in der Behandlung neuropathischer und nicht neuropathischer Schmerzen ist belegt.

Neuropathische Schmerzen

- Ein trizyklisches Antidepressivum sollte zur Initialtherapie eingesetzt werden, wenn der Patient gleichzeitig an Schlafstörungen, Angstgefühlen oder Depression leidet oder wenn die Kosten ein wichtiger Gesichtspunkt sind.
- Ein Antiepileptikum (z.B. Gabapentin) sollte bevorzugt werden, wenn der Patient die Nebenwirkungen des trizyklischen Antidepressivums nicht toleriert, wenn kardiale Kontraindikationen gegen Trizyklika bestehen oder wenn der Patient älter und gebrechlich ist.
- Titrieren Sie das gewählte Medikament, bis ein klinischer Effekt einsetzt oder bis zur maximal tolerierten Dosis.
- Wird die Monotherapie vertragen, zeigt jedoch nur eine partielle Wirkung, sollten Sie ein Antidepressivum mit einem Antiepileptikum kombinieren.
- Falls die Monotherapie schlecht vertragen wird oder ineffektiv ist, wählen Sie ein Firstline-Medikament aus einer anderen Substanzklasse oder ein Secondline-Medikament (z.B. Bupropion oder Venlafaxin).
- Wird keine ausreichende Schmerzkontrolle erreicht, können Sie ein kurz oder lang wirksames Opioid oder Tramadol verordnen.

Nicht neuropathische Schmerzen

- Körperliche Aktivität ist die wichtigste Massnahme bei chronischen Rückenschmerzen und Fibromyalgie.
- Verordnen Sie bei Rückenschmerzen zunächst ein NSAR (wirkt nicht bei Fibromyalgie).
- Setzen Sie eventuell zusätzlich ein trizyklisches Antidepressivum ein, um Muskelverspannungen zu lindern und die Schlafqualität zu verbessern.
- Bei selektionierten Patienten können Sie den Einsatz eines kurz oder lang wirksamen Opioids oder von Tramadol in Betracht ziehen.

Nicht medikamentöse Behandlungsmethoden (körperliche Aktivität, Verhaltenstherapie) sind für Patienten mit nicht neuropathischen Schmerzsyndromen besonders wichtig, denn bei diesen Syndromen sind mit den derzeit verfügbaren Medikamenten nur mässige Erfolge zu erzielen. ■

Andrea Wülker

Morris Maizels (Department of Family Medicine, Kaiser Permanente, Woodland Hills, California) et al.: Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. Online-Ausgabe des «American Family Physician» (www.aafp.org, online am 03.12.2005).

Interessenkonflikte: Die Autoren der Originalarbeit erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen. Beide geben Verbindungen zu verschiedenen Pharmafirmen an.