

# Neues zur Therapie bei neuropathischen Schmerzen

Schmerzprofile, Capsaicin, Botulinumtoxin und Tapentadol

Neuropathische Schmerzen sind nach wie vor eine therapeutische Herausforderung. An der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie in Bern berichtete der Schmerzspezialist Professor Ralf Baron über neue Wege in Diagnostik und Therapie.

## RENATE BONIFER

Bekanntermassen werden zur Linderung neuropathischer Schmerzen Antidepressiva, Antikonvulsiva, Tramadol oder Opioide verwendet, doch auch topische Medikamente wie Lidocain, Capsaicin oder Botulinumtoxin kommen zum Einsatz – mit individuell mehr oder minder grossem Erfolg. Gar nicht erst zu versuchen brauche man es bei neuropathischen Schmerzen hingegen mit NSAR, Paracetamol oder Metamizol: «Es gibt viele Studien, die zeigen, dass diese Substanzen bei neuropathischen Schmerzen nur wenig oder gar nicht wirksam sind», sagte Professor Ralf Baron, Universität Kiel.

Um die Erfolgsrate bei der Behandlung von Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu steigern, forderte Baron eine möglichst massgeschneiderte Therapie. Letztlich steht zwar immer eine Nervenläsion am Beginn neuropathischer Schmerzen, doch verläuft die Schmerzchronifizierung je nach Art der Läsion unterschiedlich. Dies hat Konsequenzen für den Erfolg oder Misserfolg der Therapie. Wenn man die verschiedenen Symptome nur genau genug anschaut, könne man Aussagen über den zu erwartenden Therapieerfolg wagen, so Baron. Der Kieler Schmerzmediziner ist einer der beiden Sprecher des Deut-

schen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS), in dessen Rahmen seit einigen Jahren ein Projekt zur quantitativen und qualitativen Erfassung neuropathischer Schmerzen läuft. Ziel ist die Klassifizierung neuropathischer Schmerzen anhand bestimmter somatosensorischer Profile. Die standardisierte Testbatterie besteht aus sieben Tests mit insgesamt 13 Parametern. Getestet werden unter anderem Hitze- und Kältesensitivität, Berührungs- oder Druckschmerzen. Mithilfe eines gesunden Probandenkollektivs wurden für jeden Test standardisierte Normwerte ermittelt. Die Messwerte der Patienten liegen individuell darunter oder darüber, so dass sich verschiedene Schmerzprofile ergeben (*Abbildung*).

### Typische Schmerzprofile

Mit den Tests werden die Empfindungsschwellen auf verschiedene Reize analysiert. «Der Charme dieser Batterie sensorischer Tests ist es, dass wir alle Funktionen der afferenten Fasern in einem somatischen Nerv damit analysieren können», erläuterte Baron. Unterschiedliche Nervenfasern, wie beispielsweise dünne, langsam leitende C-Fasern oder dicke, schnell leitende A-beta- oder A-delta-Fasern vermitteln normalerweise unterschiedliche Reize an das zentrale Nervensystem. Bis anhin wurden bei mehr

als 2000 Patienten sensorische Schmerzprofile erfasst. Man habe dabei alle möglichen Profile gesehen, konnte jedoch mithilfe statistischer Verfahren 11 Subgruppen relativ typischer Profile definieren. Baron und sein Team sind davon überzeugt, damit einen Schlüssel in der Hand zu halten, um Patienten mit ähnlichen Schmerzmechanismen identifizieren und massgeschneidert behandeln zu können.

### Schlechtere Aussichten bei degenerierten Nervenfasern

Prinzipiell ist so etwas möglich, wie ein Fallbeispiel illustriert, das Ralf Baron in Bern schilderte: Bei einem Patienten verursachte eine Wirbelfraktur Schäden an den spinalen Nerven auf beiden Seiten. In der Folge entwickelten sich starke, gürtelförmige Schmerzen auf der rechten und der linken Seite des Rückens. Mit Pregabalin kam es nach zirka einer Woche zu einer deutlichen Schmerzreduktion – aber nur auf der rechten Seite, auf der linken Seite waren die Schmerzen wie zuvor. Die Analyse des Schmerzprofils ergab, dass auf der rechten Seite sensorische Funktionen erhalten und kaum eine Degeneration festzustellen war. Auf der linken Seite hingegen sah das Profil ganz anders aus. Hier war eine Degeneration aller Nervenfaserklassen zu verzeichnen, was offenbar das Therapieversagen auf dieser Körperhälfte bewirkte.

## Neurobiologie des Schmerzes

Symposium der Schweiz. Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie  
4. Februar 2010, Bern

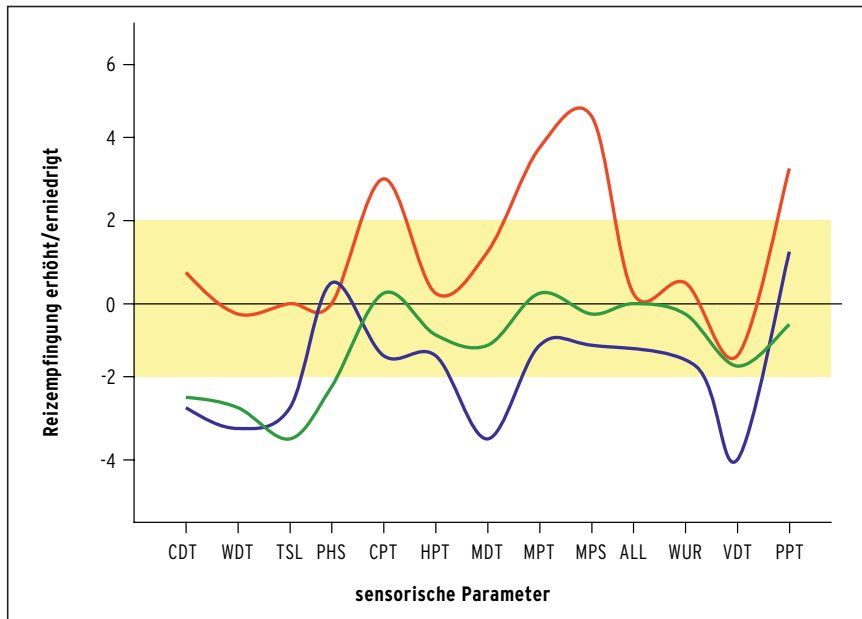


Abbildung: Beispiele für verschiedene somatosensorische Profile von Patienten mit neuropathischen Schmerzen. Der gelbe Bereich umfasst die normale Spannweite, bei Überempfindlichkeit liegen die Werte höher (rotes Profil), bei fehlender Sensitivität (degenerierte Nervenfasern) tiefer (blaues und grünes Profil). Abkürzungen: CDT: Kaltschwelle, WDT: Wärmeschwelle, TSL: thermische Unterschiedsschwelle, PHS: paradoxe Hitzeempfindungen, CPT: Kälteschmerzschwelle, HPT: Hitzeschmerzschwelle, MDT: mechanische Detektionsschwelle, MPT: mechanische Schmerzschwelle, MPS: Schmerzsensitivität für Nadelreize, ALL: dynamisch mechanische Allodynie, WUR: Windup-Quotient, VDT: Vibrationsschwelle, PPT: Druckschmerzschwelle über Muskel.

### Capsaicin gegen neuropathische Schmerzen

Dass bei einem «Degenerationsphänotyp» eher mit Therapieversagen zu rechnen ist, gilt auch für andere Therapeutika. So wird topisches Capsaicin bereits seit Jahren gegen neuropathische Schmerzen verordnet. Hinter der Idee der Capsaicinanwendung bei neuropathischen Schmerzen stehen Beobachtungen, wonach bei den Patienten die Capsaicinrezeptoren auf «Schmerzfasern» hochreguliert werden, was zu Hitzeüberempfindlichkeit (Capsaicin bindet an einen Rezeptor, der normalerweise bei Temperaturerhöhung aktiviert wird) und spontanen Schmerzen führt. In der Folge kommt es zu deutlichen Veränderungen im ZNS. «Wann immer Aktivität aus den Schmerzfasern aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem geschickt wird, werden auch diese Zellen überempfindlich», beschrieb Baron den Prozess der zentralen Sensibilisierung: «Dann kann im ZNS zwischen dem A-Faser-System, das eigentlich nur für Berührung und nicht für schmerzhafte Reize zuständig ist, ein Kontakt mit dem nozizeptiven System entstehen, sodass jetzt Berührungsreize über

die A-Fasern Anschluss ans nozizeptive System finden und Berührung als schmerzhaft empfunden wird.» Die Applikation von Capsaicin soll eine Desensibilisierung der Rezeptoren auf den C-Fasern bewirken. Bei intakten Nerven könne dies helfen, sagte Baron. Sind die Fasern aber degeneriert, seien «alle Affenzen weg und der Schmerz wird zentral generiert.»

Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen wird eine 0,025- bis 0,075-prozentige Capsaicincreme 3- bis 4-mal täglich aufgetragen (bisher nicht bei Swissmedic als Arzneimittel registriert, auf ärztliche Verschreibung aus der Apotheke). In der EU, aber noch nicht in der Schweiz ist ein Pflaster mit 8 Prozent Capsaicin zugelassen. Wegen der schmerzhaften Hautreizung durch diese hohe Capsaicinkonzentration wird die Stelle vor der Applikation mit Lidocain behandelt. Das Capsaicinpflaster wird nach einer Stunde wieder entfernt. Ziel der rabiatischen Kur ist der «Knock-out» von Capsaicinrezeptoren auf schmerzleitenden C-Fasern, der für mehrere Wochen anhalten soll. Baron zeigte sich von dem Effekt des Pflasters zwar beeindruckt, gestand jedoch ein, dass er «noch ein

bisschen Bauchschmerzen» bei der Vorstellung habe, diese Schmerzfasern immer wieder abzuschalten, ohne zu wissen, was dies auf Dauer bedeute.

### Botulinumtoxin und Tapentadol

Noch im experimentellen Stadium beziehungsweise im Zulassungsverfahren befinden sich zwei weitere Substanzen, von denen man sich (auch) Hilfe gegen neuropathische Schmerzen verspricht. Die französischen Schmerzforscher Danièle Ranoux und Nadine Attal versuchen neuropathische Schmerzen durch intradermale Injektionen mit Botulinumtoxin zu lindern. In einer Pilotstudie mit 29 Patienten war ein Effekt gegenüber Placebo nachweisbar. Über den Stellenwert von Botulinumtoxin gegen neuropathische Schmerzen wird unter Schmerzfachleuten jedoch noch kontrovers diskutiert.

Tapentadol ist ein im ZNS wirkendes Molekül, das sowohl über opioide als auch nichtopioide Mechanismen der Schmerzhemmung wirkt. Einerseits ist die Substanz wie Opioide ein  $\mu$ -Agonist, andererseits hemmt sie die Noradrenalinwiederaufnahme. In den USA wurde die nicht retardierte Form für akute Schmerzen bereits zugelassen, in der EU und der Schweiz noch nicht. Die retardierte Form (weltweit noch im Zulassungsverfahren) wurde an Patienten mit diabetischer Nephropathie in einem sogenannten «withdrawal design» getestet, berichtete Baron. Hierbei erhielten 3 Wochen lang alle Probanden Tapentadol, danach ging es nur mit den «Respondern» weiter (2 von 3 Patienten). Für 12 Wochen erhielten diese entweder weiterhin Tapentadol oder Placebo. Es zeigte sich, dass der Schmerz mit Tapentadol auf dem niedrigeren Niveau blieb, während er unter Placebo wieder auf ein höheres Niveau stieg. Aber auch mit Placebo blieb das Schmerzniveau unter dem Ausgangswert zu Beginn der Studie, was einmal mehr für den bekanntermaßen hohen Placeboeffekt in der Schmerztherapie spricht. ■

Renate Bonifer