

■ Arzneimittel im Blickpunkt - Ausgabe Nr. 17 - Stand Oktober 2008

Therapie neuropathischer Schmerzen

Abgesehen von der Trigeminus-Neuralgie unterscheidet sich die medikamentöse Schmerzbehandlung der verschiedenen Neuropathieformen (z.B. Postzosterneuralgie, diabetische Polyneuropathie) grundsätzlich nicht.¹ Mit den heute zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen lässt sich maximal eine 50 - 80 %-ige Schmerzreduktion erzielen, wobei 20 - 40 % der Patienten nur unzureichend (entspricht einer weniger als 50 %-igen Schmerzreduktion) auf die Therapie ansprechen.² Im Folgenden sollen die entscheidenden Therapieprinzipien entsprechend ihrer Evidenz und klinischen Erfahrung eingeordnet und ein Therapiealgorithmus entwickelt werden. Leider existieren bis heute nur sehr unzureichend direkt vergleichende Studien relevanter Substanzen, so dass eine Bewertung bisher nur aufgrund von Metaanalysen bzw. systematischen Übersichtsarbeiten möglich ist. Im einzelnen wird nur auf die Substanzen eingegangen, für die es in Deutschland für die systemische Schmerzbehandlung eine Zulassung gibt.

1. Antidepressiva

Der schmerzhemmende Effekt beim Einsatz von Antidepressiva existiert unabhängig von der stimmungsaufhellenden Wirkung. Auch beobachtet man einen schnelleren analgetischen Wirkungseintritt bei geringeren Dosierungen als im Vergleich zum antidepressiven Effekt, bei dem mit einer Verzögerung von bis zu sechs Wochen zu rechnen ist.³

1.1 Tricyclische Antidepressiva

Tricyclika wie Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin werden seit über 30 Jahren in der Therapie neuropathischer Schmerzen erfolgreich eingesetzt. Entsprechend existieren zahlreiche klinische Studien, die eine Wirksamkeit gegenüber Placebo und in einem wesentlich geringeren Ausmaß auch gegenüber anderen Wirkprinzipien belegen. Ein dieses Jahr aktualisierter Cochrane Review zur Therapie neuropathischer Schmerzen mittels Antidepressiva berechnete für Tricyclika eine NNT von 3,6 (CI=3,0-4,5) für die Erreichung einer zumindest milden Schmerzhemmung, d.h. behandelt man 3-4 Patienten, so erfährt ein Patient eine mindestens moderate Schmerzreduktion.³ Für Amitriptylin allein betrug die NNT 3,1 (CI=2,5-4,2). Zwei weitere Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2005 kamen beim Einsatz von tricyclischen Antidepressiva zu einer NNT von 2,2 (CI=1,9-2,6) für die periphere Polyneuropathie⁴ bzw. 2,1 (CI=1,8-2,6, schmerzhafte Polyneuropathie) und 2,5 (CI=1,8-3,9) für die postherpetische Neuralgie.⁵ Zahlreiche Autoren beurteilen den Einsatz der älteren Tricyclika neben dem Einsatz von Antiepileptika als Therapieoption der ersten Wahl, sofern die Kontraindikationen beachtet werden⁶

1.2 Selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (Duloxetin)

In den drei bisher publizierten Studien^{7,8} zur Wirksamkeit von Duloxetin gegen Placebo speziell bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zeigte sich eine signifikante Schmerzdämpfung unter 60 und 120 mg täglich.⁷ Eine Dosis von 20 mg täglich war nicht unterschiedlich zu Placebo, Dosen von 60 bzw. 120 mg täglich unterschieden sich nicht voneinander, so dass 60 mg einmal am Tag als die effektive Dosis betrachtet werden sollte.⁸ Zu beachten bleibt der enge Zulassungsrahmen der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Interessanterweise bleibt gerade für Diabetiker, für die diese Zulassung gilt, darauf hinzuweisen, dass es nach einer gepoolten Analyse der drei zulassungsrelevanten Studien nach 12 Wochen Kurzzeitbehandlung bei den Patienten, die mit 120 mg Duloxetin täglich behandelt wurden, zu einer signifikanten Erhöhung des Nüchternblutglucosespiegels im Vergleich zum Ausgangswert kam (+0,5 mmol/l bzw. +9,0 mg/dl, $p=0,002$) und dass in den daran anschließenden offenen Einjahresstudien auch der Hb_{A1C} Wert signifikant im Vergleich zur Routinebehandlung stieg (+0,52% versus +0,19%, $P<0,001$).⁹ Eine 60 mg Dosierung wurde diesbezüglich leider nicht untersucht.

2. Antiepileptika

2.1 ältere Antiepileptika

Carbamazepin wird für den Einsatz bei Trigeminus-Neuralgie empfohlen.¹⁰ Für den Einsatz der in dieser Indikation etablierten Substanz bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie existiert bisher nur wenig Evidenz.¹¹ Beim Nichtansprechen der Trigeminus-Neuralgie auf Carbamazepin ist der Einsatz von Phenytoin möglich, dessen Wirksamkeit in dieser Indikation allerdings auch nur unzureichend belegt und äußerst interaktionsträchtig ist.¹²

2.2 $\alpha 2\delta$ -Liganden (Gabapentin/Pregabalin)

Gabapentin ist sowohl in der Behandlung der postherpetischen Neuralgie als auch der schmerzhaften diabetischen Neuropathie einer Placebogabe signifikant überlegen.¹³ Es erzielte in den veröffentlichten Studien neben einer mindestens moderaten Schmerzreduktion einen positiven Einfluss auf die Schlafqualität und überwiegend auch auf Stimmung und Lebensqualität. Ein Cochrane Review zur Therapie von Schmerzen mit Gabapentin kommt zu einer NNT von 4,3 (CI=3,5-5,7), insbesondere für die schmerzhafte diabetische Neuropathie zu einer NNT von 2,9 (CI=2,2-4,3) und für die postherpetische Neuralgie zu einem Wert von 3,9 (CI=3,0-5,7).¹⁴ Eine weitere Übersichtsarbeit berechnete eine NNT von 5,1 (CI=4,1-6,8) bei Einbeziehung aller betrachteten Studien bzw. von 3,8 (CI=3,1-5,1) unter Ausschluss einzelner betrachteter Studien.⁵

Obwohl es zu **Pregabalin** zahlreiche signifikante Wirksamkeitsstudien gegen Placebo gibt, engt sich die tatsächliche Betrachtung im Vergleich zu Gabapentin auf diejenigen Studien hiervon ein, die nicht als Patientenausschlusskriterium ein Nichtansprechen auf eine vorausgegangene Gabapentingabe in ihrem Studiendesign aufgenommen hatten. Denn hierdurch wurde natürlich

aufgrund des identischen Wirkprinzips die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens auf Pregabalin erheblich erhöht. Zwei Studien sowohl zur schmerzhaften diabetischen Neuropathie als auch zur Postzosterneuralgie schlossen Gabapentin-non-responder nicht aus und zeigten einen signifikanten Wirksamkeitsvorteil gegenüber Placebo im Hinblick auf Schmerzreduktion und Verbesserung der Schlafqualität. In einer Studie war jedoch eine Dosierung von 150 mg einmal täglich nicht unterschiedlich zu Placebo.¹⁵ Die andere Studie untersuchte diese Dosierung nur innerhalb eines Dosisescalationsschemas und lässt keine Beurteilung der niedrigen 150 mg Dosierung zu.¹⁶ Da gegenüber Gabapentin häufig ein schnellerer Wirkeintritt von Pregabalin postuliert wird, mit der Begründung, dass hier bereits die 150 mg Einstiegsdosierung wirksam sei¹⁷, erscheint zumindest diese Argumentation fragwürdig.

3. Therapieempfehlung

Von einer Behandlung neuropathischer Schmerzen mit NSAID bzw. Paracetamol ist aufgrund mangelhafter Wirksamkeit abzuraten. Als Therapie der ersten Wahl sind nach wie vor die älteren tricyclischen Antidepressiva anzusehen, wobei alternativ bei Vorliegen von Kontraindikationen und schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Tricyclika Gabapentin als gleich effektiv anzusehen ist. Bei den Tricyclika sollte insbesondere beachtet werden, dass bei sehr hohen Dosierungen das Risiko für plötzlichen Herztod steigt.¹⁸ Pregabalin ist dem Gabapentin auf Basis der uns derzeit verfügbaren Studien als gleichwertig einzustufen. Zum postulierten schnelleren Wirkeintritt des Pregabalin (höhere Dosen des Gabapentin führen zu nicht-linearem Anstieg der Bioverfügbarkeit) sind aufgrund der bisherigen klinischen Daten zumindest Zweifel angebracht. Mit einem ersten Ansprechen ist nach dem empfohlenen Dosierschema bei beiden Substanzen erst nach ein bis zwei Wochen zu rechnen. Duloxetine ist eine neuere Alternative, die aufgrund eines bisher fehlenden Wirksamkeitsvorteils bei gleichzeitig hohem Preis erst nachrangig eingesetzt werden sollte. Als ebenfalls zweit- bzw. dritrangig bei unzureichendem Ansprechen haben sich bei zunehmend positivem Datenmaterial auch Opioide, insbesondere Tramadol und retardiertes Morphin/Oxycodon gezeigt.¹² Tramadol in Kombination mit Antidepressiva beinhaltet allerdings die Gefahr einer serotonergen Verstärkung. Eine individuell ausgewogene Entscheidung bezieht immer auch das jeweilige Risikoprofil von Patient und Arzneistoff mit ein.

4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen:

Die Tabelle auf der folgenden Seite enthält eine auszugsweise Zusammenstellung der in der Literatur und in den jeweiligen Fachinformationen gelisteten UAW.

Zeichenerklärung: ++++ bedeutet sehr häufig ($\geq 10\%$), +++ bedeutet häufig ($\geq 1\%$ und $< 10\%$), ++ bedeutet gelegentlich ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$). Eingeklammerte Zeichen geben eine uneindeutige Angabe wider. +a bedeutet, dass sich zu dieser UAW keine Häufigkeitsangabe finden lässt.

Ihre

Kassenärztliche Vereinigung Bayerns

	UAW	Amitriptylin	Duloxetin	Carbamazepin	Phenytoin	Gabapentin	Pregabalin
kardial	Herzklopfen		+++				
	Tachykardie	++++	++				++
	Erregungsleitungsstörungen	++		++	+a		
	Herzrhythmusstörungen	++++		(++)	+a		
ZNS	Agitiertheit		+++	++			++
	Angst		+++			+++	++
	Kopfschmerzen		++++	++	++++	+++	
	Schlafstörungen		++		+++(+)	+++	++
	Sedierung	++++		++++			
	Schläfrigkeit	++++	++++	++++		++++	++++
	Schwindel	++++	+++		++++	++++	+++
	Tremor	++++	+++		++++	+++	+++
	Sehstörungen	++++	+++	++		+++	+++
	Bewegungsstörungen		++	++++	++++	++++	+++
	Gangunsicherheit		++			+++	+++
	kognitive Beeinträchtigung		++		++++	+++	+++
gastro-intestinal	Appetitlosigkeit		+++	+++		+++	
	Übelkeit		++++	+++		+++	
	Erbrechen		+++	+++		+++	+++
	Dyspepsie		+++			+++	++
	Blähungen		+++			+++	+++
	Verstopfung	++++	+++			+++	+++
	Diarrhoe		+++			+++	
metabolisch	Gewichtszunahme	++++	++	++		+++	+++
	Gewichtsabnahme		+++				
	Glucoseerhöhung		++				
	CK-Erhöhung		++				++
vegetativ	Mundtrockenheit	++++	++++	+++		+++	+++
	Schwitzen	++++	+++	+++(+)			++
	Miktionsbeschwerden	+++	++				++
	Kollaps	++					
	Darmverschluss	++					
	Harnverhalt	++	++				
	Hypertonie		++	++		+++	
	Hypotonie	++++		++			
sonstige	Hautausschlag	+++	+++	++++	++	++	++
	Libidobeeinträchtigung	+++	+++			+++	+++
	periphere Ödeme			++		+++	+++
	Muskelschmerzen		+++			+++	++
	Tinnitus		+++				
	Blutbildveränderungen	++		+++(+)	++	+++	++

Literaturverzeichnis:

-
- ¹ Dworkin, R. H., M. Backonja, M. C. Rowbotham, R. R. Allen, C. R. Argoff, G. J. Bennett et al. (2003a): Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch. Neurol.* 60, 1524-1534.
- ² Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 3. überarbeitete Auflage 2005, ISBN3-13-132413-9; Georg Thieme Verlag Stuttgart; <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/III/030-114.htm>.
- ³ Cochrane Database of Systematic Reviews (2008 Issue 2); p. CD005454 /2007 4. Q/ DATE SUB AMENDED: 20070816; DATE LATEST AMENDED: 20080218.
- ⁴ Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS, Antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Jun;96(6):399-409.
- ⁵ Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH, Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal, *Pain.* 2005 Dec 5;118(3):289-305.
- ⁶ Wong MC, Chung JW, Wong TK, Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy systematic review, *BMJ.* 2007 Jul 14;335(7610):87; Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A, Antidepressants and pain, *Trends Pharmacol Sci.* 2006 Jul;27(7):348-54.
- ⁷ Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF, A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain, *Pain Med.* 2005 Sep-Oct;6(5):346-56; Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J, A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain, *Neurology.* 2006 Oct 24;67(8):1411-20.
- ⁸ Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S, Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy, *Pain.* 2005 Jul;116(1-2):109-18.
- ⁹ Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ, Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control?, *Diabetes Care.* 2007 Jan;30(1):21-6
- ¹⁰ Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force, EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, *Eur J Neurol.* 2006 Nov;13(11):1153-69.
- ¹¹ Ziegler D, Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects, *Diabetes Metab Res Rev.* 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S52-7.
- ¹² Zin CS, Nissen LM, Smith MT, O'Callaghan JP, Moore BJ, An update on the pharmacological management of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy, *CNS Drugs.* 2008;22(5):417-42.
- ¹³ Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial, *JAMA.* 1998 Dec 2;280(21):1831-6; Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L, Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial, *JAMA.* 1998 Dec 2;280(21):1837-42; Gerson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM, Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Feb;66(2):251-2; Rice AS, Matton S; Postherpetic Neuralgia Study Group, Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study, *Pain.* 2001 Nov;94(2):215-24.
- ¹⁴ Cochrane Database of Systematic Reviews (2008 Issue 2); p. CD005452 /2005 3. Q/ DATE SUB AMENDED: 20050517; DATE LATEST AMENDED: 20060823
- ¹⁵ Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE, Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial, *J Pain.* 2005 Apr;6(4):253-60.
- ¹⁶ Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M, Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens, *Pain.* 2005 Jun;115(3):254-63. Epub 2005 Apr 18.
- ¹⁷ Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS, Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations, *Pain.* 2007 Dec 5;132(3):237-51. Epub 2007 Oct 24.
- ¹⁸ Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT, Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death, *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar;75(3):234-41.