

AMB 2008, 42, 67

Neuropathische Schmerzen. Haben neuere Antidepressiva einen Vorteil?

In einem Cochrane Review wurden 61 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 3 293 Teilnehmern zur Wirkung von Antidepressiva bei neuropathischen Schmerzen analysiert (1). In diesen RCT wurden insgesamt 20 verschiedene Antidepressiva untersucht. Die Literatursuche schloss Studien bis 2005 ein. Daher sind die neueren Studien, vor allem zu Duloxetin (Cymbalta[®]), in diesem Review noch nicht berücksichtigt.

Als neuropathischer Schmerz gelten diabetische Neuropathie, postherpetische Neuropathie, Trigeminusneuralgie, atypischer Gesichtsschmerz, postoperative und posttraumatische neuropathische Schmerzen sowie zentraler Schmerz (s.a. 2). In den Cochrane Review wurden auch Patienten mit chronischen Kopfschmerzen einbezogen, jedoch keine mit Migräne.

Die meisten und besten Daten liegen für das trizyklische Antidepressivum (TZA) Amitriptylin vor (Number Needed to Treat = NNT: 3,1). Die Verbesserung des Relativen Risikos (RR) gegenüber Plazebo für eine mindestens moderate Schmerzlinderung bei neuropathischen Schmerzen beträgt 2,23 (95%-Konfidenzintervall = CI: 1,35-3,68). Die Anwendung der TZA ist jedoch durch die sedierenden und anticholinergen UAW besonders bei älteren Menschen eingeschränkt. Beim Auftreten von UAW bietet sich daher das Ausweichen auf andere Antidepressiva an.

Für Venlafaxin (Trevilor[®]) ergab sich aus drei Studien eine allgemeine Besserung der Schmerzen. Der Effekt war signifikant gegenüber Plazebo (RR-Verbesserung: 2,2; CI: 1,5-3,11). Die RR-Verbesserung (3,1; CI: 2,2-5,1) und die NNT sind dem Effekt von TZA ähnlich.

Direkte Vergleiche zwischen TZA und Venlafaxin oder Duloxetin gibt es kaum. Lediglich in einem RCT mit 40 Patienten wurde Venlafaxin mit dem TZA Imipramin bei neuropathischen Schmerzen direkt verglichen. Nach vier Wochen zeigte sich, dass beide Substanzen besser den Schmerz linderten als Plazebo. Zwischen den

beiden Medikamenten bestand jedoch kein statistischer Unterschied in der Wirkung (3).

Es liegen noch zwei im Cochrane-Review nicht berücksichtigte RCT vor, die die Wirksamkeit von Venlafaxin gegenüber Placebo zeigen. In einem dieser RCT wurden 244 nicht-depressive Patienten mit diabetischer Neuropathie sechs Wochen lang entweder mit einer mittleren Dosis von 75 mg/d Venlafaxin oder mit Placebo behandelt. Es ergab sich eine NNT von 4,5 für eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion. Die wichtigsten UAW waren Übelkeit und Müdigkeit. Bei sieben Patienten fanden sich auch klinisch signifikante EKG-Veränderungen (4). In einer kleinen Studie zur Behandlung der Fibromyalgie (15 Patienten) erwies sich Venlafaxin (75 mg/d) dem Placebo überlegen. Nach 12 Wochen wurde im Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) eine Verminderung des mittleren Schmerzes gefunden ($p = 0,0001$; 5).

Für Duloxetin liegen bisher nur drei relevante RCT vor. In einer 12 Wochen dauernden Multicenter-Studie mit 457 Patienten mit peripherer diabetischer Neuropathie erwies sich Duloxetin als effektiv und sicher verglichen mit Placebo. Sowohl der mittlere 24h-Schmerz-Score (50%ige Senkung) als auch sekundäre gesundheitsassoziierte Parameter besserten sich. Die Wirkung setzte bereits ab der ersten Woche ein und blieb während der anschließenden Wochen bestehen. Weniger als 20% brachen die Studie aufgrund von UAW ab (6).

In einem RCT mit 348 Patienten mit peripherer diabetischer Polyneuropathie wurde 60 mg/d Duloxetin im Vergleich mit Placebo untersucht. Auch in dieser Studie waren sowohl der Durchschnittswert des 24h-Schmerzes als auch sekundäre Parameter gegenüber Placebo signifikant besser ($p < 0,001$). Abbrüche aufgrund von UAW gab es in der Duloxetin-Gruppe allerdings bei 12,1%, in der Placebo-Gruppe lediglich bei 2,6% (7).

In einem 12 Wochen dauernden RCT wurde an 207 Patienten die Wirkung von Duloxetin bei Fibromyalgie getestet (8). Im Vergleich zu Placebo ergab sich im FIQ total score (von 0-80) ein Unterschied von -5,53 (CI: -10,43-0,63). Im FIQ pain score (0-10) ergab sich keine signifikante Besserung ($p = 0,130$). Im „Brief pain inventory

average interference from pain score“ ergab sich ein signifikanter Vorteil gegenüber Plazebo ($p = 0,008$). Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen mit Mirtazapin liegen bisher nur unkontrollierte Studien und Fallberichte vor.

Insgesamt ergibt sich für TZA, Venlafaxin und Duloxetin eine ähnlich starke Wirksamkeit, wobei für TZA die beste Datenlage besteht. Für Venlafaxin wird ein erheblicher „Publication bias“ vermutet, denn offenbar wurden zahlreiche negative Studien bisher nicht veröffentlicht (9), so dass Venlafaxin nach den TZA nur als Mittel zweiter Wahl gelten kann. Auch wird möglicherweise das Risiko für UAW unter Venlafaxin unterschätzt, z.B. Fallberichte über Restless-legs-Syndrom und mögliche Suizidalität (s.a. 11). Die Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit von Duloxetin stützt sich bisher nur auf einzelne RCT. Direkte Vergleichsstudien fehlen. Mirtazapin wurde bei neuropathischen Schmerzen bisher nur unzureichend untersucht.

Fazit: Wenn zur Therapie neuropathischer Schmerzen Antidepressiva eingesetzt werden sollen, sind die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin oder Imipramin nach wie vor Mittel erster Wahl, da diese Substanzen am besten untersucht und am preiswertesten sind (s. Tab. 1). Bei Unverträglichkeit und Kontraindikationen für TZA können Venlafaxin oder Duloxetin eingesetzt werden, die ähnlich stark wirksam sind wie TZA, aber mit großer Wahrscheinlichkeit keine Vorteile haben. Von Mirtazapin bei neuropathischen Schmerzen ist aufgrund mangelnder Daten abzuraten.

Literatur

1. Saarto, T., und Wiffen, P.J.: Cochrane Library:
<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005454/frame.html>
2. AMB 2001, **35**, 89 und AMB 2002, **36**, 47.
3. Sindrup, S.H., et al.: Neurology 2003, **60**, 1284.
4. Rowbotham, M.C., et al.: Pain 2004, **110**, 697. Erratum: Pain 2005, **113**, 248.
5. Maizels, M., und McCarberg, B.: Am. Fam. Physician 2005, **71**, 483.
6. Goldstein, D.J., et al.: Pain 2005, **116**, 109.
7. Raskin, J., et al.: Pain Med. 2005, **5**, 346.
8. Arnold, L.M., et al.: Arthritis Rheum. 2004, **50**, 2974.
9. Turner, E.H., et al. N. Engl. J. Med. 2008, **358**, 252.
10. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2007. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.
11. <http://www.akdae.de/40/Venlafaxin.pdf>

Tabelle 1
Tagestherapiekosten verschiedener Antidepressiva (nach 10)

Wirkstoff	Handelsname	Tagestherapie- kosten (DDD in EUR)
Amitriptylin	z.B. Saroten®	0,34
Duloxetin	Cymbalta®	2,36
Imipramin	z.B. Imipramin-neuraxpharm®	0,75
Mirtazapin	z.B. Mirtazapin-1A Pharma®	0,87
Venlafaxin	Trevilor®	2,22