DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 57, S. 33; Ausgabe 05 / 2023

Antidepressiva bei chronischen Schmerzen: Wirksamkeit enttäuschend [CME]

Zusammenfassung

Eine Auswertung von 26 systematischen Reviews (156 Einzelstudien, 22 verschiedene Schmerzsyndrome, 42 spezielle Vergleiche) zur Wirksamkeit von Antidepressiva (AD) im Vergleich zu Plazebo bei chronischen Schmerzen fand bei lediglich 9 Schmerzsyndromen (11 Vergleiche) eine gewisse Wirksamkeit. Die Evidenz für eine Wirksamkeit wurde bei 4 Schmerzsyndromen als moderat (beste Bewertung!) eingestuft und betraf Serotonin-Norepinephrin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) bei Rückenschmerz, postoperativem Schmerz, Fibromyalgie und neuropathischem Schmerz (vgl. Tab. 1). Bei 31 Vergleichen erwiesen sich AD entweder als nicht wirksam oder die Ergebnisse waren unschlüssig. Bei 45% aller Reviews bestanden Interessenkonflikte der Autoren durch Verbindungen zur Pharmaindustrie, bei den Studien zu SNRI sogar bei 68%. Die Autoren und Kommentatoren dieser großen Übersicht kommen zu dem Schluss, dass AD für die meisten Patienten mit chronischen Schmerzen enttäuschend sind. Sie plädieren für eine kritischere Verschreibung von AD in dieser Indikation und drängen auf Studien, die unabhängig von der Industrie sind. Eine Überarbeitung der Leitlinie Chronische Schmerzen steht seit Jahren aus.

Etwa jeder fünfte Mensch weltweit hat ein chronisches Schmerzsyndrom (CS; [1], [2]), welches nicht tumorbedingt ist. Nach ICD-11 liegt ein CS vor, wenn die Schmerzen ≥ 3 Monate anhalten [3]. Ein CS kann zu einer erheblichen Einbuße an Lebensqualität führen. Am häufigsten sind in Europa und den USA chronische Rücken- und Kopfschmerzen, gefolgt von orofazialen, genitalen und abdominellen Schmerzen [1], [2]. Führende Diagnosen sind Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom und Schmerzen im Bewegungsapparat. Die Wirksamkeit der Schmerztherapie ist häufig unbefriedigend und ein Erfolg oft nur vorübergehend. Das Risiko für Angststörungen, Depressionen und sozialen Rückzug ist hoch [4].

Die Schmerztherapie erfolgt analog zum allgemein anerkannten erweiterten WHO-Stufenschema zur (Tumor)-Schmerztherapie [5], [6]. Als Schmerzmittel stehen Opioide und nicht-opioide Analgetika zur Verfügung. Zu letzteren zählen z.B. selektive und nicht-selektive nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) sowie Natriumkanalblocker (Lidocain, Carbamazepin, Lamotrigin).

NSAID sind zwar wirksam, aber wegen relevanter Nebenwirkungen auf Nieren, Herz-Kreislaufsystem und Schleimhäute nur für einen begrenzten Zeitraum geeignet [7]. Das am häufigsten eingesetzte Schmerzmittel, Paracetamol, ist bei den meisten Indikationen unzureichend wirksam [8] und bei vielen CS nicht einmal untersucht. Während die Verordnungszahlen der NSAID in den letzten Jahren

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

zurückgehen, nehmen die Opioid-Verordnungen kontinuierlich zu (in D im Jahr 2012: 401 Mio. DDD und 2021 463 Mio. DDD [9]. Opioide werden bei etwa einem Drittel der nicht-tumorbedingten Schmerzen verordnet [10]; nachteilig ist aber das hohe Nebenwirkungs- und Abhängigkeitspotenzial. Adjuvant werden auch GABA-/Kalziumkanalblocker (Gabapentin, Pregabalin), Alpha2-Adrenorezeptor-Agonisten (Tizanidin, Clonidin) und Antidepressiva (AD) eingesetzt wie selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI), Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (SNRI) und trizyklische Antidepressiva (TCA), darüber hinaus auch Cannabinoide und Botulinus. Sinnvoll sind nicht-medikamentöse Maßnahmen wie z.B. Bewegungstherapie, Funktionstraining, Entspannungsverfahren und Verhaltenstherapie.

AD sind bei postoperativen, neuropathischen oder tumorbedingten Schmerzen wirksam [11], [12]. Die Verordnung bei CS ist jedoch ein „Off-label-use“. Die Nutzen-Risiko-Relation von TCA, die oft eingesetzt werden [13], ist aufgrund der häufigen anticholinergen Nebenwirkungen unklar: Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Harnverhalt, Obstipation, Tachykardie, Unruhe, Angst bis hin zu Bewusstseinsstörungen.

In der „Leitlinie für chronischen Schmerz“, die sich seit 2018 in Überarbeitung befindet [14], werden AD bei funktionellen und neuropathischen Schmerzen als therapeutische Option nur erwogen. In der bis 2022 gültigen Nationalen Versorgungsleitlinie für die Behandlung nicht-spezifischer Kreuzschmerzen können AD lt. Expertenkonsens eingesetzt werden bei Schlafstörungen oder bei einer Depression als Komorbidität [15]. Auch die Leitlinie zur Therapie bei Fibromyalgie befindet sich seit > 5 Jahren in Überarbeitung [16]. NSAID, Acetylsalicylsäure, Paracetamol oder Metamizol werden in dieser Indikation wegen fehlender Nachweise zur Wirksamkeit nicht empfohlen. Die Leitlinie hebt die Bedeutung nicht-medikamentöser Maßnahmen hervor und schlägt eine zeitlich befristete Therapie mit AD über 3-6 Monate vor, in erster Linie mit Amitriptylin 10-50 mg/d oder Duloxetin 60 mg/d, wenn zusätzlich eine depressive oder allgemeine Angststörung besteht.

Einer kanadischen Studie zufolge wurden etwa 9% aller verordneten AD in der CS-Therapie eingesetzt (13). In Kanada, USA, United Kingdom und Taiwan werden bei älteren Menschen sogar mehr AD in der Schmerztherapie verordnet als in der antidepressiven Therapie [17].

Zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit und Toleranz von AD in der Therapie von CS wurde jetzt eine Zusammenfassung aller systematischen Reviews (SR) veröffentlicht [18]. Dabei wurden große Datenbanken wie PubMed, Embase, APA PsycINFO und die Cochrane Database of Systematic Reviews bis Juni 2022 auf SR durchsucht, die sich mit der Wirksamkeit von AD im Vergleich zu Plazebo bei Erwachsenen mit CS verschiedener Ursachen befasst haben und die von „Peer-Reviewern“ geprüft waren. Zwei unabhängige Gutachter analysierten die Ergebnisse zur Schmerzlinderung. Die Schmerzintensität war primärer Endpunkt und wurde in einer analogen Schmerzskala von 0 (kein Schmerz) bis 100 Punkten (stärkster Schmerz) eingeordnet. Die Unterschiede zu Plazebo wurden als mittlere Differenzen (MD) mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) und bei dichotomen Risiken als „Risk Ratios“ (RR) angegeben. Bei Kopfschmerz war die Zahl der Episoden und bei der Schmerzintensität der Befund am Ende der Behandlung ausschlaggebend. Angesichts der Vielzahl von Studien mit ihren unterschiedlichen Behandlungszeiträumen wurde für die aktuelle Analyse derjenige Zeitpunkt als

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Therapieende festgelegt, der für > 50% der eingeschlossenen Studien als Endpunkt maßgeblich war. Bei den restlichen Studien wurde der Schmerzscore gewertet, der zeitlich nahe am planmäßigen Therapieende dokumentiert worden war. Für den Nachweis einer Wirksamkeit wurde eine Abnahme um mindestens 10 Punkte auf der Schmerzskala gefordert, wie es in Studien zur Beurteilung von Schmerzen des Bewegungsapparats üblich ist.

Sekundäre Endpunkte waren Therapiesicherheit und Verträglichkeit; hierfür waren Abbrüche wegen Nebenwirkungen ausschlaggebend. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde an Hand der GRADE-Kriterien bewertet (**G**rading of **R**ecommendations **A**ssessment, **D**evelopment, and **E**valuation; [19]).

Ergebnisse: Ausgewertet wurden 26 SR mit insgesamt 156 Einzelstudien und > 25.000 Teilnehmern aus der Zeit von 2012 bis 2022. Insgesamt wurde nach 22 nicht-tumorbedingten Schmerzursachen differenziert und 42 verschiedene AD aus insgesamt 8 AD-Klassen im Vergleich zu Plazebo beurteilt. Für jede Schmerzursache musste mindestens ein SR vorliegen. Für die häufigen Schmerzursachen existierten mehrere SR, für Fibromyalgie sogar 5, in denen aber jeweils eine andere AD-Klasse untersucht worden war.

Es wurden 12 SR zu TCA bewertet, 11 zu SSRI, 8 zu SNRI, 4 zu tetrazyklischen/atypischen AD, 2 zu Serotonin-Antagonisten und -Reuptake-Inhibitoren (SARI), jeweils einer zu Noradrenalin-Dopamin-Reuptake-Inhibitoren (NDRI) und Monoaminooxidase-Inhibitoren (MAOI). Bei 98% der Studien konnten die Interessenkonflikte der Autoren beurteilt werden: Nur bei 29% fanden sich keine Verbindungen zur Industrie, bei 45% bestanden offensichtliche und bei 25% war die Situation unklar.

Primärer Endpunkt (Schmerzkontrolle): Nur 9 von 26 SR konnten eine Evidenz für Wirksamkeit von AD im Vergleich zu Plazebo nachweisen. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz war moderat (s. Tab. 1). Dies galt vor allem für die SNRI, besonders Duloxetin in einer medianen Dosis von 60 (60-120) mg/d bei den häufigsten CS: chronischer Rückenschmerz (MD: -5,3; CI: -7,3 bis -3,3), postoperativer Schmerz nach überwiegend orthopädischen Operationen (MD: -7,3; CI: -12,9 bis -1,7), neuropathischer Schmerz (MD: -6,8; CI: -8,7 bis -4,8) und Fibromyalgie (RR: 1,4; CI: 1,3 bis 1,6). Eine starke Evidenz für eine Wirksamkeit konnte in keinem Review nachgewiesen werden, eine niedrige für SNRI, SSRI und TCA in weiteren Indikationen (s. Tab. 1). In 31 SR waren AD entweder unwirksam (5 Analysen zu SSRI bei Rückenschmerz und Fibromyalgie) oder nicht sicher wirksam (26 Analysen).

Für weitere CS, wie Ischialgie, Migräne, atypischer orofazialer Schmerz, chronische Prostatitis, Schmerzen im kleinen Becken oder in der Blase, waren SNRI, SSRI und TCA *nicht sicher wirksam*, ebenso wie NDRI, SARI, MAOI und tetrazyklische/atypische AD. Bei funktioneller Dyspepsie (TCA, SSRI) oder atypischem Brustschmerz (TCA) waren sie *unwirksam*.

Sekundärer Endpunkt (Sicherheit): Die Ergebnisse zu Sicherheit und Verträglichkeit der AD im Vergleich zu Plazebo waren meistens *unsicher*. SNRI beispielsweise scheinen das Risiko für Nebenwirkungen bei Chemotherapie-induziertem Schmerz, Ischialgie, Rückenschmerz und Osteoarthritis zu erhöhen, nicht aber bei postoperativem und Spannungskopfschmerz.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Diskussion: Die meisten Studien, die eine Wirksamkeit von TCA bei Neuropathie, chronischem Spannungskopfschmerz bzw. Reizdarmsyndrom belegten, sind > 20 Jahre alt, und es gibt bereits Hinweise, dass ihre Wirksamkeit überschätzt wird [20]. Fraglich ist überdies die klinische Relevanz einer Abnahme von 10 Punkten auf einer 100 Punkte umfassenden Schmerzskala. Für SNRI, deren Wirksamkeit bei postoperativem, neuropathischem und Rückenschmerz als „moderat belegt" eingestuft wurde, lag die MD unter 10 Punkten. Unbefriedigend ist auch das Ergebnis bei Fibromyalgie: Der therapeutische Erfolg wurde bemessen am Prozentsatz der Probanden mit einer mindestens 50%igen Schmerzreduktion im Vergleich zu Plazebo. Im Ergebnis waren 31% gebessert unter SNRI und 21% unter Plazebo. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 9% (CI: 7-9%; [21]). Zwei Kommentatoren dieser Untersuchung [22] heben bei der schwachen Datenlage die Bedeutung von körperlicher und sozialer Aktivität, Selbsthilfegruppen und Verhaltenstherapie in dieser Indikation hervor, die idealerweise ergänzt werden sollte durch eine vertrauensvolle und empathische Arzt-Patient Beziehung.

Tabelle 1
Wirksamkeit von Antidepressiva im Vergleich zu Plazebo bei chronischen Schmerzen. Bei belegter Wirksamkeit: mediane Dosierung in mg/d (Minimum-Maximum) und Therapiedauer (nach 18)

Indikation	SNRI	SSRI	TCA
Rückenschmerz	++ Duloxetin 60 (60-120) über 13 Wochen	– Paroxetin, Fluoxetin	? Amitriptylin, Desipramin, Nortriptylin, Imipramin, Doxepin
Postoperativ	++ Duloxetin 60 (30-60) prä- und post-operativ über 3 Tage (bis zu 26 Wo-chen). Venlafaxin 37,5 über 10 Tage	? Escitalopram	
Fibromyalgie*	++ Duloxetin 120 (30-120) über 12 (bis zu 27) Wochen. Milnacipran 150 (100-200) über 12 (6-27) Wochen	– Paroxetin, Fluoxetin, Citalopram	? Amitriptylin
Neuropathischer Schmerz	++ Duloxetin 120 (60-120) über 12 (6-12) Wochen. Milnacipran 200 über 12 Wochen. Venlafaxin 172,5 (150-225) über 7 (6-8) Wochen. Desvenlafaxin 400 über 13 Wochen		+ Amitriptylin 75 (65-150) über 5 (4-8) Wochen. Desipramin 201 (160-250) über 6 (6-8) Wochen. Imipramin 150 über 4 Wochen. Maprotilin 75 über 4 Wochen. Nortriptylin 100 über 9 Wochen
Spannungs-kopfschmerz	? Venlafaxin		+ Amitriptylin 100 (50-150) über 12 (8-26) Wochen
Aromatase-Inhibi-tor-induzierte Ge-lenkschmerzen**	+ Duloxetin 60 über 12 Wochen		
Schmerz mit komorbider Depression	+ Duloxetin 60 (60-60) über 9 (8-10) Wo-chen. Venlafaxin 177 über 12 Wochen. Desvenlafaxin 50 über 10 Wochen.	+ Paroxetin 20 über 8 Wochen. Fluoxetin 20 über 7 Wochen. Escitalopram 10 über 12 Wo.	
Kniegelenk-arthrose	+ Duloxetin 60 (60-120) über 13 (8-14) Wochen. Milnacipran 200 über 8 Wo.		
Reizdarmsyndrom			+ Amitriptylin 10 über 8 Wochen. Nortriptylin 10 über 8 Wochen. Doxepin 75 über 6 Wochen. Desipramin 150 über 8 Wochen.

++ = moderate Wirksamkeit; + = geringe Wirksamkeit; ? = fragliche Wirksamkeit; – = unwirksam; * = fragliche Wirksamkeit von MAOI und atypischen Antidepressiva bei Fibromyalgie; ** = bei antihormoneller Brustkrebstherapie; SNRI = Serotonin-Norepinephrin-Reuptake-Inhibitoren; SSRI = selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren; TCA = Trizyklische Antidepressiva

Literatur

1. Yong, R.J., et al.: Pain 2022, 163, e328. (Link zur Quelle)
2. Breivik, H., et al.: Eur. J. Pain 2006, 10, 287. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

3. https://journals.lww.com/pain/Abstract/2019/01000/Chronic_pain_as_a_symptom_or_a_disease__the_IASP.3.aspx (Link zur Quelle)
4. Gureje, O., et al.: JAMA 1998, 280, 147. (Link zur Quelle)
5. https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390 (Link zur Quelle)
6. AMB 2017, 51, 28. AMB 2008, 42, 67. AMB 2001, 35, 89. (Link zur Quelle)
7. Finnerup, N.B.: N. Engl. J. Med. 2019, 380, 2440. (Link zur Quelle)
8. AMB 2016, 50, 29b. AMB 2015, 49, 37b. (Link zur Quelle)
9. Böger, R.: Symptomatische Behandlung von Schmerz, Fieber und Entzündung. In: Ludwig, W.-D., Mühlbauer, B., Seifert, R. (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2022. Springer-Verlag Berlin 2023. S. 387. (Link zur Quelle)
10. Mathieson, S., et al.: J. Intern. Med. 2020, 287, 458. (Link zur Quelle)
11. Wang, L., et al.: Br. J. Anaesth. 2022, 128, 118. (Link zur Quelle)
12. Finnerup, N.B., et al.: Lancet Neurol. 2015, 14, 162. (Link zur Quelle)
13. Wong, J., et al.: JAMA 2016, 315, 2230. (Link zur Quelle)
14. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-036) (Link zur Quelle)
15. https://www.leitlinien.de/themen/kreuzschmerz (Link zur Quelle)
16. https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-004p_S3_Fibromyalgiesyndrom_2017-03-abgelaufen_01.pdf (Link zur Quelle)
17. Tamblyn, R., et al.: BMJ Open 2019, 9, e027663. (Link zur Quelle)
18. Ferreira, G.E., et al.: BMJ 2023, 380, e072415. (Link zur Quelle)
19. Schünemann, H.J., et al.: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 20. Sept. 2019. Chapter 14. (Link zur Quelle)
20. Finnerup, N.B., et al: Pain 2018, 159, 2339. (Link zur Quelle)
21. Welsch, P., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2018, 2, CD010292 (Link zur Quelle)
22. Stannard, C., und Wilkinson, C.: BMJ 2023, 380, 170. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.