

Gabapentin zur Schmerztherapie

Zusammenfassung

Gabapentin, welches seit einigen Jahren als Zusatzmedikament für die Therapie fokaler Anfälle zugelassen ist, wird vermehrt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Eine Verringerung glutamaterger Transmission, eine Verstärkung der GABAergen Transmission und eine Bindung an spannungsabhängige Kalziumkanäle werden als Mechanismen der schmerzlindernden Wirkung von Gabapentin diskutiert. Experimentelle Untersuchungen belegen die Wirkung von Gabapentin beim neuropathischen Schmerz. Der Wirkort liegt vermutlich im Dorsalhorn des Rückenmarkes. Für die diabetische Polyneuropathie, die postherpetische Neuralgie und die Migräneprophylaxe weisen plazebokontrollierte Studien eine Wirksamkeit von Gabapentin nach. Für die Trigeminusneuralgie und die sympathische Reflexdystrophie wird eine schmerzlindernde Wirkung bisher nur durch Fallberichte gestützt. Die effektive Dosis liegt zwischen 1200 und 3600 mg/Tag. Als häufigste Nebenwirkungen werden Schwindel, Ataxie und Müdigkeit genannt. Um den endgültigen Stellenwert von Gabapentin in der Schmerztherapie abzuschätzen, muss auf die Ergebnisse kontrollierter Studien gewartet werden, die Gabapentin mit der jeweiligen Referenzsubstanz vergleichen.

Schlüsselwörter

Gabapentin · Neuropathische Schmerzen · Migräne

► Neuropathische Schmerzen

Therapieversagen ist durch eine unzureichende analgetische Wirkung oder hohe Nebenwirkungsraten bedingt

Die klassischen Antiepileptika wie Carbamazepin werden seit langem auch zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt. Dabei stehen als Indikationen ► **neuropathische Schmerzen** sicherlich im Vordergrund. Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin stellen eine Alternative in der Behandlung dieser Schmerzen dar. Die Schmerztherapie mit den klassischen Antiepileptika und mit den trizyklischen Antidepressiva ist durch eine Ansprechrates von 7–58% charakterisiert. Therapieversagen ist entweder durch eine unzureichende analgetische Wirkung bedingt, oder Nebenwirkungen verhindern, dass eine effektive Dosis erreicht wird [25]. Mit Carbamazepin konnte bei 66% der Patienten, die wegen einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie behandelt wurden, eine 50%ige Schmerzreduktion erzielt werden [39]. Eine ähnliche Einschätzung ergab eine Befragung von 188 Schmerzexperten, die die schmerzlindernde Wirkung von Antidepressiva in nur 40% und die von Antiepileptika in nur 35% als gut oder sehr gut eingestuft haben [10].

Priv.-Doz. Dr. F. Block
Neurologische Klinik der RWTH Aachen, Pauwelsstr. 30, 52057 Aachen,
E-mail: fblock@post.klinikum.rwth-aachen.de

Gabapentin stellt ein strukturelles Analogon zu GABA dar

Gabapentin kann als lipophile Substanz die Blut-Hirn-Schranke gut passieren

Gabapentin wird über die Niere ausgeschieden

► **Geringe Rate von Wechselwirkungen**

F. Block

Gabapentin for therapy of neuropathic pain

Summary

Gabapentin, which has been approved for add-on therapy of focal seizures, is increasingly used for treatment of neuropathic pain. Its analgesic effect is supposed to be due to reduction of glutamatergic transmission, improvement of GABAergic transmission and to binding to voltage-dependent calcium channels. Experimental studies demonstrated an ameliorating effect of gabapentin on neuropathic pain. Placebo-controlled studies revealed an efficacy of gabapentin against pain in diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia and in prophylaxis of migraine. Case reports show an analgesic effect of gabapentin in trigeminal neuralgia and in reflex sympathetic dystrophy. The main adverse events are dizziness, ataxia and somnolence. Controlled studies, which compare the efficacy of gabapentin with that of the respective reference drug, are needed to evaluate its importance in treatment of pain.

Keywords

Gabapentin · Neuropathic pain · Migraine

Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint es sinnvoll, nach Substanzen zu suchen, die wirksamer und/oder besser verträglich sind. Gabapentin ist eines der neuen Antiepileptika, welches ein strukturelles Analogon zu GABA darstellt und seit einigen Jahren zur Add-on-Therapie bei fokalen Anfällen zugelassen ist [1]. Vor allem für den neuropathischen Schmerz, der durch unterschiedliche Erkrankungen oder Verletzungen hervorgerufen werden kann, wurde eine Wirksamkeit von Gabapentin beschrieben (Tabelle 1). Hierbei reicht der Wirksamkeitsnachweis von Fallberichten bis hin zu prospektiven klinischen Studien. Experimentelle Untersuchungen unterstützen die klinischen Beobachtungen und haben Hinweise zum Wirkmechanismus und Wirkort erbracht.

Pharmakokinetik

Gabapentin ist eine lipophile Substanz, die gut die Blut-Hirn-Schranke penetriert. Die Bioverfügbarkeit beträgt dosisabhängig etwa 60% bei einer einmaligen oralen Dosis von 300 mg und 35% bei 1.600 mg [5]. Bis zu einer Dosis von 2.400 mg ist das dosisabhängige Verhalten der Bioverfügbarkeit annähernd linear. Die Resorption wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst, und maximale Plasmaspiegel werden nach 2 bis 3 h erreicht [5]. Gabapentin besitzt eine zu vernachlässigende Proteinbindung (<3%) und wird nicht von der Leber metabolisiert, sondern zu 100% als unveränderte Substanz über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6–8 h [5]. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Daten erscheint eine dreimalige Gabe pro Tag sinnvoll. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss wegen der rein renalen Ausscheidung eine Dosisanpassung erfolgen. Die sehr niedrige Proteinbindung und die fehlende hepatische Metabolisierung erklären die ► **geringe Rate von Wechselwirkungen** mit anderen Medikamenten.

Tabelle 1
Indikationen zur Schmerztherapie mit Gabapentin

Schmerztyp	Evidenz
Polyneuropathie	↑↑
Postherpetische Neuralgie	↑
Trigeminusneuralgie	↔
Sympathische Reflexdystrophie	↔
Migräne	↔

Die Kategorien der Evidenz wurden von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft übernommen. Sie sind wie folgt definiert: ↑↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte klinische Studien) bzw. durch eine oder mehrere valide Metaanalysen oder systematische Reviews. Positive Aussage gut belegt; ↑ Aussage zur Wirksamkeit wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte klinische Studie). Positive Aussage belegt; ↔ es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder ungünstige Wirkung belegen. Dies kann bedingt sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse

► Antinozizeptive Wirkung

Für den neuropathischen Schmerz wird eine gesteigerte glutamaterge Aktivität auf Rückenmarksebene angenommen

► Ansteigen des intrazellulären Kalziums

► „Wind-up“ = aufschaukelnder Kreislauf des neuropathischen Schmerzes

Im Tierversuch wurde die Wirksamkeit des Gabapentin auf neuropathischen Schmerz nachgewiesen

Gabapentin blockiert die statische und dynamische Allodynie

Gabapentin reduziert die durch Formalin induzierte Expression von c-fos im Rückenmark

Wirkmechanismen

Obwohl Gabapentin ein strukturelles Analogon von GABA darstellt, konnte bisher keine Bindung an GABA-Rezeptoren nachgewiesen werden [35]. Für Gabapentin wurden drei Mechanismen beschrieben, die seine ► **antinozizeptive Wirkung** erklären können:

- Hemmung der exzitatorischen, glutamatergen Transmission über einen vermehrten Abbau von Glutamat und eine verminderte NMDA-Rezeptor-Aktivierung [13, 44],
- Verstärkung der inhibitorischen, GABAergen Transmission durch Steigerung der GABA-Synthese und der synaptischen GABA-Freisetzung [17, 22],
- Bindung an spannungsabhängige Kalziumkanäle [15], wobei in autoradiographischen Untersuchungen an Rückenmarksschnitten eine sehr hohe Dichte an Bindungsstellen in den oberflächlichen Schichten der Hinterhorns nachgewiesen wurden [13].

Substanz P und Glutamat sind die erregenden Transmitter der ersten, im Hinterhorn des Rückenmarkes gelegenen Synapse des nozizeptiven Systems. GABAerge Interneurone und absteigende monoaminerge Fasern üben eine hemmende Kontrolle sowohl präsynaptisch als auch postsynaptisch an dieser Synapse aus. Für den neuropathischen Schmerz, für den die Wirksamkeit von Gabapentin bisher am besten belegt ist, wird vor allem eine gesteigerte glutamaterge Aktivität auf Rückenmarksebene angenommen. Dazu tragen eine vermehrte Glutamatfreisetzung als auch eine höhere Dichte der postsynaptischen Glutamatrezeptoren bei.

Im postsynaptischen Neuron führt die Glutamat-induzierte Depolarisation zu einer Aufhebung der physiologischen Hemmung der spannungsabhängigen Kalziumkanäle und des NMDA-Rezeptors. Dieses wiederum bewirkt ein ► **Ansteigen des intrazellulären Kalziums**. Neben den ionotropen Glutamatrezeptoren wird durch das freigesetzte Glutamat der metabotrope Glutamatrezeptor aktiviert, der über Inositolphosphat Kalzium aus intrazellulären Speichern mobilisiert. Das über diese Wege erhöhte intrazelluläre Kalzium aktiviert verschiedene Enzymkaskaden und induziert die Transkription von immediate-early Genen wie c-fos. All diese Veränderungen verstärken die synaptische Effizienz zwischen dem primär afferenten Neuron und dem postsynaptischen Neuron. Dieser Prozess wird als ► **„wind-up“** bezeichnet und erklärt recht gut den aufschaukelnden Kreislauf des neuropathischen Schmerzes. Über die drei genannten Mechanismen kann Gabapentin die synaptische Aktivität und deren postsynaptische Auswirkungen dämpfen (Abb. 1) und somit den Schmerz lindern bzw. bei frühzeitigem Einsatz das Entstehen eines neuropathischen Schmerzes verhindern.

Experimentelle Studien

In verschiedenen Tiermodellen des neuropathischen Schmerzes konnte eine Wirksamkeit des Gabapentin nachgewiesen werden. Die durch partielle Ligation eines Nerven hervorgerufenen spontanen Entladungen werden durch Gabapentin signifikant vermindert [7, 33]. Auch Verhaltensstudien, in denen die Empfindlichkeit auf mechanische oder Kältereize nach Nervenläsion untersucht wurden, wiesen eine schmerzlindernde Wirkung nach [7].

Nach einer einmaligen Gabe von Streptozocin wird ein neuropathischer Schmerz induziert, der durch eine statische und dynamische Allodynie gekennzeichnet ist. Morphin und Amitriptylin blockieren die statische Allodynie, Gabapentin hingegen blockiert beide Komponenten der Allodynie [12]. Diese Effekte sind sowohl nach systemischer als auch nach intrathekaler Gabe nachweisbar, weshalb von einem spinalen Wirkmechanismus auszugehen ist. Beim Formalin-Test, einem Modell des entzündlich bedingten Schmerzes, der über eine zentrale Sensitivierung vermittelt und aufrechterhalten wird, beeinflusst Gabapentin die Antworten in den Verhaltensuntersuchungen positiv und reduziert die durch Formalin induzierte Expression von c-fos im Rückenmark [20]. In einem Modell des postoperativen Schmerzes konnte durch einmalige subkutane Gabe von Gabapentin die Entwicklung einer Allodynie

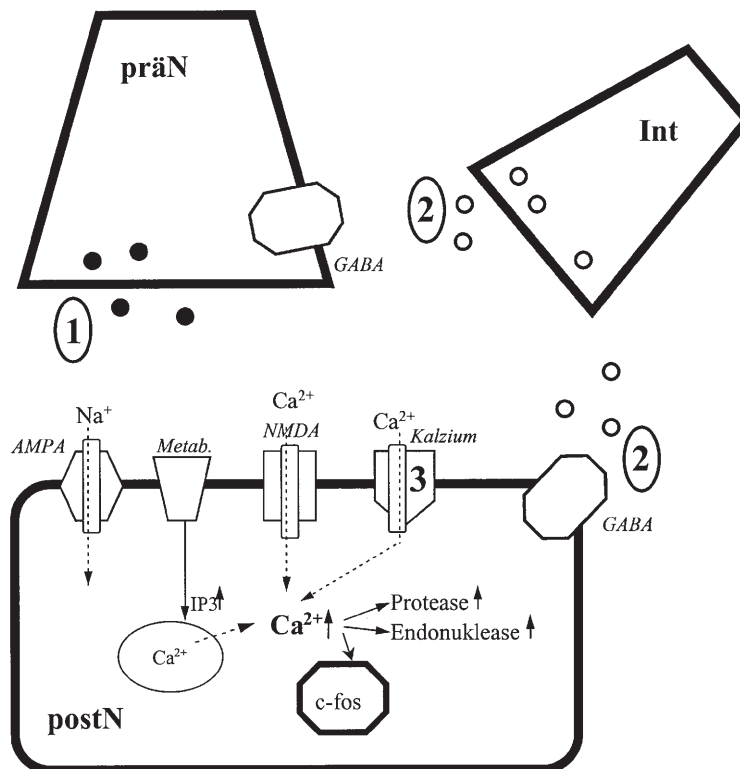


Abb. 1 ▲ Mechanismen der schmerzlindernden Wirkung von Gabapentin auf Rückenmarksebene. 1 Glutamaterge Transmission; 2 GABAerge Transmission; 3 spannungsabhängiger Kalziumkanal; schwarz ausgefüllte Kreise Glutamat; schwarz umrandete Kreise GABA; präN präsynaptisches Neuron; postN postsynaptisches Neuron; Int Interneuron

und Hyperalgesie verhindert werden [11]. Auch bei diesem Modell des neuropathischen Schmerzes war die intrathekale Applikation von Gabapentin wirksam [8].

In-vitro-Untersuchungen an Hinterhornneuronen in Gewebsschnitten zeigen, dass Gabapentin die Amplitude von erregenden postsynaptischen Impulsen vermindert [41]. Diese Wirkung scheint vorwiegend durch eine Hemmung der präsynaptischen glutamatergen Transmission vermittelt zu werden.

Klinische Beobachtungen und Studien

Mehrere Fallberichte bzw. offene Studien beschreiben eine gute Wirksamkeit von Gabapentin bei schmerzhaften Neuropathien unterschiedlicher Genese. So konnte z. B. bei vier Patienten mit therapierefraktären neuropathischen Schmerzen durch eine Hinzugabe von Gabapentin in einer Dosis von 300 bis 2.000 mg/Tag zur bisherigen Schmerztherapie eine Schmerzlinderung erzielt werden [37]. Zum Teil war es sogar möglich, die bisherige Schmerzmedikation zu reduzieren oder abzusetzen. Bei drei anderen Patienten mit neuropathischen Schmerzen wurde Gabapentin zur bestehenden Schmerzmedikation in einer Dosis von 900 bis 1200 mg/Tag hinzugegeben [40]. Hierbei wurde ebenfalls eine gute Verbesserung der Schmerzsymptomatik und eine ► **Reduktion der anderen Schmerzmittel** beobachtet.

In einer prospektiven Studie wurde an 18 Patienten mit einer Läsion eines peripheren Nerven oder einer zentralen Läsion die Wirkung von Gabapentin auf die Schmerzen untersucht [3]. Nach einer 2-wöchigen, möglichst Analgetika-freien Phase wurde Gabapentin bis auf maximal 2400 mg/Tag aufdosiert und die Patienten nach einer 6-wöchigen Behandlungsphase erneut untersucht. Gabapentin ► **verminderte den attackenartigen Schmerz** und die induzierte Allodynie. Auf die Schmerzwahrnehmung und auf die Schmerzschwelle hatte Gabapentin keinerlei Effekt. Interessant ist eine retrospektive Studie an 122 Patienten, die an neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese, an Rückenschmerzen oder an myopathischen Schmerzen litten und die mit Gabapentin in einer Dosis bis maximal 2400 mg/Tag behandelt wur-

Die gute Wirksamkeit von Gabapentin bei schmerzhaften Neuropathien unterschiedlicher Genese wird in zahlreichen Studien beschrieben

► **Reduktion der anderen Schmerzmittel**

► **Verminderung von attackenartigen Schmerzen**

Gute Ergebnisse mit Gabapentin werden auch bei myopathischen Schmerzen erzielt

► Diabetische Polyneuropathie

Gabapentin führt bei diabetischer Polyneuropathie zu einer signifikant besseren Schmerzlinderung als Plazebo

► Heftig erbrennender Dauerschmerz

► Klassische Domäne für die Behandlung mit Antiepileptika

den [36]. Die größte Schmerzreduktion wurde von den Patienten mit neuropathischen Schmerzen berichtet, gute Ergebnisse gab es auch bei den Patienten mit myopathischen Schmerzen. Patienten, die unter Rückenschmerzen litten, profitierten dahingegen kaum.

Polyneuropathie

Polyneuropathien können neben Par- und Dysästhesien Schmerzen verursachen. Obwohl alle Polyneuropathieformen mit Schmerzen einhergehen können, steht die ► **diabetische Polyneuropathie** wegen der Häufigkeit und der zum Teil auch ausgeprägten Schmerzen sicherlich im Vordergrund. In Abhängigkeit vom Schmerzcharakter stellen Amitriptylin und Carbamazepin die Medikamente der Wahl dar. Mehrere Fallberichte und eine offene Studie, die die Wirksamkeit von Gabapentin mit der von Amitriptylin verglich, legen eine schmerzlindernde Wirkung von Gabapentin bei der diabetischen Polyneuropathie nahe [9].

Zwei randomisierte doppelblinde Studien belegen die analgetische Wirksamkeit von Gabapentin bei der diabetischen Polyneuropathie. In einer Studie wurden 165 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie eingeschlossen, die seit mehr als 1 Jahr Schmerzen verursachte [4]. Die Patienten wurden über acht Wochen entweder mit Plazebo oder Gabapentin behandelt, wobei Gabapentin in den ersten vier Wochen auf maximal 3600 mg/Tag aufdosiert wurde. Wenn Nebenwirkungen auftraten, konnten die Patienten die Dosis reduzieren. Während der nächsten vier Wochen wurde dann die Behandlung mit der maximal tolerierten Dosis fortgeführt. In der Gabapentin-Gruppe erreichten 67% der Patienten eine Dosis von 3600 mg/Tag. Gabapentin führte zu einer signifikant besseren Schmerzlinderung als Plazebo. Auch hinsichtlich der sekundären Parameter (Schlafqualität, McGill-Schmerzfragebogen, globaler Eindruck der Patienten) war Gabapentin dem Plazebo überlegen. In einer Cross-Over-Studie wurde an 28 Patienten Gabapentin (mittlere Dosis 1.565 mg/Tag) mit Amitriptylin (mittlere Dosis 59 mg/Tag) verglichen [32]. Beide Substanzen bewirkten eine Schmerzlinderung, die in ihrem Ausmaß für beide Substanzen nicht signifikant unterschiedlich war.

Postherpetische Neuralgie

Nach einer Herpes-Zoster-Infektion kommt es in Abhängigkeit vom Lebensalter in 10–60% zu einer postherpetischen Neuralgie, die überwiegend durch einen ► **heftigen brennenden Dauerschmerz** charakterisiert ist. Seltener kommt es zu einschließenden neuralgiformen Schmerzattacken. Amitriptylin, Carbamazepin oder Opiate werden überwiegend zur Therapie der postherpetischen Neuralgie eingesetzt. In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden 113 Patienten mit Gabapentin und 116 mit Placebo über acht Wochen behandelt [38]. Vor Studienbeginn mussten peripher wirksame Analgetika, Antikonvulsiva und Muskelrelaxanzien abgesetzt werden, trizyklische Antidepressiva und Opiate durften beibehalten werden. Die mittlere Gabapentindosis betrug bei 83% der Patienten 2400 mg/Tag und bei 65% 3600 mg/Tag. Gabapentin führte zu einer deutlichen und gegenüber Plazebo signifikanten Abnahme der Schmerzintensität. Auch für die sekundären Zielvariablen (Schlafqualität, McGill-Schmerzfragebogen, Lebensqualität) war Gabapentin dem Plazebo überlegen.

Trigeminusneuralgie

Die Trigeminusneuralgie ist seit langem die ► **klassische Domäne für die Behandlung mit Antiepileptika**. Der Sekunden anhaltende, einschließende und heftigste Schmerz wird durch ephaptische Fehlschlüsse ausgelöst. Seit Anfang der 60er Jahre werden Carbamazepin und Phenytoin zur symptomatischen Behandlung der Trigeminusneuralgie erfolgreich eingesetzt [6]. In einem Fallbericht wurde eine gute Wirksamkeit des Gabapentin bei 2 Patientinnen beschrieben, bei denen die anderen Medikamente entweder nicht wirkten oder nicht zu tolerierende Nebenwirkungen verursachten [43]. In einer offenen Studie wurde Gabapentin 6 Patienten, die zuvor mit Carbamazepin behandelt worden waren, und sieben Patienten, die bislang keine Therapie erhalten hatten, in einer mittleren Dosis von 1100 mg/Tag verabreicht [45]. In der

Gabapentin bringt bei der Trigeminalneuralgie deutliche Linderung ohne wesentliche Nebenwirkungen

► Glossopharyngeus-Neuralgie

► Vorkommen nach Verletzungen, Frakturen oder operativen Eingriffen

Gabapentin bewirkt eine rasche Schmerzreduktion und Rückbildung der Hautveränderungen

Gabapentin führte zu einer Reduktion der Migräneattacken um 46%

Die Wertigkeit von Gabapentin und Topiramate in der Migräneprophylaxe ist als noch experimentell anzusehen

Häufigste Nebenwirkungen des Gabapentins sind Schwindel, Ataxie und Müdigkeit

Mehrzahl der Fälle erbrachte es eine deutliche Linderung, ohne dass wesentliche Nebenwirkungen beobachtet wurden. Für die symptomatische Form der Trigeminalneuralgie bei der Multiplen Sklerose konnte bei Patienten, die nicht auf die herkömmliche medikamentöse Therapie ansprachen, eine dramatische Schmerzlinderung durch Gabapentin erzielt werden [21]. Ebenfalls positive Effekte wurden bei neun Patienten mit bisher therapierefraktärer ► **Glossopharyngeus-Neuralgie** beobachtet, die mit Gabapentin in einer Dosis von 800 bis 3600 mg/Tag behandelt wurden [14].

Sympathische Reflexdystrophie

Die sympathische Reflexdystrophie ist ein komplexes Schmerzsyndrom, das durch zentralnervöse sympathische, motorische und afferente Pathomechanismen bedingt ist [19] und das vor allem ► **nach Verletzungen, Frakturen oder operativen Eingriffen** auftritt. Die sympathische Reflexdystrophie beginnt Stunden bis Tage nach dem auslösenden Ereignis. Klinisch stehen neurologische Veränderungen von Seiten des motorischen, sensiblen und vegetativen Nervensystems mit Schmerzen, Ödem und trophischen Störungen im Vordergrund, die sich im weiteren Verlauf im Bereich der distalen Extremität ausbreiten. Immobilisation, nicht steroidale Antirheumatika, Opiatanalgetika, physikalische Therapie und Stellatum-Blockade sind therapeutische Optionen, die nach einem Stufenschema in Abhängigkeit der Dauer und des Ansprechens der Beschwerden eingesetzt werden.

In einer Kasuistik berichten Mellick und Seng [31] von einer 64-jährigen Patientin, die im Gefolge einer Handgelenksfraktur eine sympathische Reflexdystrophie erlitt. Nachdem die Behandlung mit Schmerzmitteln und physikalischer Therapie keinerlei Erfolg erbrachte, wurde ein Therapieversuch mit Gabapentin unternommen. Bereits nach der Einnahme der ersten Kapsel Gabapentin berichtete die Patientin über eine deutliche Schmerzlinderung, die im weiteren Verlauf anhielt. Zudem waren auch die Hyperpathie und die Allodynie rückläufig und die Beweglichkeit der Armes verbesserte sich. In weiteren Fallberichten beschreibt die gleiche Arbeitsgruppe Erfahrungen mit 6 bzw. 9 Patienten mit einer sympathischen Reflexdystrophie, die von den sonst üblichen Maßnahmen nicht profitierten und die mit 900 bis 2.400 mg/Tag Gabapentin behandelt wurden [29, 30]. Gabapentin bewirkte eine deutliche Schmerzreduktion, oft schon nach der ersten oder zweiten Gabe. Darüber hinaus kam es unter Gabapentin zu einer Rückbildung der Hautveränderungen.

Migräneprophylaxe

Für die Indikation Migräneprophylaxe stellen die β -Blocker Propranolol und Metoprolol die Medikamente der 1. Wahl dar. Als Alternativen stehen der Kalziumantagonist Flunarizin und das Antiepileptikum Valproinsäure zur Verfügung. In einer doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gabapentin zur Migräneprophylaxe untersucht [24]. Gabapentin in einer Dosis von 1.800–2.400 mg/Tag führte zu einer Reduktion der Migräneattacken um 46% und erreichte somit einen vergleichbaren Wert wie Propranolol [18]. Der Prozentsatz der sog. Responder, also der Patienten mit mindestens 50% Verringerung der Migräneattacken, betrug unter Gabapentin 36% und unter Plazebo 14%. Die ermutigenden Ergebnisse dieser Pilotstudie mit nur 145 Patienten bedürfen sicherlich einer Bestätigung durch eine größere Studie. Wegen des bekannten Plazeboeffektes bei der prophylaktischen Behandlung der Migräne ist sicherlich ein direkter Vergleich mit einem β -Blocker notwendig. Erste Beobachtungen legen nahe, dass ein anderes neues Antiepileptikum, das Topiramate, bei dieser Indikation ebenfalls wirksam ist [34]. Insgesamt ist die Wertigkeit dieser beiden neuen Antiepileptika in der Migräneprophylaxe als noch experimentell anzusehen, wohingegen das Antiepileptikum Valproat als mittlerweile etabliert angesehen werden kann [2].

Nebenwirkungen

Neben der Wirksamkeit bestimmen die Nebenwirkungen und die Kontraindikationen die Einsatzmöglichkeiten eines Medikamentes. Für Gabapentin sind die Nebenwirkungen aus der Anwendung in der Epilepsie bekannt. Als häufigste Nebenwir-

Tabelle 2
Nebenwirkungen von Gabapentin in der Epilepsie- und Schmerzbehandlung in Prozent

Symptom	Bergey et al. [46] 300 mg/Tag	Bergey et al. [46] 3.600 mg/Tag	Backonja et al. [4]	Rowbotham et al. [38]
Schwindel	9,5	17,5	23,8	23,9
Somnolenz	7,1	15,0	22,6	27,4
Kopfschmerz	7,1	7,5	10,7	k.A.
Verwirrtheit	k.A.	k.A.	8,3	k.A.
Übelkeit	k.A.	k.A.	8,3	k.A.
Ataxie	4,8	20,0	k.A.	7,1
Nystagmus	4,8	12,5	k.A.	k.A.

k.A. keine Angaben

Schwindel und Somnolenz durch Gabapentin werden in der Schmerztherapie häufiger beobachtet als in der Epilepsiebehandlung

► Kognitive Einbußen

Gabapentin stellt bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen und in der Migräneprophylaxe eine Alternative zu den bisher benutzten Medikamenten dar

kungen wurden Schwindel, Ataxie und Müdigkeit genannt, wobei sich eine gewisse Dosisabhängigkeit für deren Auftreten nachweisen ließ (Tabelle 2). Da zum einen in den klinischen Studien bei neuropathischen Schmerzen recht hohe Dosen eingesetzt wurden und zum anderen die zugrunde liegende Erkrankung eine andere Empfindlichkeit gegenüber einem Medikament bedeuten kann, ist eine Analyse der Nebenwirkungen für die Anwendung bei Schmerzen sinnvoll. Im Vergleich der Art und Rate der Nebenwirkungen zwischen Anwendung bei Epilepsiepatienten und Schmerzpatienten fällt auf, dass Schwindel und Somnolenz in der Schmerztherapie erheblich häufiger genannt werden (Tabelle 2).

Für die klassischen Antiepileptika wie Carbamazepin, Phenytoin oder Valproat sind ► **kognitive Einbußen** beschrieben worden, die besonders die Merkfähigkeit und die visuelle Aufmerksamkeit betreffen [26, 27]. In 2 Studien konnte gezeigt werden, dass Gabapentin deutlich weniger kognitive Auswirkungen hat als Carbamazepin, Lamotrigin oder Topiramate [23, 28]. Vor dem Hintergrund, dass Gabapentin zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt wird, die u. a. bei einer Polyneuropathie auftreten können, erscheint ein Fallbericht über eine unter Gabapentin entstandene und wahrscheinlich durch Gabapentin hervorgerufene schmerzhaft, sensible Polyneuropathie erwähnenswert [16]. Auch wenn diese Nebenwirkung bisher nur einmal beschrieben worden ist, so ist sie doch zu berücksichtigen, zumal von einer Zunahme der Anwendung von Gabapentin in der Schmerztherapie auszugehen ist.

Fazit

Unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und der Verträglichkeit stellt Gabapentin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen und in der Migräneprophylaxe ei-

Tabelle 3
Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem Patienten eine mehr als 50%ige Reduktion der Schmerzen zu erzielen

Substanz	Diabetische Neuropathie	Posttherpetische Neuropathie	Trigeminusneuralgie
Trizyklische Antidepressiva	2,4 (2,0–3,0)	2,3 (1,7–3,3)	k.A.
Carbamazepin	3,3 (2,0–9,4)	k.A.	2,6 (2,2–3,3)
Gabapentin	3,7 (2,4–8,3)	3,2 (2,4–5,0)	k.A.

Die Daten wurden aus der Arbeit von Sindrup und Jensen [42] entnommen. Die aufgeführten Zahlen sind Mittelwerte, in Klammern der 95% Konfidenzintervall; k.A. keine Angaben

Ergebnisse kontrollierter Studien sind jedoch noch abzuwarten

Es fehlen Langzeiterfahrungen

Gabapentin ist deutlich teurer als Carbamazepin und Amitriptylin

ne Alternative zu den bisher benutzten Medikamenten dar. Für diese Indikationen ist allerdings die Datenlage z. Z. noch so einzuschätzen, dass hierfür die Wirksamkeit mit einer Ausnahme nicht durch kontrollierte, vergleichende Studien mit einer Referenzsubstanz belegt ist und somit Gabapentin nur dann zum Einsatz kommen sollte, wenn die anderen zur Verfügung stehenden Medikamente nicht wirken oder nicht vertragen werden. Eine Metaanalyse plazebokontrollierter Studien zu neuropathischen Schmerzen hat Vergleichswerte über die Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen um bei einem Patienten eine mehr als 50% Reduktion der Schmerzen zu erzielen, erstellt (Tabelle 3) [42].

Bei der diabetischen Neuropathie erreichen die trizyklischen Antidepressiva mit 2,4 den besten Wert, Carbamazepin und Gabapentin sind mit 3,3 bzw. 3,7 als gleichwertig einzustufen. Bei der postherpetischen Neuralgie schneiden die trizyklischen Antidepressiva mit 2,3 besser ab als Gabapentin, für das ein Wert von 3,2 errechnet wurde. Um eine bessere Einschätzung der Wertigkeit von Gabapentin in der Therapie neuropathischer Schmerzen und in der Migräneprophylaxe zu bekommen, sind die Ergebnisse kontrollierter Studien abzuwarten, in denen Gabapentin direkt mit den entsprechenden Referenzsubstanzen verglichen wird. Hinsichtlich der Nebenwirkungen und der Verträglichkeit wird Gabapentin überwiegend besser als die Referenzsubstanzen eingestuft. Da neuropathische Schmerzen chronische Schmerzen sind und somit eine lange, z. T. über Jahre anhaltende Therapie erfordern, sind bezüglich einer realistischen Einschätzung der Nebenwirkungen und der Verträglichkeit Langzeiterfahrungen abzuwarten.

Neben Wirksamkeit und Verträglichkeit sind in der heutigen Zeit die Kosten ein weiterer Gesichtspunkt. Beim Vergleich der Tagestherapiekosten ist Gabapentin als relativ neues Medikament gegenüber den „Klassikern“ Carbamazepin und Amitriptylin deutlich teurer. Dies gilt um so mehr, als in den meisten Studien das Gabapentin in Dosierungen von 1200 bis 3600 mg/Tag verabreicht wurde.

Literatur

1. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ et al. (1994) Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 35:795–801
2. Arnold G, Einhäupl KM (1998) Valproinsäure in der prophylaktischen Behandlung der Migräne. *Nervenarzt* 69:913–918
3. Attal N, Brasseur L, Parker F et al. (1998) Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol* 40:191–200
4. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. (1998) Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 280:1831–1836
5. Beydoun A, Uthman BM, Sackellaars JC (1995) Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol* 18:469–481
6. Blom S (1962) Trigeminal neuralgia: Its treatment with a new anticonvulsant drug. *Lancet* I, 839–840
7. Chapman V, Suzuki R, Chamarette HLC (1998) Effects of systemic carbamazepin and gabapentin on spinal neuronal responses in spinal nerve ligated rats. *Pain* 75:261–272
8. Cheng JK, Pan HL, Eisenach JC (2000) Antiallo-dynamic effect of intrathecal gabapentin and its interaction with clonidine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 92:1126–1131
9. Dallochio C, Buffa C, Ligure N et al. (1998) Gabapentin vs. Amitriptyline in painful diabetic neuropathy of the elderly. *Neurology* 50 [Suppl 4]:A102-A103
10. Davies HTO, Crombie IK, Lonsdale M et al. (1991) Consensus and contention in the treatment of chronic nerve-damage pain. *Pain* 47:191–196
11. Field MJ, Hollomann EF, McCleary S et al. (1997) Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther* 282:1242–1246
12. Field MJ, McCleary S, Hughes J et al. (1999) Gabapentin and pregabalin, but not morphine and amitriptyline, block both static and dynamic components of mechanical allodynia induced by streptozocin in the rat. *Pain* 80:391–398
13. Field MJ, Oles RJ, Lewis AS et al. (1997) Gabapentin (Neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective anti-hyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 121:1513–1522
14. Garcia-Callejo FJ, Velert-Vila MM, Talamantes-Escriba F et al. (1999) Clinical response of gabapentin for glossopharyngeal neuralgia. *Revista de Neurologia* 28:380–384
15. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK et al. (1996) The novel anticonvulsant drug, gabapentin, (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a Ca^{2+} channel. *J Biol Chem* 271:341–345
16. Gould HJ (1998) Gabapentin induced polyneuropathy. *Pain* 74:341–343
17. Götz E, Feuerstein TJ, Lais A (1993) Effects of gabapentin on release of gammabutyric acid from slices of rat neostriatum. *Arzneimittelforsch Drug Res* 43:636–638
18. Holroyd KA, Penzien DB, Cordingley GE (1991) Propranolol in the management of recurrent migraine: a meta-analytic review. *Headache* 31:333–340
19. Jänig W, Schmidt RF (1992) Reflex sympathetic dystrophy. Mechanisms and clinical implications. VCH, Weinheim
20. Kaneko M, Mestre C, Sanchez EH et al. (2000) Intrathecally administered gabapentin inhibits formalin-evoked nociception and the expression of fos-like immunoreactivity in the spinal cord of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 292:743–751
21. Khan OA (1998) Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 51:611–614
22. Löscher W, Hönach D, Taylor CP (1991) Gabapentin increases aminoxyacetic acid-induced GABA accumulation in several regions of rat brain. *Neurosci Lett* 128:150–154

23. Martin R, Kuzniecky R, Ho S et al. (1999) Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 52:321–327
24. Mathew NT, Magnus-Miller L, Saper J et al. (1999) Efficacy and safety of gabapentin (Neurontin) in migraine prophylaxis. *Cephalgia* 19:380
25. Max MB (1994) Antidepressants as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind JC (Hrsg) *Progress in brain research and management*. Vol 1. IASP, Seattle, S 229–246.
26. Meador KJ, Loring DW, Abney OL et al. (1993) Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 34:153–157
27. Meador KJ, Loring DW, Moore EE et al. (1995) Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin and valproate in healthy subjects. *Neurology* 45:1494–1499
28. Meador KJ, Loring DW, Ray PG et al. (1999) Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 40:1279–1285
29. Mellick GA, Mellick LB (1995) Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage* 10: 265–266
30. Mellick GA, Mellick LB (1997) Reflex sympathetic dystrophy treated with gabapentin. *Arch Phys Med Rehabil* 78:98–105
31. Mellick GA, Seng ML (1995) The use of gabapentin in the treatment of reflex sympathetic dystrophy and phobic disorder. *Am J Pain Manage* 5:7–9
32. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP et al. (1999) Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch. Int Med* 159:1931–1937
33. Pan H-L, Eisenach JC, Chen S-R (1999) Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 288:1026–1030
34. Potter DL, Hart DE, Calder CS et al. (2000) A double blind, randomized, placebo-controlled, parallel study to determine the efficacy of topiramate in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 54 [Suppl 3]:A15-A15
35. Rock DM, Kelly KM, MacDonald RL (1993) Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. *Epilepsy Res* 16:89–98
36. Rosenberg JM, Herrell C, Ristic H et al. (1997) The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 13:251–255
37. Rosner H, Rubin L, Kerstenbaum A (1996) Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 12:56–58
38. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. (1998) Gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 280:1837–1842
39. Rull JA, Quibera R, Gonzalez-Millan M et al. (1969) Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (tegretol): double blind cross over trial. *Diabetologia* 5:215–218
40. Sanchez-Valiente S (1998) Treatment of neuropathic pain with gabapentin. *Rev Neurol* 26:618–620
41. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y (2000) Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain* 85:405–414
42. Sindrup SH, Jensen TS (1999) Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83:389–400
43. Sist T, Filadora V, Miner M et al. (1997) Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurology* 48:1467
44. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR et al. (1993) Characterisation of [3H]gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenous binding studies. *Eur J Pharmacol* 244:293–301
45. Valzania F, Strafella AP, Nasseti SA et al. (1998) Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurology* 50:P06012
46. Bergey GK, Morris HH, Rosenfeld W et al. (1997) Gabapentin monotherapy: I. An 8-day, double-blind, dose-controlled, multicenter study in hospitalized patients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. *Neurology* 49:739-745