

INFORMATION KOMPAKT

Antidepressiva in der Schmerztherapie



Freigabe durch den Vorstand der ÖGARI am 09.10.2019

AUTOREN

OÄ Dr. Margit Rosenzopf
Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar

margit.rosenzopf@kabeg.at

INSTITUTION

Abteilung für Anästhesie und
Intensivmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
Feschnigstraße 11
9020 Klagenfurt

GUTACHTER:

Prof. Stephan Schug, Perth

Dr. med. dipl. SozW. Reinhard Sittl, Erlangen

GÜLTIGKEIT: bis 09.10.2023

Weltweit sind, altersunabhängig, 350 Mio. Personen von **Depressionen** betroffen, Frauen doppelt bis dreimal häufiger als Männer. Die von Gillman sehr plastisch als **mental anaemia** bezeichnete Erkrankung beginnt nicht selten bereits in jungen Jahren und kann von Rezidiven geprägt sein. Somit kann sie für einen hohen Verlust an gesunden Lebensjahren verantwortlich zeichnen und ist lt. WHO Bericht 2012 für mehr verlorene Arbeitsjahre verantwortlich als jede andere Erkrankung.

Depressive Erkrankungen liegen mit > 16% bei den Global burden Diseases noch vor den Herz-Kreislauserkrankungen.

Angst vor Stigmatisierung verzögert die entsprechende Behandlung und führt gleichzeitig zu erheblichen Leistungseinbußen am Arbeitsplatz die mit jenen einer rheumatoiden Arthritis vergleichbar sind [1]. Die Kosten einer medikamentösen Behandlung liegen vergleichsweise nur bei einem Bruchteil der Kosten von Krankenständen bzw. Frühpensionierungen.

Anlässlich des jährlich am 7.4. begangenen Weltgesundheitstages verweist der Österreichische Psychiatriebericht von 2001 auf eine Befragung von 1 408 Personen über 14 Jahren, davon 744 Frauen, hinsichtlich psychischer Störungen (Depressionen, Angststörungen, psychosomatische Krankheiten): bei einer etwas höheren Prävalenz zu Gunsten von Frauen über 60 Jahren hat jede sechste Person über 14 Jahren innerhalb von 4 Wochen Hinweise auf eine affektive, psychosomatische oder Angststörung gezeigt.

Es stellt sich unweigerlich die Frage, wie hoch die Dunkelziffer von Betroffenen ist? Nicht zu vergessen sind Personen die auf Grund einer dementiellen Entwicklung behandelt werden und Personen mit Abhängigkeitserkrankungen.

Neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung/Erkrankung afferenter Fasern des peripheren und/oder zentralen Nervensystems.

Die Prävalenz neuropathischer Schmerzen, überwiegend durch Diabetes und Alkoholmissbrauch bedingt, liegt in Europa bei 7-8%, in Österreich bei 3%.

Knapp 300 000 Betroffene leiden somit unter starken chronischen Schmerzen.

Darauf fußende **Folgeerkrankungen**, wie *etwa eingeschränkte Immunantwort, erhöhte Infektanfälligkeit, Zosterinfektionen, Urämie/Dialysepflicht* (ohne Anspruch auf Vollständigkeit der aufgezählten Komplikationen) aber auch

Autoimmunerkrankungen (Guillain Barre´ Syndrom, chronisch-inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), *tumorbedingte Chemotherapien,*

Borellieninfektionen, AIDS, Exposition neurotoxischer Substanzen (Pb, As, Pestizide, Lösungsmittel) bestimmen ebenso das Bild neuropathischer Beschwerden mit und können in erheblichem Ausmaß die Lebensqualität Betroffener und ihrer Angehörigen beeinträchtigen.

Nahezu **zwei Drittel** der unter *chronischen Schmerzen* Leidenden ist von **Angst und Depression** betroffen. Ein Drittel der in Österreich von *neuropathischen Schmerzen* Betroffenen ist depressiv, ein Viertel hat Angststörungen, 60% sind durch Schlafstörungen beeinträchtigt.

Somit behandeln wir täglich PatientInnen, die auf Antidepressiva/Antipsychotika eingestellt sind und werden mit dem N/WW Potential der Substanzen konfrontiert.

Antidepressiva scheinen im **perioperativen Management** überwiegend als **Langzeitmedikation** bei Depressionen, Angst- oder Panikstörungen sowie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen [2] auf.

Antidepressiva sind als „Co-Analgetika“ in der Tumorschmerztherapie unverzichtbar. Weitere Indikationen sind chron. Kopfschmerz von Spannungstyp, atyp. Gesichtsschmerzen, chronische Rückenschmerzen, Fibromyalgie und Osteoarthritis.

Bei diabetischer PNP sind **TZA** wie Amitriptylin und **SNRI** (wie Imi-, Clomipramin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran), vermutlich durch die NA-Wiederaufnahmehemmung, *deutlich effizienter als SSRI* (etwa Sertralin, Citalopram, Escitalopram, Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin) [35].

Medikamentös induzierte PNP: durch *Chemotherapien, INH, Thalidomid und Chloroquin*. Auch „neuere“ Substanzen führen bestenfalls zu vorübergehenden, manchmal auch nur teilreversiblen, durchaus schmerzhaften Symptomen. Dazu gehören etwa: *Statine, Bortezomib, Linezolid* und sogar *Substanzen welche bei PNP zum Einsatz kommen wie etwa Rituximab oder TNF Blocker*.

Duloxetin findet Einsatz bei Diab. Neuropathie und Fibromyalgie.

Milnacipran wird beim Einsatz gegen Fibromyalgie widersprüchlich beurteilt.

Wirkweise der Antidepressiva:

- Mit dem **Beginn** einer antidepressiven Medikation steigt bereits *innerhalb weniger Stunden* die Monoaminkonzentration im synaptischen Spalt an. Durch Förderung der monoaminergen Transmission und der damit einhergehenden Produktion von Nervenwachstumsfaktoren, etwa Brain-derived Neurotrophic Factor, wird die Neuroplastizität verbessert [3], wobei die Substanzen in unterschiedlicher Art die betroffenen Areale beeinflussen. [4], [5] Bis sich allerdings die hochregulierte Rezeptorsensitivität und die Neuroplastizität normalisiert haben und langsam eine antidepressive Wirkung einsetzt, werden u.U. die frühen NW, welche den Patientinnen manchmal erheblich zu schaffen machen und daher vorab zu kommunizieren sind um

deren Compliance zu erhalten, schlagend. Mit der Normalisierung der Rezeptorsensitivität reduzieren sich die meisten dieser Symptome wieder. Antidepressiva wie auch Benzodiazepine wirken über 5HT_{1A} bzw. GABA_A Rezeptoren auf die Angstareale der Amygdala.

- Die **Schmerzmodulation** in den deszendierenden Bahnen erfolgt durch eine gesteigerte monoaminerge Transmission. Die serotonerge und noradrenerge Aktivität bewirkt eine Verstärkung der Schmerzhemmung („antialgetische Wirkung“) [6], [7]. Die serotonerge Aktivität kann aber auch eine Hyperalgesie auslösen [8], [9], womit sich der nicht anhaltende Effekt der SSRI, aber auch die Tatsache, dass SNRI nicht wirksamer als NRI sind, erklären ließe.

In Österreich sind Amitriptylin und Duloxetin für die Schmerztherapie zugelassen.

Bei unzureichendem Ansprechen einer Monotherapie neuropathischer Schmerzen **können**, unter Berücksichtigung von NW/WW, **Kombinationen** mit Antiepileptika/Opioiden angezeigt sein.

Amitriptylin

TZA, SNRI: Serotonin- Noradrenalin Reuptake Inhibition. Zusätzlicher Antagonismus an Muscarin-, H₁-, α₁-, 5HT_{2A}- und 5HT_{2C} Rezeptoren. Einerseits begründet sich die etwas bessere Wirksamkeit in der kombinierten Monoamin-Wiederaufnahmehemmung und dem 5HT₂ Antagonismus, andererseits verschlechtert sich dosisabhängig die Verträglichkeit, und das NW Potential steigt.

In Österreich zugelassen zur Behandlung von:

- ✦ depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen
- ✦ neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen
- ✦ prophylaktischen Behandlung von chronischen Spannungskopfschmerzen (CTTH) bei Erwachsenen
- ✦ prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen,

- ✦ Enuresis nocturna bei Kindern ab 6 Jahren, wenn eine organische Ursache, einschließlich Spina bifida und verwandte Störungen, ausgeschlossen wurde und mit allen anderen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsmaßnahmen, einschließlich Antispastika und Vasopressin-
verwandten Arzneimitteln, kein Ansprechen erzielt wurde.

Sein Einsatz als Antidepressivum ist in den Hintergrund getreten. Die analgetische Dosis liegt unterhalb der antidepressiven Dosis:

Bei Dosiserhöhung kann sich die antinozizeptive Dosis-Wirkungsbeziehung allerdings in Richtung einer pronozizeptiven Dominanz verkehren [14].

Aktiver Metabolit Nortriptylin: wurde wegen gehäufter Suizide vom Markt genommen.

Kontraindikationen:

- ☛ MAO Hemmer (→Serotoninintoxizität), AV-Block, kurz zurückliegender Myokardinfarkt, Glaukom, Harnverhalten.

Relative Kontraindikationen bei TZA:

- ☛ Glaukom, Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen, Thrombophlebitis oder Thrombose, kardiale Insuffizienz, Reizleitungsstörungen, Sturzneigung.
- ☛ **Dosisabhängiges Senken der Krampfschwelle** durch pharmakokinetische Interaktionen und Erniedrigung des Antiepileptikumspiegels.
- ☛ **Hyponatriämiebegünstigung, SIADH** (5HT₂-Serotonin, α ₁-Noradrenalin).

Nebenwirkungen:

- **Übelkeit, Diarrhoe** (Serotoninwirkung auf 5HT₃).
- **Agitiertheit, Angst, Schlaflosigkeit** (Serotoninwirkung auf 5HT₂).
- **Gewichtszunahme** (5HT₂ und H₁ Antagonismus).
- **Sedierung** (H₁, AChM und α ₁ Antagonismus).
- **Orthostase** (α ₁ Antagonismus).
- **Sexuelle Dysfunktion** (5HT₂).

- **Mundtrockenheit, Obstipation:** *ausgeprägt* bei Amitriptylin, Clomi- und Imipramin, *geringer* bei Desipramin und Nortriptylin.
- **Thrombozytenfunktionsstörungen, GI Blutungen [10], [11]**
Alternativ soll bei Hochrisikopatientinnen, >80 jährigen, einer Blutungsanamnese, Medikation mit TASS, OAK und Steroiden, Mirtazapin in Erwägung gezogen werden, um so das 3 fach erhöhte Risiko von GI Blutungen zu minimieren [12], [13].
- **QT - Zeit Verlängerung**
- **Bei Mb. Parkinson:**
TZA verschlechtern eine autonome Dysfunktion (α -Blockade) und verstärken die kognitive Einschränkung (Ach M-Blockade). Serotonin vermindert über die inhibitorischen 5HT₂ Rezeptoren, allerdings nur in geringerem Ausmaß, die nigrostriatale Freisetzung von Dopamin, so dass sich die EPS verschlimmern können.
Daher werden häufiger SSRI eingesetzt.
Allerdings bessern bereits im Frühstadium zur Parkinsontherapie eingesetzte D2 Agonisten, etwa *Pramipexol*, durch die Reduktion der belastenden motorischen Symptomatik die Stimmung der Betroffenen.

Vorsicht bei:

- ✓ Älteren Personen → Auslösen klinisch manifester *Hyponatriämien, Agitiertheit, Benommenheit, verdoppeltes Sturz-Frakturrisiko,*
- ✓ Epilepsie, Leberinsuffizienz, Psychosen u/o Manien in der Vorgeschichte.
- ✓ Ab einer Tagesdosis > 100 mg sind EKG Kontrollen, v.a. bei Älteren, angezeigt.
- ✓ Regelmäßig Verlaufskontrollen von BB und Transaminasen.
- ✓ Antidepressiva können, v. a. b. Menschen die jünger als 25 Jahre sind, **Suizidgedanken** auslösen → Risikopersonen sollen daher ein alternatives Präparat verordnet bekommen, das bei einer Überdosierung sicherer ist.

Dosierung:

Filmtabletten unretardiert a 10, 25 mg, Kapseln retardiert a 25, 50 mg, drittelbare Filmtabletten zu 75 mg mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Wirkungseintritt **bei neuropathischen Schmerzen**: meist in den ersten 10 Behandlungstagen.

Antidepressive Wirkung: nach 2-4 Wochen (antidepressive Dosis \geq 150 mg).

- Abendliche Einzeldosis, evtl. bereits 2 h vor dem Schlafengehen, 10 mg p.o.
- Bei guter Verträglichkeit im Wochenabstand bis auf 25 mg steigern und in 25 mg Schritten fortsetzen. Wirksame/tolerierbare Dosis 25-75 mg ret.
- Maximaldosis 150 mg.

- Bei paradoxer Reaktion (Schlaflosigkeit, Alpträume, Unruhe) auf morgendliche Einnahme umsteigen.
- Bei Myoklonien auf SSRI wechseln.
- Im Gesamttherapiekonzept von chronischen Schmerzen bei Fibromyalgie zeitlich befristet mit 10 – 50 mg **[28]**
- Bei Migräne, Spannungskopfschmerz 50 – 75 mg

Duloxetin

SNRI: Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibition. Keine antagonistische Wirkung an den postsynaptischen Muscarin-, α - und H1 Rezeptoren wie die anderen SNRI.

In Österreich zugelassen zur Behandlung von:

- ✦ depressiven Erkrankungen (Major Depression),
- ✦ der generalisierten Angststörung,
- ✦ Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie.

Vergleichsweise geringer wirksam als Escitalopram, Mirtazapin, Sertralin und Venlafaxin **[15]**

Einsatz bei:

- ✦ Folgen platinhaltiger Chemotherapeutika,
- ✦ bei Fibromyalgie **[16]** und
- ✦ osteoarthritischen Kniegelenkschmerzen **[17 – 19]**.

- ✦ Belastungsinkontinenz bei Frauen: Wirkung, wie vermutlich bei peripheren α -adrenergen Rezeptoragonisten, über Motoneuronen der Schamgegend im dist. Rückenmark - dadurch Stimulation des Urethral sphinkters. [20]

Kontraindikationen:

- ☛ MAO Hemmer (\rightarrow Serotoninintoxizität), Leberinsuffizienz, Kr-Clearance < 30 ml/min, gleichzeitiges Verabreichen von CYP1A2 Inhibitoren wie Fluvoxamin und Ciprofloxacin.

Nebenwirkungen:

- Zu Therapiebeginn häufig Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit.

Wichtig:

- ✓ EKG und Blutdruckkontrollen bei Therapiebeginn und bei Dosissteigerung.
- ✓ Regelmäßige Kontrollen von: Leber- Nierenwerten, Na Spiegel, BB..
- ✓ Plasmakonzentrationsabnahme bis zu 50% bei Rauchenden (CYP1A2 Induktion).
- ✓ Langsam ausschleichen

Dosierung:

Hartkapseln zu 30 und 60 mg.

Die antidepressive Wirkung setzt nach etwa 3 Wochen ein.

Bei Fibromyalgie in Verbindung mit Depression/Angststörung:

- 60 mg Tagesdosis [33]

Bei diabetischer PNP und gleichzeitig bestehender Depression:

- Beginn mit 1 x 60 mg, max. 2 x 60 mg [34]

Bei Belastungsinkontinenz (>14 Episoden/Wo):

- Zusätzlich zu einer Beckenbodengymnastik Beginn mit 2 x 20 mg,
- nach 14 d 2 x 40 mg

Venlafaxin

SSNRI: Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibition.

In Österreich zugelassen zur Behandlung von:

- ✦ **Episoden einer Major Depression,**
- ✦ **generalisierter Angststörung,**
- ✦ **sozialer Angststörung,**
- ✦ **der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie,**
- ✦ **sowie zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe),**

Venlafaxin ist in Österreich nicht zur Schmerztherapie zugelassen.

- ✧ In der aktualisierten *AWMF LL: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms*, Stand: 17.03.2017, gültig bis 16.03.2022, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/004 ist das Medikament nicht eingeschlossen. **[33]**
- ✧ In der *neurolog. LL* wird es „nicht als Mittel der Wahl“ bei neuropathischen Schmerzen angeführt. Bei der *diabet. PNP* wird es auf Grund des unzureichenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit und der Gefahr kardialer Nebenwirkungen nicht empfohlen **[34]**
- ✧ Studienergebnisse zu neuropathischen Schmerzen und diabetischer Neuropathie sind durchaus widersprüchlich **[36, 37]**

Die duale und damit antidepressive Wirkung von Venlafaxin setzt erst ab einer Tagesdosis von 225 mg ein.

Zusätzlich wird im präfrontalen Kortex die Wiederaufnahme von Dopamin gehemmt. An den postsynaptischen Muscarin-, α -, 5HT_{2A}-, 5HT_{2C}- oder H₁ Rezeptoren hat es nur geringe oder keine antagonistische Wirkung.

Venlafaxin ist **kein Erstlinienmedikament in der antidepressiven Therapie - erhöhte Suizidrate [21]. Die erhöhte Suizidneigung** im Vergleich zu TZA und SSRI wird damit erklärt, dass Venlafaxin als Antidepressivum wegen der unzureichenden Wirkung des Erstlinienpräparates zum Einsatz kommt und die Tendenz bereits unter der Vortherapie bestand **[22]**

Eine Antinozizeption in Tierversuchen ist erwiesen.

Fallberichte/-serien gibt es zu Kopfschmerz, Fibromyalgie, diabetischen und anderen Neuropathien [23]. In einer Vergleichstudie ist die Wirksamkeit bei PNP mit der von Imipramin gleichzusetzen [24]

Wie Flu- und Paroxetin wirkt Venlafaxin bei Hitzewallungen in der Menopause und bei Hormontherapie oder Androgenentzug des Prostatacarcinomes (nicht zugelassen).

Im englischsprachigen Raum gehört die Substanz zu den Erstlinienmedikamenten bei der Behandlung von diabetischer Neuropathie und PNP [25-28].

Auch aktuelle Arbeiten weisen auf eine dosisabhängige Wirksamkeit hin, räumen dem Präparat einen Platz in der Behandlung von PNP und diabetischer PNP ein und verweisen gleichzeitig auf die Notwendigkeit weiterer Studien[29,30].

Kontraindikationen:

- ☠ MAO Hemmer (→Serotoninintoxizität). Dieser muss zumindest 14 d vor einem Therapiebeginn mit Venlafaxin abgesetzt sein,
- ☠ Kein Einsatz bei ventrikulärer Arrhythmie, EKG-Veränderungen inklusive QT-Verlängerung, Hypertonie
- ☠ Keine Kombination mit SSRI, SNRI, Triptanen, Johanniskraut (→Serotoninintoxizität).

Nebenwirkungen:

- Übelkeit bis zum Erbrechen, Mundtrockenheit,
- erhöhter Muskeltonus bis zu Myoklonien, Senken der **Krampfschwelle** bei EpileptikerInnen,
- Schwitzen, Blutdruckanstieg, vorbestehende Herzerkrankungen erhöhen das Hypertonie- und Arrhythmierisiko, Kopfschmerzen, Palpitationen,
- Verwirrtheit, Zittrigkeit, Sedierung, Schlaflosigkeit, ungewöhnliche Traum inhalte, Sehstörungen (Akkomodationsprobleme, Lichtempfindlichkeit,

Mydriasis - durch die Mydriasis kann ein **Engwinkelglaukom** symptomatisch werden), Libidoabnahme, Ejakulationsstörungen

- Bei gleichzeitiger Verwendung von *Haloperidol* kann sich dessen max. Plasmakonzentration fast verdoppeln – daher entsprechende Reduktion einer gegebenenfalls angezeigten Haloperidoldosis. [31]

Wichtig:

- ✓ Blutdruckkontrollen bei Therapiebeginn und Dosissteigerung.
- ✓ Beeinträchtigung der *Thrombozytenfunktion* → TASS, OAK engmaschig kontrollieren.

Dosierung:

Tabletten zu 25, 37,5 mg ohne Bruchrille sowie 50 und 75 mg mit Bruchrille, Retardkapseln zu 37,5, 75, 150 und 225 mg,

Bei Depressionen, Angst- Panikstörungen:

- 2 x 37,5 mg oder 1x 75 mg, Steigerung alle 14 d entweder um 2 x 37,5 mg oder 1x 75 mg. Maximaldosis 375 mg/die
- Bei Gebrechlichen/Reduzierten mit 1 x 37,5 mg beginnen.

Bei Neuropathie und Hitzewallungen:

- Beginn mit 1 x 37,5 mg. Dosissteigerung entweder auf 2 x 37,5 oder 1 x 75 mg in 1 Woche. Gegebenenfalls Erhöhung auf 1 x 150 mg.
- **Dosishalbung** bei Leberinsuffizienz und bei GFR<30 ml/min, bei mäßiger Niereninsuffizienz um 25% reduzieren.
- **Langsames Ausschleichen** über zumindest Wochen um eine ausgeprägte Entzugssymptomatik (Tinnitus, Angst, Verwirrtheit, innere Unruhe) zu vermeiden.

Milnacipran

SNRI: Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibition.

In Österreich zugelassen zur Behandlung von:

- ✦ depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen

Milnacipran ist nicht zur Schmerztherapie zugelassen.

Hartkapseln zu 25 bzw 50 mg.

Milnacipran hat keine Affinität zu: α 1-adrenergen oder histaminergen H1-Rezeptoren, keine signifikante Affinität zu cholinergen (muscarinischen) und dopaminergen D1- und D2-Rezeptoren oder Benzodiazepin- und Opiatrezeptoren.

Die Wirksamkeit war mit jener von SSRIs und TZA vergleichbar und erwies sich als geringer als jene von Clomipramin.

Metabolisierung im Wesentlichen durch Glucuronsäurekonjugation.

Aktive Metaboliten - ohne klinische Relevanz. 90 % renale Elimination.

In den USA, Kanada und Russland ist es zur Behandlung der *Fibromyalgie* zugelassen. In Dosierungen zw. 100 und 200 mg/die kann dabei vereinzelt gute Schmerzkontrolle erreicht werden. [31]

In die aktualisierte AWMF LL: *Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms*, Stand: 17.03.2017, gültig bis 16.03.2022, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/004 ist das Medikament nicht einbezogen[33].

-
- Wayne N. Burton, Glenn Pransky, MD, Daniel J. Conti, Chin-Yu Chen, Dee W. Edington. The Association of Medical Conditions and Presenteeism. *JOEM*. June 2004; 46 (6): p. 38-45
 - Søren H. Sindrup, Marit Otto, Nanna B. Finnerup, Troels S. Jensen. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 96 (6), June 2005; p. 399–409
 - [Masi G](#), [Brovédani P](#). The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011 Nov 1;25(11):913-31
 - R.H. Belmaker, M.D., and Galila Agam, Ph.D. Mechanisms of Disease: Major Depressive Disorder *N Engl J Med* 2008;358:55-68.
 - [Tran PV](#), [Bymaster FP](#), [McNamara RK](#), [Potter WZ](#). Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Feb;23(1):78-86.
 - Nickel FT, [Seifert F](#), [Lanz S](#), [Maihöfner C](#). Mechanism of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Feb;22(2):81-91
 - McCleane G. Antidepressants as Analgesics. *CNS Drugs* February 2008, 22 (2) pp 139–156
 - [M. M. Heinricher](#), [I. Tavares](#), [J.L. Leith](#), and [B. M. Lumb](#). Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. Published online 2008 Dec 25. doi: [10.1016/j.brainresrev.2008.12.009](#)
 - Dogrul A . Ossipov MH . Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Research* [08 May 2009, 1280:52-59]
 - Svante B. Ross, Bo Aperia, Johan Beck-Friis, Sten Jansa, Lennart Wetterberg, Anna Åberg. Inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake in human platelets by antidepressant agents in vivo: *Psychopharmacology*, January 1980, Volume 67 (1) , p. 1–7
 - [Li N](#), [Wallén NH](#), [Ladjevardi M](#), [Hjemdahl P](#). Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997 Nov;8(8):517-23
 - [van Walraven C](#), [Mamdani MM](#), [Wells PS](#), [Williams JJ](#). Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*. 2001 Sep 22; 323(7314): 655-657.
 - [Carol Paton](#), [I Nicol Ferrier](#). SSRIs and gastrointestinal bleeding *BMJ*. 2005 Sep 10; 331(7516): 529–530
 - C.P.N. Watson, Irene Eleanor. Therapeutic window for amitriptyline analgesia: *Can Med Assoc J*. 1984 Jan 15; 130(2): 105–106.
 - [Cipriani A](#), [Furukawa TA](#), [Salanti G](#), [Geddes JR](#), [Higgins JP](#), [Churchill R](#), [Watanabe N](#), [Nakagawa A](#), [Omori IM](#), [McGuire H](#), [Tansella M](#), [Barbui C](#) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a

- multiple-treatments meta-analysis. www.thelancet.com Published online January 29, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60046-5
16. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 3;(1):CD007115.
 17. [Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ.](#) Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2009 Oct 7;(4):CD007115.
 18. [Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology.](#) Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. [JAMA.](#) 2013 Apr 3;309(13):1359-67
 19. [Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, Bennett RM, Collins H.](#) Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. [Pain.](#) 2009 Dec;146(3):253-60
 20. [Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group.](#) Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. [J Urol.](#) 2003 Oct;170(4 Pt 1):1259-63.
 21. [Nicholas A Buckley, Peter R McManus.](#) Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. [BMJ.](#) 2002 Dec 7; 325(7376): 1332–1333.
 22. Annalisa Rubino, Neil Roskell, Pat Tennis, Daniel Mines, Scott Weich, Elizabeth Andrews. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. [BMJ](#) 2007;334:242
 23. Dale R. Grothe, Brian Scheckner, Dominick Albano. Treatment of Pain Syndromes with Venlafaxine. *Pharmacotherapy.* May 2004; 24 (5) p. 621–629
 24. [Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS.](#) Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. [Neurology.](#) 2003 Apr 22;60(8):1284-9.
 25. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132(3):237- 251.
 26. Robert H. Dworkin, PhD, Alec B. O'Connor, MD, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar; 85(3 Suppl): S3-S14.
 27. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J; APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence (4th edition), ANZCA & FPM, Melbourne. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis
 28. Nanna B Finnerup, Nadine Attal, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace. *Lancet Neurol* 2015, Published Online January 7, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
 29. *Pain Med.* 2017 Oct 1;18(10):1999-2012. doi: 10.1093/pm/pnw261. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A.
 30. *Clin Ther.* 2017 Jun;39(6):1104-1122. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.05.347. Epub 2017 May 26. Efficacy of Venlafaxine in Neuropathic Pain: A Narrative Review of Optimized Treatment. Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C
 31. Baxter Karen. *Stockley's Drug Interactions* eighth edition 2015; p.755
 32. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore R, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008244. DOI: 10.1002/14651858.CD008244.pub3
 33. C. Sommer, R. Alten, K.-J. Bär, M. Bernateck, W. Brückle, E. Friedel, P. Henningsen, F. Petzke, T. Tölle, N. Üçeyler, A. Winkelmann, W. Häuser. *Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. Schmerz* 2017. 31: 274-284
 34. NVL Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter 1. Auflage, Version 3 aktualisiert und verlängert bis 31.01. 2020
 35. Elias Patetsos, Emilia Horajes-Arauljo. Treating Chronic Pain With SSRIs: What Do We Know? [Pain Res Manag.](#) 2016;2016:2020915.doi: 10.1155/2016/2020915, Epub 2016 Jul. 3, PMID:27445601
 36. Julie M. Waldfoegel, Suzanne Amato Nesbit, Sydney M. Dy, Ritu Sharma, Allen Zhang, Lisa M. Wilson, Wendy L. Bennett, Hsin-Chieh Yeh, Yohalakshmi Chelladurai, Dorianne Feldman, Karen A. Robinson, Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life. *Neurology* May 2017, 88 (20) 1958-1967; DOI: 10.1212/WNL.0000000000003882.
 37. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 8: CD011091.