

# INFORMATION KOMPAKT

Antikonvulsiva 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

**Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen.**

**In Österreich betrifft sie etwa 65 000 Personen.**

Eine **häufige Komorbidität** (>30%) ist eine **Depression**, zu deren Behandlung üblicherweise SSRI und SNRI Anwendung finden.

- ❖ *Bis zu 55%* der in Epilepsieambulanzen betreuten Personen haben *Begleitdepressionen [1]*. Diese sind *oft unbehandelt*, da vordergründig auf die  $\blacktriangle$  Frequenz der Anfälle Augenmerk gelegt wird. Eine Depression korreliert allerdings wesentlich mit der Selbstwahrnehmung der Befindlichkeit einer Person.
- ❖ Die Lebenszeitprävalenz von Depressionen bei Epilepsiekranken liegt im Vergleich zur Normalbevölkerung (10,7%) bei 17,4 %. Bei therapierefraktären Fokalanfällen ist mit einem Ansteigen auf über 30% zu rechnen. Das Suizidrisiko gegenüber der Normalbevölkerung ist um 2,4% erhöht, bei

gleichzeitig bestehender Angststörung steigt es auf das 11,4 fache, bei affektiven Störungen auf das 32 fache an.

- ❖ Trotz offensiver Lebensberichte Betroffener und Hinweisen auf historisch bedeutende Persönlichkeiten, einige von ihnen sollen hier genannt sein: Sokrates, Julius Caesar, Johanna von Orleans, Napoleon, Charles Dickens, Vincent van Gogh, Fjodor Michailowitsch Dostojewski und Alfred Nobel, ist die Erkrankung anhaltend tabuisiert und Betroffene bleiben zumindest versteckt, stigmatisiert

Antiepileptika weisen strukturelle und funktionelle Vielfältigkeit auf, hemmen schnell feuernende Neurone und reduzieren so Symptome einer gesteigerten neuronalen Aktivität.

In der Behandlung **neuropathischer Schmerzen [19]**, der **diabetischen Polyneuropathie** und **postherpetischen Neuralgie** sind Gabapentin und Pregabalin Medikamente der ersten Wahl. [20]

Die Wirksamkeit von Pregabalin wird zusätzlich auch für **zentrale Schmerzsyndrome** sowie in der Behandlung von **Schmerzen nach Rückenmarksverletzung** bestätigt. [21]

***Keine sichere Wirksamkeit bei diab. PNP bzw. bei postherpetischer Neuralgie*** besteht für Phenytoin, eine nur geringe für Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin [22], Topiramate und auf Grund der Datenqualität für Valproat [20]

**In Österreich sind Gabapentin, Pregabalin und Carbamazepin in der Schmerztherapie zugelassen.**

- ✦ **Gabapentin** wirkt der Hochregulierung der  $\alpha 2\delta$  Untereinheit des K Kanals im Hinterhorn entgegen – dadurch membranstabilisierende Wirkung. Durch die präsynaptische Ca Kanalumverteilung des N- P-Q Typs folgt eine reduzierte Freisetzung v. Neurotransmittern. In Studien wurde eine **Wirksamkeit bei Angststörungen** nachgewiesen [2], [3], [4]  
**In Österreich zugelassen:**



- ♦ wirken auch bei RLS, Fibromyalgie und chronifizierten Schmerzen der Massetermusulatur.
- ♦ Im **perioperativen** Einsatz zur evtl. Verringerung einer Schmerzchronifizierung **[8]**.
- ♦ Haben ein geringes Interaktionspotential. Untereinander ist ein direkter Wechsel möglich. Bei Umsteigen auf eine andere Substanz soll überlappend dosiert werden.
- ♦ **off label:** bei hartnäckigem Singultus, Pruritus, Schwitzen/Hitzewallungen bei TumorpatientInnen

### **Nebenwirkungen/Wechselwirkungen:**

- Sedierung, Verwirrtheit, Affektlabilität, Schwindelzustände, Ataxie, Übelkeit,
- Oedemneigung, Vorsicht bei Herzinsuffizienz
- Gewichtszunahme (bei gleichzeitiger Einnahme von Pioglitazon)
- Fieber, Virusinfektionen, abdominelle Beschwerden bis zur Pankreatitis

### **Cave:**

- Absenzen können sich verschlimmern,
- bei psychotischen Erkrankungen können Schübe ausgelöst werden,
- Einschränkung der Nierenfunktion (bei Pregabalin vereinzelt bis zur Niereninsuffizienz möglich)
- Erhöhter Gabapentinspiegel durch Morphin, Naproxen.
- Sinken der Bioverfügbarkeit von Gabapentin bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminium- bzw. Mg haltigen Antacida – 2 h Zeitabstand

### **Dosierung Gabapentin:**

Hartkapseln zu 100, 300 und 400 mg,

Filmtabletten zu 600 und 800 mg mit Bruchrille

Dosisreduktion nach jeweiliger Kr/Clearance.

- bei **Neuropathie** 0/0/300, im Wochenabstand um 300 mg erhöhen: 300/0/300, meist ist eine Dosierung von 3 x 600 mg ausreichend, oft genügen bereits 3 x 300 mg.  
Maximaldosis 3 x 1200 mg!
- Bei **chronisch Kranken** ist eine Titration, etwa in 100 mg Schritten über mehrere Wochen sinnvoller, ebenso das Absetzen
- Stoßtherapie bei **Singultus** 3 x 300 od. 400 mg über 3 d, dann 1 x 300 od 400 mg für 3 d, bei Anhalten fortsetzen.
- Dosisadaptierung bei Reduzierten 3 x 100 mg
- Bei Wechsel auf Pregabalin ist die äquivalente Tagesdosis: 1/6

### Dosierung Pregabalin:

Hartkapseln zu 25, 50, 75, 100, 150, 200 und 300 mg

Dosisreduktion nach jeweiliger Kr/Clearance.

- Im **perioperativen** Einsatz zur Prävention einer Chronifizierung etwa bei lumbaler Diskektomie wurden jw. 300 mg PG präop. und am ersten postoperativen Tag verabreicht und nach 24 h ein Ansteigen der Schmerzschwelle unter elektrischer Stimulation als antihyperalgetischer Effekt interpretiert [24]. Der dosisabhängige Sedierungseffekt zieht je nach OP Dauer einen längeren Aufenthalt im AWZ nach sich.
- **Knieprothetisch Versorgte** die über einen Zeitraum von 14 d mit einer Tagesdosis von 300 mg PG therapiert wurden, benötigten signifikant weniger orale Opiate, konnten rascher und in einem größeren Bewegungsumfang mobilisiert und rascher entlassen werden. Zusätzlich kam es nach 3 und 6 Monaten deutlich weniger zu chronisch-persistierenden postoperativen Schmerzen [25]
- Bei **Neuropathie** 2 x 75 mg, Dosissteigerung im wöchentlichen Abstand auf max. 2 x 300 mg.
- Bei reduzierten Personen 2 x 25 oder 50 mg
- Bei **Chronifizierten** ist eine Titration, etwa in 25 mg Schritten über mehrere Wochen sinnvoller, ebenso das Absetzen.

- Ein zeitlich befristeter Einsatz bei **Fibromyalgie mit komorbider generalisierter Angststörung** (150-450 mg Tagesdosis) wird empfohlen [18]

## **Carbamazepin**

Na Kanalblockade - membranstabilisierend, K Kanalaktivierung, L Typ Ca

Kanalblockade – Bedeutung noch ungeklärt, Antagonismus am NMDA-Glutamat-Rezeptorkanalkomplex: [11-13]

### **In Österreich zugelassen für die Therapie von:**

- ✦ Epilepsie,
- ✦ Trigemino- und Glossopharyngeusneuralgie,
- ✦ diabetischer Neuropathie,
- ✦ der akuten Manie,
- ✦ zur Prophylaxe manischer oder hypomanischer Phasen
- ✦ zur Verhütung von Krampfanfällen bei Alkohol-Entzugssyndrom.

### **Verwendung bei: Trigemino- neuralgie**

#### **Kontraindikationen:**

- 🚫 AV-Block,
- 🚫 Knochenmarkdepression in der Anamnese.
- 🚫 Gleichzeitige Gabe v. MAO Hemmern, Voriconazoltherapie,
- 🚫 vorangegangene Überempfindlichkeitsreaktion auf strukturell verwandte TZA,
- 🚫 Porphyrie, Manie

#### **Daher:**

- ❖ regelmäßig **BB-** (Knochenmarkdepression möglich) und **Leberwerte** (vor allem bei früherer u/o gleichzeitiger Lebererkrankung) kontrollieren,
- ❖ häufige, bestenfalls passagere, **Hautveränderungen**, Pruritus, Urticaria bis zum Stevens Johnson Syndrom (daher bei Han-Hongkongchinesen od. Thai vor Therapiebeginn auf HLA-B\* 1502 Status prüfen [23]).

- ❖ Vorsicht wenn bereits Hautreaktionen bei anderen Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Oxcarbazepin oder bei TZA aufgetreten sind.
- ❖ Absenzen können sich verschlimmern.

### **Erhebliche Arzneimittelinteraktionen – CYP450!**

#### **Dosierung:**

Orale Suspension 100 mg/5 ml, Tabletten zu 200, 400 mg, Retardtabletten zu 200, 300, 400 und 600 mg – mit Bruchrillen,

Niedrig und langsam Eindosieren, sorgfältiges Überwachen (BB, Leber-Nierenfunktionsparameter, Elektrolyte. Wenn angezeigt HLA-B\* 1502 Status):

- 2 x 50 mg, 1-2 wöchentliche Steigerung um 50-100 mg.  
Maximaldosen zw. 1200 und 2000 mg/die,
- 90% der Patientinnen brauchten max. 800 mg/die.
- Alte Personen vertragen Dosen > 600 mg schlecht
- Bei >100 mg Retarddosen verwenden (NW ärmer).

#### **Oxcarbazepin**

Strukturell ist der Na Kanalblocker mit Carbamazepin verwandt. Oxcarbazepin blockiert N-P- und R Typ Ca Kanäle, aktiviert K Kanäle und wirkt ebenfalls am NMDA-Glutamat-Rezeptorkomplex antagonistisch [15].

#### **In Österreich zugelassen zur Behandlung von:**

- ✦ generalisierter Epilepsie,
- ✦ partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch klonischen Anfällen.

**Oxcarbazepin ist nicht zur Schmerztherapie zugelassen.**

**Nebenwirkungs-/Wechselwirkungspotential ähnelt** dem des **Carbamazepin**, aber besser verträglich als Carbamazepin, geringeres Interaktionspotential.

- Bis zu 23% Hyponatriämien mit den NW: Benommenheit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel. Daher sind **regelmäßige Kontrollen des Na Spiegels** durchzuführen.

- ✦ **Alternativmedikament** bei der **Trigeminusneuralgie** und der **postherpetischen Neuropathie**, wenn eine Monotherapie oder auch eine Kombination von Carbamazepin und Gabapentin nicht wirksam war. [16]
- ✦ Studienergebnisse zu diabetischer PNP sind uneinheitlich. Bei einer positiven Studie zur **diabetischen PNP** kam es innerhalb der ersten Woche zu einer Schmerzlinderung, deren Wirkmaximum innerhalb eines Monats eintrat [17]

### Dosierung:

Orale Suspension 60 mg/ml, Filmtabletten zu 150, 300, 600 mg mit Bruchrille

- Vorsichtiges Eindosieren, v. a. bei Älteren, sinnvoll: 2 x 75 oder 2 x 150 mg, wöchentliche Steigerung um 75 mg bis zum Sistieren der Beschwerden.
- Maximaldosis 2400 mg/die auf 2 Einzeldosen aufteilen.

- 
1. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*. 2006 May;5(5):399-405.
  2. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999 Aug;19(4):341-8.
  3. Pande, Atul C., Pollack, Mark H.; Crockatt, Jerri ; Greiner, Martha; Chouinard, Guy; Lydiard, R. Bruce; Taylor, C. Barr; Dager, Stephen R.; Shiovitz, Thomas. Placebo-Controlled Study of Gabapentin Treatment of Panic Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. August 2000; 20 (4) p. 467-471
  4. Jill E. Lavigne, Karen Mustian, Jennifer L Mathews, Charles Heckler, Oxana Palesh, Eric Amos, Gary R Morrow. A Randomized, Controlled, Double-Blinded Clinical Trial of Gabapentin 300mg versus 900mg versus Placebo for Anxiety Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Breast Cancer Res Treat*. Author manuscript; available in PMC 2015 Apr 28. PMID: PMC4411951
  5. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain*. 2009 Mar;142(1-2):13-16.
  6. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; (3): p. CD007938
  7. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; (3): p. CD007076
  8. Clarke, Hance MSc, MD, FRCPC; Bonin, Robert P. PhD; Orser, Beverley A. MD, PhD, FRCPC; Englesakis, Marina BA MLIS; Wijeyesundera, Duminda N. MD, PhD, FRCPC; Katz, Joel PhD The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*: Aug. 2012 115 (2): p 428-442
  9. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1180-5.
  10. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Jan 1;110(1):199-207
  11. Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain*. 2006 Jan;7(1 Suppl 1):S3-S12.
  12. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD005451.
  13. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*. 2004 Oct;5(5):627-35.
  14. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1543-6.
  15. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav*. 2004 Oct;5(5):627-35.
  16. S. Criscuolo, C. Auletta, S. Lippi, F. Brogi, A. Brogi. Oxcarbazepine monotherapy in postherpetic neuralgia unresponsive to carbamazepine and gabapentin. *Acta Neurologica Scandinavica*. April 2005 : 111 (4) p. 229-232
  17. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):543-54.



18. 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
19. 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. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *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)
20. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010567
21. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013; 80:533–539.
22. Zhou M1, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec 2;12:CD007963. doi: 10.1002/14651858.CD007963.pub3.
23. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1543-6.
24. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010 Apr 1;110(4):1180-5.
25. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010 Jan 1;110(1):199-207