

Diplomarbeit

**Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit von
trizyklischen Antidepressiva mit Serotonin-
Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern in der
Therapie der chronischen Rückenschmerzen**

eingereicht von

Mario Hans Melinz

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florian Reichmann, PhD

Graz, 10.01.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 10.01.2025

Mario Melinz eh.

Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer, Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florian Reichmann, PhD, für die Geduld und fachliche Expertise bedanken.

Ein großer Dank gilt auch meiner Mutter Sabine, die mir das Studium durch ihre Unterstützung und harte Arbeit ermöglicht hat.

Ebenso möchte ich allen danken, die mich emotional auf diesem Weg begleitet haben und mir mit Rat zur Seite standen.

Zusammenfassung in Deutsch

Einleitung: Chronische Rückenschmerzen sind eine der prävalentesten chronischen Schmerzerkrankungen. Sie führen zu beträchtlichen individuellen Einschränkungen und ihre Therapie gestaltet sich schwierig. In dieser Arbeit werden trizyklische Antidepressiva (TCAs) und Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in der Therapie von chronischen Rückenschmerzen untersucht und miteinander verglichen.

Material und Methoden: Es wurde eine systematische Literaturrecherche über PubMed und die Cochrane Library durchgeführt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 75 Studien im Ergebnisteil inkludiert und ausgewertet.

Ergebnisse: Duloxetin konnte in den Originalarbeiten eine konstante, meist signifikante Wirksamkeit erzielen. Diese Auffassung wird auch von einem Großteil der Übersichtsarbeiten vertreten. Bezüglich TCAs sind die inkludierten Originalarbeiten unschlüssig; auch bei den Übersichtsarbeiten herrscht kein Konsens. Duloxetin und TCAs sind gut verträglich, jedoch traten unter Duloxetin vermehrt Studienabbrüche auf. Bei der Behandlung mit TCAs müssen ihre anticholinergen Nebenwirkungen und Kontraindikationen bedacht werden.

Diskussion: Die begrenzte Datenlage und die vorhandene Heterogenität im Bereich der TCA-Studien machen einen Vergleich äußerst schwierig. Durch diese Arbeit wird jedoch die Notwendigkeit weiterer, methodisch hochwertiger Forschung aufgezeigt. Ebenso wird die Wichtigkeit einer überlegten Zusammenlegung von Studien für Meta-Analysen diskutiert. Die Bedeutung einer individuellen Therapieplanung, die Faktoren wie Ethnie, Komorbiditäten und die Kombination von Wirkstoffen umfasst, wird durch diese Arbeit hervorgehoben.

Abstract in Englisch

Introduction: Chronic back pain is one of the most prevalent chronic pain conditions. It results in significant individual limitations, and its treatment is challenging. This study compares tricyclic antidepressants (TCAs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) regarding their efficacy and safety in the treatment of chronic back pain and compares them.

Materials and Methods: A systematic literature search was conducted using PubMed and the Cochrane Library. After applying inclusion and exclusion criteria, 75 studies were included in the results section and analyzed.

Results: Duloxetine demonstrated consistent and predominantly significant efficacy in the original studies. This view is also supported by the majority of review articles. Regarding TCAs, the included original studies are inconclusive; similarly, no consensus exists among the review articles. Both duloxetine and TCAs are generally well-tolerated, although increased study dropout rates were observed with duloxetine. In the treatment with TCAs, their anticholinergic side effects and contraindications must be taken into account.

Discussion: The limited data availability and the existing heterogeneity in TCA studies make a comparison extremely difficult. However, this study highlights the necessity for further methodologically robust research. The importance of careful selection of studies for meta-analyses is also discussed. Additionally, the significance of individualized treatment schedules, incorporating factors such as ethnicity, comorbidities, and the combination of active agents, is emphasized in this study.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis (bei Bedarf).....	3
Tabellenverzeichnis (bei Bedarf).....	4
1. Einleitung.....	5
Einführung und Problemstellung.....	5
1.2 Rückenschmerzen.....	5
1.1.1 Definition und Klassifikation.....	5
1.1.2 Epidemiologie.....	6
1.1.3 Diagnostik.....	6
1.1.4 Therapieoptionen.....	7
1.3 Schmerzphysiologie.....	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Nozizeptoren.....	10
1.3.3 Neurogene Entzündung.....	11
1.3.4 Neuropathischer Schmerz.....	11
1.3.5 Viszerale Nozizeption.....	12
1.3.6 Zentrale Organisation der Schmerzwahrnehmung.....	12
1.3.7 Chronifizierung.....	17
1.4 Pharmakologische Grundlagen: SNRIs und TCAs.....	21
1.4.1 Allgemein.....	21
1.4.2 TCAs.....	22
1.4.3 SNRIs.....	25
1.5 Ziele der Diplomarbeit.....	26
2. Material und Methoden.....	27
3. Ergebnisse mit graphischen Darstellungen.....	29
3.1 Wirksamkeit.....	32
3.1.1 Wirksamkeit von TCAs.....	32
3.1.2 Wirksamkeit von SNRIs.....	35
3.1.3 Vergleich von TCAs und SNRIs bezüglich der Wirkung.....	37
3.2 Sicherheit.....	37
3.2.1 Sicherheit von TCAs.....	37
3.2.2 Sicherheit von SNRIs.....	39
3.2.3 Vergleich von TCAs und SNRIs bezüglich der Sicherheit.....	40
4. Diskussion.....	42
4.1 Interpretation der Resultate.....	42
4.1.1 Wirksamkeit.....	42
4.1.2 Sicherheit.....	45
4.2 Fragliche Aussagekraft von gepoolten Analysen.....	48
4.3 Einflussfaktoren auf Entscheidungsfindung und Therapieerfolg.....	50
4.3.1 Geschlecht, Ethnie und Depressionsstatus.....	50
4.3.2 Verwendung von mehreren Medikamenten.....	51
4.4 Kritik an den Einzelstudien.....	53
4.4.1 TCAs.....	53
4.4.2 SNRIs.....	55
4.5 Antworten auf die Forschungsfragen und Schlussfolgerungen.....	56

4.6	Einschränkungen zu Inhalt und Methode.....	56
4.7	Implikationen für Theorie, Praxis und weiterführende Arbeiten.....	57
5.	Literaturverzeichnis.....	58

Abkürzungen und deren Erklärung

5-HT_{2A} = 5-HT_{2A}-Rezeptor

5HTT = Serotonintransporter

ARAS = ascendierendes retikuläres Aufmerksamkeitssystem

α 1 = α 1-Adrenorezeptor

α 2 = α 2-Adrenorezeptor

ACC = Anteriorer cingulärer Cortex

ARAS = Ascending Reticular Activating System

BDI = Beck's Depression Inventory

BPI = Brief Pain Inventory

CGRP = calcitonin gene related peptide

Cing. = Gyrus cinguli

CL = Nucleus centrolateralis

EPSP = exzitatorisches postsynaptisches Potenzial

H1 = H1-Histaminrezeptoren

IASP = International Association for the Study of Pain (internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes)

Ins. = Inselkortex

LTP = long term potentiation

M = muskarinische Acetylcholinrezeptoren

MD = Nuclues mediodorsalis

NAT = Noradrenalintransporter

NRS = Numerical Rating Scale

NSAR = Nicht-steroidale Antirheumatika

PAG = Periaquäduktales Grau

S1 = primärer somatosensorischer Kortex

S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex

SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TCA = Trizyklische Antidepressiva

TEAE = Treatment Emergent Adverse Event

VAS = Visuelle Analogskala

VMpo = Pars posterior des Nucleus ventromedialis

VPx = ventroposteriorer Kernkomplex

WDR = wide dynamic range (Neuron)

Abbildungsverzeichnis (bei Bedarf)

Abbildung 1 - red and yellow flags.....	6
Abbildung 2 - Zentrale Organisation der somatoviszeralen Sensibilität.....	12
Abbildung 3 - Deszenendierende Schmerzkontrolle.....	16
Abbildung 4 - psychosoziale Faktoren der Chronifizierung.....	18
Abbildung 5 - Antidepressiva und ihre Angriffspunkte.....	20
Abbildung 6 - Trizyklische Antidepressiva.....	22

Tabellenverzeichnis (bei Bedarf)

Tabelle 1 TCA-Originalarbeiten.....	29
Tabelle 2 SNRI-Originalarbeiten.....	30

1. Einleitung

Einführung und Problemstellung

Chronische Schmerzen stellen eine besondere Herausforderung in der Medizin dar. Sie sind häufig mit einem langen Leidensweg verbunden und werden für Patient*innen häufig nicht zufriedenstellend therapiert. Besonders chronische Rückenschmerzen sind in unserer Gesellschaft häufig. Das Ziel dieser Arbeit ist es, zwei Wirkstoffgruppen, trizyklische Antidepressiva (TCAs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs), bezüglich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit bei chronischen Rückenschmerzen zu vergleichen.

1.2 Rückenschmerzen

1.1.1 Definition und Klassifikation

Rückenschmerzen sind ein komplexes Symptom, das sich durch unterschiedlich langanhaltende und ausgeprägte Schmerzen im Bereich des Rückens auszeichnet. Eine Klassifikation erfolgt in der Medizin grob auf zwei unterschiedliche Arten. Sie werden entweder nach der Dauer oder nach der Ursache der Rückenschmerzen klassifiziert.

Klassifizierung nach Ursache: Hier wird zwischen **spezifischen Rückenschmerzen**, also Rückenschmerzen, bei denen eine klar identifizierbare Ursache wie z.B. ein Tumorleiden, eine Fraktur oder ein entzündlicher Prozess im Hintergrund ist, und **unspezifischen Rückenschmerzen**, bei denen keine klare Ursache gefunden werden kann, unterschieden (1).

Auch eine Einteilung bezüglich der Dauer ist möglich. Hier wird zwischen

- Akuten Rückenschmerzen: Beschwerden dauern weniger als sechs Wochen an
- Subakuten Rückenschmerzen: Beschwerden dauern sechs bis zwölf Wochen an
- Chronischen Rückenschmerzen: Beschwerden dauern länger als zwölf Wochen an

unterschieden (1).

1.1.2 Epidemiologie

61,3% der befragten Personen gaben in der Burden of Disease Study 2020 an, in den letzten zwölf Monaten unter Rückenschmerzen gelitten zu haben. Frauen berichteten außerdem öfters (66%) als Männer (56,4%) in den letzten zwölf Monaten unter Rückenschmerzen zu leiden. Die Häufigkeit der Schmerzepisoden nahm mit dem Alter durchgehend zu, 18- bis 29-Jährige gaben an, an durchschnittlich 4,4 Tagen pro Monat an Rückenschmerzen zu leiden, wohingegen dieser Anteil bei den über 70-Jährigen auf 14,8 Tage angestiegen war. Auch bei den Schmerzepisoden ist ein Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt worden, Frauen gaben stets mehr Schmerztage an als Männer. Die Prävalenz von chronischen Rückenschmerzen wurde in der Studie mit 15,5% angegeben, wobei sich auch hier eine Zunahme mit fortschreitendem Alter zeigte (2).

In der österreichischen Gesundheitsbefragung von 2019 zeigte sich ein ähnliches Bild. Damals litten 26% der Bevölkerung (1,9 Milliarden) an chronischen Rückenschmerzen. Auch in Österreich waren Frauen mit 27,3% häufiger betroffen als Männer mit 24,5%. Ebenso zeigte sich in Österreich eine Zunahme mit dem Alter. Bei den über 75-Jährigen war beinahe jede zweite Frau und ca. jeder dritte Mann von chronischen Rückenschmerzen betroffen. Zu erwähnen sei hier jedoch, dass die österreichische Gesundheitsbefragung unter dem Punkt chronische Kreuzschmerzen auch andere chronische Rückenleiden einschloss, ohne näher auf diese Bezeichnung einzugehen (3).

1.1.3 Diagnostik

Grundsätzlich ist es bei der Diagnostik wichtig, nur weiterführende Untersuchungen anzuordnen, wenn diese auch eine therapeutische Konsequenz haben. Unnötige Untersuchungen können zur Chronifizierung von akuten Rückenschmerzen beitragen. Als allererstes sollte eine Anamnese und körperliche Untersuchung erfolgen, bei der explizit nach „red flags“ (=Warnzeichen; Abb. 1) gefragt/gesucht wird. Ebenso sollten „yellow flags“ erfragt werden, welche Risikofaktoren für eine mögliche Chronifizierung von akuten Rückenschmerzen darstellen (siehe Abb. 1). Je nach Erstuntersuchung können die Rückenschmerzen dann klassifiziert werden. Die weitere Diagnostik hängt hierbei stark von der Erstuntersuchung ab, bei akuten

nicht-spezifischen Rückenschmerzen kann bereits nach der Erstuntersuchung mit einer Therapie begonnen werden. Bei spezifischen Rückenschmerzen muss jedoch eine Abklärung entsprechend der vermuteten Ursache erfolgen, was eine Bandbreite von weiteren Untersuchungen beinhalten kann (1).

Bildgebende Verfahren sind bei akuten und auch bei rezidivierenden Rückenschmerzen nicht empfohlen, solange kein Verdacht auf eine ernsthafte Pathologie bzw. spezifische Ursache, die eine Bildgebung erfordern würde, besteht. Die Art der Bildgebung ist dann je nach Verdacht zu wählen: Röntgenaufnahmen bei z.B. Verdacht auf Fraktur, MRT (Magnetresonanztomographie) bei z.B. Verdacht auf Weichteilverletzungen oder entzündliche Prozesse (1).

Red Flags Warnsignale für spezifische Ursachen	Yellow Flags Risikofaktoren der Chronifizierung
<ul style="list-style-type: none"> ● Schmerz nach stärkerer Belastung ● Die Rückenschmerzen verschlimmern sich im Verlauf stark ● Fieber, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust ● Lähmungserscheinungen in den Beinen ● Funktion von Harnblase und/oder Darm gestört ● Taubheitsgefühl im Gesäßbereich ● Tumorerkrankung, Osteoporose (=Knochenschwund), HIV-Infektion oder die regelmäßige Einnahme von Kortison-Präparaten in der Vorgeschichte 	<ul style="list-style-type: none"> ● Angst ● Depressivität ● Distress (=negativer Stress) ● Schlafstörungen ● Hoffnungslosigkeit ● Angst-Vermeidungsverhalten und Schonhaltungen ● Monotone Körperhaltung ● Berufliche Unzufriedenheit ● Chronischer Arbeitskonflikt (z.B. Mobbing) ● Konflikte in der Partnerschaft ● Frühe traumatische Erfahrungen

Abbildung 1 - red and yellow flags

eigene Darstellung modifiziert nach (4)

1.1.4 Therapieoptionen

Die Therapie der Rückenschmerzen unterscheidet sich je nach Ursache (spezifisch/unspezifisch) und Dauer der Rückenschmerzen. Bei spezifischen Rückenschmerzen sollte primär eine individuelle Behandlung entsprechend der Ursache erfolgen. Dies wäre z.B. bei einer Fraktur eine konservative oder operative Versorgung eben jener. Eine unterstützende Therapie bezüglich der Schmerzen mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien ist jedoch sowohl bei spezifischen, als auch bei unspezifischen Rückenschmerzen sinnvoll (1).

1.1.4.1 Nicht-medikamentöse Therapieoptionen

Bewegungstherapie: Sie ist sowohl im akuten und ganz besonders im chronischen Stadium sinnvoll, um die Schmerzen zu verbessern (1, 5).

Akupunktur: Kann laut Leitlinie verwendet werden, wenn andere Therapien eine unzureichende Besserung bringen (1, 6).

Rückenschule: Besonders bei chronischen Rückenschmerzen ist eine Rückenschule auf biopsychosozialer Basis sinnvoll, da bei chronischen Schmerzen vermehrt andere, nicht körperliche Faktoren mitspielen (1, 7).

Wärmetherapie: Im Rahmen des Selbstmanagements kann Wärmetherapie in Kombination mit anderen Maßnahmen verwendet werden (1, 8).

Verhaltenstherapie: Besonders bei chronischen und auch bei subakuten nicht-spezifischen Rückenschmerzen soll eine Verhaltenstherapie angewendet werden. (1, 9)

Entspannungsverfahren: Bei chronischen nicht-spezifischen Rückenschmerzen kann „Progressive Muskelrelaxation“ (PMR) zum Einsatz kommen. (1, 9)

1.1.4.2 Medikamentöse Therapieoptionen

Die medikamentöse Therapie ist besonders bei nicht-spezifischen Rückenschmerzen nur zur Symptomkontrolle gedacht. Bei spezifischen Rückenschmerzen kann unter Umständen die medikamentöse Therapie die primäre Therapie sein (z.B. bei einer Infektion). Ich möchte hier jedoch primär über die medikamentöse Therapie zur Symptomkontrolle speziell bei unspezifischen Rückenschmerzen sprechen.

Die medikamentöse Therapie richtet sich zusätzlich nach weiteren Punkten, wie der Dauer der Schmerzen und der speziellen Bedürfnisse der Patient*innen. Sie sollte auf eventuelle Unverträglichkeiten/Allergien und auf Komorbiditäten abgestimmt werden. Ebenso ist es wichtig, die medikamentöse Therapie regelmäßig auf ihren Nutzen und die Verträglichkeit zu evaluieren (1).

Folgende Wirkstoffgruppen können zur medikamentösen Therapie von nicht-spezifischen Rückenschmerzen eingesetzt werden:

NSAR (Nicht-Steroidale Antirheumatika): Sie sollen grundsätzlich so niedrig dosiert wie möglich und so kurz wie möglich verwendet werden. Bei Risiken für gastrointestinale Komplikationen ist die prophylaktische Gabe eines Protonenpumpenhemmers empfohlen (1, 8).

Opioide: Eine Therapie mit Opioiden sollte bei akuten Rückenschmerzen nur bei fehlendem Therapieerfolg mit NSAR oder beim Vorliegen von Kontraindikationen gegen NSAR versucht werden. Bei chronischen Rückenschmerzen können sie verwendet werden, sollten jedoch Teil eines multimodalen Therapiekonzepts sein und regelmäßig evaluiert werden (1, 10, 11).

Antidepressiva: Die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine Behandlung mit Antidepressiva nur, wenn Depressionen oder Schlafstörungen als Komorbiditäten vorliegen (1, 12, 13).

Antiepileptika: Sie werden ebenfalls nicht empfohlen (1, 14).

Muskelrelaxantien: Sie werden ebenfalls nicht empfohlen (1, 15).

Topische Medikamente: Nur Capsaicinpflaster und -cremes können im Rahmen des Selbstmanagements verwendet werden (1, 16).

1.3 Schmerzphysiologie

1.3.1 Definition

Laut der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) ist Schmerz folgendermaßen definiert: *„An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage.“*; was grob mit „Eine unangenehme Sinnes- und Gefühlserfahrung, die mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebsschädigung verbunden ist oder dieser ähnelt“ übersetzt werden kann (17).

Schmerz ist eine eigene Sinnesmodalität und kommt nicht, wie früher angenommen, durch eine extreme Aktivierung von Mechano- oder Thermorezeptoren zustande. Dafür benötigt der Körper eigene Sinneszellen, die sogenannten Nozizeptoren. Die Art des Schmerzes (brennend, stechend, dumpf, usw.) wird jedoch teilweise durch die Miteinbeziehung von anderen, gleichzeitig aktivierten Sinnesrezeptoren bestimmt (18, 19).

1.3.2 Nozizeptoren

Nozizeptoren werden von unterschiedlichen Nervenfasern gebildet. Für schnelle Schmerzweiterleitung sind hierbei dünne, myelinisierte A δ -Fasern zuständig, für langsamere nicht-myelinisierte C-Fasern. Häufiger sind die langsameren C-Fasern. Funktionell können Nozizeptoren grob in drei Gruppen eingeteilt werden, abhängig von ihren rezeptiven Eigenschaften:

- Mechanische, hochschwellige Nozizeptoren, gebildet von A δ -Fasern, die für schnelleren ersten Schmerz zuständig sind (18, 19).
- Polymodale (= aktivierbar durch mehrere Modalitäten des Schmerzes; Hitze, Kälte, chemisch, mechanisch) Nozizeptoren, gebildet von C-Fasern und für den langsameren zweiten Schmerz zuständig (18, 19).
- Schlafende Nozizeptoren, die erst sensibilisiert werden müssen und im gesunden Gewebe normalerweise nicht aktiviert werden. Zu ihnen zählen auch die für den Juckreiz zuständigen Nozizeptoren, welche von speziellen Pruritogenen (Juckreiz auslösende Substanzen) aktiviert werden (18, 19).

Schlafende Nozizeptoren werden meist im Zuge einer Entzündungsreaktion sensibilisiert. Dies führt dazu, dass thermische, chemische und mechanische Reize, die normalerweise keine Schmerzen hervorrufen, schmerzhaft wahrgenommen werden. Dies ist ein Prozess, der **periphere Sensibilisierung** genannt wird. Substanzen, welche bei einer Entzündung oder Gewebsverletzung freigesetzt werden (Bradykinine, Prostaglandine, Serotonin, ATP, usw.) führen zu einer Senkung der Reizschwelle von Nozizeptoren, was zu Hyperalgesie (= Senkung der Schmerzschwelle) und Allodynie (= Reize, die normalerweise nicht schmerzhaft sind, z.B. leichte Berührung, werden als schmerzhaft empfunden) führen kann (18, 19).

1.3.3 Neurogene Entzündung

Bei der Reizung einer Nervenendigung wird der Reiz grundsätzlich zum ZNS weitergeleitet, es kommt jedoch auch teilweise zu einer antidromen (gegen die physiologische Ausbreitungsrichtung) Weiterleitung. Dies führt dazu, dass auch andere sensible Nervenendigungen depolarisiert werden, die ursprünglich nicht gereizt wurden. In den Nervenendigungen wiederum sind Vesikel mit Neuropeptiden (Substanz P, calcitonin gene-related peptide (CGRP), ...) gespeichert, die im Zuge einer Depolarisation durch Exozytose ins umliegende Gewebe freigesetzt werden. Diese Neuropeptide führen zu einer „neurogenen Entzündung“ indem sie eine Schwellung und Rötung bewirken (z.B. roter Handabdruck nach Schlag auf die Wange) (18, 19).

1.3.4 Neuropathischer Schmerz

Schmerz kann nicht nur über die Nozizeptoren selbst, sondern auch über eine Reizung oder Schädigung der afferenten Nervenfasern erfolgen. Dies tritt zum Beispiel bei neuropathischen Rückenschmerzen auf, die durch eine Spinalkanalstenose und dadurch bedingte Einengung des Spinalnervens verursacht sein können. Weiters ist auch eine zentrale Genese der neuropathischen Schmerzen möglich, wenn Strukturen geschädigt werden, die an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind (z.B. der Thalamus) (18-20).

Durch die Schädigung der peripheren Nerven werden verschiedene Prozesse in Gang gesetzt, welche eine Veränderung verschiedener Ionenkanäle zur Folge haben, was weiters zu einer gestörten Erregbarkeit und Signaltransduktion führt. Ebenso kann ein Verlust oder eine Schädigung der körpereigenen Schmerzhemmung zu einer erhöhten Erregbarkeit der Hinterhornneurone führen. Klinisch machen sich diese Veränderungen als brennende Dauerschmerzen oder einschließende Schmerzattacken bemerkbar (18-20).

1.3.5 Viszerale Nozizeption

Im Gegensatz zu der Haut und dem Bewegungsapparat ist das Parenchym der meisten inneren Organe nicht mit Nozizeptoren ausgestattet. Stattdessen finden sich in den Organkapseln regelmäßig freie Nervenendigungen von polymodalen Typ C-Fasern. Eine Aktivierung dieser wird meist als dumpfer Schmerz empfunden, kann sich aber auch in den Head'schen Zonen wiederfinden, welche später noch genauer beschrieben werden (18, 19).

1.3.6 Zentrale Organisation der Schmerzwahrnehmung

Im Rückenmark werden zwei Systeme unterschieden, die für die Weiterleitung der Sinneseindrücke zuständig sind:

- Hinterstrangsystem: zuständig für Mechanosensibilität und Propriozeption (siehe Abb. 2) (18, 19)
- Vorderstrangsystem: zuständig für Schmerz, Temperatur und die viszerale Sensibilität (siehe Abb. 2) (18, 19)

Diese Arbeit beschäftigt sich primär mit dem Vorderstrangsystem.

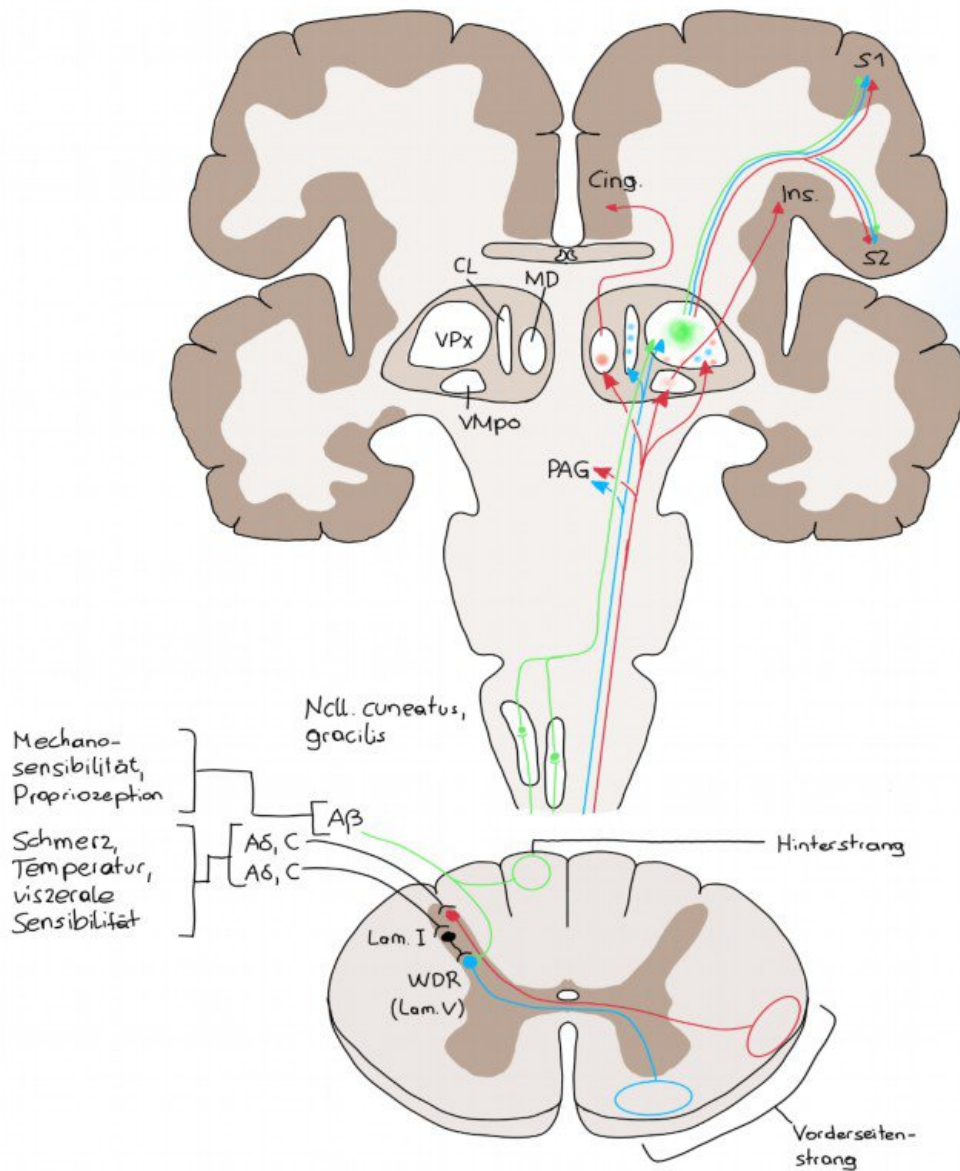


Abbildung 2 - Zentrale Organisation der somatoviszeralen Sensibilität

Hinterstrangssystem grün, Tractus spinothalamicus anterior blau und Tractus spinothalamicus lateralis rot; PAG = periaquäduktales Höhlengrau, VMpo = Pars posterior des Nucleus ventromedialis, MD = Nucleus mediodorsalis, CL = Nuclues centrolateralis, VPx = ventroposteriorer Kernkomplex, Cing = Gyrus cinguli, Ins. = Inselkortex, S1, S2 = primärer und sekundärer somatosensibler Kortex, WDR = Wide Dynamic Range (Neuron)

eigene Darstellung modifiziert nach (21)

1.3.6.1 Vorderstrangsystem

Das 1. Neuron des Vorderstrangsystems besteht aus den vorher erwähnten Nozizeptoren (sowie den Thermorezeptoren und den Rezeptoren der viszeralen Sensibilität; der Fokus liegt in dieser Arbeit auf der Nozizeption), die dann über das Hinterhorn in das Rückenmark eintreten. Im Gegensatz zum Hinterstrangsystem erfolgt hier bereits eine synaptische Umschaltung (Lage der Synapsen: Laminae I-VI nach Rexed) sowie eine Kreuzung der Fasern zur Gegenseite. Der Hauptneurotransmitter in diesem Bereich ist Glutamat. Eine Besonderheit der synaptischen Umschaltung ist hier die teilweise Umschaltung über Interneurone. Nur in Lamina I erfolgt eine monosynaptische Umschaltung auf das 2. Neuron des Vorderstrangsystems. Diese Projektionsneurone finden sich meist in Lamina I oder Lamina V (18, 19).

Hier erfolgt eine wichtige Unterscheidung:

- Projektionsneuron Lamina I: Diese Neurone sind modalitätsspezifisch auf noxische Reize, Hitze, Kälte, Histamin oder spezielle Berührungen (sensual-touch-Neuron). Der Großteil der spezifisch auf noxische Reize reagierenden Neuronen findet sich hier (18, 19).
- Projektionsneuron Lamina V: Diese Neurone sind nicht modalitätsspezifisch. Dies durch die Konvergenz verschiedener Interneurone und dadurch verschiedener Sinnesmodalitäten auf sie bedingt. Sie werden auch als Wide-Dynamic-Range-Neurone (WDR-Neurone) bezeichnet (18, 19).

Diese Konvergenz erfüllt eine wichtige Funktion: Sie verbessert die örtliche Zuordnung und Klassifikation des noxischen Reizes. Die Verschaltung über Interneurone hat noch einen weiteren Effekt, den man sich in der Medizin zu Nutze macht: Wie in Abb. 2 zu sehen ist, wirken schnelle, niederschwellige mechanosensible Afferenzen ($A\beta$ -Fasern) auf das Vorderstrangsystem ein. Die Aktivierung dieser kann hemmend auf die zentrale Weiterleitung der noxischen Reize wirken (Gate-Control-Theorie). Ein praktisches Beispiel wäre dabei das Reiben einer schmerzenden Stelle nach Verletzung. Dieser Effekt wird medizinisch im Zuge der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) genutzt, bei der die Hautafferenzen des betroffenen Dermatoms durch elektrische Impulse stimuliert werden (18, 19).

Ebenso entsteht durch die Konvergenz das Phänomen des übertragenen Schmerzes. Lamina I Neurone erhalten Afferenzen von den Viszera, sowie der Haut und tieferliegenden Geweben (z.B. Muskeln) durch diese Konvergenz kann es zum übertragenen Schmerz kommen: Schmerzen der tiefen inneren Organe können Schmerzen in den Hautinnervationsgebieten bzw. den tieferliegenden Geweben auslösen, die auf das gleiche Neuron projizieren. Diese Zonen werden auch **Head'sche Zonen** genannt und sind diagnostisch wichtig (z.B. Myokardinfarkt, Schmerzen in der linken Schulter und im linken Arm) (18).

1.3.6.2 Verlauf im Rückenmark und Funktion

Das Vorderstrangsystem ist heterogen und kann grob in 3 Untersysteme eingeteilt werden, die auf unterschiedliche Strukturen im Gehirn projizieren und für verschiedene Aspekte der Wahrnehmung wichtig sind (siehe Abb. 2):

- Spinothalamischer Trakt: Er enthält die Axone der Projektionsneurone aus Lamina I (Tractus spinothalamicus lateralis), sowie die Axone der Projektionsneurone aus Lamina V (Tractus spinothalamicus ventralis) und ist für die bewusste Wahrnehmung von Schmerz, Temperatur und viszerale Reizen wichtig. Über ihn erhält das Gehirn außerdem Informationen, die für die Lokalisation und Diskrimination der Reize wichtig sind (18, 19).
- Spinoretikulothalamischer Trakt: Er enthält die Axone aus den Laminae VII und VIII, welche teilweise ungekreuzt aufsteigen und in die Formatio reticularis projizieren. Dort erfolgt eine polysynaptische Verschaltung, welche eine Verbindung zum Thalamus herstellt. Er ist ebenso mit dem aufsteigenden retikulären Aufmerksamkeitssystem (ARAS) verknüpft, über welches er Einfluss auf Wachheit und Aufmerksamkeit nehmen kann (18, 19).
- Spinomesenzephaler Trakt: Er projiziert teilweise ungekreuzt primär auf das periaquäduktale Grau (PAG) und enthält Projektionsneurone aus Lamina I und V. Über das PAG wird die absteigende Schmerzmodulation beeinflusst. Zusätzlich projiziert er auf den Nucleus cuneiformis, welcher über seine Verbindung zu vegetativen Hirnarealen schmerzbedingtes Abwehrverhalten ermöglicht (18, 19).

Über den Thalamus erfolgt dann die weitere Projektion auf Areale im Kortex, die für die bewusste Verarbeitung, affektive Bewertung und Diskrimination sowie Lokalisation der Reize zuständig sind (siehe Abb. 2).

1.3.6.3 Deszendierende Schmerzmodulation

Der Körper besitzt eine körpereigene Schmerzmodulation, die auf verschiedene Arten aktiviert werden kann. Dies ist insofern sinnvoll, da in gewissen Situationen Schmerzen für das Überleben hinderlich sein können, nämlich dann, wenn sie in Notsituationen eine angemessene Reaktion verhindern. Eine zentrale Rolle nimmt dabei das PAG ein (siehe Abb. 3). Was in der Abbildung nicht zu sehen ist, ist dass das PAG Afferenzen aus dem limbischen System, dem Hypothalamus und auch aus dem präfrontalen Kortex erhält, über welche es aktiviert werden kann. Das PAG projiziert dann in den Locus coeruleus und die Nuclei raphes. Diese sind mit den Neuronen des Vorderstrangsystems serotonerg (Nuclei raphes) bzw. noradrenerg (Locus coeruleus) verbunden. Dabei kann es zu einer direkten Hemmung der Projektionsneuronen oder einer Hemmung über die Interneurone kommen (siehe Abb. 3). Die Hemmung durch die Interneurone erfolgt dabei über Enkephaline, welche sowohl prä- als auch postsynaptisch zu einer Hemmung der Reizweiterleitung führen (siehe Abb. 3) (18-20).

Diese Mechanismen sind besonders für diese Diplomarbeit interessant, da sie den Angriffspunkt der untersuchten Medikamente darstellen.

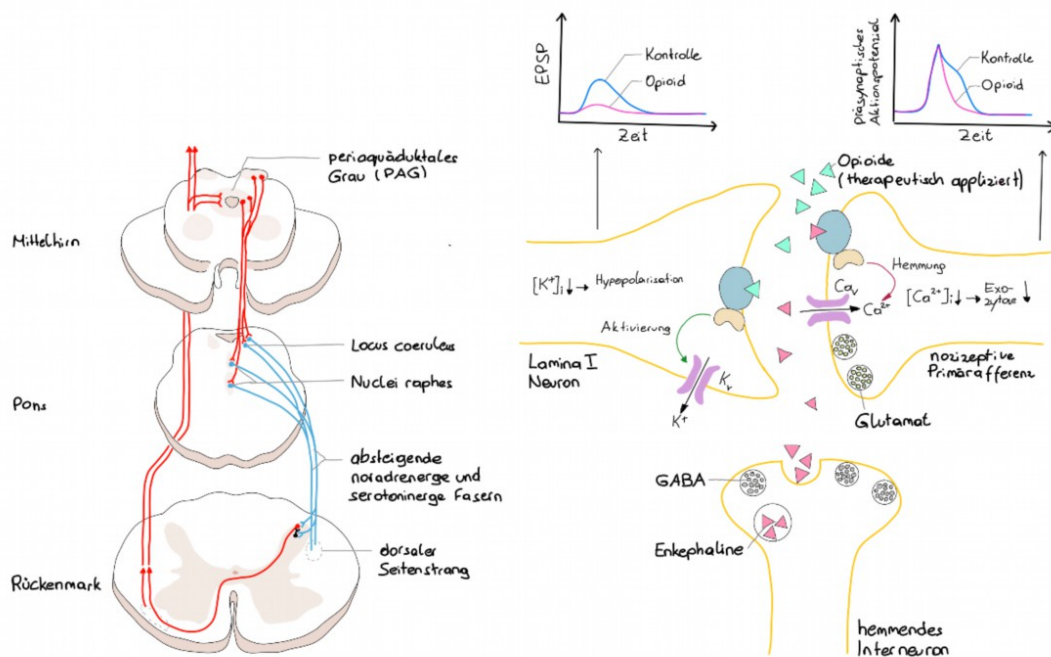


Abbildung 3 - Deszendierende Schmerzkontrolle

eigene Darstellung modifiziert nach (22)

1.3.7 Chronifizierung

1.3.7.1 Schmerzgedächtnis

Die bereits oben beschriebene periphere Sensibilisierung stellt bis zu einem gewissen Grad einen physiologischen Prozess dar. Sie fördert die Heilung des betroffenen Gewebes und schützt es z.B. durch spezielle Haltungen oder dadurch verstärkte Aufmerksamkeit vor weiterem Schaden. Der Prozess wird erst krankhaft, wenn er ohne eine Gewebsschädigung bestehen bleibt. Ein zentraler Prozess hierbei ist die Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP) im nozizeptiven System. Bei starker Erregung im nozizeptiven System oder bei Erregung über längere Zeit kann es sowohl zu einem vermehrten Ausschütten von Neurotransmittern (präsynaptisch), als auch zu einer erhöhten Sensibilität auf besagte Neurotransmitter (postsynaptisch) kommen. Diese Anpassung kann auch während einer Narkose stattfinden, weswegen z.B. bei Amputationen meist eine

Nervenblockade mittels Lokalanästhetika gesetzt wird, um genau diese Adaption zu vermeiden und mögliche Phantomschmerzen zu reduzieren und womöglich chronische Amputationsschmerzen zu vermeiden (20).

Auch eine Störung der Inhibition im Rückenmark kann zu vermehrten Schmerzen führen (wie bereits bei neuropathischen Schmerzen erwähnt), was auch das Phänomen der Allodynie erklären würde, da zur Trennung der Sinnesmodalitäten im Rückenmark inhibitorische Systeme eine wichtige Rolle spielen (20).

1.3.7.1.1 Vermeidung der LTP

Eine LTP in diesem Zusammenhang sollte daher wo möglich vermieden werden; ein gutes Beispiel wären chirurgische Eingriffe. Durch eine ausreichende Analgesie bereits vor dem Eingriff und ebenso während der Heilung wird die LTP bei Patient*innen meist erfolgreich vermieden. Bei leichten Verletzungen kann bereits die körpereigene Schmerzmodulation ausreichend sein, um eine LTP zu verhindern, vorausgesetzt sie funktioniert (18, 20).

1.3.7.2 Biopsychosoziale Faktoren der Chronifizierung

Zusätzlich zu den körperlichen Faktoren gibt es eine Reihe von psychosozialen Faktoren, die für die Entstehung von chronischen Schmerzen zu berücksichtigen sind. Hierbei gibt es sowohl protektive als auch gefährdende Faktoren (siehe Abb. 4). In der Abbildung 4 ist gut zu sehen, wie psychosoziale Faktoren Einfluss auf Schmerzen nehmen können. Psychische und soziale Faktoren beeinflussen sich auch gegenseitig und können sich dadurch gegenseitig verstärken. Deswegen ist ein multidisziplinärer Ansatz in der Behandlung von chronischen Schmerzen äußerst förderlich. Besser noch wäre es, die Chronifizierung der Schmerzen selbst zu verhindern, da dauerhafte chronische Schmerzen mit weiteren Problemen einhergehen (23).

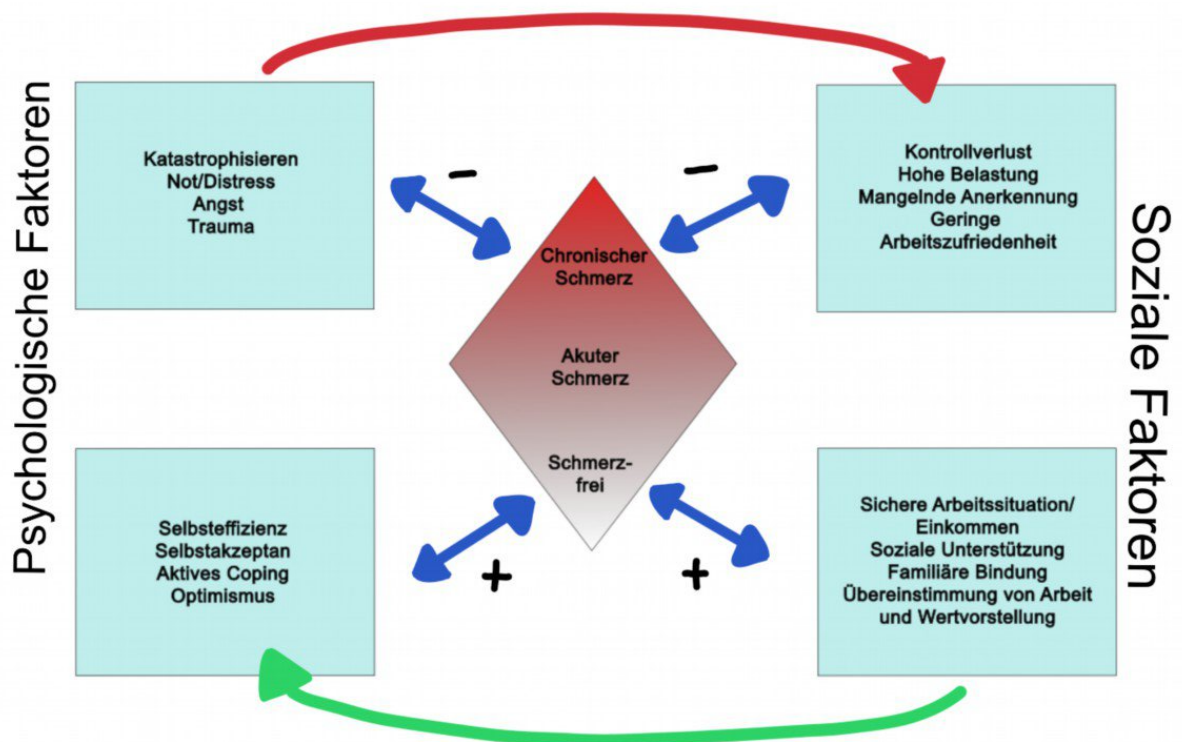


Abbildung 4 - psychosoziale Faktoren der Chronifizierung
eigene Darstellung modifiziert nach (23)

1.3.7.3 Chronische Schmerzen und Änderungen im ZNS

Nicht ausreichend behandelte chronische Schmerzen führen zu zahlreichen Veränderungen im ZNS. So wurde beobachtet, dass bei chronischen Schmerzpatient*innen die graue Substanz in Bereichen, die auch mit der Schmerzmodulation zusammenhängt, abnimmt. So konnte eine Abnahme der grauen Substanz in Teilen des präfrontalen Kortex, der Insula, des Thalamus und des ACC (anteriorer cingulärer Cortex) festgestellt werden (24).

Ebenso kommt es zu Veränderungen der Aktivität und Konnektivität des präfrontalen Kortex und anderen Hirnregionen (einschließlich des PAG) was zu einer gestörten körpereigenen Schmerzmodulation führen kann. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass diese Veränderungen teilweise reversibel sind, da bei Patient*innen nach erfolgreicher Therapie der chronischen Schmerzen eine Erholung der grauen Substanz und Wiederherstellung der normalen Aktivität und Konnektivität beobachtet werden konnte. Dies deutet daraufhin, dass diese Änderungen funktioneller Natur sind und es sich nicht um irreversible Schädigungen handelt (24).

1.4 Pharmakologische Grundlagen: SNRIs und TCAs

1.4.1 Allgemein

Beide Wirkstoffgruppen erzielen ihre gewünschte Wirkung vor allem über die Hemmung der Noradrenalin (NA) und Serotonin (5-HT) Wiederaufnahme. Dies geschieht durch die Hemmung der dafür zuständigen präsynaptischen Transporter, was die Konzentration im synaptischen Spalt erhöht. Neuere Wirkstoffgruppen wurden nach ihrem Wirkmechanismus benannt (z.B. SNRIs), wohingegen TCAs noch nach ihrer Struktur benannt sind. Diese Medikamente wirken aber nicht nur auf die Noradrenalin- und Serotoninkonzentration, sie wirken auch auf eine Vielzahl an anderen Rezeptoren ein, was die vielfältigen Nebenwirkungen erklärt (siehe Abb. 5) (25).

Gruppe	Antidepressiva	NAT	5HTT	M	$\alpha 1$	$\alpha 2$	H1	5-HT2A
Trizyklika	Desipramin	+++	+	+	+	-	+	+
	Nortriptylin	+++	+	+	++	-	++	++
	Imipramin	++	++	+	+	-	++	+
	Amitriptylin	++	++	++	++	+	+++	++
	Clomipramin	++	+++	++	++	-	++	++
SNRI	Reboxetin	++	+++	-	-	-	-	-

NAT = Noradrenalintransporter; 5HTT = Serotonintransporter; M = muskarinische Acetylcholinrezeptoren; $\alpha 1$ = $\alpha 1$ -Adrenorezeptoren; $\alpha 2$ = $\alpha 2$ -Adrenorezeptoren; H1 = H1-Histaminrezeptoren; 5-HT2A = 5-HT2A-Rezeptoren

Abbildung 5 - Antidepressiva und ihre Angriffspunkte

eigene Darstellung modifiziert nach (26)

In der Abbildung ist auch gut zu sehen, dass sich TCAs bezüglich ihrer Affinität für die Transporthemmung von Serotonin bzw. Noradrenalin teilweise stark voneinander unterscheiden.

Leider fehlen in dieser Abbildung Daten zu Duloxetin und Milnacipran. Duloxetin bewegt sich laut einer Arbeit von 2007 von der Affinität für Noradrenalintransporthemmung zwischen Nortriptylin und Amitriptylin. Milnacipran liegt unter Mianserin. Für die Hemmung der Serotonintransporter liegt die Affinität von Duloxetin etwas unter der von Clomipramin, die von Milnacipran etwas unter der von Nortriptylin (27).

1.4.2 TCAs

1.4.2.1 Pharmakologie

Pharmakokinetik: Sie sind gut oral bioverfügbar und besitzen eine hohe Plasmaproteinbindung. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch, mit der Besonderheit, dass aus vielen der TCAs aktive Metaboliten (Amitriptylin -> Nortriptylin, Imipramin -> Desipramin) entstehen, die teilweise andere Affinitäten aufweisen, als ihre Ausgangsstoffe (siehe Abb. 6). Ebenso ist in der Abbildung zu sehen, dass sich zentrale Dämpfung und Noradrenalintransporterhemmung genau gegengleich verhalten. Die Elimination erfolgt meist renal. Die Plasmahalbwertszeiten der TCAs liegen zwischen 9-46 Stunden. Die hier teilweise sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten sind durch die hepatische Metabolisierung bedingt, die Enzyme, welche dafür zuständig sind, können durch andere Medikamente beeinflusst werden. In Extremfällen (z.B. Suizidversuch mit TCAs) kann es dazu kommen, dass diese Enzymsysteme komplett überlastet sind und sich die Halbwertszeit dadurch verlängert (25, 28, 29).

Die Dosierung der TCAs ist je nach Präparat unterschiedlich, alle haben jedoch ca. 25-50mg/d als Anfangsdosis, welche je nach Indikation und Nebenwirkungen erhöht wird (29).

Die Standarddosis liegt zwischen 50-maximal 300mg/d. Zu beachten ist die geringe therapeutische Breite der TCAs. Die therapeutischen Serumspiegel liegen bei TCAs in etwa zwischen 50 und 300ng/ml. Der toxische Bereich beginnt bei 450ng/ml, ab 1000ng/ml sind schwere Vergiftungen und tödliche Ausgänge zu erwarten (27).

Pharmakodynamik: Wie bereits unter „Allgemein“ kurz besprochen, wirken TCAs auf die Serotonin- und Noradrenalintransporter. Die Affinität zur Hemmung des Noradrenalintransportes ist bei sekundären Aminen mit nur einer Methylgruppe am Stickstoff (siehe Abb.6) erhöht. Dies bewirkt eine verstärkte Antriebssteigerung und (teilweise auch bedingt durch die verringerte Serotonintransporterhemmung) eine verminderte Sedierung (siehe Abb. 6). TCAs wirken jedoch auch auf die in Abb. 5 gezeigten Rezeptoren.

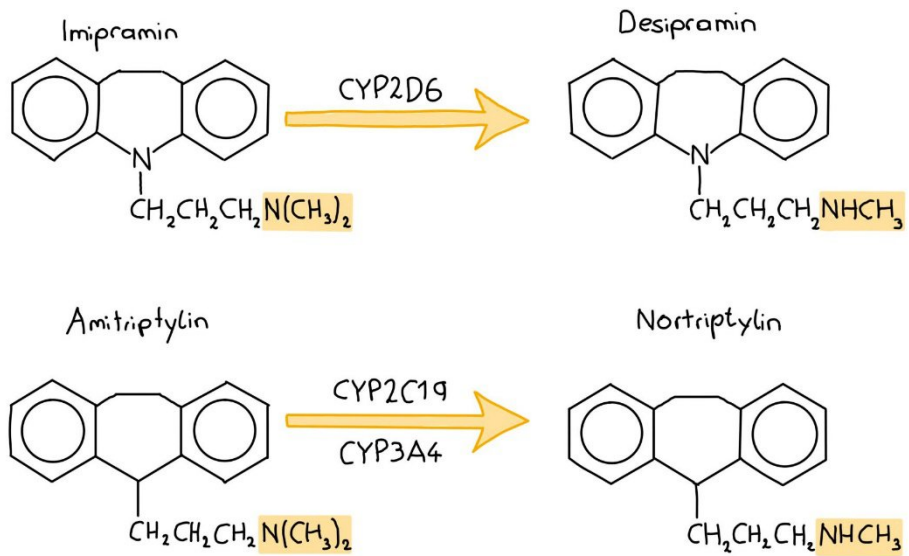
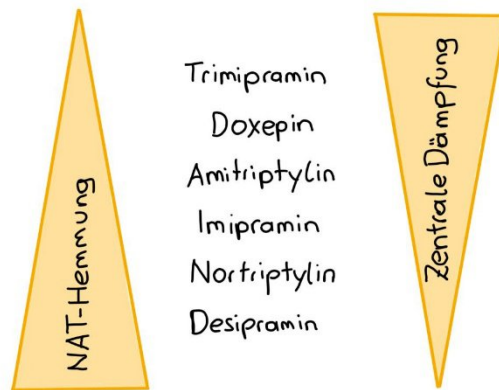


Abbildung 6 - Trizyklische Antidepressiva

eigene Darstellung modifiziert nach (30)

1.4.2.2 Indikationen

Indiziert sind TCAs primär bei depressiven Syndromen, sie sind jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils heutzutage nicht mehr die erste Wahl. Sie werden je nach Wirkprofil (eher sedierend/eher aktivierend) passend eingesetzt. Auch chronische Schmerzen zählen zu ihren Indikationen, hier werden sie meist unterstützend verwendet (25, 29).

1.4.2.3 Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

TCAs haben im Gegensatz zu SNRIs spezielle absolute Kontraindikationen. Diese wären akuter Myokardinfarkt, Zustand nach Myokardinfarkt und akutes Delir. Die relativen Kontraindikationen sind von Medikament zu Medikament unterschiedlich, da diese teilweise von den Rezeptoraffinitäten abhängig sind. Häufige relative Kontraindikationen wären Ileus, Engwinkelglaukom, Prostatahyperplasie, Herzrhythmusstörungen, koronare Herzerkrankungen auf Grund der anticholinergen Nebenwirkungen der Substanzen (25).

Bei einer Behandlung oder Einnahme von weiteren Medikamenten oder Substanzen kann es zu teilweise bedrohlichen Wechselwirkungen kommen. TCAs verstärken die Sedierung von anderen dämpfenden Substanzen (Benzodiazepine, Alkohol, Opioide, usw.). Ebenso verstärken sie die Wirkung von Anticholinergika, was zu einigen der relativen Kontraindikationen führt. Ebenso verstärken sie die Wirkung von Serotoninagonisten und Vasodilatoren (25, 29).

Medikamente, die TCAs von Plasmaproteinen verdrängen können (z.B. Acetylsalicylsäure) können zu gefährlich hohen Serumkonzentrationen der TCAs führen und sollten daher unter Vorsicht gemeinsam eingesetzt werden. (25)

Zu den Nebenwirkungen zählen anticholinerge Effekte wie Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsbeschwerden oder Tachykardie, Sedation und Schläfrigkeit, orthostatische Störungen (besonders bei vorwiegend Noradrenalintransporter inhibierenden Medikamenten) und Gewichtszunahme. Bei prädisponierten Patient*innen können durch die Senkung der Krampfschwelle epileptische Anfälle auftreten (29).

1.4.3 SNRIs

1.4.3.1 Pharmakologie

Pharmakokinetik: Ähnlich wie die TCAs sind SNRIs gut bioverfügbar. Duloxetin hat im Gegensatz zu Venlafaxin und Milnacipran eine hohe Plasmaproteinbindung. Venlafaxin hat die kürzeste Halbwertszeit mit fünf Stunden, jedoch wird es in einen aktiven Metaboliten (O-Desmethylvenlafaxin) umgewandelt, welcher eine Halbwertszeit von ca. zwölf Stunden hat. Die Halbwertszeit von Duloxetin beträgt ebenfalls ca. 12 Stunden, die von Milnacipran 8 Stunden. Bis auf Milnacipran werden beide anderen SNRI über das Cytochrom P450 System metabolisiert, was sie für Interaktionen anfällig macht. So wird bei Rauchern die Konzentration von Venlafaxin und Duloxetin durch CYP1A2-Induktion verringert. Eine hepatische Insuffizienz erhöht die Plasmaspiegel dieser beiden Medikamente. Alle drei SNRIs werden renal ausgeschieden, wobei Milnacipran hier größtenteils unverändert ausgeschieden wird (25, 29, 31-33).

Pharmakodynamik: Wie bereits vorher besprochen, sind SNRIs Hemmer für den Serotonin- und Noradrenalintransporter. Im Unterschied zu TCAs ist ihre Affinität für andere Rezeptoren jedoch sehr gering, was zu einem günstigeren Nebenwirkungsprofil führt. Der aktive Metabolit von Venlafaxin hat hierbei eine ähnliche Wirkung wie Venlafaxin (25, 29, 33).

1.4.3.2 Indikationen

Alle besprochenen SNRIs können für Depressionen eingesetzt werden. Milnacipran ist in den USA außerdem für Fibromyalgie zugelassen (31-33). Duloxetin und Venlafaxin können beide zur Therapie generalisierter Angststörungen eingesetzt werden und sind hierbei manchmal die Therapie der ersten Wahl. Duloxetin kann außerdem bei Stressinkontinenz (zumindest in EU zugelassen) und bei chronischen Schmerzen als Second-Line-Therapie verwendet werden (32, 33).

1.4.3.3 Kontraindikationen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen

Duloxetin und Venlafaxin haben aufgrund ihrer hepatischen Metabolisierung über das Cytochrom P450 System Wechselwirkungen mit allen Medikamenten, die auf dieses System wirken. So erhöht zum Beispiel Fluvoxamin die Konzentration von Duloxetin signifikant. CYP2D6-Inhibitoren wie Fluoxetin erhöhen die Konzentration von Venlafaxin (aber durch die verlangsamte Metabolisierung sinkt die Konzentration des aktiven Metaboliten). Milnacipran hat kaum klinisch relevante Wechselwirkungen, jedoch können Medikamente, die die Nierenfunktion beeinflussen die Ausscheidung von Milnacipran verändern (31-33).

Aufgrund ihrer Pharmakodynamik ergibt sich für alle SNRIs ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie das der SSRIs (selektive Serotoninwiederaufnahme Hemmer). So werden Übelkeit, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Schwindel, Unruhe, Harnverhalt und sexuelle Funktionsstörungen beobachtet. Sie verursachen jedoch keine lebensbedrohlichen kardiovaskulären oder anticholinergen Effekte (25).

Eine wichtige Wechselwirkung und daraus entstehende Nebenwirkung ist jedoch noch zu erwähnen: Wenn SNRIs mit Medikamenten kombiniert werden, die die synaptische Serotoninkonzentration erhöhen (z.B. Monoaminoxidasehemmer oder selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer(SSRIs)), so kann es im schlimmsten Fall zu einem Serotoninsyndrom kommen. Dieses beinhaltet Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Hyperthermie, Tachykardie, Unruhe, Tremor, und eventuell Krämpfe (25, 29).

1.5 Ziele der Diplomarbeit

Das Hauptziel der Diplomarbeit findet sich bereits im Titel. In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob es einen Unterschied bezüglich der Sicherheit oder der Wirksamkeit von SNRIs und TCAs in der Behandlung von chronischen Rückenschmerzen gibt. Wie bereits in der Einleitung erwähnt sind Rückenschmerzen weit verbreitet und gehen mit erheblichen Belastungen einher. Arbeiten, die TCAs und SNRIs genau vergleichen, sind kaum vorhanden, weswegen diese Arbeit einen wichtigen Beitrag zum aktuellen Wissensstand leisten kann.

Ebenso soll in der Diskussion auf die Umsetzbarkeit der Erkenntnisse der Diplomarbeit und die Konsequenzen dieser eingegangen werden.

2. Material und Methoden

Zur Beantwortung der gewählten Fragestellung wurde über PubMed und teilweise auch über die Cochrane Library eine Literaturrecherche mit den Suchbegriffen „chronic back pain AND antidepressants“, „chronic back pain AND tricyclic antidepressants“ sowie „chronic back pain AND SNRI“ durchgeführt. Alle Arbeiten auf PubMed wurden berücksichtigt. In der Cochrane Library wurden 5 frei zugängliche Reviews berücksichtigt, andere Arbeiten (jeweils 96, 21 und 6; entsprechend den Suchbegriffen, insgesamt 123 Arbeiten, welche jedoch teilweise durch PubMed verfügbar waren) waren nicht zugänglich. Arbeiten, welche bei mehreren Suchbegriffen aufschienen wurden mehrmals inkludiert und anschließend durch Duplikatsentfernung mittels Endnote aussortiert. Nach dem Aussortieren blieben 363 Arbeiten übrig.

Daraufhin wurden Studien ausgeschlossen, die online keinen zugänglichen Volltext hatten (Ausschluss von 32 Arbeiten) oder deren Volltext nicht durch die Medizinische Universität Graz zur Verfügung gestellt wurde (Ausschluss von 39 Arbeiten). Alle Arbeiten, die nicht in Englisch oder Deutsch verfasst wurden, wurden ebenso ausgeschlossen (4 Arbeiten). Case reports/replies (27 Arbeiten), zurückgezogene Studien (1 Arbeit), sowie Studienprotokolle (4 Arbeiten) wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Studien ausgeschlossen, die ausschließlich pädiatrische Patient*innen (1 Arbeit) oder Tiere (3 Arbeiten) untersuchten. Studien, die andere Schmerzsyndrome (28 Arbeiten) oder akute Rückenschmerzen (3 Arbeiten) behandelten, wurden nicht inkludiert. Wenn sich die übrig gebliebenen Studien nicht mit der Wirksamkeit (in Bezug auf Schmerzen) oder der Sicherheit von TCAs oder SNRIs beschäftigten, wurden sie ebenfalls ausgeschlossen (113 Arbeiten). Schlussendlich wurden Studien ausgeschlossen, die TCAs oder SNRIs als Add-on/Teilmedikation verwendeten (11 Arbeiten) oder die sich mit mehreren Schmerzerkrankungen (einschließlich chronischer Rückenschmerzen) und/oder mehreren Medikamentengruppen (einschließlich SNRIs und/oder TCAs) befassten, sofern sie keine Subgruppenanalyse der Ergebnisse bezüglich chronischen Rückenschmerzen und/oder SNRIs und/oder TCAs durchführten (22 Arbeiten).

Nach Anwendung all dieser Ausschlusskriterien blieben 75 Studien übrig, welche im Ergebnissteil behandelt wurden.

Die Auswertung dieser Arbeiten erfolgte durch mich im Sinne einer narrativen Übersichtsarbeit. Die Studien wurden bezüglich ihrer Aussage zur Wirksamkeit ausgewertet (signifikant wirksam im Vergleich zu Placebo/Vergleichsmedikation, nur wirksam bei spezifischen Untergruppen, Besonderheiten bezüglich der Wirksamkeit, usw.). Ebenso fand eine Auswertung bezüglich der Sicherheit/Nebenwirkungen statt (relative Häufigkeit der Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo/Vergleichsmedikation, Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo/Vergleichsmedikation, Rate an Studienabbrüchen, usw.).

Arbeiten, welche im Diskussionsteil das erste Mal erwähnt wurden setzen sich aus Arbeiten, welche im Zuge der Literaturrecherche ausgeschlossen wurden (aber für diese Diplomarbeit interessante Themen aufgriffen) und Arbeiten, welche ich auf PubMed finden konnte, von denen ich dachte, dass sie zu dieser Arbeit passen, zusammen. Die verwendeten Suchbegriffe waren hierbei „chronic pain AND multiple medication“, „tricyclic antidepressants side effects“, „tricyclic antidepressants adverse events“ und „amitriptylin side effects“.

Quellen für die Einleitung waren primär Fachbücher. Diese wurden dann bei Bedarf um aktuelle Leitlinien (bei Rückenschmerzen) oder Arbeiten von PubMed ergänzt. Auf PubMed wurde hierfür je nach Fragestellung mit passenden Suchbegriffen gesucht. Teilweise wurden auch die weiterführenden Arbeiten aus den Fachbüchern bzw. die für die Leitlinie verwendeten Arbeiten inkludiert.

3. Ergebnisse mit graphischen Darstellungen

Insgesamt wurden 75 Studien analysiert. Darunter befanden sich zehn Originalarbeiten zu TCAs (34-43), 23 Übersichtsarbeiten zu TCAs (12, 13, 44-64), zehn Originalarbeiten zu SNRIs (65-74), 14 Übersichtsarbeiten zu SNRIs (14, 75-87) sowie 18 Übersichtsarbeiten, die sowohl TCAs als auch SNRIs behandelten (88-105).

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die in dieser Arbeit inkludierten Originalarbeiten.

Titel	Jahr	Medikament (+Dosierung)	Stichprobe	Dauer	Art der Rückenschmerzen	Placebo/Vergleich	Studiendesign	Depressiven eingeschlossen?	neuropathische Schmerzen (Wurzelsymptomatik) eingeschlossen?
Controlled trial of imipramine for chronic low back pain A randomized double-blind crossover study	1982	Imipramin (150mg/d)	50 41 Studie abgeschlossen	8 Wochen	Chronische Rückenschmerzen (entweder seit 8 Wochen oder mind. 2 Episoden zu jeweils mind. 2 Wochen); ansonsten keine klaren Ausschluss- oder Einschlusskriterien	Placebo (gleich in Größe, Farbe und Geschmack)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Ja	Ja
Amitriptyline and chronic low-back pain. A randomized double-blind crossover study	1983	Amitriptylin (50-150mg/d)	16 9 Studie abgeschlossen	16 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 1 Jahr	aktiver Placebo (Atropin)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Ja	Ja
Tricyclic antidepressants for chronic low-back pain. Mechanisms of action and predictors of response	1988	Doxepin (durchschnittliche Dosis d.D.=180mg/d) Desipramin (d.D.=173mg/d)	35 Studie abgeschlossen (keine eindeutigen Angaben, wie viele Pat. eingeschlossen wurden)	2 Wochen Placebo, 4 Wochen Studienmedikation	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten mit begleitender Stimmungsstörung (Hamilton Depression Rating Scale (HamD) von mind. 18)	Placebo (keine genaueren Angaben, wahrscheinlich inert)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Ja	Ja
A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain	1988	Nortriptylin (25-100mg/d; je nach Verträglichkeit)	78 Männer 57 Studie abgeschlossen	8 Wochen	Rückenschmerzen seit mind. sechs Monaten	Inertier Placebo	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Ja
Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary, concentration-controlled trial	2007	Desipramin (Plasmakonzentration <60ng/ml und >60ng/ml)	121 83 Studie abgeschlossen	12 Wochen	Rückenschmerzen seit mind. 8 Monaten	Aktives Placebo (Benzatropin)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Nein
An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache	2014	Amitriptylin (50-150mg/d; je nach Bedarf und Verträglichkeit)	200 147 Studie abgeschlossen	14 Wochen	Rückenschmerzen seit mind. 3 Monaten; Pat. mit spezifischer Ursache für ihre Rückenschmerzen wurden ausgeschlossen	Vergleich mit Pregabalin, kein Placebo	offen, randomisiert, kontrolliert (Pregabalin)	Ja	Ja (sofern keine schweren neurologischen Einschränkungen durch Radikulopathie oder Spinalkanalstenose vorhanden waren)
Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial	2018	Amitriptylin (25mg/d)	146 118 Studie abgeschlossen	6 Monate	Unspezifische Rückenschmerzen seit mind. drei Monaten	Aktiver Placebo (Benzatropin)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Nein
Effect of single-dose imipramine on chronic low-back and experimental pain. A randomized controlled trial	2018	Imipramin (75mg einmalig)	90 50 Studie abgeschlossen	2 Stunden	Rückenschmerzen seit mind. 3 Monaten mit einem NRS (numerical rating scale) von mind. 3/10; ausgeschlossen wurden Pat. mit radikulären Schmerzen,	aktiver Placebo (Tolterodin)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Nein
Predicting drug efficacy in chronic low back pain by quantitative sensory tests	2018	Imipramin (75mg einmalig)	50 50 Studie abgeschlossen	2 Stunden	Rückenschmerzen seit mind. 3 Monaten mit einem NRS (numerical rating scale) von mind. 3/10	aktiver Placebo (Tolterodin)	Verblindet (Pat.), randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Nein
A randomized placebo-controlled trial of desipramine, cognitive behavioral therapy, and active placebo therapy for low back pain	2020	Desipramin (Serumkonzentration 15-85 ng/ml)	142 100 Studie abgeschlossen	12 Wochen	unspezifische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, mit einer Intensität von mind 4/10	aktiver Placebo (Benzatropin)	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Nein

Tabelle 1 TCA-Originalarbeiten

Titel	Jahr	Medikament (+Dosierung)	Stichprobe	Dauer	Art der Rückenschmerzen	Placebo/Vergleich	Studiendesign	Depressionen eingeschlossen?	neuropatische Schmerzen (Wurzelsymptomatik) eingeschlossen?
A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain	2009	Duloxetin (20/60/120mg/d)	404 267 Studie abgeschlossen	13 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (Brief Pain Inventory) 1 Woche vor Beginn der Studie	inertes Placebo	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Ja	Ja (sofern keine Wurzelkompression oder Spinalkanalstenose nachgewiesen werden konnte)
Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain	2010	Duloxetin (60/120mg/d)	236 182 Studie abgeschlossen	13 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (Brief Pain Inventory) 1 Woche vor Beginn der Studie	inertes Placebo	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Ja (sofern keine Wurzelkompression oder Spinalkanalstenose nachgewiesen werden konnte, außerdem keine radikulären Symptome)
Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study	2010	Duloxetin (60/120mg/d)	181 117 Studie abgeschlossen	41 Wochen	(chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (Brief Pain Inventory) 1 Woche vor Beginn der Studie) Extensionsstudie!	kein Placebo	Dosis-verbundet, unkontrolliert, nicht randomisiert	Nein	Ja (sofern keine Wurzelkompression oder Spinalkanalstenose nachgewiesen werden konnte, außerdem keine radikulären Symptome)
Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial	2010	Duloxetin (60mg/d)	401 303 Studie abgeschlossen	12 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (Brief Pain Inventory) zu Beginn der Studie	inertes Placebo	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Ja (sofern keine Wurzelkompression oder Spinalkanalstenose nachgewiesen werden konnte, außerdem keine radikulären Symptome)
Duloxetine use in chronic low back pain: treatment patterns and costs	2012	Duloxetin (keine Dosierung angegeben)	40120 ausgewertet	/	chronische Rückenschmerzen seit mind. 3 Monaten	Matching mit Pat. mit anderer medikamentöser Therapie	retrospektive Beobachtungsstudie	Ja	Ja
Real-world treatment patterns and opioid use in chronic low back pain patients initiating duloxetine versus standard of care	2013	Duloxetin (60mg/d, angepasst, wenn nötig)	6972 1486 gematched und ausgewertet	6 Monate	chronische Rückenschmerzen seit mind. 3 Monaten	Matching mit Pat. mit SOC (Standard of care)	retrospektive Beobachtungsstudie	Nein	Ja
Efficacy of Duloxetine in Chronic Low Back Pain with a Neuroathic Component: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Trial	2016	Duloxetin (auf 120mg/d während Studienverlauf titriert)	41 21 Studie abgeschlossen	10 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten mit mind. 6 VAS (visuelle Analogskala) score mit einer radikulären Komponente	inertes Placebo	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert	Nein	Ja
Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain	2016	Duloxetin (60mg/d)	458 409 Studie abgeschlossen	14 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (BPI) 1-2 Wochen vor Beginn der Studie und zu Beginn der Studie	inertes Placebo	Doppelblind, randomisiert, Placebo kontrolliert mit crossover	Nein	Nein
An Open-Label, 52-Week, Phase III Trial of Duloxetine in Japanese Patients with Chronic Low Back Pain	2019	Duloxetin (60mg/d)	151 124 Studie abgeschlossen	52 Wochen	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (BPI) 1-2 Wochen vor Beginn der Studie und zu Beginn der Studie	kein Placebo	offene Phase III Studie	Nein	Nein
Efficacy of duloxetine in patients with knee osteoarthritis or chronic low back pain with early pain reduction: An exploratory post-hoc analysis of Japanese phase 3, 1-year extension studies	2022	Duloxetin (60mg/d)	41 Pat. ausgewertet	1 Jahr	chronische Rückenschmerzen seit mind. 6 Monaten, Stärke mind. 4 (BPI) 1-2 Wochen vor Beginn der Studie und zu Beginn der Studie	/	post-hoc Analyse der Pat., die durchgehend Duloxetin erhielten	Nein	Nein

Tabelle 2 SNRI-Originalarbeiten

3.1 Wirksamkeit

3.1.1 Wirksamkeit von TCAs

3.1.1.1 Resultate von Originalarbeiten

Die Resultate der Originalarbeiten wurden für die Resultate der Wirkung nach Wirkstoff getrennt betrachtet.

3.1.1.1.1 Amitriptylin

3 Originalarbeiten (37, 38, 42) verglichen Amitriptylin entweder mit Placebo (38, 42) oder mit Pregabalin (37).

Eine der Placebo kontrollierten Studien fand nach 6 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo bezüglich der Schmerzintensität (gemessen anhand der VAS (Visuelle Analogskala) (38). Die ältere der beiden Placebo kontrollierten Studien stellte einen signifikanten Unterschied in der Verringerung der Einnahme anderer Analgetika im Vergleich zu Placebo fest (42).

Die offene Vergleichsstudie zwischen Amitriptylin und Pregabalin kam zu dem Ergebnis, dass die Reduktion der Schmerzintensität zwischen den Gruppen (chron. Rückenschmerzen, Pat. mit Spinalkanalstenose, Pat. mit Radikulopathie) ähnlich war, wobei nicht signifikante Unterschiede festgestellt wurden. Amitriptylin war generell besser geeignet, um chronische Rückenschmerzen zu reduzieren. Bei der Subgruppe der chronischen Rückenschmerzen mit Spinalkanalstenose war jedoch Pregabalin besser geeignet und konnte eine stärkere Verringerung der Schmerzen erzielen. Alle Ergebnisse beziehen sich auf den Ausgangswert der Schmerzen (gemessen mit VAS) (37).

3.1.1.1.2 Imipramin

Für Imipramin wurden ebenfalls 3 Originalarbeiten (34, 39, 40) betrachtet, welche jedoch eingeschränkt verwertbar sind.

Die erste und älteste Arbeit erhob kaum eindeutige Schmerzparameter, sondern behalf sich mit einem eigenen Fragebogen. Punkte wie „Anzahl der Tage, an denen man sich für 2 Stunden oder mehr hinlegen musste“, „Anzahl der Tage mit Einschränkungen der normalen Aktivität“, „Einschränkung der Arbeit“ und „Einschränkung von Freizeitaktivitäten“ waren hierbei signifikant zugunsten von

Imipramin (im Vergleich mit Placebo. Gleichzeitig war jedoch der einzige Unterpunkt („Schwere der Rückenschmerzen“) welcher explizit nach den Schmerzen fragte, nicht signifikant im Vergleich mit Placebo (34).

Die beiden anderen Studien untersuchten die Effekte einer Einzeldosis, hierbei konnte kein signifikanter Unterschied zu Placebo festgestellt werden (39, 40).

3.1.1.1.1.3 Desipramin/Doxepin

Auch für Desipramin liegen 3 Originalarbeiten (36, 41, 43) vor, wobei eine Studie (43) auch Doxepin behandelt.

Nur in einer Studie konnte ein signifikanter Effekt bezüglich der Schmerzintensität im Vergleich mit Placebo nachgewiesen werden. Dieser trat bei einer Plasmakonzentration unter 60ng/ml auf, bei höheren Konzentrationen konnte kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden. Dieser Effekt war auch im Vergleich mit Fluoxetin (SSRI) signifikant, aber auch nur in der Konzentration unter 60ng/ml. Die fehlende Wirkung bei höheren Konzentrationen konnte nicht erklärt werden, erwähnt werden jedoch Schwächen der Studie, wie die Sortierung der Gruppen nach Plasmakonzentration, die teilweise schlechte Verträglichkeit von Desipramin (was auch zu einer Änderung der ursprünglich geplanten Auswertung führte) und die verminderte power der Studie, Effekte für höhere Konzentrationen zu detektieren (36).

In der Studie, welche Desipramin und Doxepin verglich, konnte eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Schmerzintensität zur Baseline festgestellt werden. Die Effekte von Desipramin und Doxepin waren hier so ähnlich, dass sie in der Auswertung zusammengefasst wurden. Eine Placebogruppe gab es nicht, alle Placeboresponder wurden in einer vorausgegangenen, zweiwöchigen Vorlaufstudie ausgeschlossen (43).

Die dritte Studie fand bezüglich der Schmerzlinderung keinen signifikanten Unterschied zwischen Desipramin und Placebo (41).

3.1.1.1.1.4 Nortriptylin

Eine Originalarbeit beschäftigte sich mit Nortriptylin. Nortriptylin war hierbei nicht signifikant besser in der Reduktion der Schmerzintensität als Placebo, jedoch wurde die Signifikanz nur knapp verfehlt (p -Wert = 0.050) (35).

3.1.1.2 Resultate von Übersichtsarbeiten

Die Resultate der Übersichtsarbeiten sind uneindeutig.

Einige Übersichtsarbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass TCAs in der Behandlung von chronischen Rückenschmerzen zumindest teilweise wirksam sind (45-57, 61, 88, 89, 91-95, 98, 101, 103-105). Eine dieser Studien gab als Wirksamkeit jedoch nur eine Reduktion der Analgetikaeinnahme an (45). Eine weitere fand bei einer Behandlungsdauer von einem Monat keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo, für eine Behandlungsdauer über einem Monat jedoch schon (46). Drei weitere Arbeiten waren Guidelines (47, 103), welche TCAs nur eingeschränkt (bei neuropathischen Schmerzen oder Depressionen) empfehlen konnten, oder allgemeine Empfehlungen bezüglich der Substanzklassen gaben (92). Eine Studie poolte für die Schmerzreduktion die Ergebnisse verschiedener Antidepressivagruppen, hier zeigte jedoch eine Grafik einen zumindest teilweise signifikanten Unterschied zu Placebo (93).

Drei weitere Arbeiten konnten nur in speziellen Fällen eine Wirksamkeit von TCAs feststellen. Eine Arbeit empfiehlt TCAs bei neuropathischen Schmerzen (50), zwei andere gaben zu Bedenken, dass TCAs zwar wirksam seien, in den eingeschlossenen Studien jedoch vorwiegend depressive Patient*innen eingeschlossen wurden (88, 89).

Einige Arbeiten blieben in ihren Schlüssen uneindeutig oder konnten sich nicht festlegen (44, 58, 59, 62, 90, 102).

Alle anderen betrachteten Übersichtsarbeiten konnten keine Wirkung von TCAs auf chronische Rückenschmerzen im Vergleich zu Placebo finden, sofern sie TCAs behandelten (12, 13, 60, 63, 99, 100).

3.1.2 Wirksamkeit von SNRIs

3.1.2.1 Resultate von Originalarbeiten

Alle gefundenen SNRI-Originalarbeiten beschäftigten sich mit Duloxetin als Wirkstoff für chronische Rückenschmerzen.

Diese kommen zu dem Schluss, dass Duloxetin zumindest teilweise wirksam ist (65-74).

2 Studien beschäftigten sich nicht direkt mit der Schmerzreduktion durch Duloxetin, sondern beobachteten eine verminderte Einnahme von Analgetika und ein vermindertes Inanspruchnehmen von nicht chirurgischen Behandlungen (69) sowie eine verminderte Einnahme von Opioiden (70).

Eine weitere Studie (74) analysierte die Ergebnisse einer vorherigen Studie (73). Sie kam zu dem Schluss, dass ein gutes Ansprechen innerhalb eines Monats ab Behandlungsbeginn ein Indikator für eine länger anhaltende Schmerzlinderung durch Duloxetin ist (74).

Eine Arbeit von 2010 gibt an, dass nach einer 13-wöchigen Behandlung die Duloxetingruppe in der Verbesserung von mehreren Schmerzparametern (Intensität, Durchschnittschmerz über 24h, schlimmster Schmerz und Nachtschmerz) der Placebogruppe signifikant überlegen war (66).

Eine weitere Arbeit von 2010, welche die Patient*innen der vorher erwähnten Arbeit (66) übernahm und in einer Extensionsstudie inkludierte, kam zu dem Ergebnis, dass sich Patient*innen, die mit Duloxetin behandelt wurden, innerhalb der 41 Wochen noch signifikant verbesserten, verglichen mit dem Stand am Ende der vorher erwähnten Studie. Es wurde in der Extensionsstudie kein Placebo mehr verwendet, verglichen wurde mit der Baseline der Duloxetingruppe nach 13 Wochen bzw. mit der Baseline der Placebogruppe nach 13 Wochen (für Patient*innen, die nach Ende der 13 Wochen von Placebo auf Duloxetin umgestellt wurden). (67)

In einer weiteren Arbeit von 2010 konnte für Duloxetin nach 12 Wochen ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität und der durchschnittlichen Schmerzen im Vergleich mit Placebo festgestellt werden (68).

Die früheste inkludierte Originalarbeit konnte keine durchgehende statistisch signifikante Schmerzlinderung durch Duloxetin nachweisen, der Effekt hielt nur von der 3. bis zur 12.-13. Woche an (65).

3.1.2.2 Resultate von Übersichtsarbeiten

Die Resultate der Übersichtsarbeiten zu SNRIs sind relativ eindeutig. Auch hier beschäftigt sich der Großteil von ihnen mit Duloxetin, es gibt jedoch ein paar, die sich peripher mit Milnacipran und Venlafaxin beschäftigen.

Der Großteil der Arbeiten spricht sich für die Wirksamkeit von Duloxetin bei der Schmerzreduktion bei chronischen Rückenschmerzen aus (14, 76-79, 81-85, 87, 95-102, 104, 105). Diese Wirksamkeit ist jedoch teilweise mit Einschränkungen verbunden. Eine Arbeit empfiehlt zum Beispiel Duloxetin nur bei chronischen Rückenschmerzen mit Depressionen einzusetzen (83). Auch wurde von zwei Arbeiten erwähnt, dass Duloxetin für depressive Patient*innen und Patient*innen mit depressiven Symptomen einen größeren Benefit bietet (77, 81).

Eine Arbeit, welche klinische Handlungsrichtlinien poolte, konnte keine klare Empfehlung zu Duloxetin abgeben, von den sieben inkludierten Richtlinien wurde nur von dreien eine schwache Empfehlung ausgesprochen (103).

Es gab eine Arbeit, welche sich speziell mit Milnacipran beschäftigte und zu dem Schluss kam, dass Milnacipran bei chronischen Rückenschmerzen nicht wirksam ist, wobei die Arbeit die sehr schwache Studienlage bemängelte. Zusätzlich ist hier anzumerken, dass die von der Übersichtsarbeit zitierte Studie nicht als Veröffentlichung gefunden werden konnte. Sie wird hier trotzdem erwähnt, da das Review durch die Einschlusskriterien inkludiert wurde. Da jedoch die betrachteten im Review betrachteten Arbeiten meines Wissens nach nie veröffentlicht wurden, sind die Aussagen des Reviews mit äußerster Vorsicht zu betrachten (80).

Milnacipran und Venlafaxin wurden von manchen Studien für andere schmerzhaftere Konditionen empfohlen, jedoch nie explizit namentlich für chronische Rückenschmerzen (85, 104, 105).

3.1.3 Vergleich von TCAs und SNRIs bezüglich der Wirkung

Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit von TCAs und SNRIs bezüglich der Schmerzreduktion bei chronischen Rückenschmerzen wird nur von einer Arbeit direkt durchgeführt, welche zu dem Ergebnis kam, dass sowohl TCAs als auch SNRIs eine statistisch signifikante Reduktion von chronischen Rückenschmerzen im Vergleich mit Placebo zeigen. Der Effekt ist jedoch bei TCAs größer. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass die Heterogenität des Effekts bezüglich der Schmerzreduktion bei TCAs signifikant war. Dies bedeutet, dass es große Unterschiede bezüglich der Reduktion der Schmerzen zwischen den einzelnen untersuchten Studien gab, die nicht durch Zufall erklärbar sind (105).

3.2 Sicherheit

3.2.1 Sicherheit von TCAs

3.2.1.1 Resultate der Originalarbeiten

In den meisten Studien wurde ein aktives Placebo verwendet, um die Verblindung zu gewährleisten (36, 38-42). Es kamen Benzatropin (36, 38, 41), Tolterodin (39, 40), Atropin (42) und inertes Placebo (34, 35) zum Einsatz. In einer Studie wurde nicht spezifiziert, welches Placebo verwendet wurde, es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um ein inertes Placebo gehandelt hat (43). Eine Studie verglich TCAs mit Pregabalin (37). Vier dieser Studien (36, 38, 39, 41), die ein aktives Placebo verwendeten, werteten die Nebenwirkungen statistisch aus und verglichen diese mit denen des Placebos.

Eine Studie zu Amitriptylin fand die relative Häufigkeit von Nebenwirkungen, im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht, wobei Mundtrockenheit und Verstopfung im Vergleich mit Placebo signifikant häufiger auftraten (36).

In zwei weiteren Studien (Amitriptylin und Imipramin) wurde zwar kein signifikanter Unterschied bezüglich der relativen Häufigkeit von Nebenwirkungen gefunden,

jedoch traten Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit in der Gruppe, die mit TCAs behandelt wurde, signifikant häufiger auf (38, 39).

Eine Studie zu Desipramin fand keinen signifikanten Unterschied in der Rate und Art der Nebenwirkungen (41).

Eine Studie zu Nortriptylin, die ein inertes bzw. gleichaussehendes Placebo verwendete, wertete die Nebenwirkungen statistisch aus und verglich diese mit dem Placebo, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen TCAs und Placebo gefunden werden konnte (35).

Zwei der zehn Studien (Amitriptylin, Desipramin/Doxepin) (37, 43) behandelten die Nebenwirkungen bzw. die Sicherheit von TCAs nicht, alle anderen (34, 40, 42) berichteten primär von anticholinergen Nebenwirkungen, wobei Mundtrockenheit besonders häufig auftrat.

3.2.1.2 Resultate von Übersichtsarbeiten

Derzeit verfügbare Übersichtsarbeiten kamen zu ähnlichen Ergebnissen: TCAs seien in ihrem Nebenwirkungsprofil konstant und besitzen gut verträgliche Nebenwirkungen (13, 60, 62, 63).

Bei älteren Patient*innen ist jedoch besondere Vorsicht geboten, da Schwindel und orthostatische Hypotension sturzfördernd sind und dadurch bei dieser Gruppe eine sorgfältige Kosten/Nutzenanalyse stattfinden sollte (47, 49-51, 56, 58).

Auch bei den berichteten Nebenwirkungen gab es wenig Unterschiede: Mundtrockenheit (12, 44-48, 52-54), Schläfrigkeit bzw. Sedierung (13, 58-64), Gewichtszunahme (12, 45, 53-58) und Verstopfung (12, 46, 47, 49, 50, 52, 53) wurden von den meisten Arbeiten erwähnt. Generell kann gesagt werden, dass es sich bei den Nebenwirkungen primär um anticholinerge Nebenwirkungen handelt. Nebenwirkungen traten außerdem dosisabhängig auf (52, 53, 57, 64).

3.2.2 Sicherheit von SNRIs

3.2.2.1 Resultate der Originalarbeiten

Das in den Originalarbeiten zu SNRIs verwendete Placebo war stets inert, sofern ein Placebo verwendet wurde (65-68, 71, 72). Zusätzlich sei zu erwähnen, dass alle betrachteten Originalarbeiten Duloxetin als Studienmedikation verwendeten.

Eine Studie beschäftigte sich mit den Nebenwirkungen, verwendete jedoch kein Placebo(73). Drei der betrachteten Studien beschäftigten sich nicht mit der Sicherheit bzw. den Nebenwirkungen (69, 70, 74).

Eine Studie fand eine signifikante Erhöhung der relativen Häufigkeit von Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo, diese trat jedoch nur bei einer erhöhten Dosierung von 120mg/d auf (65).

Die Rate an Studienabbruchern aufgrund von Nebenwirkungen war in einer Studie im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht (68).

Signifikant häufiger traten Übelkeit (65-68, 72, 73), Mundtrockenheit (65, 68, 71-73), Schlafstörungen (65, 72, 73), Erschöpfung(65, 66), Verstopfung(65, 72, 73), Appetitverlust (71) und Schwindel (72) auf. Besonders von Übelkeit und Mundtrockenheit wurde häufig berichtet.

3.2.2.2 Resultate von Übersichtsarbeiten

Auch hier kommen die Übersichtsarbeiten zu ähnlichen Ergebnissen, jedoch gibt es eine Arbeit, die sich speziell mit der Sicherheit und den Nebenwirkungen von Duloxetin beschäftigt. Die Rate an TEAEs (Treatment Emergent Adverse Event) war im Vergleich zu Placebo erhöht, wobei die meisten davon mild bis moderat waren. Diese Arbeit zeigte, dass mehrere Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo statistisch häufiger auftraten, darunter Übelkeit, Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Schläfrigkeit, Erschöpfung und Hyperhidrose (75).

Übelkeit ist hierbei die Nebenwirkung, die für Duloxetin von der größten Zahl an Übersichtsarbeiten erwähnt wird (85, 87, 98-100, 102) und auch bei statistischer Auswertung signifikant erhöht ist (99, 100, 102).

Zu Venlafaxin und Milnacipran gab es weniger Literatur. Eine Übersichtsarbeit beschäftigte sich jedoch ausschließlich mit Milnacipran, konnte aber aufgrund der schlechten Datenlage keine klinisch relevanten Schlüsse ziehen. (80)

Neuere Arbeiten attestieren Milnacipran ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Duloxetin (85, 102).

Auch Venlafaxin wird ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie Duloxetin attestiert (85), jedoch erwähnt eine Arbeit ein erhöhte Gefahr für Hypertension, besonders bei höherer Dosierung (87).

Statistisch signifikant erhöhte Studienabbrüche für Duloxetin bzw. SNRIs wurden auch von mehreren Arbeiten gefunden (95, 99, 100, 102). Eine Arbeit von 2024 fand, dass SNRIs ein vermehrtes Risiko für „*any adverse events*“ haben (105).

3.2.3 Vergleich von TCAs und SNRIs bezüglich der Sicherheit

Es gibt keine Originalarbeiten, die die Sicherheit von TCAs und SNRIs in der Behandlung chronischer Rückenschmerzen direkt vergleichen. Ergebnisse von Übersichtsarbeiten diesbezüglich sind widersprüchlich:

Eine Arbeit (85) erwähnt eine bessere Verträglichkeit von SNRIs gegenüber TCAs, zitiert dabei jedoch zwei Arbeiten (87, 106) bei welchen es sich ebenfalls um Übersichtsarbeiten handelt. Die dort aufgestellte Behauptung der besseren Verträglichkeit von SNRIs gegenüber TCAs wird jedoch nicht mit Quellen belegt.

Ein Cochrane Review erwähnt zumindest Desvenlafaxin als Antidepressivum mit der geringsten Rate an Nebenwirkungen (keine Differenz zu Placebo), stellt jedoch seine Ergebnisse zu den Nebenwirkungen in Frage, da sich die Ergebnisse zu Desvenlafaxin auf nur zwei Studien beziehen. Zusätzlich gibt die Arbeit an, dass es bei den betrachteten Studien bei mehr als der Hälfte ein hohes Verzerrungsrisiko gibt (104).

Eine andere Arbeit erwähnt hingegen, bei SNRIs ein signifikant erhöhtes Risiko für „irgendwelche unerwünschte Ereignisse“ (any adverse event) gefunden zu haben, welches bei TCAs jedoch nicht auftrat. Diese Studie gibt jedoch außerdem an, bei TCAs eine signifikante Heterogenität bezüglich des Risikos für „irgendwelche unerwünschten Ereignisse“ gefunden zu haben. Dies würde, wie bereits bei der Schmerzreduktion besprochen, bedeuten, dass die gefundene Varianz nicht durch den Zufall erklärbar ist (105).

Eine weitere Arbeit hat für SNRIs ein signifikant erhöhtes Risiko für Studienabbruch gefunden, welches bei TCAs nicht vorhanden war (102).

4. Diskussion

Dieser Teil meiner Diplomarbeit beschäftigt sich nun mit der kritischen Bewertung der Resultate, dem Aufzeigen von Schwächen in der Forschung, Probleme bei der Entscheidungsfindung von Therapiekonzepten und möglichen Konsequenzen für die zukünftige Forschungsarbeiten.

4.1 Interpretation der Resultate

4.1.2 Wirksamkeit

4.1.2.1 TCAs

Kaum eine der betrachteten Originalarbeiten konnte eine Wirksamkeit für TCAs nachweisen. Es muss außerdem erwähnt werden, dass sich bezogen auf die spezifischen Wirkstoffe teilweise nur einzelne Studien finden ließen.

Auch bei Betrachtung der Übersichtsarbeiten kann meiner Meinung nach keine eindeutige Aussage bezüglich der Wirksamkeit von TCAs bei chronischen Rückenschmerzen getroffen werden. Zu bemängeln ist hier auch das Fehlen von Langzeitstudien, wie sie teilweise für Duloxetin existieren. Eine Arbeit, die Amitriptylin in einer Dosierung von 25mg pro Tag für 6 Monate mit Placebo verglich, konnte zwar keine statistisch signifikante bessere Wirkung nachweisen; dies war jedoch äußerst knapp ($p = 0,05$) (38). Bei einer chronischen Erkrankung, die mit Veränderungen der körpereigenen Schmerzwahrnehmung einhergehen kann, sollte daher meiner Meinung nach ein längerer Betrachtungszeitraum gewählt werden. Eine Verlängerungsstudie zu Duloxetin zeigte, dass sich die Schmerzintensität der Studienteilnehmer*innen auch nach dem Ende der ersten 14-wöchigen Studie noch veränderte. Die Betrachtungszeiträume der TCA-Studien hingegen sind tendenziell eher kürzer. Dies wurde auch von einer Übersichtsarbeit erwähnt und zu bedenken gegeben (46).

Erwähnenswert ist auch, dass bei einer Übersichtsarbeit eine signifikante Heterogenität bezüglich des Effekts von TCAs auf die Reduktion der Schmerzen gefunden wurde. Dies bedeutet, dass die sehr unterschiedlichen Aussagen der Einzelstudien nicht durch Zufall erklärbar sind und von Faktoren wie den

unterschiedlichen Medikamenten (es wurden alle TCAs zu einer Gruppe zusammengefasst), der unterschiedlichen Patient*innenpopulation oder der variierenden Studiendauer beeinflusst wurden (105).

4.1.2.2 SNRIs

Bezüglich der Wirksamkeit von SNRIs muss zunächst gesagt werden, dass in dieser Diplomarbeit nur eine Interpretation für Duloxetin erfolgen kann. Die Studienlage für andere Wirkstoffe (Milnacipran, Venlafaxin) ist diesbezüglich nicht ausreichend, wie bereits im Ergebnis-Teil für Milnacipran erwähnt wurde.

Bezüglich Duloxetin ist die Datenlage meines Erachtens nach jedoch relativ eindeutig: Alle, bis auf eine betrachtete Studie, konnten eine eindeutige Wirksamkeit von Duloxetin nachweisen. Die Studienpopulation schloss häufig neuropathische Rückenschmerzen und depressive Patient*innen aus.

Es wurde jedoch eine Übersichtsarbeit veröffentlicht, die sich mit dem möglichen positiven Effekt auf die Schmerzsymptomatik durch Verbesserung depressiver Symptome beschäftigte. Sie kam zu dem Ergebnis, dass auch bei Patient*innen, die kaum depressiven Symptome (gemessen am BDI-II (Beck Depression Inventory_II); in dieser Studie <6) aufwiesen, Duloxetin signifikant besser war als Placebo. Auch bei Patient*innen, die einen $BDI-II \geq 6$ hatten, kamen 79.0% des analgetischen Effekts von Duloxetin direkt; der restliche Effekt wird der Verbesserung der depressiven Symptomatik zugeschrieben. Die Reduktion des BDI-II war in dieser Gruppe für Duloxetin signifikant größer als für Placebo (81).

Auch sind Studien bezüglich des Ansprechens bzw. des Behandlungsverlaufs für Duloxetin vorhanden. Diese zeichnen ein interessantes Bild: Wenn Patient*innen nicht innerhalb von zwei Wochen auf Duloxetin ansprechen (Ansprechen je nach Studie definiert als Schmerzreduktion um mindestens zehn bis 15%) haben sie eine unter 40%ige Wahrscheinlichkeit auf eine moderate Schmerzreduktion am Ende des Beobachtungszeitraumes. Dieser Wert sinkt, je länger Patient*innen nicht auf Duloxetin ansprechen. Auch von Bedeutung und von statistischer Signifikanz war das Ansprechen auf Duloxetin in Abhängigkeit von der Anzahl an schmerzhaften

Stellen. Patient*innen mit 2 oder mehr schmerzhaften Stellen (z.B. Schultern, Knie, Nacken) sprachen signifikant besser auf Duloxetin an als Patient*innen mit isolierten chronischen Rückenschmerzen (78, 79, 82).

Dies sollte meines Erachtens nach jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da chronische Schmerzen und Depression zusammenhängen (107). Wie bereits in dieser Diplomarbeit erwähnt, ist zwar der Großteil des analgetischen Effekts direkt von Duloxetin ausgehend, jedoch auch ein nennenswerter Teil durch die Verbesserung von depressiven Symptomen bedingt. Meine Vermutung diesbezüglich wäre, dass mehrere Stellen mit chronischen Schmerzen die Entstehung von depressiven Symptomen begünstigen, und dies durch die Limitation der besagten Arbeit nicht berücksichtigt wurde.

Eine Studie, die den Einfluss von Schmerzvariablen auf Angst und Depression untersuchte, kam zum gleichen Schluss. Hier ist es auch interessant zu erwähnen, dass die Dauer der Schmerzen keinen signifikanten Einfluss auf das Depressionslevel haben, die Anzahl an schmerzhaften Stellen jedoch schon. (108) Bezüglich der vorher besprochenen Arbeit würde dies das bessere Ansprechen bei mehreren schmerzhaften Stellen und den fehlenden Einfluss der Dauer der chronischen Rückenschmerzen erklären (82).

4.1.2.3 Vergleich TCAs und SNRIs

Auch bezüglich der Wirksamkeit ist ein Vergleich von TCAs und SNRIs meines Erachtens nach schwierig. Ebenfalls ist dies durch die schlechtere Studienlage bzw. die nicht vergleichbaren Studienpopulationen bedingt.

Dies wird besonders bei genauerer Betrachtung der in dem Ergebnisteil zitierten Studie deutlich (105). Fünf der elf TCA-Studien schließen depressive Patient*innen ein oder machen keine Angabe diesbezüglich, wohingegen bei keiner der betrachteten Duloxetin Studien depressive Patient*innen eingeschlossen wurden. Auch bezüglich des Einschlusses von Patient*innen mit neuropathischen Schmerzen geben alle TCA-Studien dazu keine Angabe. Bei den vier betrachteten Duloxetin Studien trifft dies jedoch nur auf eine zu. Die Größe der jeweiligen

Studienpopulationen ist zumindest ähnlich, mit 1497 Studienteilnehmer*innen für die Duloxetinegruppe und 1139 für die TCA-Gruppe (105).

Diese Studie attestiert TCAs und SNRIs (Duloxetine) eine statistisch signifikante Wirkung bei chronischen Rückenschmerzen. Hierbei wird TCAs der größte Effekt zugesprochen, gefolgt von SNRIs. Ich glaube jedoch, dass bereits die unterschiedliche Studienpopulation einen Vergleich erschwert und letztlich nicht sinnvoll macht. Wie bereits beschrieben, besteht ein Zusammenhang zwischen Depression und chronischen Schmerzen. Durch den teilweisen Einschluss von depressiven Patient*innen bei einem Teil der Studienpopulation werden die Ergebnisse hier möglicherweise verzerrt. Auch die bereits vorher erwähnte Heterogenität bezüglich der Schmerzreduktion bei TCAs würde dafürsprechen (105).

4.1.3 Sicherheit

4.1.3.1 TCAs

Ein Punkt der bezüglich der Originalarbeiten auf jeden Fall hervorgehoben werden sollte ist die Verwendung eines aktiven Placebos (36, 38-42). Zwar wurde dadurch die Chance auf eine kontinuierliche Verblindung der Teilnehmenden erhöht, jedoch stellt sich die Frage, ob es dadurch zu einer Beeinflussung der Ergebnisse kam. Besonders die Häufigkeit an Nebenwirkungen könnte in der Placebogruppe dadurch erhöht worden sein, was im späteren Vergleich zu einem besseren Abschneiden der TCAs geführt haben könnte. Eine Arbeit aus 2023 zeigte auf, dass die Verwendung von nicht vollständig inerten Placebos eine beträchtliche Auswirkung auf die Ergebnisse haben kann (109).

Von den in dieser Arbeit betrachteten Studien wertete nur eine Arbeit mit einem inerten Placebo die Nebenwirkungen statistisch aus (35). Hierbei muss auch bedacht werden, dass dies nur eine Studie für ein spezifisches Medikament (Nortriptylin) ist.

Von dieser Studienlage auf die generelle Verträglichkeit von TCAs bei chronischen Rückenschmerzen zu schließen, ist jedoch schwierig. Hier zeigt sich zudem einer der Schwachpunkte dieser Arbeit: Aufgrund der Struktur der Arbeit wurden Studien exkludiert, welche sich nicht mit chronischen Rückenschmerzen (siehe Suchbegriffe

unter Material und Methoden), womöglich aber generell mit den Nebenwirkungen bzw. der Sicherheit von TCAs beschäftigt.

Die Originalarbeiten könnten zumindest darauf schließen lassen, dass TCAs annähernd gleich gut verträglich sind wie die aktive Placebomedikation. Die in dieser Arbeit eingeschlossenen Übersichtsarbeiten, welche auch Guidelines enthalten, kommen zu dem Schluss, dass TCAs gut verträglich sind, jedoch besondere Aufmerksamkeit bei älteren Patient*innen geboten ist.

Folgende Arbeiten fanden sich nicht in den Ergebnissen, geben jedoch eine wichtige Perspektive bezüglich der Interpretation:

Eine Arbeit von 2023 zu Amitriptylin speziell konnte zeigen, dass die Rate an anticholinergen Nebenwirkungen signifikant erhöht ist (odds ratio=7,41), gibt aber auch die zu dieser Zeit noch immer bestehende Forschungslücke zu bedenken. Die Arbeit ermutigt zu Forschung bezüglich älterer Patient*innen und gesteht ein, dass sie womöglich methodenbedingt seltene Ereignisse nicht detektieren konnte. (110) Dies zeigt meiner Meinung nach, dass bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit der TCAs noch Forschung fehlt.

Eine Studie aus dem Jahr 2007 gibt hierbei zu bedenken, dass viele Medikamente, die unter „TCA“ zusammengefasst werden, teilweise sehr unterschiedlich wirken und streng genommen anders klassifiziert werden müssten. Sie erwähnt auch, dass sich bedingt durch die unterschiedlichen Wirkungswege unterschiedliche Indikationen für die einzelnen Medikamente ergeben sollten (111).

4.1.3.2 SNRIs

Die Resultate der Originalarbeiten lassen sich meines Erachtens nach leichter interpretieren. Erstens wurde bei den betrachteten Originalarbeiten stets Duloxetin als Studienmedikation verwendet, und zweitens war das Placebo stets inert (sofern ein Placebo verwendet wurde). Die Datenlage ist jedoch bei ausschließlicher Betrachtung der Originalarbeiten unschlüssig. Es lassen sich zwar spezifische Nebenwirkungen wie zum Beispiel Übelkeit und Mundtrockenheit speziell für Duloxetin nachweisen, jedoch ist die allgemeine Rate von Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo nicht eindeutig.

Hier kann eine aus meiner Sicht gute Studie herangezogen werden: Diese beschäftigte sich generell mit den Nebenwirkungen und der Rate an Nebenwirkungen von Duloxetin (75). Positiv ist hierbei hervorzuheben, dass die Größe der Studienpopulation groß war, verschiedene Indikationen bzw. Erkrankungen inkludiert wurden, und anschließend eine Analyse nach Subgruppen durchgeführt wurde. Diese Arbeit kam zu dem Ergebnis, dass Duloxetin zu einer statistisch signifikant höheren Rate an Nebenwirkungen führt, diese jedoch mild bis moderat ausgeprägt sind. Interessant ist hierbei auch, dass die Rate an Nebenwirkungen nach Indikation schwankte, sowohl für die Duloxetin-, als auch die Placebogruppen. Dies wird in der Diskussion der Studie auch erwähnt. Die Autor*innen vermuten, dass die Schwankungen teilweise auf den Veröffentlichungszeitraum der Studien zurückzuführen ist. Durch ein besseres Verständnis (Einnahme der Medikation zu den Mahlzeiten, um Übelkeit vorzubeugen) und eine langsamere Titration konnte womöglich die Rate an Nebenwirkungen reduziert werden. Bezüglich der Art der Nebenwirkungen waren die Resultate der Originalarbeiten und dieser Arbeit annähernd gleich. Die Rate an Studienabbrüchen war bei Duloxetin signifikant erhöht; eine klare Dosisbeziehung konnte nicht festgestellt werden.

Diese Ergebnisse passen zu den Ergebnissen der anderen Übersichtsarbeiten.

4.1.3.3 Vergleich TCAs und SNRIs

Ein Vergleich der Nebenwirkungen ist aufgrund der schlechteren Studienlage für TCAs und teilweise für SNRIs schwierig. Zwei der betrachteten Übersichtsarbeiten bemängeln explizit die schlechte Studienlage bzw. die geringe Stärke der Evidenz (102, 104).

Eine weitere Übersichtsarbeit, die einen direkten Vergleich anstrebt, gibt an, dass die Heterogenität der Nebenwirkungen für TCAs statistisch signifikant ist (105).

Auch bezüglich der Ergebnisse ist die Lage unklar: Womöglich bedingt durch die schlechte Studienlage kommen die Übersichtsarbeiten zu unterschiedlichen Ergebnissen, was möglicherweise auch durch die jeweiligen Ein-/Ausschlusskriterien und Datenauswertungsmethoden bedingt sein könnte.

Empfehlenswert wären hier Originalarbeiten, die einen direkten Vergleich der Gruppen anstreben.

4.2 Fragliche Aussagekraft von gepoolten Analysen

Für eine aussagekräftige Meta-Analyse müssen meines Erachtens nach viele gute Originalarbeiten vorliegen. Wie bereits besprochen, sind jedoch das Angebot an Studien für Duloxetin mittelmäßig, für andere SNRIs so gut wie nicht vorhanden und für TCAs eher mangelhaft.

Eine im Ergebnisteil inkludierte Arbeit von 2014 teilt meine Sichtweise diesbezüglich. Sie selbst poolte ebenfalls Duloxetin- und andere Antidepressivastudien, um einen Vergleich anstellen zu können. Es wird angeführt, dass durch die unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungszeiträume und Analysemethoden die Ergebnisse der inkludierten Reviews unterschiedlich ausfallen würden. Im Schluss- bzw. Diskussionsteil wird auf einige wichtige Punkte eingegangen: (97)

Viele der vor den Duloxetinstudien veröffentlichten Studien zu TCAs bei chronischen Rückenschmerzen waren qualitativ mangelhaft. Vor der Veröffentlichung der Duloxetinstudie bzw. der besagten Übersichtsarbeit gab es nur eine sehr begrenzte Anzahl an Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei chronischen Rückenschmerzen. Die Übersichtsarbeit spricht von 13 Studien vor ihrer Veröffentlichung. Erschwerend kam damals hinzu, dass keine dieser Studien eine Studienpopulation aufweisen konnte, die über 100 Patient*innen lag. Dies führte dazu, dass systematische Reviews Studien poolten, die teilweise sehr unterschiedliche Studienpopulationen besaßen und dadurch, je nach inkludierten Studien, zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (97).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist das Poolen von mehreren Wirkstoffen in eine Kategorie (TCA). Diese haben teilweise unterschiedliche Wirkungsmechanismen und sollten, sofern sie gepoolt werden, meiner Meinung nach nach Subgruppen ausgewertet werden, um mögliche Trends zu erkennen. Noch schlimmer ist hierbei, wenn mehrere Wirkstoffklassen unter dem Begriff „Antidepressiva“ zusammengefasst werden. Hier werden die teilweise komplett unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Gänze außer Acht gelassen. Dieses zu starke Zusammenfassen der Wirkstoffe führt dazu, dass die Wirkung von wirksamen Medikationen unterschätzt und die von nicht wirksamen überschätzt wird (97).

Ein weiterer Punkt ist das Alter der inkludierten Studien. Die älteste in dieser Diplomarbeit inkludierte Studie ist von 1982. Grundsätzlich wäre das Alter kein Problem, jedoch haben sich über die Jahre viele Methoden in der Forschung verändert, was zum Beispiel anhand des BPI anschaulich gezeigt werden kann. Dieses wurde ein Jahr nach der ersten in dieser Diplomarbeit inkludierten Studie veröffentlicht und wurde über die Jahre noch abgeändert (97, 112, 113).

Leider wurden nach der Veröffentlichung der Übersichtsarbeit von 2014 nur wenige Originalarbeiten zu TCAs veröffentlicht. Von den in dieser Diplomarbeit inkludierten Arbeiten (fünf) behandeln zwei (39, 40) Einzeldosisregime, welche meines Erachtens nach für die Behandlung chronischer Rückenschmerzen ungeeignet sind, da der Wirkmechanismus und die physiologischen Grundlagen der chronischen Schmerzen eher gegen eine derart kurze Therapie sprechen.

Eine 2018 veröffentlichte Studie ähnelte in ihrem Design den vorher besprochenen Duloxetinstudien: Es wurden Patient*innen ausgeschlossen, die eine neuropathische Komponente aufwiesen, die aktuell oder in der Vergangenheit depressiv waren, oder die eine andere signifikante muskuloskelettale Krankheit hatten. Auch war die Studienpopulation mit 146 Patient*innen größer als in vorangegangenen Studien. Der Beobachtungszeitraum betrug 6 Monate. Es konnte im Vergleich zu Placebo jedoch gerade keine Signifikanz erreicht werden (p -Wert=0.05). Hier ist anzumerken, dass eine Behandlung mit einer niedrigen Dosis (25mg/d) Amitriptylin durchgeführt wurde. Womöglich hätte man mit einer höheren Dosis statistische Signifikanz im Vergleich mit Placebo erreichen können, da dieser p -Wert zumindest auf einen Trend schließen lässt (38).

Eine andere Arbeit von 2014, die Amitriptylin in individueller Dosierung (je nach Verträglichkeit und Schmerzen) mit Pregabalin verglich, kam zu dem Ergebnis, dass Amitriptylin zu einer statistisch signifikanten Reduktion der VAS im Vergleich mit Pregabalin führte. Der Beobachtungszeitraum dieser Studie betrug 14 Wochen. Hier ist zu erwähnen, dass keine Verblindung durchgeführt wurde und laut den Ausschlusskriterien depressive Patient*innen nicht ausgeschlossen wurden (37).

Die letzte in dieser Arbeit inkludierte Studie untersuchte Desipramin und wendete ähnliche Ausschlusskriterien wie die 2018 veröffentlichte Amitriptylinstudie an. Es wurde mit anderen Behandlungsoptionen und mit aktivem Placebo verglichen. Bezüglich der Dosierung wurde jedoch keine feste Dosis, sondern eine Serumkonzentration gewählt. Hier wurde für Desipramin keine signifikante Wirkung im Vergleich mit Placebo oder den anderen betrachteten Therapieoptionen festgestellt (41).

Nach 2014 wurden also nur fünf Originalarbeiten veröffentlicht, welche die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Diplomarbeit erfüllen. Es wurden jedoch zehn Übersichtsarbeiten, welche sich mit TCAs beschäftigten, inkludiert. Nun ist eine klinische Studie wesentlich aufwendiger als eine Literaturanalyse, jedoch sollte vorher die Sinnhaftigkeit einer solchen hinterfragt werden.

4.3 Einflussfaktoren auf Entscheidungsfindung und Therapieerfolg

4.3.1 Geschlecht, Ethnie und Depressionsstatus

Nun gibt es aber einige Faktoren, die medizinische Entscheidungsträger*innen bedenken sollten, die bisher in dieser Diplomarbeit nicht erwähnt wurden.

Das Geschlecht hat einen Einfluss darauf, wie (chronische) Schmerzen verarbeitet werden und wie Medikamente wirken (114). Daher wird bei Studien mittlerweile häufig eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht durchgeführt, um mögliche Unterschiede beim Behandlungserfolg oder bei den Nebenwirkungen festzustellen.

Zusätzlich haben auch die Ethnie und der Depressionsstatus laut einer Studie einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung, jedoch nicht so, wie es vielleicht zu erwarten wäre. Frauen wurde von medizinischem Personal (Ärzt*innen, Medizinstudierende, Pflegepersonal) eine erhöhte psychische Komponente ihrer Schmerzen attestiert. Depressive Patient*innen erhielten tendenziell mehr Opiode für ihre Schmerzen, wobei dieser Effekt von der Studie kritisch hinterfragt wurde und hier teilweise auf die Art der statistischen Analyse verwiesen wurde. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Depression und Substanzabhängigkeit (115) ist dieser Effekt jedoch trotzdem bedenklich und bedarf weiterer Studien. Auch die Ethnie hatte zumindest

auf individueller Ebene einen Einfluss auf die Entscheidungen des medizinischen Personals. Die Verfasser*innen der Studie empfehlen daher eine Fortbildung des Personals zur Identifikation und Verbesserung von individuellen Schwächen. Sie merken auch an, dass Personal mit mehr Erfahrung im Umgang mit chronischen Schmerzen weniger von der Ethnie beeinflusst wurde als unerfahrenes Personal (116).

Dies spiegelt sich auch in anderen Arbeiten wider.

Eine im Jahr 2011 veröffentlichte Arbeit beschäftigt sich mit Behandlungsunterschieden bei Patient*innen mit unterschiedlicher Ethnie. Diese zeigte beachtenswerte Unterschiede auf: Nicht weiße Patient*innen würden tendenziell schlechtere Behandlungen für ihre Schmerzen erhalten als weiße Patient*innen. Häufig wird die Schmerzintensität unterschätzt: In 47% der Fälle wurde die Schmerzintensität von schwarzen Patient*innen auf einer Elf-Punkte-Skala um mehr als zwei Punkte unterschätzt, wohingegen dies bei weißen Patient*innen nur in 33,5% der Fälle passierte. Zusätzlich war es doppelt so wahrscheinlich, dass die Schmerzintensität von weißen Patient*innen überschätzt wurde (117).

4.3.2 Verwendung von mehreren Medikamenten

Die Verwendung von mehreren Medikamenten hat sowohl Vorteile als auch Nachteile. Zuerst möchte ich über einen Nachteil sprechen, der sich auf SNRIs bzw. speziell auf Venlafaxin, bezieht. In einer Arbeit von 2020 wurde untersucht, ob eine Simultanverschreibung von Opioiden und Venlafaxin einen Einfluss auf Patient*innen mit chronischen Rückenschmerzen und Depressionen hat. Zu erwähnen ist hier noch, dass alle Teilnehmer*innen 65 Jahre und älter waren. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Co-Medikation mit Opioiden die Ansprechrate auf Venlafaxin im Hinblick auf die Schmerzlinderung verschlechterte. Es konnte ebenso eine signifikante Korrelation zwischen der MED (morphine equivalent dose, Morphinäquivalenzdosis) und dem fehlenden Ansprechen auf Venlafaxin in Bezug auf die Schmerzen festgestellt werden. Die Ansprechrate von Venlafaxin in Bezug auf Depressionen wurde nicht beeinflusst (118).

Laut dieser Studie ist die Interaktion zwischen Venlafaxin und Opioiden ein unerwarteter Nachteil, da man grundsätzlich glauben würde, dass mehrere Analgetika zu einer größeren Schmerzlinderung führen würden.

Dies führt mich zu einem weiteren Nachteil: Polypharmazie. Mehrere Medikamente erhöhen die Chance auf unerwartete Nebenwirkungen und können Nebenwirkungen verstärken, wenn zwei oder mehr Medikamente auf dasselbe System wirken. Polypharmazie tritt besonders bei älteren Patient*innen aufgrund vieler Komorbiditäten auf. Eine Studie im Vereinigten Königreich attestierte bis zu 11% der ungeplanten Spitalsaufenthalte auf Polypharmazie zurückzuführen sind. In den letzten Jahren wurde jedoch versucht, die Guidelines bezüglich der Polypharmazie zu verbessern (119).

Dies bringt mich nun zu den Vorteilen. Hier ist ebenfalls die Polypharmazie zu nennen.

So wie Nebenwirkungen verstärkt werden können, kann dies auch für die gewünschte Wirkung zutreffen. Besonders bei chronischen Schmerzen ist ein Ansatz erforderlich, der an mehreren Fronten angreift. Aufgrund der komplexen physiologischen Abläufe bei chronischem Schmerz führt ein Medikament allein selten zu einer ausreichenden Schmerzreduktion. Eine Kombination verschiedener Wirkstoffe könnte hier Abhilfe schaffen. So würde ein NSAR (nicht-steroidales-Antirheumatikum) zum Beispiel in die nozizeptive Verarbeitung eingreifen, wohingegen Antidepressiva wahrscheinlich auf die körpereigene Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung wirken. Eine Übersichtsarbeit von 2011 bemängelt hier die eher schwache Forschungslage, gibt jedoch einige Beispiele, wie manche Kombinationstherapien Monotherapien überlegen sein könnten. (120) Eine weitere Übersichtsarbeit von 2023 hingegen gibt eine äußerst gute Übersicht über mögliche Kombinationstherapien für chronische neuropathische Schmerzen. Sie gibt auch allgemeine Empfehlungen bezüglich der Kombination zweier oder mehrerer Wirkstoffgruppen (optimalerweise keine Überlappung der Nebenwirkungen, verschiedene Angriffspunkte, usw.) (121).

Diese und weitere Faktoren müssen von medizinischen Entscheidungsträger*innen bedacht werden, da es ansonsten zu einer unsachgemäßen Behandlung kommen könnte, die weitreichende Folgen hätte.

Dies wurde in einer Studie der WHO (World Health Organization) verdeutlicht. Durchschnittlich 22% aller Patient*innen in der Primärversorgung sind von chronischen Schmerzen betroffen, was zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für psychische Störungen führt. Auch tägliche Aktivitäten werden stark eingeschränkt. Abbildung 1 der Arbeit zeigt auf, dass für mehr als ein Drittel aller chronischen Schmerzpatient*innen einige Aktivitäten (soziale Aktivitäten, Spaziergehen, Hausarbeit, Heben, Sport treiben, Schlafen) weniger gut möglich sind (122). Dies zeigt deutlich, wie wichtig eine korrekte Schmerztherapie ist.

4.4 Kritik an den Einzelstudien

Wie auch schon bei den gepoolten Analysen gibt es auch bei den Einzelstudien qualitative und quantitative Mängel.

4.4.1 TCAs

Als erstes möchte ich auf die geringen Stichproben eingehen. Bei sechs Studien (34, 35, 39, 40, 42, 43) lag die Patient*innenanzahl unter 100 Personen, bei einer davon (42) wurden überhaupt nur 16 Personen eingeschlossen, wovon nur 9 die Studie abgeschlossen haben. Diese Arbeiten weisen eine geringe statistische Aussagekraft auf, die Chance, dass Effekte übersehen wurden, ist meiner Meinung nach groß. Zusätzlich werden Subgruppenanalysen deutlich erschwert oder sogar komplett unmöglich.

Positiv ist hier zu erwähnen, dass nur zwei der Studien (37, 40) nicht doppelblind durchgeführt wurden, wobei eine davon (40) zumindest teilweise (Pat.) verblindet war.

Problematisch ist meiner Ansicht nach (besonders, wenn man die teilweise kleinen Stichproben bedenkt) auch der Einschluss von depressiven Patient*innen. Aufgrund der geringen Stichprobe ist eine Subgruppenanalyse hier nicht sinnvoll oder möglich, und es kann nicht definitiv gesagt werden, wie viel des analgetischen Effekts direkt durch die TCAs ausgelöst wird und wie viel davon sich aus der

Verbesserung der depressiven Symptomatik ergibt. Vier der zehn betrachteten Studien haben depressive Patient*innen eingeschlossen (34, 37, 42, 43).

Den Einschluss von neuropathischen Schmerzen bzw. chronischen Rückenschmerzen mit Radikulärsymptomatik sehe ich hingegen nicht so problematisch. Erstens sind neuropathische chronische Rückenschmerzen im Gegensatz zu Depressionen keine Co-Morbidität, sondern eine Untergruppe der chronischen Rückenschmerzen. Zweitens kommt die analgetische Wirkung der Antidepressiva hier direkt zustande, bei den Depressionen hingegen eine Analgesie womöglich auf die Linderung der depressiven Symptome zurückzuführen. Fünf Studien haben neuropathische Schmerzen zumindest teilweise eingeschlossen (34, 35, 37, 42, 43). Hier ist jedoch anzumerken, dass teilweise nicht komplett klar definiert war, ab wann Patient*innen ausgeschlossen wurden.

Die Studie, die Amitriptylin und Pregabalin vergleicht, schließt „severe neurological deficit due to radiculopathy or lumbar canal stenosis“ (schwere neurologische Defizite durch Radikulopathie oder Lumbalkanalstenose) aus, gibt jedoch keine Beispiele, was sie als „schwer/severe“ definiert. In den Ergebnissen wird von 36 Patient*innen mit zumindest leichtem neurologischem Defizit gesprochen. Trotz des offenen Studiendesigns ist diese Studie positiv hervorzuheben, da sie die größte Stichprobe der betrachteten Studien hat und ihre Studienpopulation auch teilweise nach Subgruppen auswertet. Hier kommt jedoch trotzdem mein erster Kritikpunkt zum Tragen: Nur zwölf der eingeschlossenen Patient*innen hatten eine Spinalkanalstenose. Eine Subgruppenanalyse diesbezüglich macht für mich wenig Sinn, die statistische Teststärke (statistical power) für diese Subgruppe ist denkbar klein (37).

Wie bereits erwähnt ist auch die Dauer mancher Studien zu kritisieren. Alles, was 8 Wochen unterschreitet ist hierbei zu hinterfragen, besonders, wenn man bedenkt, dass bei vielen Studien erst auf die abschließende Konzentration titriert wurde oder die Dosis individuell angepasst wurde. Von diesen Studien auf einen fehlenden Effekt der Wirkstoffe zu schließen wäre unüberlegt, da eine signifikante Schmerzreduktion womöglich erst später eingetreten wäre.

Negativ hervorzuheben sind diesbezüglich zwei Studien von 2018, wobei gesagt werden muss, dass diese explizit eine Einzeldosis untersucht haben (39, 40).

Eine ältere Studie von 1986 ist bezüglich der Methodik besonders zu hinterfragen. Sie hatte eine gesamte Untersuchungsdauer von 6 Wochen, wobei 2 Wochen für die Placebophase verwendet wurden. Die Placeboresponder (bezogen auf Depression) wurden nach den 2 Wochen aussortiert, danach erhielten die übrig gebliebenen Patient*innen die Studienmedikation. Es wurden Doxepin und Desipramin verglichen, in der Auswertung wurden diese jedoch zusammengeführt, da laut der Studie kaum ein Unterschied bestand. Die Placeboresponder wurden aussortiert, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch den Placeboeffekt zu verhindern. 3 Studiengruppen wären diesbezüglich meiner Meinung nach besser geeignet gewesen. Auch wäre dadurch die Dauer jeder Gruppe auf 6 Wochen angehoben worden, was zwar noch immer nicht ausreichend gewesen wäre, aber definitiv eine Verbesserung (43).

4.4.2 SNRIs

Bezüglich der SNRI-Studien ist die Quantität gut, sofern man sich nur auf Duloxetin bezieht. Leider wurden durch die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Diplomarbeit keine anderen SNRI-Studien betrachtet. Die Qualität der eingeschlossenen Duloxetinstudien ist besser als die der eingeschlossenen TCA-Studien.

Zwei Studien (65, 69) schließen hier depressive Patient*innen ein, wobei die ältere (65) diese zumindest auch nach Subgruppe auswertet. Bei der neueren handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, die die Fragestellung dieser Diplomarbeit nur peripher behandelt (aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien jedoch trotzdem eingeschlossen wurde) (69).

Nur drei Studien (72-74) schließen neuropathische Schmerzen wirklich aus, wobei eine davon eine Verlängerung (73) der ersten und die andere eine post-hoc Analyse (74) der ersten ist. Arbeiten, welche sich also mit chronischen Rückenschmerzen ohne neuropathische Schmerzen beschäftigen, wären bezüglich Duloxetin also noch zu begrüßen.

4.5 Antworten auf die Forschungsfragen und Schlussfolgerungen

Diese Arbeit konnte zeigen, dass Duloxetin in der Therapie chronischer Rückenschmerzen wirksam ist, auch bei Patient*innen ohne depressive Symptomatik. Bezüglich TCAs scheint eine Wirksamkeit gegeben zu sein, jedoch ist dies aufgrund der heterogenen Studienlage nicht eindeutig. Beide Wirkstoffgruppen scheinen auf kurze Zeit gut verträglich zu sein, jedoch sollten ihre spezifischen Nebenwirkungsprofile bedacht werden, besonders, wenn sie in Kombination mit anderen Medikamenten verwendet werden. Ein Vergleich der beiden Wirkstoffgruppen miteinander ist bei der aktuellen Forschungslage nicht zufriedenstellend möglich.

Es wurde auch gezeigt, dass Meta-Analysen und Reviews vorsichtig beim Poolen von Wirkstoffen sein sollten, da dadurch eine Verzerrung der Datenlage entstehen kann.

4.6 Einschränkungen zu Inhalt und Methode

Diese Arbeit weist einige Einschränkungen auf. Eine umfangreichere Suche wäre zu begrüßen gewesen, besonders wenn man bedenkt, dass diese Diplomarbeit die fehlende Forschung bezüglich TCAs kritisiert. Dies trifft besonders auf die Sicherheit bzw. die Nebenwirkungen der Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen zu, da bedingt durch die Suchkriterien Arbeiten bezüglich anderer Indikationen ausgeschlossen wurden. Diese Arbeiten hätten sich jedoch mit den Nebenwirkungen/der Sicherheit beschäftigen können, was für diese Arbeit auch relevant gewesen wäre.

Ebenso wurde in den Ergebnissen keine statistische Auswertung durchgeführt oder ein Zusammenfassen der einzelnen Studien zur besseren Auswertung versucht.

Außerdem beschäftigt sich diese Diplomarbeit nicht mit Beschwerden (eingeschränkte Funktionsfähigkeit, körperliche Beeinträchtigung durch Schmerzen, Arbeitsunfähigkeit), die mit chronischen Rückenschmerzen einhergehen, die für Patient*innen jedoch bedeutend sind.

4.7 Implikationen für Theorie, Praxis und weiterführende Arbeiten

Duloxetin sollte in zukünftigen Leitlinien zu chronischen Rückenschmerzen eine stärkere Bedeutung bekommen. Medizinisches Personal sollte sich auch vermehrt Gedanken über die Wichtigkeit und Schwierigkeit einer korrekten Therapie bei chronischen Schmerzen allgemein machen.

Weitere Arbeiten sollten die in dieser Diplomarbeit besprochenen Punkte beachten. Es sollte qualitativ hochwertige Grundlagenforschung bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit von TCAs bei chronischen Rückenschmerzen durchgeführt werden. Ebenso sollte dies für SNRIs geschehen, mit der Ausnahme von Duloxetin (wobei weitere Forschung nie schlecht ist).

5. Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz – Kurzfassung, 2. Auflage. Version 1. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, AWMF; 2017. Contract No.: 27.11.2024.
2. E vdL, L K, M P, A W, J L, A M, et al. Prevalence of back and neck pain in Germany. Results from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *Journal of health monitoring*. 2021;6(Suppl 3).
3. Austria S. Österreichische Gesundheitsbefragung 2019: Hauptergebnisse des Austrian Health Interview Survey (ATHIS) und methodische Dokumentation. Wien; 2020.
4. Nobis HG RR, Graf-Baumann T (Hrsg.). Schmerz – eine Herausforderung. Ein Ratgeber für Betroffene und Angehörige. Berlin: Springer-Verlag; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-60401-4>.
5. JA H, MW vT, A M, BW K. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005;2005(3).
6. QL Y, TM G, L L, F S, YG Z. Traditional Chinese medicine for neck pain and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(2).
7. M vM, SM R, T K, AP V, R O, BW K, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2011;20(1).
8. C AS, CG M, KA W, AJ M. Interventions available over the counter and advice for acute low back pain: systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*. 2014;15(1).
9. N H, RW O, MW vT, JW V, S M, WJ A, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;2010(7).
10. W. H. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) – 2. Aktualisierung. 2020.
11. C E, M S, H E, E U, M E. Intravenous paracetamol versus dexketoprofen versus morphine in acute mechanical low back pain in the emergency department: a randomised double-blind controlled trial. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2014;31(3).
12. DM U, JL H, WW A, M R, MW vT. Antidepressants for non-specific low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008;2008(1).
13. T K, M vM, SM R, R O, A V, BW K, et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2011;20(1).
14. JW C, Y Z, TK W. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain physician*. 2013;16(6).

15. MW vT, T T, AD F, S S, LM B. Muscle relaxants for non-specific low back pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2003;2003(2).
16. H O, C R, MW vT, BM B, C B, JJ G. Herbal medicine for low-back pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;2014(12).
17. (IASP) IAftSoP. IASP Announces Revised Definition of Pain 2020 [Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>].
18. Behrends JC BJ, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E. Duale Reihe Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
19. Pape HC KA, Silbernagl S. Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2019.
20. Thomas Standl JSaE, Rolf-Detlef Treede, Michael Schäfer, Hubert J. Bardenheuer. Schmerztherapie: Akutschmerz · Chronischer Schmerz · Palliativmedizin. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
21. Jan C. Behrends JB, Rainer Deutzmann et al. Zentrale Organisation der somatoviszeralen Sensibilität. 2017. In: Duale Reihe Physiologie [Internet]. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG. 3., vollständig überarbeitete Auflage. [609].
22. Jan C. Behrends JB, Rainer Deutzmann et al. Deszendierende Schmerzkontrolle. 2017. In: Duale Reihe Physiologie [Internet]. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG. 3., vollständig überarbeitete Auflage. [614].
23. N A, D B, W E, J T. [Psychosocial factors in the prevention of pain]. Schmerz (Berlin, Germany). 2021;35(1).
24. WY O, CS S, DR H. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. Molecular neurobiology. 2019;56(2).
25. Freissmuth M. OS, Böhm S. Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. Berlin, Deutschland: Springer-Verlag GmbH Deutschland, Teil von Springer Nature; 2020.
26. Freissmuth M. OS, Böhm S. Antidepressiva und ihre Angriffspunkte. 2020. In: Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie [Internet]. Berlin, Deutschland: Springer-Verlag GmbH Deutschland, Teil von Springer Nature. 3., überarbeitete Auflage. [336].
27. Gillman PK, PsychoTropical Research Bucasia Q, Australia. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. British Journal of Pharmacology. 2007;151(6):737.
28. GW K, AC M, S W. Tricyclic antidepressant overdose: a review. Emergency medicine journal : EMJ. 2001;18(4).
29. Aktories K FU, Hofmann F, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München, Deutschland: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2013.
30. Freissmuth M. OS, Böhm S. Trizyklische Antidepressiva. 2020. In: Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie [Internet]. Berlin, Deutschland: Springer-Verlag GmbH Deutschland, Teil von Springer Nature. 3., überarbeitete Auflage.
31. CU P, DM M, M S, C H, BJ H, AA P, et al. Milnacipran: beyond a role of antidepressant. Clinical neuropharmacology. 2009;32(6).

32. MP K, E L, J C, R B. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 2011;50(5).
33. P M, G A, A L, A F. Venlafaxine pharmacokinetics focused on drug metabolism and potential biomarkers. *Drug metabolism and drug interactions*. 2014;29(3).
34. J A, E J, P R, R N. Controlled trial of imipramine for chronic low back pain. *The Journal of family practice*. 1982;14(5).
35. HJ A, MA S, RA W, S Z, TL P, I G, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain*. 1998;76(3).
36. JH A, MA S, EV C, MS W, S Z, I A, et al. Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary concentration-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2007;27(2).
37. J K, AK K, UK M, SK B. An open labeled randomized controlled trial of pregabalin versus amitriptyline in chronic low backache. *Journal of the neurological sciences*. 2014;342(1-2).
38. DM U, AE W, M vT, S H, A F, C F, et al. Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*. 2018;178(11).
39. J S, A S, L B, A L, P J, PH V, et al. Effect of single-dose imipramine on chronic low-back and experimental pain. A randomized controlled trial. *PloS one*. 2018;13(5).
40. J S, A S, L B, P V, P J, U S, et al. Predicting drug efficacy in chronic low back pain by quantitative sensory tests. *European journal of pain (London, England)*. 2018;22(5).
41. HM G, JH A, T C-R, J DA, S G, SM P, et al. A randomized placebo-controlled trial of desipramine, cognitive behavioral therapy, and active placebo therapy for low back pain. *Pain*. 2020;161(6).
42. H P, A B, J G, SP A, JN W, L B. Amitriptyline and chronic low-back pain. A randomized double-blind crossover study. *Spine*. 1983;8(5).
43. NG W. Tricyclic antidepressants for chronic low-back pain. Mechanisms of action and predictors of response. *Spine*. 1986;11(7).
44. RA D. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients? *Spine*. 1996;21(24).
45. R R, A H, T S, A H, K L, N B. Systematic review of mental health interventions for patients with common somatic symptoms: can research evidence from secondary care be extrapolated to primary care? *BMJ (Clinical research ed)*. 2002;325(7372).
46. TO S, B G, MD S, RA D. Systematic review of antidepressants in the treatment of chronic low back pain. *Spine*. 2003;28(22).
47. PA R, AB D. Evaluation and treatment of low back pain in family practice. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2004;17 Suppl.
48. TJ S, A F, E H, SX K. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(1).
49. M G. Management of chronic low back pain. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2005;84(3 Suppl).
50. M M, B M. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *American family physician*. 2005;71(3).
51. JD J. Chronic low back pain: progress in therapy. *Current pain and headache reports*. 2006;10(6).

52. JW K, A W, J N, S S. Does psychiatric treatment help patients with intractable chronic pain? *The Journal of family practice*. 2006;55(3).
53. R C, LH H. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2007;147(7).
54. H H, G M. Low back pain (chronic). *BMJ clinical evidence*. 2008;2008.
55. S P, RM J, M M, C LJ, F L. Is there any evidence to support the use of antidepressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008;47(8).
56. V C, P G, V A. Evidence-informed management of chronic low back pain with adjunctive analgesics. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2008;8(1).
57. HN C, J F, BY N. Use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2009;38(11).
58. R C. Low back pain (chronic). *BMJ clinical evidence*. 2010;2010.
59. R C. Pharmacological management of low back pain. *Drugs*. 2010;70(4).
60. AP W, PM A, DC N, E E, MG F. Pharmacologic management of chronic low back pain: synthesis of the evidence. *Spine*. 2011;36(21 Suppl).
61. LE C, AD F, A D, A M-G, S A, DC T. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine*. 2014;39(7).
62. JJ vdD, SMA B-Z, PJE B, D S. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Family practice*. 2017;34(2).
63. AG C, BM W, NE OC, H L, RR R, MK B, et al. Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023;4(4).
64. RD F. The future for antidepressants: treatment of pain. *Psychopathology*. 1987;20 Suppl 1.
65. V S, M O, H L-S, Q Z, A C, S I, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *European journal of neurology*. 2009;16(9).
66. V S, D D, H L-S, Q Z, AS C, MJ D, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine*. 2010;35(13).
67. V S, S Z, AS C, DJ W, I M, M B. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2010;11(5).
68. V S, S Z, D D, KJ A, S P, T M, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *The journal of pain*. 2010;11(12).
69. JI I, HG B, E K, M S, RW S. Duloxetine use in chronic low back pain: treatment patterns and costs. *PharmacoEconomics*. 2012;30(7).
70. JS A, N W, SY C, X Y, X P, D N. Real-world treatment patterns and opioid use in chronic low back pain patients initiating duloxetine versus standard of care. *Journal of pain research*. 2013;6.
71. RP S, MJ O, A G, G H, HG K, S P. Efficacy of Duloxetine in Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Trial. *Anesthesiology*. 2016;124(1).

72. S K, N O, T O, L A. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2016;41(22).
73. S I K, L A, N O, T O, H E. An Open-Label, 52-Week, Phase III Trial of Duloxetine in Japanese Patients with Chronic Low Back Pain. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2019;20(8).
74. N I, Y U, T T, M I, T O, S K. Efficacy of duloxetine in patients with knee osteoarthritis or chronic low back pain with early pain reduction: An exploratory post-hoc analysis of Japanese phase 3, 1-year extension studies. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2022;27(3).
75. S B, F W, S B E, A S C, M J O, D J W, et al. Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug safety*. 2010;33(5).
76. H C, A D, M A P, V S, M H. Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies: an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2013;22(9).
77. J V P, R B R, R T, G R, S N, P L. A review of duloxetine 60 mg once-daily dosing for the management of diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, and chronic musculoskeletal pain due to chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2013;13(3).
78. O D W, M S, D D R, J A, A M, D S, et al. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials. *Clinical therapeutics*. 2014;36(4).
79. R A M, N C, V S, T R T. Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. *European journal of pain (London, England)*. 2014;18(1).
80. S D, T P, R A M, P J W. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;2015(7).
81. H E, S F, J F, N S, M H O, T T, et al. Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. *Journal of pain research*. 2017;10.
82. L A, S F, A Y, H E, M I, T T, et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of pain research*. 2017;10.
83. J S W, D C B, J A M. Mechanical Low Back Pain. *American family physician*. 2018;98(7).
84. M R K, J T, B T, J K, S M, N D, et al. PEER systematic review of randomized controlled trials: Management of chronic low back pain in primary care. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2021;67(1).
85. C R, S D, A C, A P, A A B, S M, et al. A Look at Commonly Utilized Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) in Chronic Pain. *Health psychology research*. 2022;10(3).
86. P G, B M, W Z, S S, H D. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *International journal of clinical practice*. 2011;65(3).

87. J M, M Z, W M, E R, B P. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacological reports* : PR. 2013;65(6).
88. JD S. Antidepressants and chronic pain. *The Journal of family practice*. 1987;25(2).
89. IG E, BJ C. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes. *Pharmacotherapy*. 1990;10(4).
90. JA T, MC D. Do antidepressant medications relieve chronic low back pain? *The Journal of family practice*. 1993;37(6).
91. D F. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Annals of medicine*. 2000;32(5).
92. M S, U L, A W, M Z. [Treatment of low back pain--significance, principles and danger]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2001;15(6).
93. SM S, R B, JL J. The effect of antidepressant treatment on chronic back pain: a meta-analysis. *Archives of internal medicine*. 2002;162(1).
94. HV K, AF L, IA C, M A. Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain. *Psychosomatics*. 2005;46(5).
95. B M. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Current medical research and opinion*. 2011;27(1).
96. B B, M K, E S. Nonspecific low back pain: assessment of available medications. *Joint bone spine*. 2012;79(2).
97. OD W, D S, RH B, LJ B, A S. Antidepressants in the treatment for chronic low back pain: questioning the validity of meta-analyses. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2014;14(2).
98. RL U, TT R, DN P, MT M, AH D. Management of chronic musculoskeletal pain. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2014;22(2).
99. R C, R D, J F, A S, R H, M W, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain [Internet]. 2016.
100. R C, R D, J F, A S, M W, R F, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*. 2017;166(7).
101. R C, P C, K R, P T, H Y, M N, et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2018;27(Suppl 6).
102. MS M, SS S, DI B, RS H, K M, S R, et al. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet]. 2020.
103. MR P, ZA C, C H, EM B, SA W, CJ D. Systematic review of guideline-recommended medications prescribed for treatment of low back pain. *Chiropractic & manual therapies*. 2022;30(1).
104. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023(5).
105. T M, H Q, Y M, Y W, B D, K M. Comparative Efficacy and Safety of Antidepressants for Patients with Chronic Back Pain: A Network Meta-Analysis. *Journal of clinical pharmacology*. 2024;64(2).

106. YC L, PP C. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(17).
107. J S, S L, Y W, R C, X Z. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity*. 2017;2017.
108. H G, J S, C E, G L. Different pain variables could independently predict anxiety and depression in subjects with chronic musculoskeletal pain. *Scandinavian journal of pain*. 2021;21(2).
109. L SM, HN C. Risks of inadvertently active placebo in randomized trials: an overlooked cause of inconsistency. *Medicina*. 2023;83(5).
110. MS B, ET T, SE S, M P, AI G-G, TS D, et al. Amitriptyline's anticholinergic adverse drug reactions-A systematic multiple-indication review and meta-analysis. *PloS one*. 2023;18(4).
111. PK G. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *British journal of pharmacology*. 2007;151(6).
112. CS C, KM R. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994;23(2).
113. RL D, CS C, RC F. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17(2).
114. NR O, KD D. Sex and gender differences in pain. *International review of neurobiology*. 2022;164.
115. MJ E, D S, T H, KM H, M S. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain*. 2007;129(3).
116. AT H, NA H, MJ B, MS M, J W, K K. The influence of patient's sex, race and depression on clinician pain treatment decisions. *European journal of pain (London, England)*. 2013;17(10).
117. JM M. Defining racial and ethnic disparities in pain management. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(7).
118. ST S, C J, DK W, M P, JF K. Opioid Exposure Negatively Affects Antidepressant Response to Venlafaxine in Older Adults with Chronic Low Back Pain and Depression. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2020;21(8).
119. A M, M W, T D. Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2020;60.
120. J M, MS G, MM B. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *The journal of pain*. 2011;12(2).
121. S B, L DF, C G, L B, M J, R N, et al. Combination Drug Therapy for the Management of Chronic Neuropathic Pain. *Biomolecules*. 2023;13(12).
122. Wörz R, Horlemann J, Müller-Schwefe GHH. Auswirkungen, Chronifizierung, Epidemiologie, zeitgemäße Diagnostik. *Schmerzmedizin*. 2022;38(4):46-50.