

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. Ralf Baron, Kiel

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Veröffentlicht: September 2012

Ergänzt: 7.1.2014

Online auf www.dgn.org seit: 01. September 2015

Gültig bis: 31. Dezember 2016

Kapitel: Kopfschmerzen und andere Schmerzen

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Aufl. 5, 2012

Korrespondenz

r.baron@neurologie.uni-kiel.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

30.11.2016: Gültigkeit der
Leitlinie nach inhaltlicher
Überprüfung durch das
Leitliniensekretariat verlängert
bis 29.9.2017

Was gibt es Neues?

- [**Vorbemerkung:** In dieser im Januar 2014 ergänzten Version wurde das Kapitel „Was gibt es Neues?“ vollständig überarbeitet. Die Studie Serpell et al. Pain 2002 im Abschnitt Gabapentin und im Literaturverzeichnis musste gelöscht werden. Auf diese wurde bisher in den Leitlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen zum Verweis auf die mögliche Wirksamkeit von Gabapentin bei Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ätiologie genannt. Internationale und nationale Analysen und Gutachten (z.B. Zusammenfassung in Schott et al. Dtsch Arztebl Int 2013;110(35-36): 575-83; DOI: 10.3238/arztebl.2013.0575) weisen auf eine inkorrekte Ergebnisdarstellung in dieser Studie hin. Daher wurde diese Studie in der aktuellen Leitlinien-Version nicht mehr berücksichtigt.
- [**Antikonvulsiva:** Eine Cochrane-Metaanalyse bestätigte eine „begründet gute“ Wirksamkeit von Gabapentin und Pregabalin in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und postherpetischen Neuralgie, für das Pregabalin zusätzlich auch für zentrale Schmerzsyndrome (Wiffen et al. Cochrane 2013).
Kein sicherer Wirksamkeitsnachweis konnte für Clonazepam und Phenytoin, eine nur geringe Wirksamkeit für Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Topiramamat und aufgrund der Datenqualität keine valide Bewertung für Valproat gefunden werden (Wiffen et al. Cochrane 2013).
Übereinstimmend fanden weitere Cochrane-Analysen für Topiramamat keine Wirksamkeit und für Oxcarbazepin keine bewertbare Wirksamkeit in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (Wiffen et al. Cochrane-2 2013, Zhou et al. Cochrane 2013).
Eine aktuelle Studie konnte noch einmal die Wirksamkeit von Pregabalin in der Behandlung von Schmerzen nach Rückenmarksverletzung bestätigen (Cardenas et al. Neurology 2013).
Levetiracetam war nicht wirksam in einer kleinen Studie mit Post-Stroke-Schmerzsyndromen (Jungehulsing et al. EurJNeurol 2013) und MS Patienten (Falah et al. EurJPain 2012).
Bewertung: Pregabalin und Gabapentin bleiben weiterhin die Antikonvulsiva der ersten Wahl in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen.
- [**Gabapentin-Enacarbil** - eine aktiv transportierte Prodrug des Gabapentins mit längerer dosisabhängiger pharmakologischer Wirkung und einer gegenüber Gabapentin deutlich erhöhten Bioverfügbarkeit - zeigte gegenüber Placebo eine signifikant stärkere analgetische Wirksamkeit bei Patienten mit Postzosterischer Neuralgie (Zhang et al. JPain 2013); zwei weitere Studien (postzosterische Neuralgie, diabetische Polyneuropathie) gingen dagegen negativ aus (Wallace et al. CDI 2010, Rauck et al. PainPract 2013).
Bewertung: Weitere Studien zur abschließenden Bewertung einer verbesserten Wirksamkeit gegenüber dem Standard-Gabapentin fehlen. Gabapentin-Enacarbil ist in Deutschland nicht zugelassen.

- [**Cannabinoide:** Die einmal tägliche orale Einnahme von 1–4 mg Nabilon, ein delta9-Tetracannabinol-Derivat, zeigte gegenüber Placebo eine signifikant stärkere Schmerzreduktion, eine Verbesserung der Lebensqualität und des Schlafes bei Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (Toth et al. Pain 2013).
Bewertung: Die Fallzahl mit 37 Patienten ist zu gering, um eine abschließende Bewertung zu erlauben.
Eine weitere Studie wurde bei Patienten mit MS durchgeführt - siehe unten (Langford et al. JNeurol 2013).
- [**Kombinationstherapie:** 339 Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie wurden mit Duloxetin 60 mg/die oder Pregabalin 300 mg/die und nachfolgend - im Fall der fehlenden oder unzureichenden Wirksamkeit - mit einer Kombination von 60 mg Duloxetin/300 mg Pregabalin oder 600 mg/die Pregabalin bzw. 120 mg/die Duloxetin Hoch-Dosis-Monotherapie behandelt. Hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit ergab sich zwischen der Hoch-Dosis-Mono- und der Kombinationstherapie kein signifikanter Unterschied; allerdings gab es einen positiven Trend für die sekundären Endpunkte Nebenwirkungen, Schlaf und Lebensqualität in der Kombinationstherapie (Tesfaye et al. Pain 2013).
Bewertung: Die Kombinationstherapie oder Hoch-Dosis-Monotherapie ist zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzreduktion in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen häufig notwendig und geht nicht regelhaft mit einer schlechteren Verträglichkeit einher.
In einer randomisierten nicht-placebokontrollierten head-to-head Studie (Boyle et al. Diabetes care 2012) zeigte sich bei Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit kein Unterschied zwischen Amitriptylin, Duloxetin und Pregabalin. Die Einnahme von Pregabalin führte zu einer Verbesserung der Schlafkontinuität, die von Duloxetin zu einer verkürzten Schlafdauer und einer Verbesserung der Beweglichkeit. Die Nebenwirkungshäufigkeit war bei Duloxetin im Vergleich zu Pregabalin erhöht.
Bewertung: Im praktischen Vorgehen sollte bei Nicht- oder Teilwirksamkeit jeweils eine Substanz aus einer anderen Wirkstoffgruppe eingesetzt werden.
- [**Multiple Sklerose:** In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie über 6 Wochen führte die Einnahme von 60 mg Duloxetin 1x täglich zu einer signifikant stärkeren Schmerzreduktion bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen infolge einer Multiplen Sklerose (Vollmer et al. PainPrac 2013). Die häufigste Nebenwirkung war Appetitmangel. Durch die transnasale Applikation von THC/Cannabidiol als „add-on“ Medikation konnte keine stärkere analgetische Wirksamkeit gegenüber Placebo bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen und MS nachgewiesen werden (Langford et al. JNeurol 2013).
Bewertung: Weitere publizierte Studien zur Evaluation in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei MS sind notwendig und werden zurzeit durchgeführt.
In einer placebokontrollierten kleinen Studie konnte bei Patienten mit MS und zentralen neuropathischen Schmerzen unter einer Dosis von 3000 mg/die Levetiracetam über 6 Wochen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Falah et al. EurJPain 2013).

Bewertung: Bisher konnte eine Wirksamkeit von Levetiracetam in der Behandlung neuropathischer Schmerzen nicht nachgewiesen werden.

- [**Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie (CIN):** 60 mg Duloxetin erzielten in einer 5-wöchigen placebokontrollierten Studie eine signifikant stärkere Schmerzreduktion als Placebo (Smith et al. JAMA 2013).

Bewertung: Die CIN bleibt weiterhin ein schwierig zu behandelndes Schmerzsyndrom mit zahlreichen negativen kontrollierten Studien.

- [**HIV assoziierte Polyneuropathie:** Die einmalige Applikation eines Hoch-Dosis-8%-Capsaicin-Pflasters war nicht signifikant besser wirksam als die aktive Placebokontrolle (Clifford et al. AcquirImmundeficSyndr 2012).

Bewertung: Die HIV-assoziierte PNP ist ein weiterhin schwierig zu behandelndes Schmerzsyndrom mit zahlreichen negativen kontrollierten Studien.

- [**Postzosterische Neuralgie:** Die Gabe von Kortikosteroiden p.o. ist nicht nachweisbar wirksam in der Prävention der postherpetischen Neuralgie (Han et al. Cochrane 2013).

- [**Radikulopathie:** Der Vergleich von Pregabalin und Placebo zeigte keinen signifikanten Unterschied bei Patienten mit einer chronischen lumbosakralen Radikulopathie (Baron et al. Pain 2010).

Bewertung: Weitere Studien zur abschließenden Bewertung des Stellenwertes von Antikonvulsiva in der Behandlung der chronischen Radikulopathie sind notwendig.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Möglichkeiten einer kurativen oder kausalen Therapie (z.B. Neurolyse bei Engpass-Syndromen, optimale Diabeteseinstellung bzw. multifaktorielle Risikointervention bei diabetischer Neuropathie) sind auszuschöpfen.
- [Das wirksame Medikament muss bei jedem einzelnen Patienten durch Erprobung unter Berücksichtigung des individuellen Beschwerdebildes sowie der Nebenwirkungen und Kontraindikationen gefunden werden.
- [Jeder Patient benötigt eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen (sorgfältige Titration).
- [Die Wirkungslosigkeit des Medikaments sollte erst nach 2–4 Wochen unter ausreichender Dosierung beurteilt werden.
- [Einzeldosen und Applikationsintervalle müssen je nach Pharmakokinetik und Interaktionsprofil bemessen werden.
- [Kombinationspräparate mit Coffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxanzien sind nicht indiziert und bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit.
- [Realistische Therapieziele sind: Schmerzreduktion um 30–50%, Verbesserung der Schlafqualität, Verbesserung der Lebensqualität, Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges, Erhaltung der Arbeitsfähigkeit.

- [Die pharmakologische Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome beinhaltet (Attal et al. 2010, Dworkin et al. 2010, Finnerup et al. 2010):
- [Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin, Pregabalin)
- [Antidepressiva (tri-/tetrazyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer)
- [lang wirksame Opioide
- [topische Therapeutika (Lidocain-Pflaster, Capsaicin-Hochdosis-Pflaster)
- [Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle (z. B. Carbamazepin)
- [Nach klinischer Erfahrung und aus kontrollierten Studien kann die Kombination aus 2 oder 3 Wirkstoffen bei Beachtung möglicher Interaktionen sinnvoll bzw. besser wirksam sein (Attal et al. 2010, Dworkin et al. 2010, Finnerup et al. 2010).
- [Flankiert wird die medikamentöse Therapie mit den entsprechenden nicht medikamentösen Verfahren.

Einführung

- [Neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung oder Erkrankung afferenter Systeme im peripheren oder zentralen Nervensystem (Baron et al. 2010).
- [Die Patienten beschreiben Schmerzen in Ruhe (Spontanschmerzen, z.B. ständig vorhandene, häufig brennende Schmerzen oder einschließende Schmerzattacken) und typischerweise evozierte Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie).
- [Als Deafferenzierungsschmerzen bezeichnet man Schmerzen, bei denen die komplette Unterbrechung großer Nervenstämmen (z.B. bei Amputation) oder Bahnsysteme (z.B. komplette Querschnittläsion) zur Schmerzursache wird.
- [Aufgrund dieser Symptomheterogenität und der vielfältigen möglichen Schmerzätiologien ist es häufig schwierig, eine individuelle Therapieplanung zu erstellen.

Definition und Klassifikation

Definition

Die Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study of Pain (IASP) hat 2008 (Treede et al. 2008) eine neue Definition neuropathischer Schmerzen erstellt.

„Sichere“ neuropathische Schmerzen sind Schmerzen,

1. die eine plausible neuroanatomische Verteilung zeigen (entsprechend dem peripheren/zentralen Innervations-/Repräsentationsterritorium),

2. bei denen anamnestisch Hinweise auf eine Läsion oder eine zugrunde liegende Erkrankung bestehen, die das somatosensorische System schädigen kann, und
3. bei denen ein klinischer bzw. apparativer Nachweis von 1. und 2. erfolgt ist.

Die Trigeminusneuralgie ist als neuropathisches Schmerzsyndrom zu betrachten (Treede et al. 2008) (siehe Leitlinie „Trigeminusneuralgie“).

Klassifikation

Periphere und/oder zentrale neuropathische Schmerzen:

Anamnestisch, klinisch und ggf. apparativ sind periphere von zentralen neuropathischen Schmerzen zu unterscheiden. Letztere zeigen sich häufig therapieresistent. Es können auch bei einem Patienten periphere und zentrale Schmerzen zeitgleich vorliegen, z.B. „above-level pain“ (peripher) und „below-level pain“ (zentral) nach Rückenmarkläsion.

Neuropathischer Schmerz – nozizeptiver Schmerz – gemischte Schmerzsyndrome:

Das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente schließt eine zusätzliche nozizeptive Schmerzkomponente beim selben Patienten nicht aus (z.B. Ulkusschmerz am Fuß und zusätzliche schmerzhafte diabetische Polyneuropathie). Eine sorgfältige Evaluation ist notwendig, da sich die analgetische Therapie für die jeweilige Schmerzkomponente unterscheidet (nozizeptiv: WHO-Schema, neuropathisch: siehe diese Leitlinie).

Klassifikation nach klinischen Symptomen (LoGa-Klassifikation):

Nach den klinischen Symptomen kann ein Patient mit neuropathischen Schmerzen, angelehnt an die TNM-Klassifikation, klassifiziert werden (Maier et al. 2010). Grundlage ist eine klinische Untersuchung im Schmerzareal.

Für Negativsymptome (Loss, „Lo“) erfolgt folgende Zuordnung:

- [L0 = keine
- [L1 = thermische Hypästhesie
- [L2 = mechanische Hypästhesie
- [L3 = Kombination aus L1 und L2

Positivsymptome (Gain, „Ga“) werden folgendermaßen klassifiziert:

- [G0 = keine
- [G1 = thermische Hyperalgesie/Allodynie
- [G2 = mechanische Hyperalgesie/Allodynie
- [G3 = Kombination aus 1 und 2

Beispiel: thermische Hypästhesie mit mechanischer Allodynie: L1G2. Die Relevanz dieser Klassifikation für eine individualisierte symptom- und mechanismenorientierte Therapieplanung muss noch in klinischen Studien nachgewiesen werden (Baron et al. 2010).

Diagnostik

Die Diagnostik neuropathischer Schmerzen wird in der Leitlinie „Diagnostik neuropathischer Schmerzen“ dargestellt.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

Als realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben:

- [Schmerzreduktion um 30–50%
- [Verbesserung der Schlafqualität
- [Verbesserung der Lebensqualität
- [Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
- [Erhaltung der Arbeitsfähigkeit

Die Therapieziele müssen mit den Patienten eindeutig erörtert werden, um zu hoch gesteckte Ziele und damit Enttäuschungen, die zur Schmerzverstärkung führen können, schon im Vorfeld zu vermeiden. Mit einer medikamentösen Therapie ist eine 50–80%ige Schmerzreduktion möglich, eine Schmerzfreiheit kann häufig nicht erreicht werden. Bei allen medikamentösen Optionen sprechen ca. 20–40% der Patienten nur unzureichend auf die Therapie an (<30% Schmerzreduktion, sog. Non-Responder) oder leiden an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen. Die pharmakologische Behandlung der ätiologisch unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndrome unterscheidet sich nicht grundsätzlich (Attal et al. 2010, Dworkin et al. 2010, Finnerup et al. 2010).

Als einzige Ausnahme kann die Trigeminusneuralgie gelten, die an anderer Stelle besprochen wird (siehe Leitlinie „Trigeminusneuralgie“).

Vor Therapiebeginn sollte zur Verbesserung der Compliance der Patient über potenzielle Nebenwirkungen, insbesondere unter der Ein- und Aufdosierung und über die als Analgetika oder Koanalgetika verwendeten Substanzgruppen aufgeklärt werden.

Bei der Therapieplanung ist zu beachten, dass der Zulassungsstatus der einzelnen Wirksubstanzen unterschiedlich ist und zusätzlich je nach Hersteller variieren kann - somit erfolgt die Verschreibung z.T. „off-label“. Um die Substanzen als Off-Label-Use in der klinischen Praxis einzusetzen, müssen folgende Off-Label-Use-Kriterien erfüllt sein:

1. nachgewiesene Wirksamkeit
2. günstiges Nutzen-Risiko-Profil
3. fehlende Alternativen – Heilversuch

Außerdem hat der behandelnde Arzt eine besondere Aufklärungspflicht über mögliche Konsequenzen (keine Herstellerhaftung usw.) gegenüber dem Patienten.

Flussdiagramm

1. Diagnosestellung

- [sicherer/möglicher neuropathischer Schmerz
- [gemischter neuropathischer nozizeptiver Schmerz
- [ggf. Diagnostik (siehe Leitlinie „Diagnostik neuropathischer Schmerzen“)

2. kausale Therapieoptionen ausschöpfen

- [Falls unzureichend oder nicht unmittelbar verfügbar: medikamentöse Therapie planen (weiter mit 3.)

3. Therapieplanung

- [Komorbiditäten berücksichtigen
- [Komedikation berücksichtigen
- [Unverträglichkeiten berücksichtigen

4. Patienteninformation

- [Therapieziele formulieren und mitteilen
- [verwendete Medikamente bestimmen und dem Patienten deren Einsatz als Analgetika erklären (Compliance!, insbesondere bei Antidepressiva)
- [Nebenwirkungen erklären und Interaktionen vermeiden
- [Kriterien für Wirksamkeit und Unwirksamkeit (Therapiedauer, Titration) mitteilen

5. Pharmakotherapie

- [1. Wahl: TCA, SSNRI, Antikonvulsivum (Ca-Kanal) oder Capsaicin-Pflaster, Lidocain-Pflaster
- [bei starken Schmerzen bzw. Notwendigkeit eines schnellen Wirkeintritts: Indikationsprüfung für zusätzliche Opioidgabe
- [bei gemischtem neuropathischem nozizeptivem Schmerz: Erwägen einer Kombinationstherapie aus Nichtopioidanalgetikum/Opioid mit TCA, SSNRI, Antikonvulsivum oder topischem Therapeutikum

6. Therapieverlauf

- [Schmerzreduktion auf <3 NRS (numerische Rating-Skala; 0 = keine Schmerzen, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz): Monotherapie fortführen, ggf. Indikation für Kombinationstherapie prüfen
- [Schmerzreduktion um >30%, aber Schmerzintensität >4 NRS: Kombination mit einem Medikament unter 4.

- [Schmerzreduktion <30% und Schmerzintensität >4 NRS: Medikament am ehesten unwirksam → Medikamentenwechsel
 - [Kontrolle der Nebenwirkungen (z.B. Laborkontrolle, EKG, Hautinspektion)
 - [falls Therapie unzureichend, Überweisung in ein Schmerzzentrum prüfen
7. Therapieende
- [Studiendaten zur Bestimmung des Zeitpunkts für eine Dosisreduktion liegen nicht vor. Im Verlauf einer suffizienten Therapie kann eine langsame und schrittweise Dosisreduktion versucht werden.

Pharmakotherapie

Die im Folgenden vorgeschlagenen Dosierungen und Aufdosierungsintervalle können sich aufgrund der Erfahrung der Autoren von den in der Fachinformation empfohlenen Anwendungen unterscheiden (**Tab. 1**)

Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

- [Gabapentin

Wirkungsweise: Eine Wirkung auf die $\alpha 2$ - δ -Unter-einheit neuronaler Kalziumkanäle wird angenommen.

Evidenz: Gabapentin ist bei der schmerzhaften Polyneuropathie und der postzosterischen Neuralgie der Placebogabe überlegen (Attal et al. 2010, Dworkin et al. 2010, Finnerup et al. 2010, Moore et al. 2011). Weitere kontrollierte Studien bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen, schmerzhaftem Guillain-Barré-Syndrom und Phantomschmerzen zeigten ebenfalls positive Effekte.

Dosierung:

- [Startdosis: 3×100 mg
- [Steigerung: jeden dritten Tag um 3×100 mg bis auf 1200–2400 mg in 3 Einzeldosen
- [Maximaldosis: 3600 mg
- [Dosisanpassung an Nierenfunktion notwendig

Wichtige Nebenwirkungen: Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Knöchelödeme bei einigen Patienten wird die Substanz gut vertragen.

Wichtige Kontraindikationen: Unverträglichkeit.

Wichtige Interaktionen: Es sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt.

Empfehlung: Gabapentin kann als wirksames und meist gut vertragenes Medikament zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen empfohlen werden.

Tabelle 1: Pragmatische Therapie bei neuropathischen Schmerzen. Dosisempfehlungen für Erwachsene.

Arzneistoff	Startdosis und Dosisintervall	Wirksame Dosis (Maximaldosis)	Besonderheiten
Antidepressiva			
TCA (5-HT, NA) z.B. Amitriptylin	10–25 mg; 0–0–1	50–75 mg/d (150 mg/d); 0–0–1	Sedierend; Cave: AV-Block, Glaukom, Miktionsstörungen, Hypotension, CYP-Interaktionen
TCA (NA) z.B. Clomipramin	10–25 mg; 1–0–0	50–75 mg/d (150 mg/d); 1–0–1	Antriebssteigernd; sonst wie Amitriptylin
SSNRI Duloxetin	30 mg; 1–0–0	60 mg/d (120 mg/d); 1–0–0	Antriebssteigernd, Übelkeit, Blutzuckeranstieg, CYP-Interaktionen; Raucher!
Antikonvulsiva (Ca-Kanal)			
Gabapentin	100 mg; 1–1–1	1200–2400 mg/d (3600 mg/d); 1–1–1	NW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme; keine Interaktionen, Dosis an Nierenfunktion anpassen
Pregabalin	50–75 mg; 0–0–1	150–250 mg/d (600 mg/d); 1–0–1	NW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme; keine Interaktionen, lineare Plasmakonzentration, Dosis an Nierenfunktion anpassen
Antiepileptika (Na-Kanal)			
z.B. Carbamazepin	100–200 mg retard; 0–0–1	600–1200 mg/d retard (1400 mg/d); 1–0–1	effektiv bei Trigeminusneuralgie; häufige NW : Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Hyponatriämie, Medikamenteninteraktionen wegen Enzyminduktion
Opioidanalgetika			
z.B. Tramadol	50–100 mg retard; 1–0–1	Titration (600 mg/d); 1–0–1	Übelkeit, Hypotension; keine Kombination mit serotonergen Substanzen
z.B. Morphin ret.	10–30 mg retard; 1–0–1	Titration (keine); 1–0–1	Kumulation bei Niereninsuffizienz und Alter
z.B. Oxycodon ret.	10–20 mg retard; 1–0–1	Titration (keine); 1–0–1	duale Galenik; anticholinerg
Opioid-Agonist + Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer			
Tapentadol	50 mg retard; 0–0–1 / 1–0–1	Titration (500 mg/d); 1–0–1	übliche Opioid-Nebenwirkungen
Topische Therapie			
Lidocain-Pflaster (Versatis)	5 % / 700 mg, 10 × 14 cm, 1 × täglich, mind. 12 Stunden Pause	bis 3 Pflaster täglich	im Applikationsareal: Erythem, Unverträglichkeitsreaktionen; keine systemischen Nebenwirkungen, keine Interaktionen
Capsaicin-Hochdosis-Pflaster (Qutenza)	8 % / 179 mg, 14 × 20 cm, 1 × 30 bzw. 60 min mind. 90 Tage Pause	bis 4 Pflaster einmalig	im Applikationsareal: Erythem, Unverträglichkeitsreaktionen, Schmerzzunahme ggf. mit Blutdruckanstieg; keine systemischen Nebenwirkungen, keine Interaktionen
Capsaicin-Salbe	0,025–0,075 %, 3–4 × täglich	3–4 × täglich	anfängliches Hautbrennen

TCA = tri- bzw. tetrazyklisches Antidepressivum, NA = noradrenerg, 5-HT = serotonerg, SSNRI = selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer. Die Dosisempfehlungen können aufgrund von Erfahrungen der Autoren von den Herstellerempfehlungen abweichen (z. B. niedrigere Start- oder Höchstdosis).

[Pregabalin

Wirkungsweise: Pregabalin ist ein Ligand an der $\alpha 2$ - δ -Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auf peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen und reduziert dadurch den Kalziumeinstrom in die Nervenzellen. Hierdurch wird unter anderem die Freisetzung von Glutamat und Substanz P reduziert.

Evidenz: Pregabalin erwies sich analgetisch wirksam bei der Behandlung der postzosterischen Neuralgie, der diabetischen Neuropathie und von zentralen Schmerzen nach Rückenmarkläsion (Sabatowski et al. 2004, Freynhagen et al. 2005, Siddall et al. 2006). Darüber hinaus konnte eine dosisunabhängige schlafverbessernde Wirkung in den Studien dokumentiert werden. Damit kann eine häufig bei neuropathischen Schmerzen auftretende Komorbidität erfolgreich mitbehandelt werden. Pregabalin ist auch anxiolytisch wirksam.

Dosierung:

- [Startdosis: 1×50–75 bis 2×50–75 mg
- [Steigerung: Die Dosissteigerung kann bei jüngeren Patienten im Einzelfall rascher erfolgen, sonst bis zur Enddosis um 50–75 mg alle 3–4 Tage
- [Maximaldosis: 600 mg, verteilt auf 2 Einzeldosen
- [Dosisanpassung bei Nierenfunktion notwendig

Wichtige Nebenwirkungen: Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Gewichtszunahme bei einem Teil der Patienten wird die Substanz gut vertragen. Periphere Ödeme sind nicht selten (ärztliche Überprüfung!).

Wichtige Kontraindikationen: Unverträglichkeit.

Wichtige Interaktionen: Es sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt.

Empfehlung: Pregabalin kann als gut wirksames Medikament für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen bei guter Verträglichkeit eingesetzt werden.

Antidepressiva

Wirkungsweise:

Antidepressiva entfalten neben der antidepressiven auch eine analgetische Wirkung, wobei die zur Analgesie verwendeten Dosierungen bei den TCAs jedoch unterhalb der antidepressiv wirksamen Dosis liegen. Dieses gilt jedoch nicht für die SSNRI. Die Analgesie wird durch präsynaptische Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin und somit einer Verstärkung von deszendierenden schmerzhemmenden Bahnsystemen erklärt. TCA blockieren außerdem spannungsabhängige Natriumkanäle und haben sympathikolytische Eigenschaften.

Tri-/Tetrazyklische Antidepressiva (TCA)

Evidenz: Die analgetisch wirksamsten Substanzen sind die nicht selektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (z.B. Amitriptylin). TCA sind sowohl bei der schmerzhaften

diabetischen Polyneuropathie, der postzosterischen Neuralgie, bei partiellen Nervenläsionen als auch bei zentralen Schmerzsyndromen der Placebogabe überlegen (Saarto u. Wiffen 2007, Attal et al. 2010, Dworkin et al. 2010, Finnerup et al. 2010). Eine Metaanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den serotonerg und noradrenerg wirksamen TCA (z.B. Amitriptylin) gegenüber den rein noradrenerg wirksamen TCA bei diabetischer Polyneuropathie (Sindrup et al. 1999). Es sind sedierende (z.B. Amitriptylin) von nicht sedierenden (z. B. Clomipramin) TCAs zu unterscheiden und entsprechend differenziert nach gewünschter Wirkung zu verordnen (z.B. Amitriptylin retard zur Nacht bei zusätzlichen Schlafstörungen).

Dosierung: Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich.

- [Startdosis: 25 mg retardiert zur Nacht bzw. in Abhängigkeit vom Wirkstoff auch morgens. Insbesondere bei älteren Patienten sollte eine niedrigdosierte einschleichende Dosierung, z.B. beginnend mit 10 mg/d retardiert, gewählt werden.
- [Steigerung: Dosissteigerung alle 3–5 Tage um 10–25 mg
- [Die wirksame und tolerierbare Dosierung liegt meist zwischen 25–75 mg/d (bisweilen auch niedriger), je nach Wirkstoff retardiert als Einmalgabe oder verteilt auf 2–3 Tagesdosen. Höhere Dosierungen sind nur notwendig, wenn zusätzlich antidepressive Effekte gewünscht werden (>150 mg/d).

Wichtige Nebenwirkungen: Häufig sind unter anderem Müdigkeit, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, Miktionsbeschwerden, Brechreiz, Tremor und kardiale Nebenwirkungen.

Verlaufskontrolle: Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten ein EKG abgeleitet werden. Wenn die eingesetzten Dosen über 75 mg/d liegen oder entsprechende Komorbiditäten vorliegen, empfehlen sich - insbesondere bei älteren Patienten - regelmäßige EKG-Kontrollen. Vor und während der Therapie sollten regelmäßige Laborkontrollen der Leber- und Nierenwerte, der Elektrolyte und des Blutbildes durchgeführt werden (Lindner u. Deuschl 2004).

Kontraindikationen: Als wichtige (relative) Kontraindikationen für TCA gelten das Glaukom, die Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen, Darmentleerungsstörungen, ein gesteigertes Risiko für epileptische Anfälle, Thrombose/Thrombophlebitis, kardiale Reizleitungsstörungen, Herzinsuffizienz und ein erhöhtes Sturzrisiko.

Wichtige Interaktionen: Über die CYP-abhängigen Enzyme ergeben sich vielfältige Interaktionen. Beispielhaft für das Amitriptylin sollte unter anderem keine Kombination mit MAO-Hemmern, Tramadol, Cimetidin erfolgen. Vorsicht bei CYP2D6- oder CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Metoprolol, Propranolol, Duloxetin) und CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin), die die Wirksamkeit beeinträchtigen können.

Empfehlung: Unter Beachtung der Risikofaktoren und der Nebenwirkungen können TCA für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden. Die Nebenwirkungen können allerdings therapielimitierend sein.

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)

[Duloxetin

Evidenz: Bei Patienten mit diabetischer Neuropathie ist der SSNRI Duloxetin wirksam (Goldstein et al. 2005, Raskin et al. 2005, Wernicke et al. 2006, Kaur et al. 2011).

Dosierung:

- [Startdosis: 30 mg morgens
- [Steigerung: nach 7–14 Tagen auf die Zieldosis von 60 mg (bis 120 mg) als Einmaldosis morgens
- [Maximaldosis: 120 mg

Wichtige Nebenwirkungen: Vor allem Übelkeit und Erbrechen in den ersten Behandlungswochen (Antiemetikum mitverordnen). Blutdrucksteigerungen können vorkommen, weshalb regelmäßige Kontrollen empfohlen werden. Eine Verschlechterung des Diabetes kann auftreten.

Verlaufskontrolle: Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten ein EKG abgeleitet werden. Vor und während der Therapie sollten regelmäßige Laborkontrollen der Leber- und Nierenwerte, des Natriums und des Blutbildes durchgeführt werden (Lindner u. Deuschl 2004).

Wichtige Kontraindikationen: Leber- und Nierenfunktionsstörungen, unkontrollierte Hypertonie.

Wichtige Interaktionen: Keine Kombination mit serotonerg wirksamen Substanzen, MAO-Hemmern und Johanniskraut. Wirkspiegelerhöhung durch CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Ciprofloxacin). Verdoppelung der Metoprolol-Spiegel durch Duloxetin. Bei Rauchern möglichst 120 mg/d aufgrund beschleunigter Clearance.

Empfehlung: Duloxetin kann für die Behandlung neuropathischer Schmerzen bei der diabetischen Polyneuropathie empfohlen werden.

[Venlafaxin

Evidenz: Eine Studie bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie zeigt, dass Venlafaxin wirksamer ist als Placebo. Hinsichtlich der Verträglichkeit muss erwähnt werden, dass in den Venlafaxin-Gruppen numerisch häufiger EKG-Veränderungen (z.B. AV-Block 1. Grades, ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern) auftraten als in der Placebogruppe. In einer weiteren Studie im Cross-over-Design, deren methodische Qualität jedoch schlechter und deren Fallzahl kleiner war, wurden Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie verschiedener Ätiologie mit Venlafaxin 225 mg/d im Vergleich zu Imipramin 150 mg/d oder Placebo behandelt. Die analgetische Wirksamkeit von Venlafaxin war in dieser Studie besser als unter Placebo und nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu Imipramin. Jedoch schränken die methodischen Limitationen der Studie die Aussagekraft des Effektes bedeutend ein.

Empfehlung: Venlafaxin ist bei neuropathischen Schmerzen nicht das Mittel der Wahl.

Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI; z.B. Fluoxetin, Citalopram) bei neuropathischen Schmerzen konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (Attal et al. 2010, Finnerup et al. 2010).

Empfehlung: SSRI sind bei neuropathischen Schmerzen nicht das Mittel der Wahl.

Antikonvulsiva mit Wirkung auf Na-Kanäle (membranstabilisierende Wirkung)

Wirkungsweise: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Lamotrigin blockieren hauptsächlich spannungsabhängige Natriumkanäle auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen mit ektopter Erregungsbildung im peripheren und zentralen Nervensystem. Für Lamotrigin wird zusätzlich eine indirekte Hemmung von NMDA-Rezeptoren durch Hemmung der Freisetzung von Glutamat angenommen.

[Carbamazepin

Evidenz: Carbamazepin ist wirksam bei der typischen Trigeminalneuralgie und dort das Mittel der ersten Wahl. Bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und bei zentralen Schmerzsyndromen konnten ältere Studien positive Effekte zeigen, die nicht reproduziert sind (Finnerup et al. 2010).

Dosierung:

[Startdosis: 100–200 mg retard

[Zieldosis: 600–1200 mg retard (bei Trigeminalneuralgie unter engmaschigen Kontrollen auch bis 1800–2400 mg)

[Steigerung alle 3–5 Tage um 100–200 mg retard bis auf Zieldosis oder bis zum Sistieren der Schmerzen. Die Aufdosierung sollte zur Verminderung initialer Nebenwirkungen langsam und einschleichend vorgenommen werden, idealerweise über z.B. 4 Wochen. Die Substanz sollte dann möglichst in retardierter Form, verteilt auf 2 Einzeldosen, verordnet werden.

[Maximaldosis: 1400 mg/d.

Wichtige Nebenwirkungen: Benommenheit, Schwindel, Ataxie und Gedächtnisstörungen. Ebenso ist auf eine Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen und EKG-Veränderungen, Exanthem und eine exfoliative Dermatitis zu achten.

Verlaufskontrolle: Vor und unter Therapie sind regelmäßige EKG- und Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte) empfohlen (Lindner u. Deuschl 2004).

Wichtige Kontraindikationen: Herzrhythmusstörungen, Knochenmarksschädigungen.

Wichtige Interaktionen: Keine Kombination mit potenziell knochenmarkstoxischen Medikamenten (z.B. MAO-Hemmern oder Clozapin). Kreuzallergie mit Imipramin und anderen TCA. Vorsicht bei Kombination mit anderen Hyponatriämie verursachenden Medikamenten (SSRI, Diuretika). Die Bioverfügbarkeit von Paracetamol wird vermindert. CYP3A4-Substrate (z.B. verschiedene Antibiotika, Antihypertensiva, Opioide) werden in der Wirkung abgeschwächt.

Empfehlung: Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie kann Carbamazepin empfohlen werden. Bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen ist die Evidenzlage spärlich.

[Oxcarbazepin

Evidenz: Oxcarbazepin stellt vor allem bei pharmakologischen Interaktionen, Hepatotoxizität und allergischen Reaktionen bei der Trigeminusneuralgie eine mögliche Alternative zu Carbamazepin dar. Die Studienlage bezüglich anderer neuropathischer Schmerzsyndrome ist uneinheitlich. Während Dogra et al. (2005) einen signifikanten Effekt auf Schmerzen bei diabetischer Neuropathie mit 1800 mg fanden, ließ sich dies in neueren Studien – allerdings mit Dosen bis 1200 mg – nicht reproduzieren (Grosskopf et al. 2006). Eine entsprechende Zulassung erfolgte daher nicht.

Empfehlung: Oxcarbazepin ist in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen nicht das Mittel der Wahl. Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie wird die Substanz empfohlen (off-label).

[Lamotrigin

Evidenz: Lamotrigin zeigte in kleinen placebokontrollierten Studien Erfolge bei der Behandlung verschiedener neuropathischer Schmerzsyndrome. Im Gegensatz dazu stehen aktuelle große Studien, die keine oder nur minimale positive Effekte auf Schmerzen bei der diabetischen Polyneuropathie nachwiesen (Vinik et al. 2007). Lamotrigin ist mäßig effektiv bei der HIV-Neuropathie.

Empfehlung: Lamotrigin ist in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen nicht das Mittel der Wahl. Es ist bei älteren Patienten mit Trigeminusneuralgie aufgrund seines günstigen Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu Carbamazepin oder Oxcarbazepin aber eine Off-Label-Alternative.

[Lacosamid

Wirkmechanismus: Selektive Verstärkung der langsamen Inaktivierung der spannungsabhängigen Natriumkanäle.

Empfehlung: Aufgrund der lediglich marginalen Effekte bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie wurde die Substanz für diese Indikation nicht zugelassen und kann daher nicht empfohlen werden (Ziegler et al. 2010).

[Phenytoin

Wirkmechanismus: Blockade hochfrequenter Aktivität spannungsabhängiger Natriumkanäle. Die Wirkung von Phenytoin in der Behandlung schmerzhafter Polyneuropathien ist unklar (Attal et al. 2010).

Empfehlung: Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (z.B. Gingivahyperplasie, Kleinhirnatrophie) sollte Phenytoin zur Dauertherapie nicht mehr eingesetzt werden. Da Phenytoin parenteral gegeben werden kann, hat es einen Platz in der Akuttherapie der Trigemminusneuralgie.

Analgetika

[Nichtopioidanalgetika

Bei neuropathischen Schmerzen sind Nichtopioidanalgetika wie NSAR, Paracetamol und Metamizol nur wenig wirksam. Dessen ungeachtet machten sie jedoch in der Vergangenheit ca. 40% der Verschreibungen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen aus. Aufgrund der fehlenden Evidenz und der möglichen ernstesten Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung, zum Beispiel gastroenteraler Ulzera oder toxischer Nierenschädigung, sind diese Substanzen nicht in den Therapiealgorithmen enthalten. Demgegenüber können neuropathische Schmerzen entgegen einer weitverbreiteten Meinung opioidsensibel sein.

[Opioidanalgetika

Wirkmechanismus: Opioide wirken als Agonisten hauptsächlich am μ -Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem. In Abhängigkeit von der intrinsischen Aktivität am Rezeptor werden niederpotente (schwache) und hochpotente (starke) Opioide unterschieden.

Evidenz: Neuropathische Schmerzen können opioidsensibel sein und sprechen dann häufig gut an. In 2 Studien zur schmerzhaften Polyneuropathie konnte die Wirksamkeit von Tramadol (Sindrup et al. 1999) ebenso wie bei der postzosterischen Neuralgie nachgewiesen werden. Oxycodon zeigte ebenfalls bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie (Watson u. Babul 1998) und schmerzhafter diabetischer Neuropathie (Gimbel et al. 2003, Watson et al. 2003, Hanna et al. 2008) einen positiven Effekt. Phantomschmerzen können auf Morphin positiv ansprechen (Huse et al. 2001).

Eine vergleichende Studie konnte eine ähnliche Wirksamkeit von Opioiden und Antidepressiva bei Patienten mit einer postzosterischen Neuralgie nachweisen. Eine vermutete Korrelation des ausbleibenden therapeutischen Erfolgs bei vorherigem fehlendem Ansprechen der jeweilig anderen Substanz besteht nicht, sodass von verschiedenen unabhängigen Wirkmechanismen beider Präparate ausgegangen werden kann (Raja et al. 2002).

Therapeutisches Vorgehen: Starke Opioide sind erst dann indiziert, wenn eine Therapieresistenz gegen kurative und medikamentöse Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert bzw. niedrigpotente Opioide nicht oder nicht ausreichend wirksam sind. Opioide sollten in Form von lang wirksamen Präparaten (orale retardierte Formulierungen oder transdermale Systeme) eingesetzt werden. Die wirksame Dosis muss durch langsame Titration gefunden werden. Trotz geringer Organtoxizität werden Laborkontrollen (Leber, Niere) in

längeren Zeitabständen empfohlen. Es ist konsequent darauf zu achten, dass bei Non-Respondern die Therapie beendet werden muss (s.u.).

Wichtige Nebenwirkungen: Sämtliche Opioide haben ein ähnliches Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil: Obstipation, Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Euphorie, Miosis, Juckreiz, Verwirrtheit, Halluzinationen, Abhängigkeit (physisch). Oxycodon wirkt zusätzlich anticholinerg.

Die therapielimitierenden Nebenwirkungen der chronischen Opioidtherapie sind gastrointestinale Symptome, insbesondere Übelkeit, Erbrechen und Obstipation sowie zentralnervöse Symptome wie Schwindel und Sedierung. Deshalb müssen Obstipation und Übelkeit bereits prophylaktisch konsequent mit einer adäquaten Komedikation therapiert werden (Laxanzien, Antiemetika). Lebensbedrohliche Komplikationen, z.B. schwere Atemdepressionen, sind bei der Behandlung chronischer Schmerzzustände nicht beschrieben.

Toleranz und Abhängigkeit: Die wiederholte Einnahme von Opioiden kann eine graduelle Abnahme ihrer analgetischen Wirkung induzieren (Toleranzentwicklung). Bei initial guter Ansprechbarkeit der Schmerzen auf Opioide (keine Opioidresistenz) kann allerdings meist eine gute Analgesie bei gleichbleibender Opioiddosis über einen langen Behandlungszeitraum erzielt werden. Bisher gibt es nur wenige Daten über die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit.

Allgemein wird angenommen, dass unter einer strengen Kontrolle der Opioideinnahme durch den Arzt, bei einer Vertrauensbasis zwischen Patient und Arzt und bei der Anwendung lang wirksamer Substanzen die Risiken einer psychischen Abhängigkeit gering sind. Trotzdem ist die Indikation bei Suchtanamnese, mangelnder Compliance und inadäquater Einnahme von suchtfördernden Medikamenten mit äußerster Zurückhaltung zu stellen bzw. zuvor eine stationäre Entzugsbehandlung durchzuführen. Bei fehlender Analgesie, zunehmendem Dosisbedarf oder auf Dauer nicht tolerablen Nebenwirkungen (möglicherweise opioidinduzierte Hyperalgesie) muss die Therapie abgebrochen werden.

Verlaufskontrolle: Die Anpassung an die Leber- bzw. Nierenfunktion und Kontrolle dieser Werte im Verlauf sind notwendig. Eine langfristige Therapiekontrolle ist auch bei Opioidrespondern erforderlich (Schmerztagebücher, Auswirkungen der Therapie auf alle Lebensbereiche dokumentieren). Wenn möglich, sollte eine adjuvante psychotherapeutische Behandlung und Diagnostik durchgeführt werden. Regelmäßige Urinuntersuchungen zum Nachweis anderer suchtfördernder Substanzen können zur Sicherung der Compliance sinnvoll sein.

Aufgrund der immer entstehenden physischen Abhängigkeit muss das Absetzen von Opioidanalgetika langsam ausschleichend erfolgen.

Wichtige Kontraindikationen: Darmentleerungsstörungen, Abhängigkeitserkrankung. Bei Oxycodon Komorbiditäten, die durch anticholinerge Wirkung beeinflusst werden.

Wichtige Interaktionen: Tramadol sollte aufgrund seiner zusätzliche 5HT-Wiederaufnahmehemmung nicht mit SSRI, SSNRI, TCAs und MAO-Hemmern kombiniert werden.

Empfehlung: Opioide können als wirksame Medikamente für neuropathische Schmerzen verwendet werden. Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung können die Anwendung in der Praxis limitieren.

[Morphin-Agonist-Noradrenalin-Wiederauf-nahme-Hemmer (MOR-NRI) Tapentadol

Wirkmechanismus: MOR-NRI wirken über einen kombinierten μ -Rezeptor-Agonismus und eine Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung analgetisch.

Evidenz: Tapentadol wurde als hochpotentes Opioid eingestuft. In bisher einer kontrollierten Studie konnte die Wirksamkeit von Tapentadol gegenüber Placebo in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nachgewiesen werden (Schwartz et al. 2011).

Dosierung:

[Startdosis: 1×50 mg retard bis 2×50m g retard

[Steigerung: alle 3–5 Tage um 1–2×50 mg

[Maximaldosis: 500 mg/d

Nebenwirkungen: Opioidtypische Nebenwirkungen (s.o.). Die Häufigkeit von Obstipation und Übelkeit wird geringer als unter Oxycodon angegeben.

Interaktionen: Keine CYP-Interaktionen bekannt. Keine gleichzeitige Einnahme mit MAO-Hemmern.

Empfehlung: Es sind noch weitere Studien zur spezifischen Wirksamkeit von Tapentadol bei neuropathischen Schmerzen notwendig. Die Anwendung sollte bis dahin wie die mit anderen hochpotenten Opioiden erfolgen (s.o.).

Cannabinoide

Wirkmechanismus: Cannabinoide sind Agonisten an CB1-Rezeptoren, deren Aktivierung zu einer Hemmung der neuronalen Erregbarkeit und der Neurotransmitterausschüttung führt.

Kontrollierte Studien zu Cannabis-Extrakten (z.B. Tetrahydrocannabinol) zeigten eine Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralem Schmerz bei Multipler Sklerose (Svendsen et al. 2004), bei der HIV-assoziierten sensorischen Neuropathie (Abrams et al. 2007) und einem gemischten Kollektiv chronisch neuropathischer Schmerzpatienten (Karst et al. 2003). Allerdings wurde in einer Studie bei Patienten mit Plexus-Ausriss der primäre Endpunkt nicht erreicht. Weiter Studien zur Wirksamkeit sind nötig.

Empfehlung: Cannabinoide sind in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen nicht das Mittel der Wahl.

Alpha-Liponsäure

Wirkmechanismus: Radikalfänger.

Evidenz: Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der Alpha-Liponsäure bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (600 mg/d i.v. für 3 Wochen) kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl

die Positiv- wie auch die Negativsymptome klinisch relevant verbessert werden können (Ziegler et al. 2004). Eine Studie konnte einen positiven Effekt von 600–1800 mg/d p.o. über 5 Wochen nachweisen (Ziegler et al. 2006).

Empfehlung:

Alpha-Liponsäure ist in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen nicht das Mittel der Wahl. Aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils ist bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie die vorübergehende i.v. Gabe und möglicherweise eine orale Gabe von Alpha-Liponsäure in ausgewählten Fällen möglich. Die Substanz ist jedoch nicht erstattungsfähig.

Topische Therapieoptionen

[Lidocain-Pflaster

Wirkmechanismus: Über eine Blockade der Natriumkanäle unterbindet Lidocain die Entstehung von ektopten Aktionspotenzialen. Eine Oberflächenhypästhesie wird jedoch nicht verursacht.

Evidenz: In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Lidocain-Pflaster (5%) bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien sowie der diabetischen Polyneuropathie nachgewiesen (Meier et al. 2003, Baron et al. 2009, Binder et al. 2009).

Dosierung: Startdosis: 1–3 Pflaster (700 mg/Pflaster, 10×13 cm) im Schmerzareal für 12 Stunden applizieren, danach mindestens 12-stündiges applikationsfreies Intervall. Die Pflaster können zugeschnitten werden, sodass auch kleinere Flächen behandelt werden können.

[Steigerung: Maximaldosis bei erster Applikation möglich.

[Maximaldosis: 3 Pflaster alle 24 Stunden.

[Die Applikation darf nur auf abgeheilte Haut erfolgen!

Nebenwirkungen: Bei lokaler Applikation sind lediglich lokale Hautreaktionen wie Erythem und sehr selten Blasenbildung möglich. Aufgrund der geringen systemischen Resorptionsrate sind keine zentralen Nebenwirkungen und keine Interaktionen zu erwarten. Eine Toleranzentwicklung ist nicht beschrieben.

Verlaufskontrolle: Inspektionen der Applikationsstelle. Bei lokalen Hautreaktionen sollte das Applikationsareal verändert oder eine Therapiepause eingelegt werden.

Kontraindikationen: Unverträglichkeiten.

Empfehlung: Lidocain-Pflaster können zur Mono- oder Kombinationstherapie bei der postzosterischen Neuralgie verwendet werden.

[Capsaicin-Hochdosis-Pflaster

Wirkmechanismus: Capsaicin ist ein in rotem Pfeffer vorkommender Vanilloid-Rezeptor-(TRPV1-)Agonist, der nach nur einmaliger Applikation eines Hochdosis-Pflasters (8%) zu einer reversiblen Degeneration nozizeptiver Afferenzen in der Haut führt. Die kutane Innervation mit nozizeptiven Afferenzen normalisiert sich innerhalb von ca. 90 Tagen (Kennedy et al. 2010).

Evidenz: Die lokale Applikation des Capsaicin-Hochdosis-Pflaster erwies sich bei der postzosterischen Neuralgie (Backonja et al. 2008, Backonja et al. 2010) und bei der HIV-induzierten Polyneuropathie (Simpson et al. 2008) als wirksam.

Dosierung: Bis zu 4 Capsaicin-Hochdosis-Pflaster (8%; 179 mg/Pflaster, 14×20 cm) können nach vorheriger Oberflächenanästhesie mit Lidocain-Gel einmalig für 30 Minuten (Applikation an den Füßen) oder 60 Minuten (Applikation an anderen Körperstellen) auf das schmerzende Hautareal aufgetragen werden. Eine Applikation am Kopf, Gesicht oder verletzter Haut darf nicht erfolgen! Die Wiederholung der Applikation ist frühestens nach 90 Tagen möglich.

Nebenwirkungen: Durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus den aktivierten nozizeptiven Afferenzen können eine Erythembildung und eine Schmerzzunahme verursacht werden. Dies lässt sich durch die vorangehende Applikation eines Lokalanästhetikums reduzieren. Durch die Schmerzzunahme kann es zu einem Blutdruckanstieg kommen.

Verlaufskontrolle: Inspektionen der Applikationsstelle. Bei lokalen Hautreaktionen sollte das Applikationsareal verändert oder eine Therapiepause eingelegt werden. Es sind keine Interaktionen zu erwarten.

Kontraindikationen: Unverträglichkeiten. Vorsicht bei Patienten mit instabilem arteriellem Hypertonus.

Empfehlung: Das Capsaicin-Hochdosis-Pflaster kann zur Mono- oder Kombinationstherapie peripherer nicht diabetogener Schmerzen eingesetzt werden.

[Capsaicin-Salbe

Capsaicin führt auch bei längerfristiger Auftragung mit niedriger Wirkstoffkonzentration zu einem reversiblen Funktionsverlust und reversibler Degeneration nozizeptiver Afferenzen. Verabreicht wird die Substanz auf Salbenbasis in 0,025–0,1%-iger Lösung.

Evidenz: Die lokale Applikation von Capsaicin erwies sich bei der postzosterischen Neuralgie und beim Postmastektomie-Syndrom als wirksam. Bei HIV-Neuropathie assoziiertem Schmerz wurden die Symptome durch Capsaicin allerdings verstärkt. Für die diabetische Neuropathie gibt es einige positive und 2 negative Studien (Attal et al. 2010, Dworkin et al. 2010, Finnerup et al. 2010).

Dosierung: Capsaicin muss in der Regel 4-mal täglich für 4–6 Wochen auf das schmerzende Hautareal aufgetragen werden.

Nebenwirkungen: Capsaicin verursacht durch eine initiale Histaminfreisetzung aus Mastzellen häufig eine ausgeprägte Vasodilatation mit Pruritus. Durch die anfängliche Reizung der C-Afferenzen kommt es zu einem heftigen Hautbrennen, das durch die vorangehende Applikation eines Lokalanästhetikums reduziert werden kann. Erfahrungsgemäß führt das zu einer verbesserten Compliance und Akzeptanz. Die Intensität des brennenden Schmerzes wird durch die wiederholte Applikation geringer (Toleranzentwicklung). Langzeitnebenwirkungen sind nicht bekannt.

Empfehlung: Capsaicin-Salbe ist nicht das Mittel der Wahl bei peripheren neuropathischen Schmerzen, kann jedoch als Add-on-Therapie eingesetzt werden.

Nichtmedikamentöse Therapie

Die pharmakologische Therapie bedarf häufig einer Flankierung mit nicht pharmakologischen Behandlungsverfahren. Drei wichtige Verfahren sind daher hier kurz beschrieben.

Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

Wirkungsweise: Die Transmission nozizeptiver Aktivität in Neuronen des Hinterhorns kann durch die Stimulation von schnell leitenden A β -Fasern der peripheren Nerven der entsprechenden Segmente gehemmt werden.

Die klinische Anwendung dieses Konzepts ist die TENS, bei der periphere Nerven elektrisch über Hautelektroden gereizt werden. Die elektrischen Impulse der verschiedenen batteriegespeisten Reizgeräte sind in Reizform, Amplitude, Impulsdauer und Frequenz variabel. Gereizt wird entweder direkt über dem Schmerzareal oder dem Hauptnervenstamm, der das Schmerzgebiet innerviert, sodass die reizinduzierten Parästhesien den Schmerzort abdecken. Selten ist auch eine Reizung kontralateral zum Schmerzareal effektiv. Es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor (Dubinski u. Miyasaki 2010).

Therapeutisches Vorgehen: Trotz langer Erfahrung mit TENS ist deren Erfolg im Einzelfall unvorhersehbar, weshalb eine Probereizung erforderlich ist. Eine Schmerzminderung wird von bis zu 60% aller Patienten mit verschiedenartigen Schmerzsyndromen angegeben. Es sollte allerdings vermieden werden, die Elektroden direkt in Allodyniezonen zu kleben. Bei der postzosterischen Neuralgie hilft TENS nur bei erhaltener Hautsensibilität. Auch bei zentralen Schmerzen wurden gelegentliche Effekte einer TENS mit hohen oder mit niedrigen Frequenzen beobachtet.

Psychotherapeutische Intervention

Chronischer Schmerz ist nur vor dem Hintergrund eines „biopsychosozialen Krankheitskonzepts“ zu verstehen. Die Psychotherapie spielt in einem abgestimmten Therapiekonzept aus pharmako-, physio-, ergo-, sozio- und psychotherapeutischen Behandlungsangeboten eine bedeutende Rolle. Neuropathische Schmerzen führen zu einer raschen Chronifizierung mit oft sehr langem Krankheitsverlauf. Dieser geht meist mit psychischen Begleitreaktionen in unterschiedlichem Ausmaß einher (depressive Beschwerden, vegetative Symptome, störende Sinneswahrnehmungen etc.). Eine Psychotherapie ist oftmals eine sinnvolle Co-Therapie und zentraler Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes. Ihr Einsatz ist mitentscheidend für den Erfolg, da sie meist zu einer verbesserten Compliance und Lebensqualität der Patienten beiträgt. Im Vordergrund steht, dass die Patienten lernen, aktiv mit ihrem Schmerz umzugehen (Schmerzbewältigung). Unterschiedliche Verfahren stehen zur Verfügung. Kontrollierte Studien liegen allerdings nicht vor.

Physikalische Therapie und Ergotherapie

Physikalische Therapie und Ergotherapie umfassen ein weites Feld von Möglichkeiten und gelten als notwendige Bestandteile einer interdisziplinären Versorgung neuropathischer Schmerzpatienten. Ziel ist es nicht nur, Schmerzen zu lindern, sondern auch Fehlregulationen zu beseitigen, pathologische Bewegungsabläufe zu kompensieren und eine adäquate Funktion zu erhalten. Aus der Vielzahl der angebotenen Therapieformen muss ein Behandlungsplan individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Dies setzt eine differenzierte ärztliche Verordnung mit Angaben der Leitsymptomatik und der konkreten Therapieziele voraus (siehe auch „Heilmittelkatalog der physikalischen Therapie“). Kombinierte physiotherapeutische und ergotherapeutische Verfahren zeigten eine analgetische Wirksamkeit sowie Verbesserung der Funktion der betroffenen Extremität beim CRPS (siehe Leitlinie „Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome [CRPS]“).

Versorgungskoordination

Die pharmakologische Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen kann in der Regel ambulant durchgeführt werden. In besonderen Fällen (z. B. schweres Schmerzsyndrom, therapieeinschränkende oder erschwerende Komorbiditäten, Notwendigkeit der Nebenwirkungskontrolle in der Eindosierungsphase) kann eine stationäre Therapieeinleitung oder eine stationäre multimodale Schmerztherapie notwendig werden.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. R. Baron, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Priv.-Doz. Dr. A. Binder, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Prof. Dr. F. Birklein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Arbeitsgruppe Schmerz Autonomes NS, Universitätsmedizin Mainz

Prof. Dr. Ch. Maier, Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Universitäts-Klinik Bergmannsheil, Bochum

Univ.-Prof. Dr. S. Quasthoff, Universitäts-Klinik für Neurologie, Graz

Prof. Dr. med. C. Sommer, Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. Dr. Thomas R. Töle, Klinik für Neurologie, Technische Universität München

Prof. Dr. G. Wasner, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Prof. Dr. D. Ziegler, Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung, Klinik für Stoffwechselkrankheiten, Universitätsklinikum Düsseldorf

Federführend

Prof. Dr. R. Baron, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41, 24105 Kiel, E-Mail: r.baron@neurologie.uni-kiel.de

Literatur

- [Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 515–521
- [Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–e88
- [Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010; 11: 600–608
- [Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1106–1112
- [Baron R, Freynhagen R, Tölle TR et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010; 150: 420–427
- [Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–819
- [Baron R, Mayoral V, Leijon G et al. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1663–1676
- [Binder A, Bruxelle J, Rogers P et al. Topical 5 % lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Invest* 2009; 29: 393–408
- [Boyle J, Eriksson ME, Gribble L et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–2458
- [Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013; 80:533–539.
- [Clifford DB, Simpson DM, Brown S et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 126–133
- [Dogra S, Beydoun S, Mazzola J et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005; 9: 543–554

- [Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: S3–S14
- [Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 173–176
- [Falah M, Madsen C, Holbech JV et al. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2012; 16: 860–869
- [Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573–581
- [Forst T, Pohlmann T, Kunt T et al. The influence of local capsaicin treatment on small nerve fibre function and neurovascular control in symptomatic diabetic neuropathy. *Acta Diabetol* 2002; 39: 1–6
- [Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254–263
- [Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456–472
- [Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927–934
- [Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118
- [Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y et al. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 177–180
- [Hamza MA, White PF, Craig WF et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000; 23: 365–370
- [Han Y, Zhang J, Chen N et al. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD005582
- [Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 804–813
- [Huse E, Larbig W, Flor H et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90: 47–55
- [Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N et al. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013; 20: 331–337.
- [Karst M, Salim K, Burstein S et al. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2003; 290: 1757–1762

- [Kaur H, Hota D, Bhansali A et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818–822
- [Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 2010; 11: 579–587
- [Langford RM, Mares J, Novotna A et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013; 260: 984–997
- [Lindner V, Deuschl G. Antidepressiva und Antikonvulsiva: Praktisches Einsatzprofil in der Schmerztherapie. *Schmerz* 2004; 18: 53–60
- [Maier C, Baron R, Tolle TR et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010; 150: 439–450
- [Meier T, Wasner G, Faust M et al. Efficacy of lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003; 106: 151–158
- [Moore RA, Wiffen PJ, Derry S et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD007938
- [Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015–1021
- [Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346–356
- [Rauck R, Makumi CW, Schwartz S et al. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2013; 13: 485–496
- [Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223–1232
- [Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005454
- [Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26–35
- [Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *CMRO* 2011; 27: 151–162
- [Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792–1800

- [Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305–2313
- [Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85–90
- [Smith EM, Pang H, Cirrincione C et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309: 1359–1367
- [Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Br Med J* 2004; 329:253
- [Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616–2625
- [Toth C, Mawani S, Brady S et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2012; 153: 2073–2082.
- [Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635
- [Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007; 128: 169–179
- [Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Duloxetine for the Treatment of Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Pain Pract* 2013; 24
- [Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(11):765–76.
- [Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837–1841
- [Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71–78
- [Wernicke JF, Pritchett YL, D’Souza DN et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411–1420
- [Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP et al. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8:CD008314.
- [Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010567

- [Zhang L, Rainka M, Freeman R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain* 2013; 14: 590–603
 - [Zhou M, Chen N, He L et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3: CD007963
 - [Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–2370
 - [Ziegler D, Hidvégi T, Gurieva I et al. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 839–841
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–121



Impressum

© 2015 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschmidt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, Ingrid Müller,
albertZWEI media GmbH, Englmannstr. 2, 81673 München
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org