

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen

Entwicklungsstufe: S2k

Federführend: PD Dr. Tanja Schlereth, Wiesbaden

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Version 1.2

Vollständig überarbeitet: Mai 2019

Gültig bis: April 2024

Kapitel: Kopfschmerzen und andere
Schmerzen

12. September 2019 – Bitte beachten Sie:

Das Leitlinien-PDF vom 4. September wurde
redaktionell aktualisiert und auf
www.dgn.org ausgetauscht

Zitierhinweis

Schlereth T. et al., Diagnose und nicht
interventionelle Therapie neuropathischer
Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche
Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien
für Diagnostik und Therapie in der
Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

Tanja.Schlereth@helios-gesundheit.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Stellungnahme zu Amitriptylin vom 01.06.2022

Von der CMdh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human) wurde im September 2021 eine Warnung für die Einnahme von Amitriptylin herausgegeben.

Nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ergaben sich bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die CYP2D6-Inhibitoren sind, wie die Antidepressiva z.B. SSRI Fluoxentin, Paroxetin, aber insbesondere Duloxetin relevante Interaktionen. Diese Arzneimittel führen zu einer Abschwächung des Amitriptylinmetabolismus und dadurch zu einer erhöhten Serumkonzentration von Amitriptylin. Dadurch sind schwere medikamententoxische Effekte möglich. Eine kombinierte Therapie von Amitriptylin mit einem CYP2D6-Inhibitor (insbesondere Duloxetin) sollte daher möglichst vermieden werden oder engmaschig überwacht werden.

Bei Kindern sind durch Überdosierung von Amitriptylin lebensbedrohliche Komplikationen aufgetreten wie Koma, Lethargie, kardiale Herzrhythmusstörungen, Atemdepression, Krampfanfälle aufgetreten. Daher sollte eine Therapie bei Kindern in angepasster Dosis unter pädiatrischer Kontrolle erfolgen.

Warnhinweis zu Pregabalin / Gabapentin vom 20.04.2020

Im Newsletter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vom 17.02.2020 wurde ein Arzneimittelbericht veröffentlicht, in dem auf das Abhängigkeitspotential von Pregabalin hingewiesen wird. Dies trifft vor allem Patienten mit komorbider Substanzabhängigkeit (insbesondere bei Konsum von Opioiden) zu. Allerdings traten diese Nebenwirkungen bei sehr hohen Tagesdosen auf (im Median 2100 mg, Spannweite 800-7500 mg), die über der maximal zugelassenen Tagesdosis von 600 mg lagen. Es wird dabei empfohlen, Pregabalin bei Patienten mit vorbestehender Substanzabhängigkeit zu vermeiden und falls die Therapie erforderlich ist, den Patienten engmaschig bezüglich Fehlgebrauch zu beobachten. Wegen der günstigeren Pharmakokinetik mit nichtlinearer Resorptionskinetik und geringerer Toxizität bei oraler Überdosierung wäre bei Abhängigkeitspotential je nach Indikation ggf. Gabapentin in Erwägung zu ziehen. Lebensbedrohliche

Komplikationen bei Intoxikationen sind in Einzelfällen bei Mischkonsum von Benzodiazepinen, Alkohol und anderen Drogen beschrieben worden.

Was gibt es Neues?

- 2017 trat ein neues Gesetz in Kraft („Cannabisgesetz“), mit dem Cannabinoide (Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon, Nabiximols) auf Antrag bei den Krankenkassen erstattungsfähig wurden und mittels Betäubungsmittel (BTM)-Rezept verordnet werden können. Es handelt sich weiterhin um einen off-label use, da keine dieser Substanzen in der Indikation „Schmerz“ zugelassen ist.
- Die IASP hat neben neuropathischen und nozizeptiven Schmerzen noch die Entität „noziplastischer Schmerzen“ definiert (siehe unten).
- Als mögliche Ursache einer idiopathischen Small-Fiber-Neuropathie konnten Mutationen der spannungsgeladenen Natriumkanäle (Nav1.7, Nav1.8 und Nav1.9) sowie TRPA1 gefunden werden.
- Die korneale konfokale Mikroskopie ist ein nicht invasives diagnostisches Verfahren zur Diagnostik von Small-Fiber-Neuropathien.
- 2015 wurden von der NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group der IASP = International Association for the Study of Pain) aktuelle Therapieempfehlungen zur Therapie neuropathischer Schmerzen erstellt nach einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse, die in dieser Leitlinie berücksichtigt wurden.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Neuropathische Schmerzen entstehen als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems.
- Die Diagnose neuropathischer Schmerzen stützt sich auf die typischen Symptome und Befunde neuropathischer Schmerzen, insbesondere die Kombination von Minussymptomen (sensible Defizite wie Hypästhesie, Hypalgesie) und Plusssymptomen (brennende Schmerzen, insbesondere in Ruhe, einschließende Schmerzattacken, Allodynie, Hyperalgesie).
- Die Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems muss mittels klinisch-neurologischer Untersuchung und konfirmatorisch mittels apparativer Diagnostik nachgewiesen werden.
- Die Hautbiopsie kann weiterhin – mit Einschränkungen – als Goldstandard in der Diagnostik von Small-Fiber-Neuropathien angesehen werden. Etablierte nicht invasive Methode sind die quantitative sensorische Testung (QST) und die Untersuchung von Laser-evozierten Potenzialen, wobei Letztere nur in spezialisierten Zentren verfügbar ist. Pain-evoked potentials, die korneale konfokale Mikroskopie sowie Axonreflextests sind ebenfalls Verfahren zum Nachweis einer C- bzw. A-delta-Faserschädigung, sind in der Regel jedoch nur in spezialisierten Zentren verfügbar und nicht für alle Tests existieren validierte Normwerte.
- Validierte Fragebögen können als Screening-Instrumente oder zur Einschätzung der Schwere der Neuropathie eingesetzt werden.
- In der Therapie sollten die Möglichkeiten einer kurativen oder kausalen Therapie (z. B. Neurolyse bei Engpasssyndromen, optimale Diabeseinstellung bei diabetischer Neuropathie) ausgeschöpft werden.
- Jeder Patient benötigt eine individuelle Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen.
- Die pharmakologische Therapie beinhaltet als erste Wahl Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin/Pregabalin*) sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva und den selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetine (Letzterer allerdings nur zugelassen zur Behandlung der diabetischen Neuropathie).

- In der topischen Therapie sind Lidocain-5 %- und Capsaicin-8 %-Pflaster wirksam und bei fokalen Nervenläsionen bei geringeren Nebenwirkungen bevorzugt einsetzbar.
- Opiode sind wirksam, wobei aber die Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotenzial beachtet werden sollten. Hochpotente Opiode sowie das niederpote Opioid Tramadol, das zusätzlich noch über eine noradrenerge und serotonerge Wiederaufnahme-Hemmung auf die endogene deszendierende Schmerzhemmung wirkt, können als Medikamente der dritten Wahl empfohlen werden.
- Carbamazepin und Oxcarbazepin können für neuropathische Schmerzen aufgrund der geringen Evidenz und der häufigen Nebenwirkungen nicht generell empfohlen werden, können jedoch im Einzelfall erwogen werden. Für die Trigeminalneuralgie (siehe eigene Leitlinie) ist Carbamazepin jedoch weiterhin das Mittel der ersten Wahl.
- Lamotrigin kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht generell empfohlen werden, auch wenn es Hinweise aus kleineren Einzelstudien auf einen Effekt bei der HIV-Neuropathie und bei zentralen Schmerzen gibt.
- Kombinationstherapien können sinnvoll sein, da dadurch die Einzeldosen reduziert werden können und synergistische Effekte möglich sind.

* Bitte beachten Sie die Warnhinweise zu Gabapentin/Pregabalin auf Seite 3

Inhalt

1	Einführung	9
2	Definition	9
2.1	Hintergrundinformation	9
2.2	Pathophysiologie.....	10
2.3	Graduierung neuropathischer Schmerzen.....	10
3	Klassifikation	12
3.1	Periphere und/oder zentrale neuropathische Schmerzen	12
3.2	Neuropathischer Schmerz – nozizeptiver Schmerz – gemischte Schmerzsyndrome	12
3.3	Ätiologisch/anatomisch-basierte Klassifikation neuropathischer Schmerzen	13
4	Diagnostik	15
4.1	Anamnese	15
4.2	Klinische Symptomatik.....	16
4.3	Erfassung von Schmerzstärke und -lokalisierung.....	17
4.4	Erfassung pathologischer Befunde	18
4.5	Quantitative sensorische Testung.....	20
4.6	Hautbiopsie.....	26
4.7	Laser-evozierte Potenziale (LEP)	27
4.8	Schmerz-assoziierte evozierte Potenziale (pain-related evoked potentials, PREP).....	30
4.9	Korneale konfokale Mikroskopie	34
4.10	Axonreflextests	40
4.11	Fragebögen.....	43
4.12	Diagnostik der zugrunde liegenden Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems	45
5	Therapie	46
5.1	Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie	46
5.2	Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle	47
5.3	Antikonvulsiva mit Wirkung auf Natriumkanäle.....	50
5.4	Lamotrigin/Lacosamid/Phenytoin	55
5.5	Andere Antikonvulsiva	59
5.6	Antidepressiva	59
5.7	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme- Hemmer (SSNRI)	64

5.8	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI).....	70
5.9	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA).....	71
5.10	Opioide.....	72
5.11	Cannabinoide.....	77
5.12	NMDA-Rezeptor-Antagonisten	82
5.13	Nicht-Opioideanalgetika	84
5.14	Muskelrelaxantien.....	85
5.15	Benzodiazepine	87
5.16	Topische Therapieoptionen.....	88
5.17	Botulinumtoxin.....	93
5.18	Amitriptylinsalbe	95
5.19	Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS).....	96
5.20	Diverse Therapien.....	98
5.21	Besonderheiten Österreich	102
5.22	Besonderheiten Schweiz	103
5.23	Metaanalysen	104
	Literatur	119

1 Einführung

Neuropathische Schmerzen entstehen als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems. Die Patienten beschreiben häufig brennende Schmerzen in Ruhe, einschließende Schmerzattacken und evozierte Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie). Die Therapie neuropathischer Schmerzen unterscheidet sich von der Therapie anderer chronischer Schmerzen, bei denen das somatosensorische Nervensystem nicht geschädigt ist (nozizeptive und/oder noziplastische Schmerzen). Daher ist eine leitlinienorientierte Diagnostik wichtig, um die verschiedenen Schmerzarten voneinander abgrenzen zu können, mögliche Ätiologien abzuklären und die entsprechende Therapie zu beginnen. Darüber hinaus ist eine systematische Diagnostik unentbehrlich zur Unterscheidung zwischen sicheren, wahrscheinlichen, möglichen und unwahrscheinlichen neuropathischen Schmerzen entsprechend dem vorgeschlagenen Graduierungssystem (siehe unten).

2 Definition

2.1 Hintergrundinformation

Die Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study of Pain (IASP) hat 2008 eine neue Definition neuropathischer Schmerzen erstellt: Neuropathische Schmerzen sind Schmerzen, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion des somatosensorischen Systems auftreten (Finnerup, 2016; Treede, 2008). Im Gegensatz dazu entstehen nozizeptive Schmerzen durch eine Aktivierung von Nozizeptoren, während neuronale Strukturen prinzipiell intakt sind (z. B. Schmerz bei Arthrose). Als noziplastische Schmerzen (neue Definition der IASP 2017) werden Schmerzen bezeichnet, die durch eine veränderte Nozizeption bedingt sind, jedoch ohne Nachweis einer bestehenden oder potenziellen Gewebeschädigung als Ursache einer Aktivierung peripherer Nozizeptoren und ohne Hinweise auf eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Systems als Ursache der Schmerzen. Damit werden neuropathische Schmerzen klar von noziplastischen und funktionellen Veränderungen im Nervensystem als Folge nozizeptiver Stimulation unterschieden und abgegrenzt von Läsionen im Nervensystem außerhalb des

somatosensorischen Systems (z. B. nozizeptive Schmerzen bei Spastik als Folge einer Läsion im motorischen System). Die Prävalenz neuropathischer Schmerzen beträgt 6,9–10 % (van Hecke, 2014).

2.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch konnte für viele neuropathische Schmerzen die Ausbildung einer pathologischen Spontanaktivität sowohl in geschädigten als auch in intakten nozizeptiven Afferenzen als Folge biochemischer, physiologischer, morphologischer und teilweise genetischer Veränderungen gezeigt werden. Durch die Läsion werden plastische Veränderungen im peripheren und zentralen Nervensystem induziert, mit einer Imbalance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Mechanismen und gestörten deszendierenden Hemmmechanismen (Baron, 2010; Colloca, 2017).

2.3 Graduierung neuropathischer Schmerzen

Frage: Wie lassen sich neuropathische Schmerzen klinisch erkennen und einordnen?

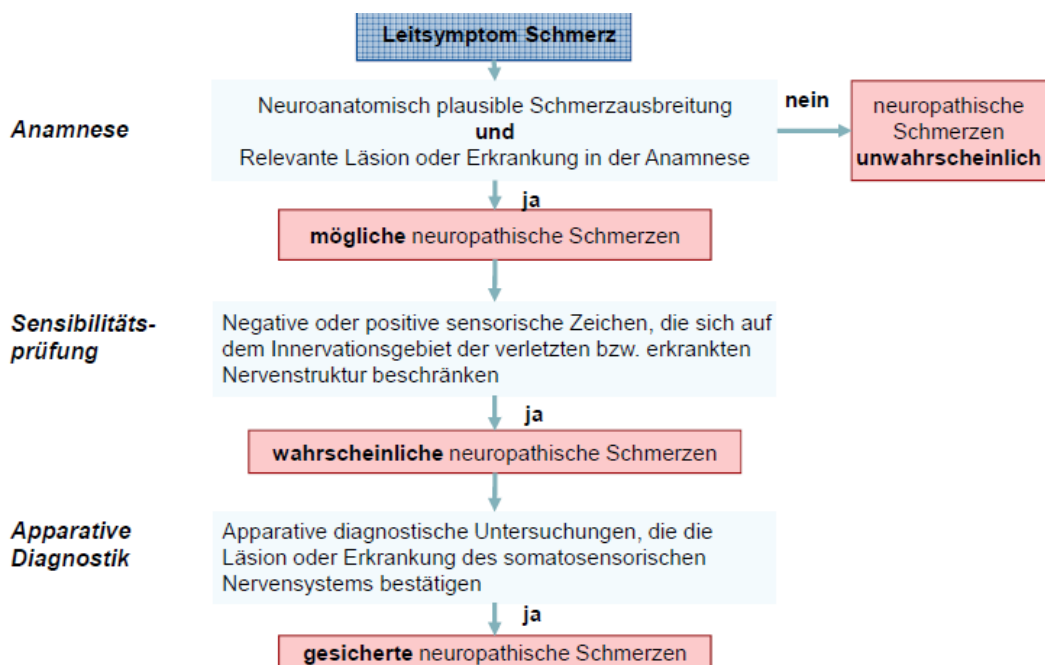
Es wird zwischen sicheren, wahrscheinlichen, möglichen und unwahrscheinlichen neuropathischen Schmerzen unterschieden (Finnerup, 2016; Treede, 2008; van Hecke, 2015) (**Abbildung 1**). Diese Abstufungen helfen, die Diagnose beim einzelnen Patienten einzuschätzen. Bei „möglichen neuropathischen Schmerzen“ sollten bei Erstvorstellung oder im Verlauf weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die Diagnose zu sichern. Bei Fehlen jeglicher Kriterien ist die Diagnose „unwahrscheinlich“. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Kriterien:

1. Die Anamnese ist vereinbar mit einer relevanten Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems.
2. Die Schmerzlokalisierung befindet sich in einem neuroanatomisch plausiblen Areal.
3. Es findet sich mindestens ein pathologischer Sensibilitätsbefund innerhalb des neuroanatomisch plausiblen Areals der Schmerzausbreitung.
4. Eine relevante Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems lässt sich mittels mindestens eines Untersuchungsverfahrens nachweisen.

Der Stellenwert der einzelnen Kriterien in Bezug auf die Diagnosefindung ist im Flussdiagramm dargestellt (**Abbildung 1**).

Empfehlung: Die Graduierung neuropathischer Schmerzen **sollte** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Sie ist ein hilfreiches Instrument, um neuropathische Schmerzen zu erkennen und einzuordnen.

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Abklärung neuropathischer Schmerzen (modifiziert nach Finnerup et al. (Finnerup, 2016))



Literatur:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
2. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.

- van Hecke O, Kamerman PR, Attal N, Baron R, Bjornsdottir G, Bennett DL, Bennett MI, Bouhassira D, Diatchenko L, Freeman R, Freynhagen R, Haanpää M, Jensen TS, Raja SN, Rice AS, Seltzer Z, Thorgeirsson TE, Yarnitsky D, Smith BH. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*. 2015;156:2337-53

3 Klassifikation

3.1 Periphere und/oder zentrale neuropathische Schmerzen

Anamnestisch, klinisch und ggf. apparativ sind periphere von zentralen neuropathischen Schmerzen zu unterscheiden (siehe Kapitel „Diagnostik“). Letztere sind häufig schwieriger zu behandeln. In Einzelfällen können bei einem Patienten periphere und zentrale Schmerzen sowie auch nozizeptive Schmerzen zeitgleich vorliegen, z. B. nach einer Rückenmarkverletzung als „above-level pain“ periphere neuropathische und/oder nozizeptive Schmerzen und als „below-level-pain“ zentrale neuropathische Schmerzen (Siddall, 2009).

3.2 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 schmerzhaft diabetische Polyneuropathie). In manchen Fällen ist eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich (sogenannte gemischte Schmerzsyndrome, „mixed pain“), z. B. bei einigen Rückenschmerzsyndromen mit chronischer Erregung afferenter Nerven in Gelenken, Bändern und Muskeln (nozizeptive Komponente) und einer Kompression bzw. Schädigung der Nervenwurzel (neuropathische Komponente) oder Tumorschmerzen mit nozizeptiver Komponente (Erregung intakter Nozizeptoren durch Schmerzmediatoren aus dem Tumor) und Infiltration von Nervengewebe. Eine sorgfältige Evaluation ist notwendig, da sich die analgetischen Therapieschemata für die jeweilige

Schmerzkomponente unterscheiden (nozizeptiv: WHO-Schema, neuropathisch: siehe diese Leitlinie, noziplastisch: noch nicht evaluiert).

3.3 Ätiologisch/anatomisch-basierte Klassifikation neuropathischer Schmerzen

Periphere fokale oder multifokale schmerzhaftes Neuropathien

- akuter Herpes zoster, postzosterische Neuralgie
- Post-Mastektomie-Schmerz, Post-Thorakotomie-Schmerz, Narbenschmerz
- Phantomschmerz, Stumpfschmerz, Schmerzen nach Nervenverletzung (komplett/inkomplett)
- Posttraumatische Neuropathie (territoriales neuropathisches Schmerzsyndrom)
- Trigeminusneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie, Okzipitalisneuralgie
- Akute und chronische Radikulopathien, Postdisektomie-Syndrom, Ischialgie (Bandscheibenvorfall, degenerative Wirbelsäulenveränderungen)
- Engpasssyndrome
- Diabetische Mononeuropathie
- Morton-Neuralgie
- Ischämische Neuropathie
- Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion)
- Neuralgische Schulteramyotrophie, Plexusläsion nach Bestrahlung
- Plexusinfiltration durch Tumor
- Sonderstellung: Komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS; siehe Leitlinie „CRPS“)

Periphere generalisierte, schmerzhaftes Neuropathien (Polyneuropathien; siehe Leitlinie „Polyneuropathie“)

- Metabolisch/ernährungsbedingt
 - Diabetes mellitus, Hypothyreose, Vitaminmangel (insbesondere Vitamin B12)

- **Medikamente**
 - antiretrovirale Substanzen, Chemotherapeutika (Cisplatin, Oxaliplatin, Taxane, Thiouracil, Vincristin), Disulfiram, Antibiotika (Ethambutol, Isoniazid, Nitrofurantoin, Chloramphenicol, Metronidazol), Thalidomid, Gold
- **Toxine**
 - Alkohol, Acrylamid, Arsen, Clioquinol, Dinitrophenol, Ethylenoxid, Pentachlorphenol, Thallium
- **Hereditär**
 - Amyloidose, Morbus Fabry, Morbus Charcot-Marie-Tooth Typ 2B und 5, hereditäre sensibel-autonome Neuropathien (HSAN) Typ 1 und 1B, primäre Erythromelalgie (u. a. Mutationen im Gen des spannungsabhängigen Natriumkanals NaV1.7)
- **Malignome**
 - paraneoplastisch (insbesondere Bronchialkarzinom), multiples Myelom
- **Infektiös oder postinfektiös, autoimmunologisch**
 - akute inflammatorische Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom), chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis (CIDP), vaskulitische Neuropathie
 - HIV-Neuropathie, Lepra
- **Polyneuropathien anderer Ätiologie**
 - sekundäre Erythromelalgie u. a.

Zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen

- **vaskuläre Läsionen**
 - Hirninfarkte (insbesondere Insula, Thalamus, Hirnstamm), Blutungen, vaskuläre Malformationen
- **entzündliche Erkrankungen**
 - Multiple Sklerose, Abszesse, Myelitis
- **traumatisch**

- Rückenmarkverletzungen, Schädel-Hirn-Traumata
- Tumoren
- Syringomyelie/Syringobulbie

„Mixed Pain“-Syndrome

- chronische Rückenschmerzen
- Tumorschmerzen (bei Infiltration von neuronalen Strukturen)

(Colloca, 2017)

4 Diagnostik

Die Diagnostik zur Charakterisierung eines neuropathischen Schmerzsyndroms ist im Allgemeinen nicht von der Krankheitsursache abhängig. Sie orientiert sich unter anderem an den in der Definition und der Graduierung neuropathischer Schmerzen beschriebenen Kriterien und Symptomen für die Diagnosestellung (Finnerup, 2016; van Hecke, 2015).

4.1 Anamnese

Die Anamnese dient einerseits der Charakterisierung des Schmerzsyndroms, insbesondere der Abgrenzung gegenüber anderen Schmerzformen (nozizeptive oder nozioplastische Schmerzen, bei denen das schmerzleitende System intakt ist). Wichtig sind die Erfassung von Beginn und Dauer der Schmerzen, zeitlicher Verlauf, Schmerzcharakter, Schmerzlokalisierung, Schmerzstärke und auslösende Faktoren.

Darüber hinaus soll die Anamnese ausreichende Informationen zu einer relevanten Läsion oder Erkrankung des peripheren oder zentralen somatosensorischen Systems liefern, da sonst per definitionem keine neuropathischen Schmerzen diagnostiziert werden können. Zur Einordnung der anamnestischen Angaben ist die Kenntnis der zugrunde liegenden Erkrankung wesentlich (siehe Flussdiagramm zur Abklärung neuropathischer Schmerzen). So treten zentrale neuropathische Schmerzen z. B. nach Hirninfarkt oder Querschnittssyndromen typischerweise mit einer Latenz von Wochen bis wenigen Jahren auf. Ferner breitet sich die Allodynie bei der

postherpetischen Neuralgie typischerweise über die vom akuten Herpes zoster betroffenen Dermatome hinaus aus.

Wesentlich sind außerdem Informationen über die funktionelle Beeinträchtigung durch die Schmerzen sowie die bisherigen erfolgreichen oder erfolglosen Behandlungen. Schmerzrelevante Komorbiditäten wie Angst, Depression oder Schlafstörungen dürfen nicht übersehen werden. Zur vollständigen Information gehört auch die Erfassung des Grades der Chronifizierung der Schmerzen.

4.2 Klinische Symptomatik

Aufgrund der Läsion afferenter Fasersysteme beschreiben viele Patienten ein Taubheitsgefühl. Diese „negativen“ sensiblen Symptome sind für den Patienten unangenehm und können auch zu Behinderungen führen, sind per se aber nicht schmerzhaft und können medikamentös nicht beeinflusst werden. Charakteristische Beschwerden neuropathischer Schmerzen wie evozierte Schmerzen und eine Schmerzüberempfindlichkeit (Hyperalgesie, Allodynie – Definitionen s. u.) werden als „positive sensible“ Symptome bezeichnet und bedürfen meist einer spezifischen Therapie.

Neuropathische Schmerzen werden in der Regel durch spontan (ohne äußeren Reiz) auftretende Schmerzen charakterisiert. Die Schmerzqualität ist meist brennend und die Schmerzen können dauerhaft vorhanden sein. Im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen ist die Symptomatik typischerweise nicht von physischer Belastung oder Bewegung abhängig.

Spontan auftretende, einschießende, stechende, elektrisierende Schmerzattacken (neuralgieformer Schmerz) treten häufig auf und sind besonders typisch für einige neuropathische Schmerzsyndrome (z. B. Trigeminusneuralgie, postzosterische Neuralgie, Stumpfschmerzen). Bei Polyneuropathien können sich die Schmerzen auch als Druck- oder Engegefühl in der Extremität äußern. Kribbelparästhesien (Ameisenlaufen) und Dysästhesien (unangenehme Parästhesien) zählen zu den typischen Empfindungen bei Polyneuropathien. Einige Patienten beschreiben einen quälenden Juckreiz, Muskelkrämpfe oder eine Bewegungsunruhe im Sinne eines Restless-Legs-Syndroms. Zusätzlich bestehen (v. a. bei Polyneuropathien oder der postzosterischen Neuralgie) auch evozierte Schmerzen, die durch Applikation eines äußeren Reizes ausgelöst werden. Bei einer Allodynie wird im betroffenen Areal Schmerz durch einen Reiz evoziert, der normalerweise

nicht schmerzhaft wahrgenommen wird (z. B. Berührung, Wärme- oder Kältereiz). Die mechanische Allodynie ist typisch für die postzosterische Neuralgie, die Kälteallodynie tritt häufig nach posttraumatischen Nervenläsionen, bei einigen Neuropathien und in der Akutphase einer Chemotherapie mit Oxaliplatin auf. Eine Hyperalgesie liegt vor, wenn durch einen primär leicht schmerzhaften Reiz ein reizinadäquater, intensiverer Schmerz als bei Gesunden ausgelöst wird (Maier, 2010; Treede, 2008).

Als Deafferenzierungsschmerz bezeichnet man Schmerzen, bei denen die komplette Unterbrechung großer Nervenstämmen (z. B. bei Amputation) oder Bahnsysteme (z. B. Querschnittssyndrome) zum Auftreten von Schmerzen führt (Baron, 2010).

4.3 Erfassung von Schmerzstärke und -lokalisation

Zur Quantifizierung der Schmerzstärke zu Beginn und im Therapieverlauf haben sich sogenannte Analogskalen bewährt. Dabei quantifiziert der Patient anhand einer Skala die Intensität der empfundenen Schmerzen. In Deutschland am meisten verbreitet ist die 11-teilige numerische Rating-Skala (NRS). Hierbei wird der Patient aufgefordert, den Schmerz auf einer Skala von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („maximal vorstellbarer Schmerz“) einzuordnen. Eine Alternative ist die visuelle Analogskala, bei der der Patient eine 10 cm lange horizontale Linie erhält, auf der nur die Endpunkte beschriftet sind – von „kein Schmerz“ auf der einen und „maximal vorstellbarer Schmerz“ auf der anderen Seite. Der Patient soll dann auf dieser Linie seine Schmerzstärke markieren. Da hier die genauen Werte ausgemessen werden müssen, ist diese Skala in der Routine weniger gebräuchlich. Bei Kindern, fremdsprachigen oder kognitiv eingeschränkten Patienten haben sich Likert-Skalen bewährt, die meist 4–5-teilig sind und auf denen die Schmerzintensität mit Deskriptoren („sehr stark, stark, mittelgradig, gering, nicht vorhanden“) oder mit Icons („Smiley-Skala“) dargestellt wird.

Für die primäre Dokumentation sollten die aktuelle Schmerzstärke sowie die durchschnittliche und maximale Schmerzstärke erfragt werden. Dabei ist die Angabe eines Zeitraums wichtig, meist zwischen 2 und 4 Wochen. Bei episodisch auftretenden Schmerzen ist es sinnvoll, die Zahl der Tage mit Schmerzen sowie die Anzahl der Attacken pro Tag zu erheben.

Die Schmerzlokalisation sollte erfragt und im Rahmen der klinischen Untersuchung auch herausgearbeitet werden. Dabei ist zu erwarten, dass

entsprechend der Definition neuropathischer Schmerzen die Schmerzen in einem anatomisch plausiblen Areal lokalisiert sind, so dass die Lokalisation der Schmerzen und die sensorischen Befunde durch eine Nervenläsion begründbar sind. Sinnvoll ist daher eine Körperschemazeichnung der Schmerzausbreitung sowie der unterschiedlichen sensiblen Symptome. Das Schmerzmaximum, die Schmerzausstrahlung und ob es sich um oberflächliche oder tief empfundene Schmerzen handelt, sollten ebenfalls erfasst werden.

4.4 Erfassung pathologischer Befunde

Eine komplette neurologische Untersuchung sollte immer erfolgen, um pathologische Befunde innerhalb des Schmerzareals nachzuweisen und ein mögliches Verteilungsmuster der Symptomatik herauszufinden, das auf eine Läsion der Erkrankung des somatosensorischen Nervensystems hinweisen könnte. Wichtig ist dabei die Erfassung sensibler Symptome wie oberflächliche Berührung, Wahrnehmung von mechanischen Schmerzreizen, Temperaturempfindung, Propriozeption, Pallästhesie (siehe Kapitel „Quantitative sensorische Testung“), aber auch die Kraftprüfung, Untersuchung der Muskeleigenreflexe zur klinischen Zuordnung dieser Symptome zu einem neuroanatomischen Areal. Die klinische Untersuchung wurde in einer Delphi-Umfrage unter Experten der Neuropathic Pain Special Interest Group der International Association for the Study of Pain (NeuPSIG) als sensitivste Untersuchung zum Nachweis neuropathischer Schmerzen beschrieben (van Hecke, 2015).

Tabelle 1. Definition und Untersuchung negativer und positiver sensibler Symptome bei neuropathischen Schmerzen

	Symptom/ Befund	Definition	Untersuchung Bedside-Test	Erwartete Antwort	
Negativsymptome	Hypästhesie	reduzierte Empfindung nicht schmerzhafter Reize	Bestreichen der Haut mit Pinsel oder Watteträger	reduzierte Empfindung, Taubheit	
	Pallhypästhesie	reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes	Applikation der Stimmgabel über Knochen oder Gelenk	reduzierte Empfindung	
	Hypalgesie	reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize	Berühren der Haut mit spitzem Gegenstand (z. B. Zahnstocher oder steifem Von-Frey-Haar)	reduzierte Empfindung, Taubheit	
	Thermhypästhesie	reduzierte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes	Berührung der Haut mit kalten Gegenständen (z. B. 10 °C, Metallrolle, Wasserglas, Acetonspray) Berührung der Haut mit warmen Gegenständen (z. B. 45 °C, Metallrolle, Wasserglas)	reduzierte Empfindung (erhöhte Temperaturschwellen), bei Schädigung der Kaltfasern auch paradoxe Hitzeempfindung	
Positivsymptome	spontane Empfindung, Spontanschmerz	Parästhesie	nicht schmerzhaft, anhaltende kribbelnde Empfindung (Ameisenlaufen)	Fragen nach Intensität (z. B. NRS)	–
		Dysästhesie	unangenehme Missempfindung	Fragen nach Intensität (z. B. NRS)	–
		einschießende Schmerzattacke	elektrisierende Schocks von Sekundendauer	Fragen nach Anzahl pro Zeit und Intensität (z. B. NRS) Fragen nach auslösenden Faktoren	–
		oberflächlicher Schmerz	schmerzhaft anhaltende Empfindung, oft brennend	Fragen nach Intensität (z. B. NRS)	–
	evozierter Schmerz	Mechanisch-dynamische Allodynie	Ein normalerweise nicht schmerzhafter, leichter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	Bestreichen der Haut mit Pinsel oder Watteträger, Größe der Fläche in cm ²	brennender, stechender Schmerz in der primär betroffenen Zone und darüber hinaus

Symptom/ Befund	Definition	Untersuchung Bedside-Test	Erwartete Antwort
			(sekundäre Zone)
mechanisch- statische Allodynie	Ein normalerweise nicht schmerzhafter, leichter statischer Druck auf der Haut löst Schmerz aus	leichter Druck mit einem Watteträger auf der Haut, Größe der Fläche in cm ²	dumpfer Schmerz in der primär betroffenen Zone
mechanische Pin-Prick- Allodynie (Hyperalgesie)	Ein normalerweise leicht stechender, nicht schmerz- hafter (leicht schmerzhafter) Reiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	Berühren der Haut mit spitzem Gegenstand (z. B. Zahnstocher oder steifem Von-Frey- Haar), Größe der Fläche in cm ²	stechender Schmerz in der primär betrof- fenen Zone und darüber hinaus (sekundäre Zone)
Kälte-Allodynie (Hyperalgesie)	Ein normalerweise nicht schmerzhafter (leicht schmerz- hafter) Kaltreiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	Berührung der Haut mit kalten Gegenständen (z. B. 10 °C, Metallrolle, Wasserglas, Acetonspray)	schmerzhaft- brennende Temperaturmiss- empfindungen in der primär betroffenen Zone, paradoxe Hitzeempfin- dung
Hitze-Allodynie (Hyperalgesie)	Ein normalerweise nicht schmerz- hafter (leicht schmerzhafter) Warmreiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	Berührung der Haut mit warmen Gegen- ständen (z. B. 40 °C, Metallrolle, Wasserglas)	schmerzhaft- brennende Temperaturmiss- empfindungen in der primär betroffenen Zone

NRS = numerische Rating-Skala, bei der dem Wert 0 die Aussage „Symptom nicht vorhanden“ und dem Wert 10 die Aussage „maximal vorstellbare Ausprägung des Symptoms“ (z. B. Parästhesien, Brennschmerzen) zugeordnet wird (Details siehe Text)

4.5 Quantitative sensorische Testung

Frage: Ist die **QST (quantitative sensorische Testung)** für die Diagnose neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Die quantitative sensorische Testung (QST) ist ein psychophysisches Verfahren, bei dem mittels kontrollierter somatosensorischer Testreize die Hautsensibilität und die Sensibilität der darunter liegenden Strukturen

(Muskeln/Faszien) untersucht wird. Anders als bei der qualitativen oder semiquantitativen klinischen Sensibilitätsprüfung kommen hierbei Reizmethoden zum Einsatz, welche größtenteils physikalisch skalierbare Reizstärken unterschiedlicher nicht nozizeptiver und nozizeptiver Modalitäten beinhalten. Eine allgemeingültige Testbatterie gibt es nicht, jedoch wird entsprechend der Empfehlung des Deutschen Forschungsverbands Neuropathischer Schmerz (DFNS) eine Kombination verschiedener Parameter verwendet, die es ermöglicht, von zwei Körperarealen innerhalb ca. einer Stunde Untersuchungszeit ein relativ umfassendes Bild somatosensorischer Funktionen zu erhalten (Rolke et al., 2006). Dabei werden thermische und mechanische sensorische und nozizeptive Parameter kombiniert, die einerseits physikalische Größen für Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen enthalten, andererseits Intensitätsangaben („Ratings“) für überschwellige Reize. Somit kann sowohl die Funktion der dünn myelinisierten A δ - sowie der nicht myelinisierten C-Fasern und ihrer zentralen Bahnen (Tractus spinothalamicus) durch Applikation thermischer Reize als auch die Funktion der dick myelinisierten A β -Fasern und der Hinterstränge mittels punktförmiger oder streichender Berührungen sowie durch Vibration getestet werden.

Abweichungen von der Norm lassen sich über verschiedene Parameter hinweg durch Normierung mittels z-Werten feststellen, wodurch sog. Sensibilitätsprofile erstellt werden können. Hierfür existieren große Normwert-Datenbanken des DFNS, sodass alters- und geschlechtsspezifische Referenzdaten herangezogen werden können, um den individuellen Patienten einzuordnen (Hand- und Fußrücken, Gesicht (Magerl et al., 2010), Rücken- und Thoraxbereich (Pfau et al., 2014) für erwachsene Männer und Frauen sowie Kinder und Jugendliche (Blankenburg et al., 2010).

Im Gegensatz zu neurophysiologischen Methoden wie (Laser-)evozierten Potenzialen ist die QST gerade auch für die Detektion von Positivsymptomen wie mechanisch dynamischer Allodynie sowie mechanischer und Hitze- und Kältehyperalgesie sensitiv. Die unterschiedlichen somatosensorischen Qualitäten haben dabei eine große Varianz bezüglich Sensitivität, wobei z. B. insbesondere die Kälteschmerzschwelle einen relativ insensitiven Parameter z. T. auch aus methodischen Gründen darstellt, die Sensitivität für Nadelreize dagegen hoch ist. Da die Grundlage der QST die Rückmeldung des Patienten für die Reizwahrnehmung ist, ist die aktive Mitarbeit des Patienten gefordert, sodass unter bestimmten Umständen, z. B. bei mangelnder Mitarbeit bzw.

kognitiven oder sprachlichen Einschränkungen, die QST keine validen Ergebnisse liefern kann. Die strikte Einhaltung der standardisierten Untersuchungstechnik ist von entscheidender Bedeutung. Ist dies gewährleistet, ist auch die Reproduzierbarkeit über verschiedene Zeitpunkte und zwischen verschiedenen Untersuchern und Laboren hoch (Geber et al., 2011; Vollert et al., 2015).

Die meisten Studien fanden Abweichungen eines oder mehrerer QST-Parameter bei Patienten mit neuropathischen Schmerzsyndromen. Für den diagnostischen Algorithmus neuropathischer Schmerzen ist insbesondere der Nachweis negativer Symptome erforderlich (Finnerup et al., 2016). Negative Symptome können auch bei nozizeptiven Schmerzen auftreten, sind jedoch dann weniger stark ausgeprägt, haben keine neuroanatomisch plausible Schmerzausbreitung und sind nicht reproduzierbar (Geber et al., 2008; Leffler et al., 2003; Westermann et al., 2011). Eine Studie an über 1200 Patienten mit peripheren oder zentralen neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese zeigte, dass 92 % der Patienten mindestens einen auffälligen QST-Parameter aufwiesen (Maier et al., 2010).

Die QST wird dann eingesetzt, wenn in der Anamnese und klinischen Untersuchung Hinweise darauf bestehen, dass ein neuropathischer Schmerz vorliegen könnte. Eine eindeutige Indikation für QST besteht bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Small-Fiber-Neuropathie. Hier zeigt die QST erhöhte thermische Detektionsschwellen, wobei die Sensitivität im Vergleich zur Hautbiopsie deutlich niedriger ist (Backonja et al., 2012). Die Sensitivität ist unter anderem deshalb eingeschränkt, da der periphere Nervenfaserverlust zentral kompensiert werden kann (Scherens et al., 2009). Auf der anderen Seite kann die QST z. B. bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie trotz unauffälliger Elektroneurographie eine partielle Schädigung der A β -Fasern durch eine verminderte Wahrnehmung taktiler Reize nachweisen (Krøigård et al., 2014). Weiterhin kann die QST bei unilateralen neuropathischen Schmerzsyndromen sinnvoll eingesetzt werden, z. B. bei vermuteten peripheren Nervenläsionen, die schwierig mittels konventioneller Methoden nachweisbar sind (z. B. Neuralgie des N. genitofemoralis, Meralgia paraesthetica).

Die QST wird aktuell von der NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group der International Association for the Study of Pain) und der EFNS (European Federation of Neurological Societies) für die Diagnostik

neuropathischer Schmerzsyndrome als zusätzlicher (nicht alleiniger) Labortest empfohlen, wobei die Evidenzlage aufgrund noch limitierter prospektiver Studien begrenzt ist (Backonja et al., 2013; Cruccu et al., 2010; Haanpää et al., 2011). Die QST kann zudem zum Verständnis zugrunde liegender Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen und zukünftig bei der Therapieauswahl im Sinne einer individualisierten Therapie beitragen (Baron et al., 2017; Vollert et al., 2017; Bouhassira et al., 2016).

Empfehlung: Die quantitativ sensorische Testung **kann** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/oder der Verdacht auf eine Affektion der kleinkalibrigen Fasern (Small-Fiber-Neuropathie) oder der zugehörigen zentralen Bahnen besteht. Die QST erlaubt dabei keine Höhenlokalisation und keine Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren Läsionen sowie auch keine ätiologische Zuordnung der Läsion.

Literatur:

1. Backonja M, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ, Edwards RR, Freeman R, Gracely D, Haanpää MH, Hansson P, Hatem SM, Krumova EK, Jensen TS, Maier C, Mick G, Rice ASC, Rolke R, Treede RD, Serra J, Toelle TR, Tugnoli V, Walk D, Wallace M, Ware M, Yarnitsky D, Ziegler D. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*. 2013;154(9):1807-19.
2. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice AS, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158(2):261-272.
3. Blankenburg M, Boekens H, Hechler T, Maier C, Krumova E, Scherens A, Magerl W, Aksu F, Zernikow B. Reference values for quantitative sensory testing in children and adolescents: Developmental and gender differences of somatosensory perception. *Pain* 2010;149(1):76-88.

4. Bouhassira D, Attal N. Translational neuropathic pain research: A clinical perspective. *Neuroscience*. 2016;338:27-35.
5. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17(8):1010-8.
6. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
7. Geber C, Klein T, Azad S, Birklein F, Gierthmühlen J, Hüge V, Lauchart M, Nitzsche D, Stengel M, Valet M, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede RD. Test-retest and interobserver reliability of quantitative sensory testing according to the protocol of the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): a multi-centre study. *Pain*. 2011;152(3):548-56.
8. Geber C, Magerl W, Fondel R, Fechir M, Rolke R, Vogt T, Treede RD, Birklein F. Numbness in clinical and experimental pain – a cross-sectional study exploring the mechanisms of reduced tactile function. *Pain*. 2008;139:73–81.
9. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27.
10. Krøigård T, Schrøder HD, Qvortrup C, et al. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):623-9.
11. Leffler AS, Hansson P, Kosek E. Somatosensory perception in patients suffering from long-term trapezius myalgia at the site overlying the most painful part of the muscle and in an area of pain referral. *Eur J Pain*. 2003;7:267–76.
12. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tölle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age

- and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598-605.
13. Maier C, Baron R, Tölle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Gierthmühlen J, Flor H, Geber C, Hüge V, Krumova EK, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihöfner C, Richter H, Rolke R, Scherens A, Schwarz A, Sommer C, Tronnier V, Üçeyler N, Valet M, Wasner G, Treede R.-D. 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(3):439-450.
 14. Pfau DB, Krumova EK, Treede RD, Baron R, Tölle T, Birklein F, Eich W, Geber C, Gerhardt A, Weiss T, Magerl W, Maier C. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): reference data for the trunk and application in patients with chronic postherpetic neuralgia. *Pain*. 2014;155(5):1002-15.
 15. Scherens A, Maier C, Haussleiter IS, Schwenkreis P, Vlckova-Moravcova E, Baron R, Sommer C. Painful or painless lower limb dysesthesias are highly predictive of peripheral neuropathy: comparison of different diagnostic modalities. *Eur J Pain*. 2009;13(7):711-8.
 16. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017 Nov;16(11):934-944.
 17. Vollert J, Mainka T, Baron R, Enax-Krumova E, Hüllemann P, Maier C, Pfau DB, Tölle T, Treede RD. Quality assurance for QST-laboratories: Development and validation of an automated evaluation tool for the analysis of declared healthy samples. *Pain*. 2015;156(12):2423-30
 18. Vollert J, Maier C, Attal N, Bennett DLH, Bouhassira D, Enax-Krumova EK, Finnerup NB, Freynhagen R, Gierthmühlen J, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Magerl W, Ramirez JD, Rice ASC, Schuh-Hofer S, Segerdahl M, Serra J, Shillo PR, Sindrup S, Tesfaye S, Themistocleous AC, Tölle TR, Treede RD, Baron R. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain*. 2017;158(8):1446-1455.
 19. Westermann A, Rönna AK, Krumova E, Klauenberg S, Schwenkreis P, Rolke R, Treede RD, Richter H, Maier C. Pain-associated mild sensory

deficits without hyperalgesia in chronic non-neuropathic pain. Clin J Pain. 2011;27(9):782-9.

4.6 Hautbiopsie

Frage: Ist die **Hautbiopsie** für die Diagnose neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Die Hautstanzbiopsie ist ein minimalinvasives Verfahren zur Gewinnung von wenigen Millimetern Haut, die immunhistochemisch auf die Anzahl der intraepidermalen, unbemerkten C-Nervenfasern untersucht werden, zu denen die nozizeptiven Afferenzen gehören. Sie wird in erster Linie bei der Diagnostik von Small-Fiber-Neuropathien (SFN) eingesetzt, zunehmend aber auch bei anderen Entitäten mit Small-Fiber-Neuropathie. Ein typischer Befund ist die Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) im schmerzhaften Hautareal. Allerdings schließt ein Normalbefund ein neuropathisches Schmerzsyndrom und auch eine Small-Fiber-Neuropathie nicht aus. Auch wurde eine Korrelation zwischen der IENFD und der Schmerzintensität bislang nur in wenigen Studien berichtet.

Zur Hautbiopsie bei neuropathischen Schmerzen existieren keine Metaanalysen und keine systematischen Reviews. Die Hautbiopsie ist ein Verfahren, mit dem bei neuropathischen Schmerzen eine somatosensorische Läsion gesichert werden kann. Die Leitlinie der NeuPSIG sieht den Wert der Hautbiopsie in der Diagnostik von Patienten mit vermuteter Small-Fiber-Neuropathie zur Untermauerung einer Neuropathie (Haanpaa, 2011). Ihr standardisierter Einsatz (Standardisierung u. a. bzgl. Entnahmeort, Entnahmeart, Färbetechnik, Technik der IENFD-Quantifizierung) bei neuropathischen Schmerzsyndromen mit vermuteter Small-Fiber-Neuropathie wird ebenso von den europäischen Fachgesellschaften empfohlen (Lauria, 2010). Die Hautstanzbiopsie ist ein objektives Verfahren zur Bestimmung der IENFD. Zur korrekten Interpretation sollten unbedingt die Regeln der Standardisierung u. a. bei Entnahme, histologischer Aufarbeitung und mikroskopischer Beurteilung eingehalten werden. Eine normale IENFD schließt neuropathischen Schmerz und eine Small-Fiber-Neuropathie ebenso wenig aus, wie sie beides beweist.

Empfehlung: Die Hautbiopsie **kann** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen sowie von Small-Fiber-Neuropathien jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/oder der Verdacht auf eine Small-Fiber-Neuropathie besteht.

Literatur:

1. Haanpaa, M., et al., 2011. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 152,14-27.
2. Lauria, G., et al., 2010. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur. J. Neurol*. 17,903-909.

4.7 Laser-evozierte Potenziale (LEP)

Frage: Sind **Laser-evozierte Potenziale (LEP)** für die Diagnose neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Laser-evozierte Potenziale (LEP) sind ein objektives neurophysiologisches Maß zur funktionellen Untersuchung des nozizeptiven Systems. Ähnlich wie bei den somatosensorisch-evozierten Potenzialen (SEP) wird in der Peripherie an der Haut (z. B. Hand) gereizt und die Potenziale werden mittels EEG an der Kopfhaut abgeleitet. Im Unterschied zu den SEP, bei denen typischerweise ein Nerv elektrisch gereizt wird (dabei vor allem die dick myelinisierten, schnell leitenden A-beta-Fasern), werden mittels Laser die Nozizeptoren in der Epidermis direkt thermisch und berührungsfrei gereizt, was eine spezifisch nozizeptive Reizung dünner A-delta- bzw. C-Fasern induziert (Bromm & Treede, 1984). Damit ist eine funktionelle Testung dünner Nervenfasern und des spinothalamischen Trakts als Komponenten der „schmerzleitenden Bahnen“ möglich. Eine Läsion in der Peripherie, z. B. im Rahmen einer Small-Fiber-Neuropathie oder Nervenläsion im Rückenmark (z. B. bei disseminierter Sensibilitätsstörung bei inkompletten Läsionen oder bei Syringomyelie) oder im Hirnstamm (z. B. Wallenberg-Syndrom) führt zu Latenzverzögerungen und/oder Amplitudenminderungen. Die LEP-Amplitude korreliert sowohl mit

der subjektiven Schmerzhaftigkeit der Laserreize als auch mit der Reizintensität (Arendt-Nielsen, 1994). Da LEP zu den späten Komponenten evozierter Potenziale zählen, ist das nach ca. 200 ms auftretende Vertexpotenzial kein mit der N20 beim Medianus-SEP vergleichbares primäres Rindenpotenzial. Das N2/P2-Vertexpotenzial wird daher durch Aufmerksamkeitseffekte und Analgetika beeinflusst. Da dieser Effekt generalisiert ist, sind intraindividuelle Unterschiede im Seitenvergleich davon jedoch nicht betroffen. Periphere oder spinale Komponenten lassen sich nicht im Sinne einer Etagediagnostik differenzieren, wohl aber ist die Höhe einer spinalen Läsion mittels dermatomaler Reizung unter- bzw. oberhalb davon zu lokalisieren. Mit speziellen Techniken, die auf der unterschiedlichen Innervationsdichte bzw. den unterschiedlichen Temperaturschwellen basieren, lässt sich die Funktionalität von A-delta- und C-Fasern differenzieren. Im Gegensatz zu SEP lassen sich LEP besonders gut von Hautarealen am Rumpf und im trigeminalen Bereich auslösen bzw. ableiten.

Allgemein sind LEP-Amplituden ein objektiver Marker für die Schädigung der nozizeptiven Bahnen (je kleiner die Amplitude, desto größer/relevanter die Schädigung) und weniger Korrelat des klinischen (neuropathischen) Schmerzes (Garcia-Larrea et al., 2002). Sie sind typischerweise also nicht vergrößert, sondern im pathologischen Falle vermindert und damit besonders sensitiv für Negativsymptome, wobei sie sich in einer Studie als sensitiver zeigten als QST bzw. Hautbiopsiebefund (Lefaucheur et al., 2015). In einer anderen Studie schien jedoch die Hautbiopsie sensitiver zu sein (Devigili et al., 2008), allerdings war die Wichtung der Befunde hier nicht gleich und eine reduzierte Nervenfaserdichte Teilkriterium für die Diagnose der Small-Fiber-Neuropathie.

Die meisten der mittlerweile zahlreichen Studien existieren in der Anwendung zur Diagnostik der Small-Fiber-Neuropathie, Rückenmarks- und Hirnstammläsionen (Übersichtsarbeiten in Treede et al., 2003; Valeriani et al., 2012). Gemäß Empfehlungen der Task Force der IASP (International Association for the Study of Pain; Treede et al., 2008) wird in der Diagnostik für die Zuordnung in die Kategorie „definitiver neuropathischer Schmerz“ ein die Anamnese und Klinik unterstützender Laborbefund gefordert. Ein solcher Befund wäre ein für das betroffene Areal pathologisches LEP. LEP werden daher in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen als Methode empfohlen, sowohl von der Europäischen Föderation der Neurologischen Gesellschaften

(EFNS; Cruccu et al., 2004, 2010) als auch von der IASP (Haanpää et al., 2011). Normwerte existieren für mittlere Kohortengrößen für Tm-Laser und Nd-Laser (Spiegel et al., 2000, 2003; Truini et al., 2005). Die Durchführung dieser Untersuchung ist jedoch nur in wenigen spezialisierten Zentren möglich, da die Geräte teuer sind und die Abrechnungsmodalitäten unklar. Die Untersuchungen laufen als Studien oder können u. U. als SEP abgerechnet werden.

Empfehlung: Laser-evozierte Potenziale (LEP) **können** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Sie stellen allerdings aufgrund des hohen technischen und zeitlichen Aufwands keine Routinediagnostik dar.

Literatur

1. Bromm B, Treede RD (1984). Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO₂ laser stimulation. *Hum Neurobiol.*3:33–40.
2. Arendt-Nielsen L (1994) Characteristics, detection, and modulation of laser-evoked vertex potentials. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.*101:7–44.
3. L. Garcia-Larrea, P. Convers, M. Magnin, N. André-Obadia, R. Peyron, B. Laurent, et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain.* 125(2002),2766-2781
4. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin.* 2003 Dec;33(6):303-14.
5. Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin.* 2012 Oct;42(5):345-53. doi: 10.1016/j.neucli.2012.05.002. Epub 2012 Jun 6.
6. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 70 (2008), pp. 1630-1635
7. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment *Eur J Neurol.* 11 (2004), pp. 153-162

8. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol.* 2010 Aug;17(8):1010-8.
9. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011 Jan;152(1):14-27.
10. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, Broglio L, Granieri E, Lauria G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain.* 131 (2008):1912-25.
11. Lefaucheur JP, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, Sène D, Ménard-Lefaucheur I, Rouie D, Tebbal D, Salhi H, Créange A, Zouari H, Ng Wing Tin S. Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin.* 45 (2015):445-55.
12. Spiegel J, Hansen C, Treede RD. Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2000,111(4):725-35.
13. Spiegel J, Hansen C, Baumgärtner U, Hopf HC, Treede RD. Sensitivity of laser-evoked potentials versus somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(6):992-1002.
14. Truini A, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, Iannetti GD, Cruccu G. Laser-evoked potentials: normative values. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116(4):821-6.

4.8 Schmerz-assoziierte evozierte Potenziale (pain-related evoked potentials, PREP)

Frage: Sind PREP für die Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Die Ableitung von Schmerz-assoziierten evozierten Potenzialen (pain-related evoked potentials, PREP) ist ein elektrophysiologisches Verfahren, das unter Einsatz von konzentrischen Oberflächenelektroden und Stimulation mit geringen Stromstärken die Reizung epidermaler A-delta-Fasern erlaubt und ein über Cz ableitbares Potenzial induziert.

Bislang existieren keine Metaanalysen oder systematischen Reviews zum Einsatz von PREP bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen. Ein Diskussionspunkt in der aktuellen Literatur ist, ob PREP von den intraepidermalen Endigungen von A-delta-Fasern geleitet werden oder ob es bei dieser elektrischen Reizung auch zu einer Erregung von dick bemarkten dermalen A-beta-Fasern kommt. Die Datenlage hierzu ist diskrepant. Hinweise darauf, dass PREP möglicherweise nicht selektiv A-delta-Nervenfasern reizen, ergab eine kürzlich publizierte Studie (La Cesa, 2018), die die Induzierbarkeit von PREP vor und nach kutaner Denervierung mittels Capsaicin untersuchte. Auch in einer weiteren Studie wurden Hinweise auf eine fehlende Selektivität von PREP für A-delta-Fasern beschrieben (de Tommaso, 2011). In jedem Fall sind PREP störanfällig für äußere Faktoren. So wurde gezeigt, dass PREP-Parameter beispielsweise durch emotionale Modulation etwa durch das Betrachten von neutralen, angenehmen und unangenehmen Bildern während einer schmerzhaften Stimulation beeinflusst werden können (Ring, 2013).

Umgekehrt geben die folgenden Studien Hinweise darauf, dass die Ableitung von PREP als nicht invasive Methode sehr gut zur Untersuchung von A-delta-Fasern geeignet ist. In einer kürzlich erschienen Studie wurde eine hohe Test-Retest-Reliabilität für PREP-Messungen an gesunden Probanden gezeigt (Ozgul, 2017). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass es durch die topische Anwendung von Capsaicin 8 % bei gesunden Probanden und bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen zu einer Reduktion der A-delta-Potenzialamplituden kommt (Papagianni, 2018). Bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen waren die PREP-Amplituden im Vergleich zu gesunden Probanden vermindert und korrelierten mit der Schmerzstärke (Omori, 2017). Auch in einer Studie an Patienten mit einer gemischten Neuropathie (Small-Fiber-Neuropathie und Polyneuropathie) konnte eine Reduktion der PREP-Amplituden nachgewiesen werden, die mit den thermischen Wahrnehmungsschwellen, aber auch mit den Schmerzen der Patienten korrelierten (Hansen, 2015). In einer weiteren Studie wurde bei gesunden Kontrollpersonen eine positive Korrelation zwischen der nach elektrischer Stimulation angegebenen Schmerzstärke und den PREP-Amplituden gefunden (Oh, 2015). In einer Studie bei Patienten mit Fibromyalgie-Syndrom und neuropathischen Schmerzanteilen fanden sich generalisiert reduzierte PREP-Amplituden, die jedoch von der angegebenen Schmerzstärke der Patienten unabhängig waren. Auch wurde bei Patienten mit M.-Fabry-assoziiierter Small-Fiber-Neuropathie eine Verminderung der

PREP-Amplituden beschrieben, die von der Krankheitsschwere, aber nicht von der Schmerzstärke abhängig war (Uceyler, 2013). Lefaucheur et al. folgerten in einer Vergleichsstudie zwischen PREP und Laser-evozierten Potenzialen, dass bei der Auslösung von PREP die Empfindung („Stechen“, „pin-prick“) und die Latenz der Hirnantwort gut mit Aktivierung von A-delta-Fasern kompatibel sein und entsprechend für deren Untersuchung eingesetzt werden können (Lefaucheur, 2012). Müller et al. konnten zeigen, dass PREP bei Patienten mit diabetischer Neuropathie insbesondere eine Verminderung der Reizantwortamplituden haben (Mueller, 2010). Ebenso fanden sich bei Patienten mit HIV-Neuropathie verminderte PREP-Amplituden, die auch mit der intraepidermalen Nervenfaserdichte korrelierten; eine Korrelation mit Schmerz wurde nicht berichtet (Obermann, 2008).

In einer deutschsprachigen Übersicht kommen die Autoren nach Sichtung der bis dato verfügbaren Literatur zu dem Schluss, dass PREP als nicht invasives und einfach anwendbares Verfahren bei der Untersuchung von Patienten mit Small-Fiber-Neuropathie und neuropathischen Schmerzen Anwendung finden sollte (Hansen, 2012).

Empfehlung: PREP **können** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Es handelt sich um ein einfaches, kostengünstiges und nicht invasives Verfahren, das allerdings störanfällig ist und derzeit nur an spezialisierten Zentren in die Routinediagnostik integriert ist. Die aktuelle Datenlage ist nicht ausreichend, um eine selektive Stimulation von A-delta-Fasern bei PREP zu beweisen.

Literatur:

1. de Tommaso M, Santostasi R, Devitofrancesco V, Franco G, Vecchio E, Delussi M, et al. A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs CO(2) laser stimulation. Clin Neurophysiol. 2011; 122:2482-7.
2. Di Lorenzo C, Di Lorenzo G, Daverio A, Pasqualetti P, Coppola G, Giannoudas I, et al. The Val66Met polymorphism of the BDNF gene influences trigeminal pain-related evoked responses. J Pain. 2012; 13:866-73.

3. Hansen N, Obermann M, Üçeyler N, Zeller D, Mueller D, Yoon MS, et al. [Clinical application of pain-related evoked potentials]. *Schmerz*. 2012; 26:8-15.
4. Hansen N, Kahn AK, Zeller D, Katsarava Z, Sommer C, Üçeyler N. Amplitudes of Pain-Related Evoked Potentials Are Useful to Detect Small Fiber Involvement in Painful Mixed Fiber Neuropathies in Addition to Quantitative Sensory Testing - An Electrophysiological Study. *Front Neurol*. 2015;6:244.
5. Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*. 2006a;46:1511-7.
6. Katsarava Z, Yaldizli O, Voulkoudis C, Diener HC, Kaube H, Maschke M. Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *J Neurol* 2006b;253:1581-4.
7. La Cesa S, Di Stefano G, Leone C, Pepe A, Galosi E, Alu F, et al. Skin denervation does not alter cortical potentials to surface concentric electrode stimulation: A comparison with laser evoked potentials and contact heat evoked potentials. *Eur J Pain* 2018;22:161-169.
8. Lefaucheur JP, Ahdab R, Ayache SS, Lefaucheur-Menard I, Rouie D, Tebbal D, et al. Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO2 laser. *Neurophysiol Clin*. 2012;42:199-206.
9. Lin C, Ma L, Zhu S, Hu N, Wang P, Zhang P, et al. Applications of pain-related evoked potentials and short-latency somatosensory evoked potentials in acupuncture research: a narrative review. *J Tradit Chin Med*. 2015;35:606-12.
10. Mueller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, et al. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:834-41.
11. Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selter L, et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain*. 2008;138:79-86.
12. Oh KJ, Kim SH, Lee YH, Kim JH, Jung HS, Park TJ, et al. Pain-related evoked potential in healthy adults. *Ann Rehabil Med*. 2015;39:108-15.

13. Omori S, Iose S, Misawa S, Watanabe K, Sekiguchi Y, Shibuya K, et al. Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical stimulation to Adelta and C fibers in patients with neuropathic pain. *Neurosci Res.* 2017;121:43-48.
14. Özgül OS, Maier C, Enax-Krumova EK, Vollert J, Fischer M, Tegenthoff M, et al. High test-retest-reliability of pain-related evoked potentials (PREP) in healthy subjects. *Neurosci Lett* 2017;647:110-116.
15. Papagianni A, Siedler G, Sommer C, Uceyler N. Capsaicin 8% patch reversibly reduces A-delta fiber evoked potential amplitudes. *Pain Rep* 2018;3:e644.
16. Ring C, Kavussanu M, Willoughby AR. Emotional modulation of pain-related evoked potentials. *Biol Psychol* 2013;93:373-6.
17. Üçeyler N, Kahn AK, Kramer D, Zeller D, Casanova-Molla J, Wanner C, et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol* 2013;13:47.

4.9 Korneale konfokale Mikroskopie

Frage: Ist die **korneale konfokale Mikroskopie** für die Diagnose neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Die in-vivo korneale konfokale Mikroskopie (CCM) ist ein nicht invasives schnell durchzuführendes Verfahren zur quantitativen Untersuchung der kornealen Fasern des subbasalen Plexus (zwischen der Basalmembran und der Bowmanschen Membran), welches jedoch von geschulten Untersuchern unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden muss. Die kleinen Nervenfasern entstammen dem N. ophthalmicus als Ast des N. trigeminus und lassen sich physiologischerseits A δ - und C-Fasern mit niederschwelligen polymodalen Rezeptoren für nozizeptive, mechanische und Kältereize zuordnen (Müller et al. 2003). Die wichtigsten Parameter, die bei der CCM erhoben werden und in der Diagnostik einer Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern herangezogen werden, sind die korneale Nervenfasernlänge (CNFL), die Nervenfaserdichte (CNFD) und die Anzahl der Verästelungspunkte der Nerven (CNBD; Übersichten in Cruzat et al., 2017; Terkelsen et al., 2018).

Die automatisierte Auswertung der erhobenen Bilder (Dabbah et al., 2011; Petroll et al., 2013; Petropoulos et al., 2014; Dehghani et al., 2014) sowie die publizierten Normdaten (Tavakoli et al., 2015) ermöglichen den klinischen

Einsatz der CCM in der Diagnostik einer Small-Fiber-Neuropathie (SFN). Ein Großteil der Studien mittels CCM wurde bei Patienten in verschiedenen Stadien des Diabetes mellitus, einschließlich einer lediglich pathologischen Glukosetoleranz durchgeführt (Perkins et al., 2018 u.v.a.; Metanalyse in Jang et al., 2016). Jedoch wurde mittels CCM eine Affektion der kleinen Nervenfasern mittlerweile bei verschiedenen Neuropathien nachgewiesen, u. a. bei der CMT (Charcot-Marie-Tooth) Typ 1A (Tavakoli et al., 2012), HSAN (hereditäre sensorische und autonome Neuropathie) (Mimura et al., 2008), M. Fabry (Tavakoli et al., 2009), CIDP (Schneider et al., 2014; Stettner et al., 2016), Chemotherapie-induzierter Neuropathie (Campagnolo et al., 2013; Ferdousi et al., 2015), Amyloid-Neuropathie (Rousseau et al., 2016); nicht substituierter Hypothyreose (Sharma et al., 2018), M. Behçet (Bitirgen et al., 2018), Sarkoidose (Dahan et al., 2013; Oudejans et al. 2018), HIV-induzierter Neuropathie (Kemp et al. 2017), M. Wilson (Sturniolo et al., 2017) und idiopathischer SFN (Bucher et al., 2015). Es fanden sich jedoch auch Auffälligkeiten bei Patienten mit M. Parkinson (Kass-Iliya et al., 2015) oder amyotropher Lateralsklerose (Ferrari et al., 2014) sowie auch in einer Untergruppe von Patienten mit Fibromyalgie (Ramirez et al., 2015) und bei Patienten mit einem Syndrom des trockenen Auges im Rahmen eines primären Sjögren-Syndroms oder ohne diagnostiziertes Sjögren-Syndrom (Benitez-Del-Castillo et al., 2007; Tuisku et al., 2008).

Mittels CCM konnten in unkontrollierten Studien die regenerativen Prozesse nach Optimierung der Diabeteseinstellung, der arteriellen Hypertonie und der Hyperlipidämie (Tavakoli et al., 2011), nach kombinierter Pankreas-/ Nierentransplantation (Mehra et al., 2007; Tavakoli et al., 2013) sowie nach einer spezifischen Behandlung einer Sarkoidose (Dahan et al., 2013) erfasst werden.

Während in manchen Studien an Patienten eine wenngleich nur mäßige Korrelation der Ergebnisse der CCM mit dem Ausmaß der Neuropathie nachgewiesen wurde (Ziegler et al., 2014), sind die Ergebnisse zur Korrelation mit der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) als Goldstandard in der Diagnostik der SFN widersprüchlich (Chen et al., 2015, Ziegler et al., 2014), sodass beide Untersuchungsmethoden (CCM und Hautbiopsie) sich nach heutigem Wissensstand ergänzen können, da sie leicht unterschiedliche Aspekte erfassen. Eine noch bessere Standardisierung der Analyse der CCM-Bilder wurde von vielen Autoren jedoch als zwingend notwendig erachtet, um

eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, insbesondere aufgrund von Unterschieden zwischen der manuellen und automatisierten Auswertung (Schaldemose et al., 2017), um die Bedeutung der CCM weiter zu etablieren.

Empfehlung: Die CCM **kann** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/oder der Verdacht auf eine Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern (Small-Fiber-Neuropathie) besteht. Wichtig dabei ist, dass die CCM durch geschulte Untersucher durchgeführt wird und ophthalmologische Auffälligkeiten, die zu Veränderungen des kornealen subbasalen Plexus führen, miterfasst und ggf. abgeklärt werden (z. B. Syndrom des trockenen Auges, Kontaktlinsenträger, Keratokonus, Keratopathie, Keratitis, ophthalmologische operative Eingriffe).

Literatur:

1. Benítez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, Díaz-Valle D, Gegúndez JA, Fernandez C, García-Sánchez J. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007 Jan;48(1):173-81.
2. Bitirgen G, Tinkir Kayitmazbatir E, Satirtav G, Malik RA, Ozkagnici A. In Vivo Confocal Microscopic Evaluation of Corneal Nerve Fibers and Dendritic Cells in Patients With Behçet's Disease. *Front Neurol.* 2018;9:204.
3. Bucher F, Schneider C, Blau T, Cursiefen C, Fink GR, Lehmann HC, Heindl LM. Small-Fiber Neuropathy Is Associated With Corneal Nerve and Dendritic Cell Alterations: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Cornea.* 2015;34(9):1114-9.
4. Campagnolo M, Lazzarini D, Fregona I, Cacciavillani M, Bergamo F, Parrozzani R, Midenza E, Briani C. Corneal confocal microscopy in patients with oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2013;18(3):269-71.

5. Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, Alam U, Marshall A, Fadavi H, Fardousi M, Azmi S, Tavakoli M, Efron N, Jeziorska M, Malik RA. Small nerve fiber quantification in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy: comparing corneal confocal microscopy with intraepidermal nerve fiber density. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1138-44.
6. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf*. 2017;15(1):15-47.
7. Dabbah MA, Graham J, Petropoulos IN, et al. Automatic analysis of diabetic peripheral neuropathy using multiscale quantitative morphology of nerve fibres in corneal confocal microscopy imaging. *Med Image Anal* 2011; 15:738-747.
8. Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, et al. Fully automated, semiautomated, and manual morphometric analysis of corneal subbasal nerve plexus in individuals with and without diabetes. *Cornea* 2014; 33:696-702.
9. Ferdousi M, Azmi S, Petropoulos IN, Fadavi H, Ponirakis G, Marshall A, Tavakoli M, Malik I, Mansoor W, Malik RA. Corneal Confocal Microscopy Detects Small Fibre Neuropathy in Patients with Upper Gastrointestinal Cancer and Nerve Regeneration in Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139394.
10. Ferrari G, Grisan E, Scarpa F, Fazio R, Comola M, Quattrini A, Comi G, Rama P, Riva N. Corneal onfocal microscopy reveals trigeminal small sensory fiber neuropathy in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:278.
11. Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, Zhuang SL. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):9-14.
12. Kass-Iliyya L, Javed S, Gosal D, Kobylecki C, Marshall A, Petropoulos IN, Ponirakis G, Tavakoli M, Ferdousi M, Chaudhuri KR, Jeziorska M, Malik RA, Silverdale MA. Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(12):1454-60.

13. Kemp HI, Petropoulos IN, Rice ASC, Vollert J, Maier C, Sturm D, Schargus M, Peto T, Hau S, Chopra R, Malik RA. Use of Corneal Confocal Microscopy to Evaluate Small Nerve Fibers in Patients With Human Immunodeficiency Virus. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(7):795-800.
14. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJ, Augustine T, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Oct;30(10):2608-12.
15. Mimura T, Amano S, Fukuoka S, Honda N, Arita R, Ochiai M, Yanagisawa M, Usui T, Ono K, Araki F, Yamagami S, Araie M, Awaya Y. In vivo confocal microscopy of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Curr Eye Res.* 2008;33(11):940-5.
16. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521-42.
17. Oudejans LC, Niesters M, Brines M, Dahan A, van Velzen M. Quantification of small fiber pathology in patients with sarcoidosis and chronic pain using cornea confocal microscopy and skin biopsies. *J Pain Res.* 2017;10:2057-2065.
18. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, Scarr D, Ostrovski I, Orszag A, Edwards K, Pritchard N, Russell A, Dehghani C, Pacaud D, Romanchuk K, Mah JK, Jeziorska M, Marshall A, Shtein RM, Pop-Busui R, Lentz SI, Boulton AJM, Tavakoli M, Efron N, Malik RA. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia.* 2018 Jun 4.
19. Petroll WM, Weaver M, Vaidya S, et al. Quantitative 3-dimensional corneal imaging in vivo using a modified HRT-RCM confocal microscope. *Cornea* 2013; 32:e36-e43.
20. Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, et al. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy. *Invest Ophthal Vis Sci* 2014; 55:2071-2078.
21. Ramírez M, Martínez-Martínez LA, Hernández-Quintela E, Velazco-Casapía J, Vargas A, Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):214-9.

22. Rousseau A, Cauquil C, Dupas B, Labbé A, Baudouin C, Barreau E, Théaudin M, Lacroix C, Guiochon-Mantel A, Benmalek A, Labetoulle M, Adams D. Potential Role of In Vivo Confocal Microscopy for Imaging Corneal Nerves in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(9):983-9.
23. Schaldemose EL, Fontain FI, Karlsson P, Nyengaard JR. Improved sampling and analysis of images in corneal confocal microscopy. *J Microsc.* 2017.doi: 10.1111/jmi.12581.
24. Sharma S, Tobin V, Vas PRJ, Rayman G. The LDIFLARE and CCM methods demonstrate early nerve fibre abnormalities in untreated hypothyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 May 31
25. Schneider C, Bucher F, Cursiefen C, Fink GR, Heindl LM, Lehmann HC. Corneal confocal microscopy detects small fiber damage in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Peripher Nerv Syst.* 2014 Dec;19(4):322-7.
26. Stettner M, Hinrichs L, Guthoff R, Bairov S, Petropoulos IN, Warnke C, Hartung HP, Malik RA, Kieseier BC. Corneal confocal microscopy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Dec 28;3(2):88-100.
27. Sturniolo GC, Lazzarini D, Bartolo O, Berton M, Leonardi A, Fregona IA, Parrozzani R, Midena E. Small fiber peripheral neuropathy in Wilson disease: an in vivo documentation by corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Jan 22;56(2):1390-5.
28. Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, Kenny M, Waldek S, Efron N, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2009 Dec;40(6):976-84.
29. Tavakoli M, Kallinikos P, Iqbal A, et al. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2011; 28:1261–1267.
30. Tavakoli M, Marshall A, Banka S, Petropoulos IN, Fadavi H, Kingston H, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects small-fiber neuropathy in

- Charcot-Marie-Tooth disease type 1A patients. *Muscle Nerve*. 2012 Nov;46(5):698-704.
31. Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, Fadavi H, Asghar O, Alam U, Ponirakis G, Jeziorska M, Marshall A, Efron N, Boulton AJ, Augustine T, Malik RA. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration in diabetic neuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetes*. 2013;62(1):254-60.
 32. Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Morris J, Pritchard N, Zhivov A, Ziegler D, Pacaud D, Romanchuk K, Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, Singleton JR, Smith G, Boulton AJ, Efron N, Malik RA. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care*. 2015 May;38(5):838-43.
 33. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*. 2017;16(11):934-944. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2017;16(12):954.
 34. Tuisku IS, Konttinen IY, Konttinen LM, Tervo TM. Alterations in corneal sensitivity and nerve morphology in patients with primary Sjogren's syndrome. *Exp. Eye Res* 2008;86:879-885.
 35. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, Brüggemann J, Strom A, Peschel S, Köhler B, Stachs O, Guthoff RF, Roden M; German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(7):2454-63.

4.10 Axonreflextests

Frage: Sind **Axonreflextests** für die Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Mit Hilfe der Bestimmung der Größe des Axonreflex-Erythems kann die Funktion von afferenten peripheren C-Fasern (Nozizeptoren) untersucht werden.

Bei Aktivierung von peripheren C-Fasern breiten sich die Aktionspotenziale im gesamten axonalen Baum in der Haut aus. In den terminalen

Nervenendigungen führen die Aktionspotenziale zu einer Ausschüttung des Neuropeptids calcitonin gene-related peptide (CGRP), welches in der Haut eine Vasodilatation verursacht und als Rötung (neurogener Flare) sichtbar wird (Fuller, 1987; Weidner, 2000). Wenn C-Fasern in der Haut degenerieren oder Aktionspotenziale schlechter weiterleiten, wird das Axonreflex-Erythem kleiner (Bickel, 2009; Kramer, 2004). Die Größe des Axonreflex-Erythems korreliert nicht mit der Stärke des Spontanschmerzes bei Patienten mit neuropathischem Schmerz (Kalliomaki, 2011; Schley, 2012).

Das Axonreflex-Erythem kann chemisch beispielsweise mit Histamin (Bickel, 2002) oder Acetylcholin (Green, 2009), mechanisch (Koppert, 2004), durch Hitze (Krishnan, 2004) oder elektrisch ausgelöst werden. Die Größe der Hautrötung kann über einen Laser-Doppler-Imager (Kubasch, 2017) oder andere Methoden wie Laser-Speckle-Kontrastanalyse quantifiziert werden (Unal-Cevik, 2018). Bei der Analyse der Fläche des Axonreflex-Erythems muss beachtet werden, dass eine lokale Vasodilatation unabhängig vom Axonreflex-Erythem an der Stelle der Stimulation ausgelöst werden kann.

Die Messung der Größe des Axonreflex-Erythems ist eine funktionelle, objektive und nicht invasive Messung afferenter C-Faserfunktion beim Menschen, ist aber klinisch nicht etabliert und wird nur in speziellen Zentren zu experimentellen Zwecken angeboten.

Empfehlung: Axonreflextests **können** in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Durch sie wird die Funktion von C-Fasern (Nozizeptoren) objektiv beurteilt, allerdings stellen sie keine Routinediagnostik dar, sind nur in spezialisierten Zentren verfügbar, und es existieren keine Normwerte.

Literatur:

1. Bickel A, G. Heyer, Senger C, Maihofner C, Heuss D, Hilz MJ, Namer B. 2009. C-fiber axon reflex flare size correlates with epidermal nerve fiber density in human skin biopsies. *J Peripher Nerv Syst.* 14(4):294-299.
2. Bickel A, Kramer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. 2002. Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. *Neurology.* 59(6):917-919.

3. Fuller RW, Conradson TB, Dixon CM, Crossman DC, Barnes PJ, 1987. Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol.* 92(4):781-788.
4. Green AQ, Krishnan ST, Rayman G. 2009. C-fiber function assessed by the laser doppler imager flare technique and acetylcholine iontophoresis. *Muscle Nerve.* 40(6):985-991.
5. Kalliomaki M, Kieseritzky JV, Schmidt R, Hagglof B, Karlsten R, Sjogren N, Albrecht P, Gee L, Rice F, Wiig M, Schmelz M, Gordh T. 2011. Structural and functional differences between neuropathy with and without pain? *Exp Neurol.* 231(2):199-206.
6. Koppert W, Brueckl V, Weidner C, Schmelz M. 2004. Mechanically induced axon reflex and hyperalgesia in human UV-B burn are reduced by systemic lidocaine. *Eur J Pain.* 8(3):237-244.
7. Kramer HH, Schmelz M, Birklein F, Bickel A. 2004. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes.* 2004. Mar.;53(3):769-774.
8. Krishnan ST, Rayman G. 2004. The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27(12):2930-2935.
9. Kubasch ML, Kubasch AS, Torres Pacheco J, Buchmann SJ, Illigens, BM, Barlinn K, Siepmann T. 2017. Laser Doppler Assessment of Vasomotor Axon Reflex Responsiveness to Evaluate Neurovascular Function. *Front Neurol.* 8:370.
10. Schley M, Bayram A, Rukwied R, Dusch M, Konrad C, Benrath J, Geber C, Birklein F, Hagglof B, Sjogren N, Gee L, Albrecht PJ, Rice FL, Schmelz M. 2012. Skin innervation at different depths correlates with small fibre function but not with pain in neuropathic pain patients. *Eur J Pain.* 16(10):1414-1425.
11. Unal-Cevik I. 2018. Temporal and Spatial Quantification of Pain- Related Small Fiber Functionality Assessed Using Laser Speckle Contrast Analysis. *Pain Pract.*
12. Weidner C, Klede M, Rukwied R, Lischetzki G, Neisius U, Skov PS, Petersen LJ, Schmelz M. 2000). Acute effects of substance P and

calcitonin gene-related peptide in human skin--a microdialysis study. J Invest Dermatol. 115(6):1015-1020.

4.11 Fragebögen

Frage: Sind Fragebögen für die Diagnose neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache sinnvoll?

Es existieren verschiedene Fragebögen, mit deren Hilfe Symptome von neuropathischen Schmerzen qualitativ und quantitativ erfasst werden können. Für das Screening neuropathischer Schmerzen werden häufig verwendet: painDETECT (Freyhagen, 2006), DN4: Douleur Neuropathique en 4 Questions (Bouhassira, 2005), LANSS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (Bennett, 2001). Das Ausmaß der neuropathischen Komponente an einem chronischen Schmerzsyndrom kann mit dem Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (Bouhassira, 2004) und der NPS: Neuropathic Pain Scale (Galer, 1997) abgeschätzt werden. Einige der Fragebögen sind nur vom Patienten auszufüllen (painDETECT, NPSI, NPS), andere beinhalten neben der Patientenbefragung auch einige Punkte, die nach kurzer klinischer Untersuchung durch den Untersucher ausgefüllt werden müssen (DN4, LANSS). Generell wird empfohlen, Skalen zu verwenden, mit denen neuropathietypische Schmerzcharakteristika erfasst werden (Positiv- und Negativsymptome), die Intensität der Schmerzen gemessen werden und bei denen eine Ganzkörperzeichnung zur Abschätzung der Lokalisation und der Ausstrahlung der Symptome beinhaltet ist.

Die Screening-Fragebögen zur Abschätzung einer möglichen neuropathischen Schmerzkomponente sind als Ergänzung bzw. Orientierung zu verstehen und ersetzen nicht das oben beschriebene diagnostische Vorgehen, insbesondere da sich gezeigt hat, dass Angaben aus den Fragebögen und Untersuchungsbefunde häufig nur gering übereinstimmen (Gierthmühlen, 2018). Dennoch können sich mit Hilfe der Fragebögen möglicherweise Untergruppen von Patienten identifizieren lassen, die in Zukunft hilfreich bei der Identifizierung von Therapie-Respondern sein könnten (Sommer, 2011).

Darüber hinaus sollte nicht vergessen werden, dass chronische Schmerzen multidimensional sind und neben den körperlichen Befunden auch psychische und soziale Faktoren das Erleben und Verhalten des Schmerzpatienten modulieren und aufrechterhalten können. Daher ist auch die Erfassung dieser Faktoren nützlich und notwendig für die Therapieplanung. Hier eignet sich

z. B. der Schmerzfragebogen der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. (www.dgss.org/deutscher-schmerzfragebogen/), der diese Aspekte umfasst. Er beinhaltet u. a. Fragen zur emotionalen und funktionellen Beeinträchtigung durch die Schmerzen, ein Screening für Angst oder Depression als mögliche Komorbidität sowie Fragen zu Lebensqualität und sozialer Situation. Darüber hinaus ermöglicht er die Einschätzung des Chronifizierungsgrades. Fragebögen beschreiben somit häufig die subjektive Wahrnehmung der Schmerzen und sind damit ebenfalls ein wichtiger Baustein einer adäquaten und individuellen Therapie.

Empfehlung: Standardisierte Fragebögen zur Charakterisierung der Schmerzen **sollten** bei der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Sie können als Ergänzung zur klinischen Diagnostik einen guten Überblick über die subjektive Schmerzwahrnehmung und die psychosoziale Komponente des Schmerzes geben, sind jedoch ohne klinische Untersuchung nicht als alleiniges Mittel zur Diagnose neuropathischer Schmerzen geeignet.

Literatur:

1. Bennett M (2001). The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 92(1-2):147-157.
2. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lanteri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. 2005. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 114(1-2):29-36.
3. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, Rostaing S, Lanteri-Minet M, Collin E, Grisart J, Boureau F. 2004. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 108(3):248-257.

4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U., Tolle TR 2006. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 22(10):1911-1920.
5. Galer BS, Jensen MP. 1997. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology.* 48(2):332-338.
6. Gierthmuhlen J, Binder A, Forster M, Baron R. 2018. Do We Measure What Patients Feel? - An Analysis of Correspondence Between Somatosensory Modalities Upon Quantitative Sensory Testing and Self-reported Pain Experience. *Clin J Pain.*
7. Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöh J, Lungenhausen M, Maier C. 2011. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol*11:104.

4.12 Diagnostik der zugrunde liegenden Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems

Die bisherigen Untersuchungsmethoden bezogen sich auf den Nachweis einer Schädigung des nozizeptiven Systems insbesondere der afferenten C- und A-delta-Fasern als Ursache neuropathischer Schmerzen.

Grundlage für die weitere Diagnostik ist eine komplette neurologische Untersuchung. Die weiteren apparativen Untersuchungen (somatosensibel evozierte Potenziale, Neurographie, bildgebende Verfahren wie MRT oder CT) oder Labor- bzw. Liquoruntersuchungen sollten in Abhängigkeit von der Anamnese und des klinischen Befundes durchgeführt werden. Da in Abhängigkeit von der Grunderkrankung das gesamte Spektrum der apparativen und labormedizinischen Diagnostik zur Anwendung kommen kann, wird auf die Leitlinien der entsprechenden Erkrankungen verwiesen.

5 Therapie

5.1 Allgemeine Empfehlungen zur medikamentösen Therapie

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

- Schmerzreduktion um $\geq 30\%$
- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit
- Verbesserung der Funktionalität

Neuropathische Schmerzen sind eine therapeutische Herausforderung. Trotz einer medikamentösen Therapie kann oft keine Schmerzfreiheit erreicht werden. Bei allen medikamentösen Optionen spricht ein Teil der Patienten nur unzureichend auf die Therapie an oder leidet an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen. Die Therapieziele müssen daher mit dem Patienten realistisch erörtert werden. Für die Therapie des CRPS und der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die jeweils eigenen Leitlinien (siehe Leitlinien „Trigeminusneuralgie“ und „CRPS“).

Vor Therapiebeginn sollte zur Verbesserung der Compliance über potenzielle Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Des Weiteren sollten die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass die Wirkung erst nach Eindosierung und Erreichen einer wirksamen Dosis und mit zeitlicher Verzögerung einsetzt, um das frühzeitige Absetzen von potenziell wirksamen Präparaten zu vermeiden. Es kann sinnvoll und effektiver sein, mehrere Medikamente zu kombinieren, da dadurch synergistisch schmerzhemmende Effekte auftreten können und die Einzeldosen niedriger bleiben können (Chaparro, 2012).

Bei der Therapieplanung ist zu beachten, dass der Zulassungsstatus der einzelnen Substanzen unterschiedlich ist und zusätzlich je nach Hersteller variieren kann, was dazu führt, dass einige Substanzen off-label verwendet werden. 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 – individueller Heilversuch

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

5.2 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

PICO-Frage: Führen **Gabapentin und Pregabalin** bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Gabapentin und Pregabalin binden mit hoher Affinität an die $\alpha_2\text{-}\delta$ -Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auf peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen und reduzieren dadurch den aktivierenden Calciumeinstrom (Binder & Baron, 2016).

Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse zur Wirkung von Gabapentin bei chronischen neuropathischen Schmerzen (Wiffen et al., 2017; Moore et al., 2018) konnte im Vergleich zu der 2014 publizierten Metaanalyse (Moore et al., 2014) vier neue Studien einschließen, des Weiteren wurden drei zuvor eingeschlossene Studien aufgrund von modifizierten Einschlusskriterien ausgeschlossen. Eine signifikante Schmerzreduktion > 30 % konnte nur in der Gruppe der mit Gabapentin behandelten Patienten mit PHN und mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie festgestellt werden. Im Vergleich zu Placebo war die Gabapentin-Behandlung mit mehr Nebenwirkungen assoziiert, wobei schwere Nebenwirkungen während der Behandlung mit Gabapentin und Placebo in jeweils nur 3 % auftraten. Während der Behandlung mit Gabapentin traten im Vergleich zu der Placebo-Behandlung mehr Schläfrigkeit (14 % vs. 5 %), Schwindel (19 % vs. 7 %), periphere Ödeme (7 % vs. 2 %) sowie Gangstörungen und Ataxie (14 % vs. 3 %) auf.

Eine weitere systemische Übersicht und Metaanalyse (Finnerup et al., 2015) schloss 14 RCT mit Gabapentin (900–3600 mg/Tag) und 6 RCT mit Gabapentin mit verzögerter Freisetzung oder Gabapentin-Enacarbil (1200–3600 mg/Tag) ein. Eingeschlossen wurden Studien an Patienten mit PHN, schmerzhafter Polyneuropathie, Schmerzen nach peripherer Nervenverletzung und zentralen

Schmerzen aufgrund eines Querschnittssyndroms. Der kombinierte NNT war 6,3 für Gabapentin und 8,3 für Gabapentin mit verzögerter Freisetzung oder Gabapentin-Enacarbil, bei insgesamt guter Verträglichkeit. Es zeigten sich keine Hinweise auf unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit der gegebenen Dosis.

Bzgl. Pregabalin (150–600 mg/Tag) wurden in der o. g. Metaanalyse (Finnerup et al., 2015) 25 RCT an Patienten mit PHN, schmerzhafter Polyneuropathie, Schmerzen nach peripherer Nervenverletzung und zentralen Schmerzen aufgrund eines Querschnittssyndroms und nach einem Schlaganfall eingeschlossen, die in einem NNT von 7,7 resultierten. Es fand sich ein besseres Ansprechen bei einer Tagesdosis von 600 mg im Vergleich zu der Tagesdosis von 300 mg.

In einer weiteren Studie bei 45 Patienten mit prädiabetischen neuropathischen Schmerzen wurde eine stärkere Schmerzreduktion nach Pregabalingabe im Vergleich zu Placebo berichtet (Gonzales-Duarte et al., 2016), wobei ein sog. Enriched Studiendesign angewandt wurde, mit Einschluss nur von Patienten mit > 30 % Schmerzreduktion nach Pregabalin und < 30 % Schmerzreduktion nach Placebo. Der Anzahl der Patienten mit einer > 30%igen Schmerzreduktion in der doppelblinden Phase wurde nicht publiziert. Eine Studie über akute und chronische ins Bein ausstrahlende Rückenschmerzen („Ischiasschmerzen“) zeigte über einen Behandlungszeitraum von 8 Wochen keine signifikante Schmerzlinderung durch Pregabalin im Vergleich zu Placebo (Mathieson et al., 2017), wobei dies zum Teil durch einen niedrigen Anteil von Patienten mit neuropathischen Schmerzen (22–34 %) und eine hohe Placeboantwort erklärt werden kann.

In den NeuPSIG-Empfehlungen (Finnerup et al., 2015) wird eine starke Empfehlung für den Einsatz von Gabapentin (in einer Tagesdosis von 1200–3600 mg, aufgeteilt in drei Gaben) sowie Pregabalin (in einer Tagesdosis von 300–600 mg, aufgeteilt in zwei Gaben) ausgesprochen. Gabapentin ist für die Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen und Pregabalin für die Therapie peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen.

Empfehlung: Gabapentin und Pregabalin* **sollen** als Medikamente der ersten Wahl zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden.

Zu bemerken ist, dass die Studienlage nicht zu allen neuropathischen Schmerzsyndromen ausreichend ist.

* Bitte beachten Sie die Warnhinweise zu Gabapentin/Pregabalin auf Seite 3

Literatur:

1. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Sep 16;113(37):616-625.
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
3. González-Duarte A, Lem M, Díaz-Díaz E, Castillo C, Cárdenas-Soto K. The Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Prediabetic Neuropathic Pain. *Clin J Pain.* 2016;32(11):927-932
4. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Billot L, Pik J, Jan S, Lin CC. Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1111-1120.
5. Moore A, Derry S, Wiffen P. Gabapentin for Chronic Neuropathic Pain. *JAMA.* 2018;319(8):818-819.
6. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 27;(4):CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.
7. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, Moore RA. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9;6:CD007938. doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.

5.3 Antikonvulsiva mit Wirkung auf Natriumkanäle

Na-Kanal-Blocker: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramot

PICO-Frage: Führen die Natriumkanal-Blocker (Carbamazepin, Oxcarbazepin und Topiramot) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Carbamazepin, Oxcarbazepin und Topiramot wirken membranstabilisierend an spannungsabhängigen Natriumkanälen auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem und vermindern so deren Spontanaktivität. Topiramot verstärkt des Weiteren die inhibitorische Wirkung von GABA durch Bindung an GABA₃-Rezeptoren und wirkt hemmend am AMPA₂-Rezeptor.

5.3.1 Carbamazepin

Ein aktueller systematischer Übersichtsartikel der Literatur (Waldfoegel, 2017) fand, dass aufgrund der unzureichenden Studienlage keine Bewertung der Evidenz von Carbamazepin bei der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie möglich ist. Die Cross-over-Studien, die einen positiven Effekt von Carbamazepin bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie berichten, sind bereits über 40 Jahre alt (Rull, 1969; Wilton, 1974). Für zentrale Schmerzen zeigte Carbamazepin in einer kleinen RCT mit 14 Patienten keine signifikante Schmerzreduktion (Leijon, 1989). Eine Cochrane-Analyse (4 RCT bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie; 1 RCT bei zentralen Schmerzen) (Wiffen, 2014) sowie die NeuPSIG-Empfehlungen (Finnerup, 2015a) konnten aufgrund der mangelnden Datenqualität keine valide Bewertung für die Wirksamkeit von Carbamazepin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen erbringen.

Das Nebenwirkungsprofil von Carbamazepin ist ungünstig (Finnerup, 2015a). Typische Nebenwirkungen sind kognitive Störungen, Benommenheitsgefühl, Schwindel, Müdigkeit, Ataxie und gastrointestinale Störungen. Des Weiteren können eine Hyponatriämie, Blutbildveränderungen, insbesondere eine Leukopenie, Leberschädigung, allergische Hautreaktionen und Herzrhythmusstörungen auftreten (Griebeler, 2014; Thomas, 2018). Kontraindikationen sind eine vorbestehende Knochenmarksschädigung, anamnestisch bekannte allergische Reaktion auf TCAs und gleichzeitige

Therapie mit einem MAO-Hemmer, Nefazodon oder Reverse-Transkriptase-Inhibitoren. Carbamazepin ist ein Enzyminduktor des Cytochrom-P450-Systems und kann so die Arzneimittelwirkung anderer Substrate beeinträchtigen.

Dosierung: Die Behandlung wird mit 100–200 mg Carbamazepin retard begonnen und unter Labor- (Blutbild, Leberwerte und Elektrolyte) sowie EKG-Kontrollen langsam auf 600–1200 mg/Tag gesteigert. Carbamazepin ist zugelassen für die Behandlung der Trigeminus- und Glossopharyngeusneuralgie, der schmerzhaften diabetischen Neuropathie sowie in der Epilesiebehandlung.

Empfehlung: Carbamazepin **kann** aufgrund der geringen Evidenz bei der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache **nicht generell** empfohlen werden, **kann jedoch im Einzelfall erwogen werden**. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil, insbesondere eine Hyponatriämie, sowie Arzneimittelinteraktionen sind zu beachten.

Für die Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie.

5.3.2 Oxcarbazepin

Die Studienlage zur Effektivität von Oxcarbazepin bei neuropathischen Schmerzen ist unzureichend. Eine Cochrane-Analyse von 2017 analysierte 5 multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien und diskutierte eine geringe Evidenz für die Wirksamkeit von Oxcarbazepin bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie (4 RCT) sowie Radikulopathie (1 RCT) mit einer NNTB (number needed to treat for an additional beneficial outcome) von 6 (Zhou, 2017). In 2 Studien konnte eine gewisse Schmerzreduktion durch Oxcarbazepin bei Patienten mit diabetischer Neuropathie nachgewiesen werden (Beydoun, 2006; Dogra, 2005), wobei nur Dogra und Kollegen eine Schmerzreduktion von 50 % beobachteten. Diese positiven Ergebnisse ließen sich nicht reproduzieren (Grosskopf, 2006). Eine Metaanalyse der drei RCT erbrachte Hinweise, dass Oxcarbazepin bei der langfristigen Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie eine Schmerzreduktion gegenüber Placebo erreicht (Griebeler, 2014). Eine andere Metaanalyse von 3 Studien zeigte allerdings, dass die Reduktion der Schmerzintensität bei schmerzhafter

diabetischer Neuropathie durch Oxcarbazepin mit einem Mittelwert von 5,93 Punkten auf einer Skala von 0–100 im Vergleich zu anderen Pharmakotherapien sehr gering ist (Snedecor, 2014). Bei einer Patientengruppe mit verschiedenen peripher vermittelten neuropathischen Schmerzen zeigte sich, dass die Gabe von Oxcarbazepin die Schmerzstärke signifikant reduziert, insbesondere wenn Hinweise auf eine erhaltene nozizeptive Funktion bei sensibilisierten Nozizeptoren bei den Patienten vorliegen (Demant, 2014). Dies könnte bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie relevant sein (Sindrup, 2017). Eine RCT mit 55 Patienten mit Rückenmarksläsionen erbrachte, dass Oxcarbazepin effektiver ist, wenn keine Stimulus-induzierten Schmerzen vorliegen (Min, 2016). Für endgültige Aussagen bezüglich des Schmerzphänotyps ist die Studienlage jedoch unzureichend (Holbech, 2016).

Oxcarbazepin hat ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil (Finnerup, 2015a). Typische Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und kognitive Störungen. Auf eine Oxcarbazepin-induzierte Hyponatriämie sowie schwere allergische Hautreaktionen muss geachtet werden.

Dosierung: Die Therapie wird mit 300 mg/Tag begonnen und auf maximal 1800 mg/Tag in zwei Einzeldosen gesteigert. Die therapeutische Dosierung liegt zwischen 1200 mg/Tag und 1800 mg/Tag. Oxcarbazepin ist nur für die Indikation Epilepsie zugelassen, nicht für die Schmerztherapie.

Empfehlung: Oxcarbazepin **kann** aufgrund der geringen Evidenz zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache **nicht** generell empfohlen werden, **kann jedoch im Einzelfall erwogen werden**. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil, insbesondere eine Hyponatriämie, ist zu beachten.

Für die Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie.

5.3.3 Topiramat

Für die Wirksamkeit von Topiramat in Dosierungen von 100–400 mg/Tag konnte in 3 hochwertigen, großen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie keine Evidenz bei der Behandlung der

schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie gefunden werden (Thienel, 2004). Übereinstimmend fanden eine Metaanalyse (Griebeler, 2014) und ein aktueller systemische Übersichtsartikel der Literatur (Waldfoegel, 2017) keinen Wirknachweis von Topiramat bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie. Auch bei anderen neuropathischen Schmerzen zeigten 2 Cochrane-Analysen keine Evidenz für den Einsatz von Topiramat (Wiffen, 2013a; Wiffen, 2013b). Eine Metaanalyse von 2 Studien über Pharmakotherapien bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie zeigte, dass Topiramat mit einem Mittelwert von 3,09 Punkten auf der VAS von 0–100 die geringste Schmerzreduktion im Vergleich zu anderen Antikonvulsiva und Antidepressiva erreicht (Snedecor, 2014). Lediglich eine ältere RCT zeigte eine Reduktion der Schmerzintensität von > 30 % durch die Gabe durch Topiramat bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (Raskin, 2004).

Das Nebenwirkungsprofil von Topiramat ist ungünstig (Finnerup, 2015a). Typische Nebenwirkungen sind unter anderem kognitive Störungen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und gastrointestinale Störungen. Über schwere Haut- und Schleimhautreaktionen sowie über akute Augenkomplikationen wurde berichtet. Insbesondere auf die Topiramat-induzierte Gewichtsreduktion ist zu achten.

Empfehlung: Topiramat **sollte nicht** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Literatur:

1. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. 2006. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand.* 113(6):395-404.
2. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. 2014. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain.* 155(11):2263-2273.
3. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. 2005. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 9(5):543-554.

4. Finnerup, NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH and Wallace M. 2015. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14(2):162-173.
5. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. 2014. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 161(9):639-649.
6. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. 2006. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 114(3):177-180.
7. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. 2016. Pain phenotype as a predictor for drug response in painful polyneuropathy—a retrospective analysis of data from controlled clinical trials. *Pain.* 157(6):1305-1313.
8. Leijon G, Boivie J. 1989. Central post-stroke pain—a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain.* 36(1):27-36.
9. Min K, Oh Y, Lee SH, Ryu JS. 2016. Symptom-Based Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord-Injured Patients: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 95(5): 330-338.
10. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang , Vinik AI, C.-S. Group (2004). Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology.* 63(5): 865-873.
11. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. 1969. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia.* 5(4): 215-218.
12. Sindrup SH, Holbech J, Demant D, Finnerup NB, Bach FW, Jensen TS. 2017. Impact of etiology and duration of pain on pharmacological treatment effects in painful polyneuropathy. *Eur J Pain.* 21(8): 1443-1450.
13. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. 2014. Systematic review and meta-analysis of

- pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 14(2): 167-184.
14. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U. Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study (2004). Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand.* 110(4): 221-231.
 15. Thomas AM, and Atkinson TJ 2018. Old Friends With New Faces: Are Sodium Channel Blockers the Future of Adjunct Pain Medication Management? *J Pain.* 19(1): 1-9.
 16. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA. 2017. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology.* 88(20): 1958-1967.
 17. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore R. 2013. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(8): Cdo08314.
 18. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, d Kalso EA. 2013. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*(11): Cdo10567.
 19. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. 2014. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(4): Cdo05451.
 20. Wilton TD. (1974). Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy." *S Afr Med J.* 48(20): 869-872.
 21. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C and Wu F. 2017. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 12: Cdo07963.

5.4 Lamotrigin/Lacosamid/Phenytoin

PICO-Frage: Führt der Na-Kanal-Blocker Lamotrigin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

5.4.1 Lamotrigin

In einer Cochrane-Analyse war Lamotrigin nicht wirksam (Kriterium Schmerzreduktion 50 %; RR 1,1, 0;82–1,4) in der Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie in einer Dosis von 200–400 mg (Wiffen et al., Cochrane 2013b). In einer weiteren Metaanalyse (Finnerup, 2015) wird die NNT (für eine Schmerzreduktion > 50 %) mit 17,8 (9,3–210), die NNH (number needed to harm) mit 17,3 (11–44) berechnet. Die Wirkung wurde ab einer Dosis von > 200 mg beobachtet. Die langsame Aufdosierung aufgrund der UAW einer allergischen Hautreaktion (in ca. 10 %; Wiffen 2013b) ist in der klinischen Anwendung zusätzlich nachteilig.

Eine darüber hinaus vorliegende kleine Studie zu zentralem neuropathischem Schmerz nach Schlaganfall (central post-stroke pain, CPSP) zeigte eine signifikante Schmerzreduktion von ca. 30 % unter Lamotrigin. Eine Pilotstudie zur HIV-Neuropathie zeigte eine signifikante Schmerzreduktion (> 30 %). In einer Folgestudie mit größerer Fallzahl konnte nur in der Subgruppe der Patienten unter antiretroviraler Therapie signifikant häufiger eine Schmerzreduktion > 30 % erzielt werden. Zugelassen ist Lamotrigin nur für die Therapie der Epilepsie und bipolarer Störungen.

Empfehlung: Lamotrigin **kann nicht generell** in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen empfohlen werden, **kann jedoch im Einzelfall** als off-label use (insb. HIV-Neuropathie, zentrale Schmerzen nach Schlaganfall) erwogen werden.

Für den Einsatz in der Therapie der Trigeminusneuralgie wird auf die gesonderte Leitlinie verwiesen.

Literatur:

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73.
2. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpää M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic

pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 11;(11) a

3. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Lamotrigine f. chronic neuropathic pain a. fibromyalgia in adults. Cochr. Database Syst Rev. 2013 Dec 3; (12) Rev., b

PICO-Frage: Führt der Na-Kanal-Blocker Lacosamid bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

5.4.2 Lacosamid

Für Lacosamid liegen 3 Metaanalysen zur Wirksamkeit bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie vor (Hearn 2012; Wiffen 2013; Finnerup 2015): In einer Cochrane-Analyse führte Lacosamid in einer Dosis von 400 mg zu einer signifikanten 30%igen Schmerzreduktion mit einer NNT von 9,8 (5,7–36, RR: 1,28 CI 1,09–1,49). Bei der höheren Dosis von 600 mg war die NNT geringer bei jedoch auch höherer Nebenwirkungsrate (NNT 4,3 (3,0–7,3, RR 1,8 CI 1,3–2,3); (Hearn, 2012). Eine weitere Cochrane-Analyse, die zwei Studien zur diabetischen Neuropathie einschloss, fand eine signifikante 50%-Schmerzreduktion bei einer Dosis von 400 mg Lacosamid (NNT 10 (5,2–120, RR: 1,4 CI 1,01–1,9)), allerdings wurde bei der höheren Dosis von 600 mg Lacosamid der Nachweis einer 50%-Schmerzreduktion verfehlt (2 Studien mit 407 Teilnehmern) (Wiffen 2013). Die Metaanalyse von Finnerup et. al beschreibt für Lacosamid (200, 400 und 600 mg) keinen signifikanten Effekt bzgl. einer Schmerzreduktion von 50 % bei einer NNH von 8,6 (6,3–13, 1314 Teilnehmer) und empfiehlt Lacosamid daher nicht in der Therapie neuropathischer Schmerzen. Zusammenfassend ist die Studienlage auf die schmerzhafte diabetische Polyneuropathie beschränkt mit hohen NNT für die Dosis von 400 mg und inkonsistenten Daten für Lacosamid 600 mg bei einer der NNT vergleichbaren NNH von 8,6 (6,3–13) (Finnerup 2015, suppl.).

Empfehlung: Lacosamid **kann nicht** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden, da die Datenlage nicht ausreichend ist.

Literatur:

1. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M, Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis, *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73
2. Hearn L, Derry S, Moore RA, Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2)
3. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA, Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11;(11)

PICO-Frage: Führt der Na-Kanal-Blocker Phenytoin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

5.4.3 Phenytoin

Für Phenytoin existieren keine Studien ausreichender Qualität zur Beurteilung der Wirksamkeit (Birse, 2012; Wiffen, 2013). Ältere, methodisch unzureichende Studien zur Wirksamkeit bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie liefern widersprüchliche Ergebnisse (Saudek, 1977; Chadda, 1978). Phenytoin ist allerdings zugelassen für zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind.

Empfehlung: Phenytoin **sollte nicht** in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden.

Zum Einsatz bei akuter Exazerbation einer Trigeminusneuralgie wird auf die gesonderte Leitlinie verwiesen.

Literatur:

1. Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 May 16;(5)

2. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy, Clin Pharmacol Ther. 1977 Aug;22(2):196-9
3. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects, of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. Journal of the Association of Physicians of India 1978;26:403-6
4. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 11;(11)

5.5 Andere Antikonvulsiva

5.5.1 Levetiracetam

PICO-Frage: Führt das Antikonvulsivum Levetiracetam bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

In einer Metaanalyse (Finnerup, 2015) führte Levetiracetam in einer Dosis von 3000 mg nicht zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion. Eingeschlossen wurden 7 RCT. Hierbei wurden zentrale neuropathische Schmerzsyndrome nach Schlaganfall, Rückenmarksverletzung und multipler Sklerose untersucht wie auch periphere neuropathische Schmerzursachen bei Polyneuropathie, peripherer Nervenverletzung und postherpetischer Neuralgie.

Empfehlung: Levetiracetam **sollte nicht** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

5.6 Antidepressiva

5.6.1 Tri-/tetrazyklische Antidepressiva

PICO-Frage: Führen tri-/tetrazyklische Antidepressiva (TCA): Amitriptylin, Nortriptylin, Clomipramin, Imipramin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Was gibt es Neues? Mehrere Metaanalysen und eine Cochrane-Analyse bekräftigen die Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva, heben aber hervor, dass die Evidenz auf mehreren kleinen Studien beruht und deshalb nur von moderater Qualität ist und der Behandlungseffekt bisher wohl eher überschätzt wurde (Moore, 2015; Derry, 2015; Hearn, 2015; Finnerup, 2015; Waldfogel, 2017).

Wirkmechanismus: Trizyklische Antidepressiva werden seit Jahren als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung neuropathischer Schmerzen verwendet. Die meisten Studien dazu wurden bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie gemacht. Trizyklische Antidepressiva haben keine direkten antinozizeptiven Eigenschaften und sind auch wirksam bei Patienten, die keine Depressionen haben. Der Effekt auf die neuropathischen Schmerzen scheint früher und mit geringeren Dosierungen einzutreten als der Effekt auf die Depression. Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin) binden an Noradrenalin- und Serotonin (5-HT)-Transporter. Die Wiederaufnahme dieser Neurotransmitter wird gehemmt, was zu einer erhöhten Konzentration dieser Substanzen im synaptischen Spalt führt. Noradrenalin scheint dabei eine wichtigere Rolle zu spielen als Serotonin. Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Noradrenalin über alpha2-adrenerge Rezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarks agiert und ebenfalls den Locus coeruleus beeinflusst, was absteigende noradrenerge inhibitorische (schmerzhemmende) Bahnen aktiviert (Finnerup, Lancet Neurol 2015; Finnerup, Pain, 2010, Attal EFNS guidelines 2010, Dworkin, Pain, 2007, Obata, 2017). Trizyklische Antidepressiva blockieren auch Natriumkanäle (Dick, J Pain, 2007, Sudoh, Pain, 2003) und hemmen somit ektopische Entladungen, allerdings werden auch noch mehrere andere Wirkmechanismen beschrieben (Obata, 2017).

Evidenz: Die number needed to treat (NNT), um bei einem Patienten eine 50%ige Schmerzreduktion zu erreichen, ist am niedrigsten für trizyklische Antidepressiva. Für Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin, die die Noradrenalin- und Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, beträgt nach einer Metaanalyse von Finnerup (Pain, 2005 und Lancet Neurol, 2015) die NNT 2,1, wohingegen dieser Wert für reine Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (Nortriptylin und Desipramin) 2,5 beträgt. Allerdings muss hier gesagt werden, dass die Studien vor längerer Zeit mit kleineren Patientenzahlen und nur mit

einem Cross-over-Design durchgeführt worden sind und es keine direkten Vergleichsstudien mit anderen Substanzen gibt.

Eine rezente Metaanalyse (Waldfoegel, Neurology, 2017) zur medikamentösen Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie konnte nur insgesamt 4 Studien zu trizyklischen Antidepressiva verwerten und seit einer von Griebeler 2014 publizierten Metaanalyse waren keine neuen Studien publiziert worden. Insgesamt werden die trizyklischen Antidepressiva als effektiv beurteilt, aber die Stärke der Evidenz wird als eher gering eingeschätzt. Es gibt nur 2 Studien zu Imipramin und diabetischer Neuropathie, sodass in dieser Metaanalyse zu den individuellen Substanzen keine weitere Aussage gemacht werden kann.

Neben der schmerzhaften diabetischen Neuropathie sind trizyklische Antidepressiva auch bei der postzosterischen Neuralgie, bei partiellen Nervenläsionen und bei zentralen Schmerzsyndromen dem Placebo überlegen (Finnerup, 2015).

Bei der schmerzhaften Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie konnte eine Studie von Kautio et al. aus dem Jahr 2009 keinen präventiven Effekt von Amitriptylin zeigen. Zwei kleinere Studien (Hammack, 2002; Kautio, 2008) zeigten im besten Fall eine sehr diskrete Verbesserung der Symptome nach der Gabe von Nortriptylin bzw. Amitriptylin in dieser Krankheitsgruppe.

Es sind sedierende (z. B. Amitriptylin) von nicht sedierenden (z. B. Clomipramin) TCA zu unterscheiden und entsprechend differenziert nach gewünschter Wirkung zu verordnen. Insbesondere bei Einschlafstörungen aufgrund neuropathischer Schmerzen kann Amitriptylin hilfreich sein.

Dosierung: Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Amitriptylin und Imipramin haben den Vorteil, in Tropfenform vorzuliegen, was eine minutiöse Anpassung der Dosierung bei Patienten mit geringer Toleranz gegenüber unerwünschten Wirkungen ermöglicht.

Startdosis: 10–25 mg retardiert zur Nacht bzw. in Abhängigkeit vom Wirkstoff auch morgens. Insbesondere bei älteren Patienten sollte mit niedrigen Dosierungen begonnen werden. Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten mit einem kardialen Risiko und einem Alter über 65 ein EKG abgeleitet werden.

Steigerung: Dosissteigerung alle 3–5 Tage um 10–25 mg

Die wirksame und tolerierbare Dosierung liegt meist zwischen 25 und 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). Amitriptylin ist für die Therapie neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen, Clomipramin und Imipramin für die langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes, während Trimipramin und Nortriptylin in der Schmerztherapie off-label sind.

Wichtige Nebenwirkungen: Sedierung, Mundtrockenheit, Vergesslichkeit, Gewichtszunahme, Obstipation, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, Miktionsbeschwerden, Brechreiz, Tremor und kardiale Nebenwirkungen.

Kontraindikationen: Als relative Kontraindikation für trizyklische Antidepressiva gelten das Glaukom, die Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen, ein gesteigertes Anfallsrisiko, Thrombose, Thrombophlebitis, kardiale Reizleitungsstörungen und Herzinsuffizienz sowie erhöhtes Sturzrisiko. Wenn die eingesetzten Dosen über 100 mg/d liegen, empfehlen sich, insbesondere bei älteren Patienten, regelmäßige EKG-Ableitungen. Laborkontrollen der Transaminasen und des Blutbildes vor und während der Therapie werden angeraten.

Wichtige Interaktionen: Über die CYP-abhängigen Enzyme ergeben sich vielfältige Interaktionen. Beispielhaft für das Amitriptylin sollte unter anderem keine Kombination mit MAO-Hemmern (Risiko eines serotonergen Syndroms), anderen anticholinergen (Verstärkung der Nebenwirkungen) oder adrenergen Substanzen (Risiko von Arrhythmien) erfolgen. Carbamazepin und Barbiturate können z. B. die Konzentration von trizyklischen Antidepressiva senken und die Wirksamkeit reduzieren.

Empfehlung: Trizyklische Antidepressiva **sollen** zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden.

In der Risiko-Nutzen-Abwägung müssen allerdings die Nebenwirkungen, die Arzneimittelinteraktionen sowie die kardiale Toxizität der TCA berücksichtigt werden.

Literatur:

1. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 6;(7).
2. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 8.
3. Hearn L, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 19.
4. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology.* 2017 May 16;88(20):1958-1967.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-73.
6. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010 Sep;150(3):573-81.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1113-e88.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007 Dec 5;132(3):237-51.
9. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11).
10. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain.* 2007 Apr;8(4):315-24.

11. Sudoh Y, Cahoon EE, Gerner P, Wang GK. Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics. *Pain*. 2003 May;103(1-2):49-55.
12. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5;118(3):289-305.
13. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):639-49.
14. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS, Tirona MT, Rowland KM Jr, Stella PJ, Johnson JA. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain*. 2002 Jul;98(1-2):195-203.
15. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Jan;35(1):31-9.
16. Kautio AL; Haanpää M, Leminen A., Kalso E, Kautiainen H, Saarto T, *Anticancer Res* 2009, 29,7,2601-6

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

5.7.1 Duloxetin

PICO-Frage: Führt Duloxetin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Die Analgesie wird durch die präsynaptische Wiederaufnahme-Hemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin und somit einer Verstärkung der absteigenden schmerzhemmenden Bahnsysteme erklärt.

Evidenz: Bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie ist der SSNRI Duloxetin in der Dosierung 60 oder 120 mg pro Tag wirksam (Goldstein,

2005; Ney, 2013; Raskin, 2005; Sultan, 2008; Wernicke, 2006). Eine Dosissteigerung von 60 mg Duloxetin pro Tag (Einzeldosis) auf 120 mg pro Tag (verteilt auf zwei Tagesdosen) zeigte in einer Post-hoc-Analyse der 3 genannten Studien bei Patienten mit diabetischer Polyneuropathie keine signifikant stärkere Schmerzreduktion (Kajdasz, 2007). Die number needed to treat (NNT) für eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion nach 12 Wochen Behandlung mit Duloxetin 60 mg vs. Placebo liegt bei 5,8 und für Duloxetin 120 mg bei 5,7 (Sultan, 2008). In einer anderen Studie wurden 339 Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit Duloxetin 60 mg/die oder Pregabalin 300 mg/die und nachfolgend – im Fall der fehlenden oder unzureichenden Wirksamkeit – mit einer Kombination von Duloxetin 60 mg und Pregabalin 300 mg oder Pregabalin 600 mg/die bzw. Duloxetin 120 mg/die 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, 2013). Häufig ist eine Kombinationstherapie oder Hoch-Dosis-Monotherapie zum Erreichen einer ausreichenden Schmerzreduktion in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen notwendig und geht nicht regelhaft mit einer schlechteren Verträglichkeit einher.

In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Head-to-Head-Studie (Boyle, 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. Im praktischen Vorgehen sollte bei Nicht- oder Teilwirksamkeit jeweils eine Substanz aus einer anderen Wirkstoffgruppe eingesetzt werden.

Niedrigere Dosierungen als 60 mg Duloxetin pro Tag sind zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht wirksam (Lunn, 2014).

Bei Patienten mit Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie konnte in einer randomisiert-kontrollierten Studie eine mäßige Wirksamkeit von Duloxetin gegenüber Placebo nachgewiesen werden (Smith, 2013). Bei

Polyneuropathien nach Behandlung mit Platinderivaten war der Effekt größer als nach Behandlung mit Taxanen.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie über 6 Wochen führte die Einnahme von 60 mg Duloxetin 1 x täglich zu einer signifikant stärkeren Schmerzreduktion bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen infolge einer Multiplen Sklerose (Vollmer, 2014). Die häufigste Nebenwirkung war Appetitmangel.

Dosierung: Es wird empfohlen, die Therapie mit einer Startdosis von 30 mg morgens zu beginnen und nach 7–14 Tagen auf die Zieldosis von 60 mg (bis 120 mg) als Einmaldosis morgens zu steigern. Als Maximaldosis können 120 mg verabreicht werden.

Nebenwirkungen: Schwere Nebenwirkungen sind selten (Lunn, 2014); vor allem in den ersten Behandlungswochen können Übelkeit und Erbrechen auftreten. Blutdrucksteigerungen können vorkommen, weshalb regelmäßige Kontrollen empfohlen werden. Eine Verschlechterung des Diabetes kann auftreten. Darüber hinaus kann es zu Fatigue, Schwindel, vermehrtem Schwitzen, Mundtrockenheit, Verstopfung und reduziertem Appetit, Schlaflosigkeit, Durchfall, Bewusstseinsstörungen und Zittern sowie einer Erhöhung des Augeninnendrucks kommen. Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten ein EKG abgeleitet werden. Vor und während der Therapie sollten regelmäßige Laborkontrollen der Leber- und Nierenwerte und des Blutbildes durchgeführt werden (Lindner, 2004). Kontraindikationen sind Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen sowie eine unkontrollierte Hypertonie.

Wechselwirkungen: Duloxetin sollte nicht mit serotonerg wirksamen Substanzen, MAO-Hemmern oder Johanniskraut kombiniert werden. Durch CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin) kann es zu Erhöhungen des Wirkspiegels von Duloxetin kommen. Bei Rauchern ist der Abbau von Duloxetin aufgrund einer CYP1A2-Induktion beschleunigt; sie weisen niedrigere Duloxetin-Plasmakonzentrationen auf, weshalb eine Dosiserhöhung auf 120 mg zu überlegen ist. Duloxetin hemmt den Abbau von Metoprolol und kann daher dessen Wirkspiegel verdoppeln und die Blutungsgefahr durch gleichzeitige orale Antikoagulation (insbesondere durch Warfarin) erhöhen.

Duloxetin ist nur zugelassen für die Therapie der diabetischen Polyneuropathie, depressiver Erkrankungen sowie generalisierter

Angststörung. Bei allen anderen Indikationen, insbesondere anderen neuropathischen Schmerzen, handelt es sich um einen off-label use.

Empfehlung: Duloxetin **soll** zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache als Medikament der ersten Wahl eingesetzt werden.

5.7.2 Milnacipran

PICO-Frage: Führt Milnacipran bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Evidenz: Es gibt derzeit keine Evidenz für eine gegenüber Placebo signifikante Wirkung des SSNRI Milnacipran bei neuropathischen Schmerzen. In einem Cochrane Review wurde eine einzige Studie identifiziert, bei der Milnacipran 100 bis 200 mg pro Tag mit Placebo über 6 Wochen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen mit Ausstrahlung ins Bein oder ins Gesäß verglichen wurde (Derry, 2015). Milnacipran ist nur für die Therapie der Major Depression zugelassen.

Empfehlung: Milnacipran **sollte nicht** zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

5.7.3 Venlafaxin

PICO-Frage: Führt Venlafaxin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Evidenz: In einer Cochrane-Metaanalyse fanden sich zwar Hinweise, dass Venlafaxin positive Wirkungen auf neuropathische Schmerzen hat. Da einige Studien methodische Schwächen hatten und ein Risiko des Bias bestand (Gallagher, 2015), war die Evidenz für eine Wirksamkeit von Venlafaxin jedoch nicht genügend. Die Wirkung von Venlafaxin bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie wurde in einer randomisierten, doppelblinden Studie untersucht (Durand, 2012). Venlafaxin wurde in einer Stunde vor Beginn der Chemotherapie und an den Tagen 2–11 danach verabreicht. Die Venlafaxin-

Gruppe erreichte signifikant häufiger Symptommfreiheit und -verbesserung, allerdings war die Anzahl der untersuchten Patienten gering und die Dauer der Studie nur kurz. Für die Behandlung der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie wurde daher nach Expertenmeinung im Rahmen der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ die Empfehlung ausgesprochen, dass diese Therapie im Rahmen der Chemotherapie-induzierten PNP erwogen werden kann.

Bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie zeigt eine doppelblinde, randomisierte Studie, dass Venlafaxin wirksamer ist als Placebo (Rowbotham, 2004). 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 (Sindrup, 2003). 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. Venlafaxin ist nur zur Therapie der Major Depression, generalisierter und sozialer Angststörungen sowie Panikstörungen zugelassen.

Empfehlung: Venlafaxin **kann** aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage **nicht** zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen als off-label use erwogen werden.

Referenzen:

1. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18.
2. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-56.
3. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.

4. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol.* 2008;8:29.
5. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl:2536-46.
6. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, 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(12):2616-25.
7. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, 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(12):2451-8.
8. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(1):CD007115.
9. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, 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(13):1359-67.
10. Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract.* 2014;14(8):732-44.
11. Lindner V, Deuschl G. [Antidepressants and anticonvulsive agents. Practical utility profile in pain therapy]. *Schmerz.* 2004;18(1):53-60.
12. Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):Cdo11789.

13. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015(8):Cdo11091.
14. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol. 2012;23(1):200-5.
15. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain. 2004;110(3):697-706.
16. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology. 2003;60(8):1284-9.

5.8 Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

PICO-Frage: Führen selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Evidenz: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) werden in der Therapie der Depression aufgrund ihrer geringeren Nebenwirkungen häufig gegenüber den trizyklischen Antidepressiva bevorzugt. Die Wirksamkeit von SSRI (z. B. Fluoxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Escitalopram, Sertralin) bei neuropathischen Schmerzen konnte jedoch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (Attal, 2010; Finnerup, 2015b), die bisher durchgeführten Studien waren sehr klein, nicht randomisiert-kontrolliert oder konnten keinen relevanten Effekt zeigen (Otto, 2008; Sindrup, 1992; Sindrup, 1990; Shimodozono, 2002).

Empfehlung: SSRI wie Citalopram/Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin oder Sertralin **sollten nicht** in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Literatur:

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. European Federation of Neurological Societies (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 17(9): 1113-e1188.
2. Finnerup, NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. 2015. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*.
3. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH 2008. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain*. 139(2):275-283.
4. Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, Ogata A, Tohgo S, Tanaka N. 2002. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci*. 112(10): 1173-1181.
5. Sindrup, SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. 1992. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther*. 52(5): 547-552.
6. Sindrup, S. H., Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. 1990. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 42(2): 135-144.

5.9 Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA)

PICO-Frage: Führen Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antidepressiva (NaSSA) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Evidenz: Die Wirksamkeit von noradrenergen und spezifisch serotonergen Antidepressiva (NaSSA; z. B. Mirtazapin) bei neuropathischen Schmerzen konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden, wenngleich diese Substanzen gegenüber den SSRI den Vorteil der zusätzlichen Beeinflussung des noradrenergen Transmittersystems haben. Eine Kombination aus Mirtazapin und niedrig dosiertem Pregabalin hat sich als hilfreich zur Therapie

schmerzhafter Knochenmetastasen mit neuropathischer Schmerzkomponente im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pregabalin gezeigt, allerdings war die Studie mit 37 Patienten sehr klein (Nishihara, 2013). Eine weitere Fallstudie mit 4 Patienten mit Phantomschmerzen konnte zeigen, dass bei diesen Patienten Mirtazapin den Phantomschmerz verbesserte (Kuiken, 2005). Weitere Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven hierzu fehlen jedoch, sodass derzeit keine eindeutigen Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Empfehlung: NaSSA **sollten nicht** bei neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Literatur:

1. Kuiken TA, Schechtman L, Harden RN. 2005. Phantom limb pain treatment with mirtazapine: a case series. *Pain Pract.* 5(4): 356-360.
2. Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, Ikeuchi M. 2013. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician* 16 (5): E547-552.

5.10 Opioide

PICO-Frage: Führen Opioide bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Opioide wirken als Agonisten hauptsächlich am μ -Opioidrezeptor im zentralen Nervensystem. Abhängig von der intrinsischen Aktivität am Rezeptor unterscheidet man niederpotente (schwache) und hochpotente (starke) Opioide. Daneben gibt es Substanzen, die neben der Wirkung am μ -Rezeptor über eine noradrenerge und serotonerge Wiederaufnahme-Hemmung auf das deszendierende schmerzhemmende System wirken.

Evidenz: Seit der letzten Cochrane-Untersuchung im Jahr 2013 zur Wirksamkeit von Opioiden in der Behandlung neuropathischer Schmerzen (McNicol, 2013) wurden bis 2017 weitere Übersichtsarbeiten sowie Cochrane Reviews im

Hinblick auf die Wirksamkeit verschiedener stark und schwach wirkender Opioide in der Behandlung neuropathischer Schmerzen veröffentlicht. In einem Konsensus-Statement der Canadian Pain Society (Moulin, 2014) werden Opioide als Mittel der zweiten Wahl in der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen. Demgegenüber findet sich in einem Übersichtsartikel von Finnerup et al. (Finnerup, 2015a) eine Empfehlung für schwache Opioide als Zweitlinientherapie, während für starke Opioide nur eine Empfehlung als Medikation der dritten Wahl gegeben wird. Begründet wird diese Abstufung mit dem Missbrauchspotenzial starker Opioide bei der chronischen Anwendung und der steigenden Mortalität infolge Überdosis vor allem in den USA, Kanada und Großbritannien. Bei kürzerer Anwendung (Studiendauer–12 Wochen) zeigte sich in einer Metaanalyse von Sommer et al. (Sommer, 2015) mit insgesamt 12 RCT und 1192 Teilnehmern, dass Opioide in therapeutischer Anwendung bei chronischen neuropathischen Schmerzen, verglichen mit Placebo, in der Wirksamkeit überlegen waren, in ihrer Verträglichkeit aber unterlegen.

Tramadol ist ein Opiat-Agonist mit einer schwachen Affinität am μ -Opioidrezeptor. Die relative analgetische Wirksamkeit im Verhältnis zum Morphin wird mit 0,1 angegeben. Außer der opioidagonistischen Wirkung agiert Tramadol als Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer. Dieser Wirkmechanismus sorgt für einen zusätzlichen analgetischen und schmerzmodulierenden Effekt über deszendierende Bahnen im Rückenmark. Hinsichtlich der Bedeutung von Tramadol in der Behandlung neuropathischer Schmerzen (Duehmke, 2017) wurden 6 randomisierte doppelblinde Studien mit 438 Teilnehmern mit neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache in einer Metaanalyse verglichen. Die Studiendauer betrug 2 Wochen und länger. Tramadol wurde mit einer Dosis von 100 mg täglich eindosiert und über einen Zeitraum von 2 Wochen bis zu einer Dosis von 400 mg täglich bzw. bis zur maximal tolerierten Dosis gesteigert, die dann bis zum Studienende beibehalten wurde. Die Evidenz war insgesamt gering aufgrund kleiner Teilnehmerzahlen pro Studie und dem resultierenden Risiko von Verzerrungen, so dass der positive Effekt von Tramadol möglicherweise überschätzt wird.

Tapentadol verfügt ebenfalls über einen dualen Wirkmechanismus aus μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus (MOR) und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung (NRI). Im Gegensatz zu Tramadol ist die Serotonin-

Wiederaufnahme-Hemmung gering. Bislang ist die Evidenz für die Bewertung von Tapentadol in der Behandlung neuropathischer Schmerzen aufgrund der begrenzten Datenlage (Schwartz, 2015; Vinik, 2014) jedoch nicht ausreichend.

Cooper et al. (Cooper, 2017) fanden in einem Cochrane Review keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von **Morphin** in der Behandlung verschiedener neuropathischer Schmerzzustände. 13 Placebo-kontrollierte randomisierte Studien (RCT) mit starken Opioiden wurden identifiziert, bei denen Oxycodon (10–120 mg/Tag) bzw. Morphin (90–240 mg/Tag) in der Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen über einen Zeitraum von 4 bis 7 Wochen verwendet wurden (kombinierte NNT 4,3 (95 % CI 3,4–5,8) und NNH 11,7 (8,4–19,3)). Der maximale Effekt zeigte sich bei Dosierungen von 180 mg Morphin bzw. Morphinäquivalent ohne zusätzlichen Nutzen bei höheren Dosierungen.

Für **Oxycodon** zeigte sich in einem weiteren Cochrane Review (Gaskell, 2016) mit einer Metanalyse über 5 Studien mit insgesamt 687 Teilnehmern, von denen 637 an diabetischer Neuropathie und 50 an postherpetischer Neuralgie litten, eine Verbesserung des Outcomes bei Patienten mit diabetischer Neuropathie (3 von 5 Studien). Eine Schmerzreduktion von mindestens 30 % fand sich bei 44 % der Studienteilnehmer unter Oxycodon gegenüber 27 % der mit Placebo behandelten Patienten (number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) 5,7). Jedoch war die Evidenz nicht ausreichend für eine Empfehlung von Oxycodon in der Behandlung von diabetischer Neuropathie oder postherpetischer Neuralgie.

Für einen systematischen Review zur Bedeutung von **Hydromorphon** in der Behandlung neuropathischer Schmerzen (Stannard, 2016) wurde von 4 publizierten Studien eine Post-hoc Analyse einer bereits publizierten Studie eingeschlossen. In dieser Studie wurde bei 94 Teilnehmern zunächst eine Opioidrotation von oralem Morphin auf orales Hydromorphone extended-release durchgeführt (etwa 60 % der eingeschlossenen Patienten). Diese Studienteilnehmer wurden anschließend randomisiert und erhielten entweder weiter für 12 Wochen Hydromorphon oder Placebo nach vorherigem Ausschleichen von Hydromorphon. Trotz guter methodischer Qualität konnte aufgrund der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden, ob Hydromorphon einen Effekt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen hat.

Bei **Buprenorphin** (Wiffen, 2015) erfüllte in einem systematischen Review keine von 11 publizierten Studien die Einschlusskriterien, sodass keine Aussage

darüber getroffen werden kann, ob Buprenorphin einen nachweisbaren Effekt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen hat.

In einem systematischen Cochrane-Übersichtsartikel zu **Methadon** (McNicol, 2017) konnten nur 3 Studien eingeschlossen werden, deren geringe methodische Qualität aber keine Aussage über die Wirksamkeit von Methadon in der Behandlung chronisch neuropathischer Schmerzen zulässt.

Für das synthetische Opioid **Fentanyl** wurde in einem systematischen Review nur eine Studie identifiziert, in der transdermal appliziertes Fentanyl in der Behandlung neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen eingesetzt wurde (Derry, 2016). Alle 163 Teilnehmer waren opioid-naiv und wurden zunächst für einen Monat mit Fentanyl behandelt. Anschließend wurden die Responder in den Placebo-kontrollierten Teil der Studie eingeschlossen und erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen Fentanyl bzw. Placebo. Etwa die Hälfte der Patienten, die in den zweiten Teil der Studie eingeschlossen wurden, beendete die Studienteilnahme vorzeitig aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl und der hohen Zahl von Studienabbruchern ist die Qualität der Studie als gering anzusehen und die Ergebnisse sind nicht sicher zu beurteilen.

Bei diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuropathie erwiesen sich Opiode als wirksamer in der Schmerzbehandlung gegenüber Placebo, aber auch bei Postamputationsschmerz, Rückenschmerz und Schmerzen nach Verletzungen des Rückenmarks liegen positive Daten vor. Dosierungsempfehlungen liegen nur für Morphin vor. Es gibt aber keine überzeugende Evidenz, dass Morphin in Dosierungen bis 180 mg/Tag in der Langzeitbehandlung neuropathischer Schmerzen (mindestens 12 Wochen und länger) wirksam ist. Dies schließt jedoch nicht aus, dass bestimmte Patientengruppen von einer Behandlung mit Morphin profitieren. Limitierte Evidenz liegt für die Therapie mit Oxycodon vor; bei diabetischer Polyneuropathie oder postherpetischer Neuralgie zeigt sich aber ein moderater Benefit. Für Hydromorphon liegen bislang zu wenige Studien vor, um einen Effekt bei neuropathischen Schmerzen zu beurteilen. Schwache Opiode wie Tramadol verursachen weniger unerwünschte Nebenwirkungen wie Obstipation oder Schwindel, aber die Datenlage ist insgesamt ungenügend. Für Buprenorphin, Methadon und Fentanyl ist keine ausreichende Evidenz vorhanden, um einen möglichen Effekt in der Behandlung neuropathischer Schmerzen zu beurteilen. Die Behandlung mit

Fentanyl führte aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Hälfte der Studienteilnehmer zum vorzeitigen Abbruch der Studie.

Dosierung: In der Kurzzeitbehandlung sollten Dosierungen von Morphin über 180 mg/Tag bzw. äquipotente Dosierungen von anderen Opioiden nicht überschritten werden. Bei einer Behandlung über längere Zeiträume limitieren das Nebenwirkungsspektrum (insbesondere Somnolenz, Sedierung, Obstipation und Nausea) und die Toleranzentwicklung den analgetischen Benefit.

Empfehlung: Sowohl schwach wirksame μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Tramadol als auch hochpotente Opioide **können** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache als Medikamente dritter Wahl eingesetzt werden. Unerwünschte Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung sowie komorbide Suchterkrankungen können die Anwendung limitieren.

Literatur:

1. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E: Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD006146.
2. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, Furlan A, Gilron I, Gordon A, Morley-Forster PK, et al: Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014, 19:328-335.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015, 14:162-173.
4. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Petzke F, Hauser W: [Opioids in chronic neuropathic pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. Schmerz 2015, 29:35-46.
5. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA: Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2017, 6:CD003726.

6. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, Etropolski MS: A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014, 37:2302-2309.
7. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, Cooper K, Van Hove I, Haeussler J: A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015, 35:95-108.
8. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, Cole P, Moore RA: Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 5:CD011669.
9. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA: Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 7:CD010692.
10. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, Knaggs R, Wiffen PJ, Moore RA: Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011604.
11. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, Knaggs R: Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011603.
12. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R: Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 5:CD012499.
13. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, Moore RA: Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 10:CD011605.

5.11 Cannabinoide

PICO-Frage: Führen Cannabinoide bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Cannabinoide sind Agonisten an CB1-Rezeptoren im ZNS, dem Rückenmark und an peripheren Nerven und wirken über eine Hemmung der neuronalen Erregbarkeit.

Evidenz: Meng et al. (Meng, 2017) fanden in einer Metaanalyse von 11 Studien eine signifikante, allerdings klinisch gering ausgeprägte Schmerzreduktion durch Cannabis. Auch in der Metaanalyse von Aviram et al. (Aviram, 2017) reduzierten Cannabinoide signifikant neuropathische Schmerzen, allerdings waren die Einzeldaten relativ heterogen. Gerauchtes bzw. über Schleimhäute aufgenommenes Cannabis schien dabei wirksamer als oral appliziertes zu sein. In der Metaanalyse von Petzke et al. (Petzke, 2016) zeigten Cannabinoide zwar ebenfalls eine signifikante Schmerzreduktion, allerdings war dieser Effekt mit einer NNTB (number needed to treat for an additional beneficial outcome) von 14 klinisch nicht relevant, während die zentralnervösen sowie die psychiatrischen Nebenwirkungen mit einer NNTH (number needed to treat for an additional harm) mit 3 bzw. 8 signifikant und relevant häufiger waren. Eine Metaanalyse über den Einsatz von inhaliertem Cannabis (Andreae et al, 2015) fand eine signifikant häufigere 30%-Schmerzlinderung unter Cannabinoiden verglichen zu Placebo mit einer NNTB mit 5,6; allerdings wurden nur sehr kurzfristige Effekte (zwischen 5 Stunden und maximal 2 Wochen) untersucht und nur 5 RCT (randomised controlled trials) eingeschlossen. Die Metaanalyse von Iskedjian et al (Iskedjian, 2007) konnte ebenfalls einen zwar signifikanten, aber nur gering ausgeprägten Effekt der Cannabinoide auf die Schmerzstärke am Ende der Studien zeigen, der nach Korrektur um 2 Studien, die viele andere Analgetika erlaubt hatten, nicht mehr signifikant war. Die 30 % Schmerzreduktion wurde dabei nicht untersucht. Eine rezente Übersichtsarbeit von Hauser (Hauser, 2017) fasste mehrere Metaanalysen zusammen und kam zu dem Schluss, dass die Daten bezüglich einer Wirksamkeit der Cannabinoide inkonsistent sind. Insgesamt waren nur wenige Daten zum Langzeiteffekt und zur Langzeitsicherheit verfügbar. In den NeuPSIG-Empfehlungen (Finnerup, 2015a) wird eine schwache Empfehlung gegen den Einsatz von Cannabinoiden ausgesprochen, da nur 2 von 9 untersuchten Studien einen positiven Effekt hatten, wobei das Kriterium der 50%igen Schmerzreduktion verwendet wurde. Nach der Empfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie der diabetischen Neuropathie sollten Cannabinoide bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht eingesetzt werden. In einem aktuellen Cochrane Review war die 30%-Schmerzreduktion häufiger unter Cannabinoideinnahme, der Effekt war jedoch eher gering mit einer NNTB von 11 und es traten signifikant mehr zentrale Nebenwirkungen auf mit einer NNTH von 3, sodass der geringe Effekt von Cannabinoiden möglicherweise durch die Nebenwirkungen aufgehoben

wird; darüber hinaus fehlen Daten zu Langzeiteffekten (Mucke, 2018). In einem Positionspapier der EFIC (European Pain Federation) wird zur Anwendung von Cannabis Stellung genommen und diese bei neuropathischen Schmerzen nur nach Versagen der Standardtherapien im Rahmen eines multimodalen Settings in Erwägung gezogen (Hauser, 2018).

Insgesamt konnte in mehreren Metaanalysen zwar eine Reduktion von neuropathischen Schmerzen gezeigt werden, dieser Effekt war jedoch eher gering ausgeprägt und die Therapie führte signifikant häufiger zu zentralen und psychiatrischen Nebenwirkungen.

2017 trat ein neues Gesetz in Kraft („Cannabisgesetz“), mit dem Cannabinoide (Cannabisblüten, Cannabisextrakte, Dronabinol, Nabilon, Nabiximols) auf Antrag bei den Krankenkassen erstattungsfähig wurden. Der Patient muss dafür einen Einzelfallantrag stellen zur Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung. Nach Genehmigung können diese Substanzen mittels Betäubungsmittel (BTM)-Rezept verordnet werden. Es handelt sich weiterhin um einen off-label use, da keine dieser Substanzen in der Indikation „Schmerz“ zugelassen ist. Das „Cannabisgesetz“ verpflichtet den verordnenden Arzt zu einer Begleiterhebung zur Erfassung des Therapieerfolges.

Dosierung: Erhältlich sind Dronabinol (teilsynthetisch hergestelltes Tetrahydrocannabinol (THC), Dosierung 2,5–10 mg/d), Nabilon (volsynthetisch produziertes THC, Dosierung 1–4 mg/d) und Kombination von THC und Cannabidiol (CBD, Nabiximol) als oromukosales Spray (Petzke, 2016). Zusätzlich können Cannabisblüten und Cannabisextrakte verschrieben werden, zu beachten ist dabei jedoch ein variierender THC-Gehalt je nach Blütensorte und Herkunft. Zugelassen ist aktuell nur die Kombination THC/CBD (Nabiximol) als Mundspray zur Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose (MS) in einer Dosierung von 1–12 Hüben/d, (entsprechend 2,7–32,4 mg THC/2,5–30 mg CBD).

Empfehlung: Cannabinoide **können** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache **nicht** empfohlen werden, da ihr Effekt eher gering ausgeprägt ist und die Nebenwirkungsrate hoch ist. Nur in Einzelfällen kann bei Versagen anderer Schmerztherapien der Einsatz von Cannabinoiden als Off-label-Therapie im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts erwogen werden.

Literatur:

1. Aviram J, Samuelli-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20(6):E755-e96.
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
3. Hauser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018.
4. Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2017.
5. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):17-24.
6. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1638-52.
7. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:Cd012182.
8. Petzke F, Enax-Krumova EK, Hauser W. [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies]. *Schmerz*. 2016;30(1):62-88.

5.11.2 Alpha-Liponsäure

PICO-Frage: Führt Alpha-Liponsäure bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Radikalfänger.

Evidenz: Alle bisherigen Studien wurden nur bei Patienten mit diabetischer Neuropathie durchgeführt. Eine Metaanalyse über 6 randomisierte Placebo-kontrollierte Studien fand v. a. bei der i. v.-Gabe eine signifikante Verbesserung des total sum score (TSS) (Cakici, 2016). Eine Metaanalyse über 4 Placebo-kontrollierte Studien fand ebenfalls eine signifikante Verbesserung des TSS; dieser Effekt war jedoch für die orale Gabe mit weniger als 30%iger Besserung des TSS am ehesten nicht klinisch relevant, während der Effekt für die i. v.-Applikation (2 Studien) größer war, sodass diese als eventuell wirksam eingeordnet wurde. Langzeitdaten liegen allerdings nicht vor (Mijnhout, 2012). Eine Metaanalyse von 2004 (Ziegler, 2004) hatte eine signifikante 50%-Responderrate bezüglich einer Verbesserung im TSS gefunden. In allen Studien, die in den Metaanalysen verwendet wurden, fehlen allerdings Angaben über die Stärke der Schmerzreduktion bzw. eine 30%ige Schmerzreduktion, sondern es wurde der TSS verwendet, der einen Summenscore darstellt, der in anderen Studien wenig gebräuchlich ist (Dy, 2017). Die aktuellste Metaanalyse mit 5 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien fand zwar einen signifikanten Effekt auf den Schmerzsubscore des TSS, bemängelte aber die kurze Dauer der Studien und ein hohes Bias-Risiko, weshalb das Evidenzlevel als niedrig eingeschätzt wurde (Dy, 2017).

Eine Langzeitstudie über die Anwendung von 600 mg Alpha-Liponsäure täglich vs. Placebo für 4 Jahre konnte keinen Effekt auf den primären Endpunkt (Verbesserung im Composite Score, bestehend aus Neuropathy Impairment Score und 7 neurophysiologischen Tests) sowie den TSS zeigen; nur der Neuropathy Impairment Score als Maß für die Negativsymptome sowie der Subscore für muskuläre Schwäche waren signifikant verbessert und die Therapie war gut verträglich (Ziegler, 2011).

Dosierung: 600 mg Alpha-Liponsäure 1 x pro Tag. Das Präparat ist nicht erstattungsfähig, aber zugelassen für die Therapie von Missempfindungen bei diabetischer Neuropathie.

Empfehlung: Alpha-Liponsäure **kann nicht** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Ein Effekt bei der diabetischen Neuropathie kann nicht ausgeschlossen werden. Die Evidenzlage ist allerdings nicht ausreichend, um den Einsatz bei der diabetischen Neuropathie generell zu empfehlen.

Literatur

1. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med.* 2016;33(11):1466-76.
2. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
3. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279.
4. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-60.
5. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-21.

5.12 NMDA-Rezeptor-Antagonisten

PICO-Frage: Führen NMDA-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Hemmung des N-methyl-d-aspartat (NMDA)-Rezeptors und damit Reduktion der Glutamatfreisetzung, u. a. im Hinterhorn des

Rückenmarks, aber auch an anderen Stellen des ZNS (zentralen Nervensystems).

Evidenz: In einem rezenten Übersichtsartikel wurden verschiedene NMDA-Rezeptor-Antagonisten untersucht: Ketamin hatte bei intravenöser Applikation einen relevanten analgetischen Effekt, Memantine hatte keinen Effekt, Methadon zeigte in 3 von 3 Studien nur einen geringen analgetischen Effekt, Amantadin hatte in 2 von 3 Studien nur bei intravenöser Anwendung einen leichten Effekt. Insgesamt waren die Studien klein und eine Metaanalyse wegen Heterogenität der Daten nicht durchführbar, was die Aussagekraft deutlich einschränkt (Aiyer, 2018).

In einem Übersichtsartikel über 12 Studien mit verschiedenen oralen NMDA-Rezeptor-Antagonisten (Memantine, Magnesium und Dextromethorphan) waren nur 2 positiv. Insgesamt wurde die NNT mit 5,0 (3,6–8,1) und die NNH mit 9,4 (6,2–25) angegeben; bei insgesamt uneinheitlichen Daten konnte jedoch keine eindeutige NeuPSIG-Empfehlung ausgesprochen werden (Finnerup, 2015a).

Eine kleine nicht kontrollierte Studie an 32 Patienten zeigte einen Effekt von Ketamin bei chronischen neuropathischen Schmerzen, bei jedoch inakzeptabel hoher Nebenwirkungsrate sowohl bei intravenöser als auch bei oraler Therapie (Cvrcek, 2008). Auch in einer weiteren randomisierten Studie war intravenös appliziertes Ketamin wirksam bei inakzeptablen Nebenwirkungen (Eide, 1995).

Empfehlung: NMDA-Rezeptor-Antagonisten **sollten nicht** zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache verwendet werden.

Literatur:

1. Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. Clin J Pain. 2018;34(5):450-67.
2. Cvrcek P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. Pain Med. 2008;9(2):253-7.

3. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery*. 1995;37(6):1080-7.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.

5.13 Nicht-Opioideanalgetika

PICO-Frage: Führen Nicht-Opioidanalgetika (NSAR = nicht steroidale Antirheumatika, Cyclooxygenase (Cox)-2-Hemmer, Metamizol, Paracetamol) bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Evidenz: Obwohl 40 % der Patienten mit neuropathischen Schmerzen NSAR einnehmen, ist die Datenlage bezüglich einer Wirksamkeit dieser Medikamente nur gering (Vo, 2009). Eine Cochrane-Analyse über den Einsatz von NSAR bei neuropathischen Schmerzen (Moore, 2015) konnte nur 2 Studien einschließen von Patienten mit Rückenschmerzen mit neuropathischer Komponente und PZN. Diese Daten konnten keine signifikante Schmerzreduktion durch NSAR nachweisen.

In eine Cochrane-Analyse zum Einsatz von Paracetamol bei neuropathischen Schmerzen konnte keine einzige Studie eingeschlossen werden (Wiffen, 2016) und für Metamizol konnte keine relevante Studie gefunden werden.

Diese Medikamente können bei Langzeitanwendung gefährliche Nebenwirkungen wie Nierenschädigung und Blutungen, insbesondere gastro-intestinale Blutungen, aufweisen. Paracetamol kann in hohen Dosen hepatotoxisch sein und Metamizol hat ein, wenn auch seltenes, Agranulozytoserisiko.

Empfehlung: Nicht-Opioidanalgetika (NSAR, Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol) **sollten nicht** zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache verwendet werden, da es keine Evidenz einer Wirksamkeit gibt.

Literatur:

1. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10):Cd010902.
2. Vo T, Rice AS, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? Pain. 2009;143(3):169-71.
3. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;12:Cd012227.

5.14 Muskelrelaxantien

PICO-Frage: Führen **Muskelrelaxantien** bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Unter Muskelrelaxantien werden hier 4 Stoffe subsumiert. 1. Baclofen;
2. Tizanidin; 3. Flupirtin; 4. Tolperison.

- 1) Baclofen ist ein spezifischer Agonist am GABA_B-Rezeptor. Zugelassen ist Baclofen für die Therapie der Spastik.
- 2) Tizanidin ist ein alpha2-Adrenorezeptor-Agonist, der ebenfalls zur Therapie der Spastik zugelassen ist. Eine Pubmed-Suche mit den Stichworten „Tizanidin“, „neuropathic pain“ und „clinical trial“ ergab allerdings keinen Treffer (außer einer kleinen Studie zur Trigeminusneuralgie), sodass Tizanidin hier nicht weiter besprochen wird.
- 3) Flupirtin öffnet einwärtsgerichtet Kaliumkanäle im ZNS. Es ist zur Therapie akuter Schmerzen im Erwachsenenalter zugelassen, wenn andere Medikamente versagt haben. Nachdem der Pharmakovigilanz-Ausschuss (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Februar 2018 aber empfohlen hatte, aufgrund des hepatotoxischen Potenzials die Zulassung von Arzneimitteln mit Flupirtin zu widerrufen, nahmen die Anbieter ihre Präparate in den entsprechenden EU-Ländern vom Markt. Flupirtin wird deswegen hier nicht weiter diskutiert.

4) Tolperison hat strukturelle Ähnlichkeiten mit Lidocain und einen ähnlichen Wirkmechanismus – die Blockade von Natriumkanälen. Es wirkt als zentrales Muskelrelaxans und ist zugelassen zur Therapie der Spastik nach Schlaganfall. Eine Pubmed-Suche mit den Stichworten „Tolperison“, „neuropathic pain“ und „clinical trial“ ergab allerdings keinen Treffer, sodass Tolperison hier ebenfalls nicht weiter besprochen wird.

5.14.1 Baclofen

Zur Therapie der Trigeminusneuralgie gibt es mehrere Studien zu Baclofen, Näheres ist der Leitlinie „Trigeminusneuralgie“ zu entnehmen. Zur Therapie anderer neuropathischer Schmerzen gibt es keine randomisierten kontrollierten, sondern nur einige offene Studien.

Zentraler Schmerz bei Myelopathie: In einer offenen Studie mit intrathekalem Baclofen bei chronischer Rückenmarkschädigung konnte kein Effekt von i. th.-Baclofen auf die neuropathische Schmerzkomponente festgestellt werden (Loubser, 1996).

Intrathekales Baclofen als Adjuvans zur SCS: In einer offenen Studie mit neuropathischen Schmerzpatienten (n = 48) unterschiedlichster peripherer Ätiologie konnte durch die Zugabe von 25–75µg i. th.-Baclofen zur epiduralen Rückenmarkstimulation SCS eine für Stunden anhaltende Reduktion der Schmerzen erreicht werden. Bei n = 4 wurde eine Pumpe (150 µg/24 h) zur alleinigen Zugabe von Baclofen implantiert. Die Schmerzreduktion war ca. 50 % (Lind, 2004). Von der gleichen Arbeitsgruppe wurde eine ähnliche Studie mit dem gleichen Ergebnis wiederholt (Schechtmann, 2010). Es gibt jedoch keine Placebo-kontrollierten Studien, sodass die Evidenz nur von geringer Qualität ist.

Empfehlung: Baclofen **sollte nicht** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Für die Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie.

Literatur:

1. Loubser PG, Akman NM. Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain. *Journal of pain and symptom management*. 1996;12(4):241-7.
2. Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderoth B. Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *European journal of pain (London, England)*. 2004;8(4):377-83.
3. Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderoth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery*. 2010;67(1):173-81.

5.15 Benzodiazepine

PICO-Frage: Führen Benzodiazepine bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Benzodiazepine sind Agonisten an inhibitorischen GABA-Rezeptoren im zentralen Nervensystem und wirken über eine Hemmung der neuronalen Erregbarkeit.

Evidenz: Corrigan et al. (Corrigan, 2012) untersuchten in einer Metaanalyse den Einfluss des Benzodiazepins Clonazepam auf neuropathische Schmerzen. Einschlusskriterien waren kontrollierte doppelblinde Studien von mindestens 8 Wochen Dauer, die den Effekt von Clonazepam auf neuropathische Schmerzen im Vergleich zu Placebo oder einer aktiven Kontrollsubstanz gemessen haben. Die ausführliche Suche in internationalen Literaturlbanken ergab, dass keine Studie den gestellten Anforderungen genügt. Ebenso wenig existieren derzeit kontrollierte Studien zu anderen oralen Benzodiazepinen.

Dureja et al. (Dureja, 2010) untersuchten in einer kontrollierten doppelblinden Studie den Effekt einer einmaligen Gabe von epiduralem Midazolam (2 mg) in Kombination mit Methylprednisolon (60 mg) versus beide Substanzen alleine bei 150 Patienten mit einer postherpetischen Neuralgie im Bereich lumbaler Dermatome. Unter allen 3 Bedingungen zeigte sich in den ersten 3 Wochen nach der Intervention eine signifikante Schmerzreduktion bei mehr als der

Hälfte der Patienten um mehr als 50 %. Die analgetische Wirkung war sowohl beim Spontanschmerz als auch bei der Intensität der mechanischen Allodynie vorhanden. Zudem wurde das allodyne Areal signifikant kleiner. Ab Woche 4 bis Woche 12 war dieser Effekt komplett rückläufig für die singuläre Gabe von Prednisolon und Midazolam. In der Patientengruppe, in der beide Substanzen kombiniert gegeben wurden, war die signifikante Schmerzreduktion um mindestens 50 % bis zum Studienende nach 12 Wochen weiter nachweisbar: nach 4 Wochen bei 62 %, nach 8 Wochen bei 50 % und nach 12 Wochen noch bei 40 % der Patienten. Alle Nebenwirkungen traten während der ersten Stunden nach den Injektionen auf, die unter stationären Überwachungsbedingungen durchgeführt wurden. An wesentlichen Nebenwirkungen traten postpunktionelle Beschwerden bei 4 % und Übelkeit und Erbrechen bei 6–8 % der Patienten in allen 3 Untersuchungsgruppen auf. In dieser Studie wurde jedoch nur der Effekt einer einmaligen Gabe untersucht, sodass die Datenlage nicht ausreicht, um die Evidenz in der Therapie chronischer postherpetischer Neuralgie zu sichern.

Empfehlung: Benzodiazepine **sollen nicht** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

Literatur:

1. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(5):Cd009486.
2. Dureja GP, Usmani H, Khan M, Tahseen M, Jamal A. Efficacy of intrathecal midazolam with or without epidural methylprednisolone for management of post-herpetic neuralgia involving lumbosacral dermatomes. *Pain Physician.* 2010;13(3):213-21.

5.16 Topische Therapieoptionen

5.16.1 Lidocain-Pflaster

PICO-Frage: Führt Lidocain-Pflaster bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Lidocain unterbindet über eine Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle die Entstehung von ekto- pen Aktionspotenzialen. Darüber hinaus wurde bei längerer Anwendung eine Reduktion der epidermalen Nervenfaserdichte beschrieben.

Evidenz: Für die postherpetische Neuralgie konnte die Wirksamkeit von Lidocain-Pflaster (5 %) in mehreren Studien nachgewiesen werden (Binder, 2009; Meier, 2003). Lidocain-Pflaster können bei der postzosterischen Neuralgie zur Mono- oder Kombinationstherapie verwendet werden. Neben dem lokalen anästhetischen Effekt bietet der Lidocain-Patch Schutz gegen mechanische Stimulation (dynamische Allodynie), welche bei der postherpetischen Neuralgie ein häufiges Problem darstellt.

Bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie wurde in einer offenen randomisierten Studie nach 4 Wochen ein mit Pregabalin vergleichbarer Effekt (Baron, 2009) und nach weiteren 8 Wochen unter einer Kombinationstherapie mit Lidocain-Pflaster und Pregabalin bei Nichtansprechen auf die jeweilige Monotherapie ein Schmerzurückgang gezeigt. Da es sich um eine offene Studie handelt, ist die Evidenz für die analgetische Wirksamkeit von Lidocain-Pflastern bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie nicht ausreichend belegt. Ein Cochrane Review konnte angesichts nur weniger guter randomisierter Studien zwar keine ausreichende Evidenz nachweisen (Derry, 2014), allerdings gibt es mehrere Berichte über eine positive Wirkung und das Nebenwirkungsspektrum ist sehr gering, sodass der Einsatz in vielen Leitlinien empfohlen wird (Baron, 2016).

Dosierung: Als Startdosis werden 1–3 Pflaster (700 mg/Pflaster, 10×14 cm) im Schmerzareal für 12 Stunden auf die trockene, intakte, nicht gereizte Haut appliziert. Danach muss ein mindestens 12-stündiges applikationsfreies Intervall eingehalten werden. Die Pflaster können so zugeschnitten werden, dass auch kleinere Flächen behandelt werden können. Maximal können 3 Pflaster alle 24 Stunden appliziert werden. Die Applikation darf nur auf abgeheilte Haut erfolgen. Eine Zulassung besteht nur für die postzosterische Neuralgie, alle übrigen Indikationen sind off-label use.

Nebenwirkungen: Bei lokaler Applikation sind lokale Hautreaktionen wie Erythem, Juckreiz und sehr selten Blasenbildung möglich. Aufgrund der geringen systemischen Resorptionsrate sind keine zentralen Nebenwirkungen und keine Interaktionen zu erwarten. Dies kann insbesondere bei gebrechlichen oder älteren Patienten vorteilhaft sein (Finnerup, 2015a).

Insgesamt kann die Behandlung mit dem Lidocain-Pflaster als sicher gelten (Navez, 2015). Eine Toleranzentwicklung ist nicht beschrieben. Kontraindikationen sind Unverträglichkeiten und offene Hautwunden. Die Applikationsstelle sollte im Rahmen von Verlaufskontrollen inspiziert werden; bei lokalen Hautreaktionen sollte das Applikationsareal verändert oder eine Therapiepause eingelegt werden.

Empfehlung: Lidocain-Pflaster **kann** zur Therapie von lokalisierten neuropathischen Schmerzen empfohlen werden als Medikament der zweiten Wahl. Die Wirksamkeit wurde insbesondere bei der postzosterischen Neuralgie gezeigt. Bei PZN ist auch der primäre Einsatz zu erwägen.

Referenzen:

1. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bosl I, Baron R. 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 Investig.* 2009;29(6):393-408.
2. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe 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(1-2):151-8.
3. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 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(7):1663-76.
4. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):Cdo10958.
5. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther.* 2016;5(2):149-69.

6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
7. Navez ML, Monella C, Bosl I, Sommer D, Delorme C. 5% Lidocaine Medicated Plaster for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Review of the Clinical Safety and Tolerability. *Pain Ther.* 2015;4(1):1-15.

5.16.2 Capsaicin

PICO-Frage: Führt das Capsaicin-8 %-Pflaster bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Capsaicin ist der Wirkstoff des Chilipfeffers und fungiert als natürlicher Ligand des TRPV1-Rezeptors (TRPV1; transient receptor potential cation channel subfamily V member 1).

Evidenz: In einem Cochrane Review wurden die Ergebnisse von 8 randomisierten und kontrollierten Studien an 2488 Patienten zusammengefasst, die an neuropathischen Schmerzen bei postzosterischer Neuralgie, HIV-Neuropathie oder schmerzhafter diabetischer Neuropathie litten. Es zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten ein moderater bis deutlich schmerzlindernder Effekt des Capsaicin-8 %-Pflasters im Vergleich mit Placebo bzw. Pflaster mit nur 0,04 % Capsaicin. Die Autoren mahnen bei der Ergebnisinterpretation allerdings Vorsicht an, da die Qualität der Evidenz mäßig bis sehr gering war. Ebenfalls war der Anteil derjenigen Patienten, die von der Behandlung profitierten, nicht groß. Der Effekt des Capsaicin-8 %-Pflasters wurde abschließend als ähnlich wie andere Behandlungsoptionen von neuropathischem Schmerz beurteilt (Derry, 2017). In einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zur Therapie von neuropathischen Schmerzen wurden 229 Studien zum Thema untersucht. Auch diese Arbeit schlussfolgert, dass die Evidenzqualität für Capsaicin-8 %-Pflaster gering ist und gibt eine schwache Empfehlung als Zweite-Wahl-Medikament ab (Finnerup, 2015c). In einer frühen Metaanalyse der Qutenza Clinical Trials Database mit 1458 behandelten Patienten in 7 Studien, die Capsaicin-8 %-Pflaster und das niedrig dosierte Pflaster mit 0,04 % anwendeten, kamen die Autoren zum Schluss, dass Capsaicin 8 % einer niedrigeren Dosis überlegen ist und in einem Behandlungsintervall von 12 Wochen häufiger zu einer relevanten Schmerzlinderung führt; dies galt für Patienten mit schmerzhafter

HIV-Neuropathie und postherpetischer Neuropathie (Mou, 2013). In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit anhand von 25 Studien mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie fanden die Autoren, dass das Capsaicin-8 %-Pflaster Placebo überlegen ist, besser wirkt als Pregabalin und Gabapentin und ähnlich gute schmerzlindernde Wirkung hat wie Duloxetin (van Nooten, 2017).

Insgesamt konnte damit in mehreren Metaanalysen eine Reduktion von neuropathischen Schmerzen gezeigt werden. Dieser Effekt war vergleichbar mit Effekten oraler Medikamente gegen neuropathische Schmerzen bei geringeren systemischen Nebenwirkungen.

Dosierung: In Deutschland ist Capsaicin-8 %-Pflaster als Formulierung mit 179 mg Capsaicin erhältlich. Es wird an der schmerzhaften Körperstelle für max. 60 Minuten angewendet, dabei max. 4 Pflaster gleichzeitig. Die Pflaster können auch zerschnitten werden. Die Behandlung kann alle 90 Tage wiederholt werden. Eine Vorbehandlung mit Lidocain-haltiger lokaler EMLA-Creme oder oralen Analgetika kann erfolgen. Das Pflaster ist zur Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen. Die Zulassung besteht für periphere neuropathische Schmerzen bei Erwachsenen.

Empfehlung: Capsaicin-8 %-Pflaster **kann** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Es sollte als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden, der Effekt ist bei guter Verträglichkeit vergleichbar mit dem etablierter oraler Medikamente. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist auch der primäre Einsatz zu erwägen.

Literatur:

1. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore Ra, 2017. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews, 13,1.
2. Finnerup, NB et al. 2015. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurology. 14,162-173.

3. Mou J, et al. 2013. Efficacy of Qutenza (R) (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: A meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain*. 154,1632-1639.
4. van Nooten F., et al. 2017. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 39,787-803.

5.17 Botulinumtoxin

PICO-Frage: Führt Botulinumtoxin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Botulinumtoxin (BTX) wirkt an der neuromuskulären Endplatte und blockiert über eine Spaltung der SNARE-Proteine (soluble N-ethylmaleimide) die Freisetzung von Acetylcholin aus seinen präsynaptischen Vesikeln, was zu einer Muskellähmung führt, weswegen BTX etabliert zur Therapie fokaler Dystonien und der Spastik ist. Allerdings scheint der Effekt auf neuropathische Schmerzen unabhängig von der Muskelwirkung zu sein (Park, 2017). Dieser Effekt scheint durch eine Reduktion der Freisetzung pro-inflammatorischer Mediatoren aus peripheren Nerven und Hinterwurzelganglien vermittelt zu werden (Substanz P, CGRP (calcitonin gene-related peptide), Glutamat).

Evidenz: Eine Metaanalyse über 2 Studien zur diabetischen PNP (Lakhan, 2015) fand eine signifikante Schmerzreduktion auf der VAS ohne signifikante Nebenwirkungen, allerdings wurden nur 2 Studien mit insgesamt 58 Patienten eingeschlossen und keine Angaben zur 30%-Schmerzreduktion gemacht. Eine weitere Metaanalyse, die 6 Studien zu PHN und Trigeminalneuralgie einschloss (Shackleton, 2016), fand eine signifikante Schmerzreduktion und bei den 3 diesbezüglich auswertbaren Studien auch eine signifikante Rate an Patienten mit 50%iger Schmerzreduktion bei allerdings auch einem Bias-Risiko der gewählten Studien. In den NeuPSIG-Empfehlungen (Finnerup, 2015a) wird über 4 Studien eine NNT von 1,9 berechnet bei jedoch einer weiteren negativen Studie, sodass eine schwache Empfehlung zur Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen gestellt wird. Eine größere doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie (Attal, 2016) an 66 Patienten mit posttraumatischer Neuropathie, schmerzhafter PNP bzw. PHN fand eine signifikante

Schmerzreduktion über einen Zeitraum von 24 Wochen nach 2 Injektionen von im Mittel 199 bzw. 167 E BTX-A und auch eine signifikante höhere Rate an Patienten mit 30%iger Schmerzreduktion (NNT 2,5).

In 3 Übersichtsartikeln (Mittal, 2016; Park, 2017; Safarpour, 2018) wird eine Level-A-Empfehlung zur Wirksamkeit von BTX bei PHN sowie Trigeminalneuralgie gegeben, bei dem neuesten Übersichtsartikel (Safarpour, 2018) eine Level-A-Empfehlung für die posttraumatische Neuralgie (die älteren Reviews hatten die Studie von Attal et al. (Attal, 2016) noch nicht berücksichtigt); alle Übersichtsartikel sprachen eine Level-B-Empfehlung für BTX bei der diabetischen Neuropathie und (Safarpour, 2018) für zentrale neuropathische Schmerzen bei Rückenmarksverletzungen aus.

Zusammengefasst deuten die Daten auf eine Wirksamkeit von BTX mit einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 % hin, allerdings ist die Anzahl der in den Studien behandelten Patienten sehr gering gewesen und teilweise auch ein Bias-Risiko beschrieben worden.

Dosierung: 50–200 E Botulinumtoxin-A (Onabotulinumtoxin A). BTX ist in dieser Indikation nicht zugelassen.

Empfehlung: Botulinumtoxin **kann** zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache **erwogen werden**, allerdings nur als Medikament der dritten Wahl bei fokal begrenzten Beschwerden in spezialisierten Zentren.

Literatur:

1. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel)*. 2017;9(9).
2. Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med*. 2015;16(9):1773-80.
3. Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(1):61-71.

4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
5. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):555-65.
6. Mittal SO, Safarpour D, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Semin Neurol.* 2016;36(1):73-83.
7. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes -an evidence based review. *Toxicon.* 2018.

5.18 Amitriptylinsalbe

Stellungnahme zu Amitriptylin vom 01.06.2022

Von der CMdh (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human) wurde im September 2021 eine Warnung für die Einnahme von Amitriptylin herausgegeben.

Nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ergaben sich bei gleichzeitiger Anwendung von Medikamenten, die CYP2D6-Inhibitoren sind, wie die Antidepressiva z.B. SSRI Fluoxentin, Paroxetin, aber insbesondere Duloxetin relevante Interaktionen. Diese Arzneimittel führen zu einer Abschwächung des Amitriptylinmetabolismus und dadurch zu einer erhöhten Serumkonzentration von Amitriptylin. Dadurch sind schwere medikamententoxische Effekte möglich. Eine kombinierte Therapie von Amitriptylin mit einem CYP2D6-Inhibitor (insbesondere Duloxetin) sollte daher möglichst vermieden werden oder engmaschig überwacht werden.

Bei Kindern sind durch Überdosierung von Amitriptylin lebensbedrohliche Komplikationen aufgetreten wie Koma, Lethargie, kardiale Herzrhythmusstörungen, Atemdepression, Krampfanfälle aufgetreten. Daher sollte eine Therapie bei Kindern in angepasster Dosis unter pädiatrischer Kontrolle erfolgen.

PICO-Frage: Führt die topische Applikation von Amitriptylin bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: siehe oben (orale Anwendung trizyklischer Antidepressiva).

Evidenz: In einem systematischen Review über 5 kontrollierte Studien und 2 unkontrollierte Studien konnte keine Evidenz für die Wirksamkeit von topisch appliziertem Amitriptylin gefunden werden, während positive Effekte nur von einzelnen Case Reports berichtet wurden, die nicht kontrolliert waren und daher ein hohes Bias-Risiko aufwiesen (Thompson, 2015). In einer kleinen randomisierten Placebo-kontrollierten Studie hatte die topische Anwendung von Amitriptylin im Gegensatz zu Lidocain keinen analgetischen Effekt (Ho, 2008).

Dosierung: Die meisten Studien verwendeten eine Konzentration von 5 % Amitriptylin. In einem Case Report mit 10% Amitriptylin waren systemische Nebenwirkungen aufgetreten, die zum Absetzen gezwungen haben (Kopsky, 2012). Die Kombination der lokalen Applikation von Amitriptylin (4 % bzw. 2 %) mit Ketamin (2 % bzw. 1 %) war nur in wenigen kleinen Studien untersucht worden bzw. war in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wirkungslos gewesen (Lynch, 2005; Sawynok, 2016).

Empfehlung: Die topische Applikation von Amitriptylinsalbe **sollte nicht** zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.

5.19 Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS)

PICO-Frage: Führt TENS bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wirkmechanismus: Die Wirkweise der Transkutanen Elektrischen Nervenstimulation ist mannigfaltig und wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert. Grundsätzlich ist die Wirkung von der Reizfrequenz abhängig. Verschiedene Mechanismen sind für die Vermittlung der TENS-Wirkung denkbar. Niederfrequent (1–10Hz) werden insbesondere C- und A-

delta-Fasern erregt. Hochfrequente Stimulationen (circa 80–150Hz) erregen insbesondere A-beta-Fasern. Dies führt offensichtlich zu einer Modulation der spinalen nozizeptiven Transmission. Die niederfrequente Stimulation induziert dabei vorzugsweise eine Freisetzung von Endomorphin, Enkephalin und Endorphin, die hochfrequente eine Freisetzung von Dynorphin. Neben diesen spinalen Effekten wird vermutlich auch die absteigende deszendierende Schmerzhemmung durch TENS aktiviert (insbesondere durch niederfrequente Stimulationen).

Klinische Anwendung: Bei der TENS-Anwendung werden periphere Nerven elektrisch über Hautelektroden gereizt. 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. Manchmal ist auch eine Reizung kontralateral zum Schmerzareal effektiv. Es liegen nur relativ wenige kontrollierte Studien vor. In einer aktuellen Cochrane-Metaanalyse zum neuropathischen Schmerz wird festgestellt, dass die Qualität der vorliegenden Studien zur Wirksamkeit von TENS beim neuropathischen Schmerz gering ist (Gibson et al., 2017). Grundsätzlich fand sich ein analgetischer Effekt von aktivem TENS im Vergleich zu einer Scheinstimulation. Unter Aspekten der evidenzbasierten Medizin konnte allerdings in verschiedenen Artikeln keine sichere Aussage getroffen werden, ob TENS im Vergleich zu einer Scheinanwendung eine Schmerzlinderung bei Erwachsenen mit neuropathischen Schmerzen bewirkt (Gibson et al., 2017; Johnson & Bjordal, 2011).

Therapeutisches Vorgehen: Trotz langer Erfahrung eines Therapeuten mit TENS ist deren Erfolg im Einzelfall leider nicht zu präzisieren. Entsprechend ist eine Probereizung vor der TENS-Verordnung erforderlich. 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 insbesondere bei erhaltener Hautsensibilität. Auch bei zentralen Schmerzen wurden gelegentliche Effekte einer TENS mit hohen oder mit niedrigen Frequenzen beobachtet. Die Anwendung findet in den meisten Fällen 2–4-mal täglich für circa 30 Minuten statt.

Empfehlung: TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) **kann** aufgrund der fehlenden Evidenz **nicht** zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Da Einzelstudien eine Wirksamkeit nahelegen, kann der Einsatz in Einzelfällen erwogen werden.

Literatur:

1. Gibson W, Wand BM, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 14;9:CD011976.
2. Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. Expert Rev Neurother. 2011 May;11(5):735-53

5.20 Diverse Therapien

Auf die intravenöse Gabe von Lidocain und die topische Applikation der Substanzen Ambroxol, Clonidin, Ketamin und Acetylsalicylsäure wurde aufgrund mangelnder Daten nicht eingegangen.

5.20.1 Psychotherapeutische Interventionen

PICO-Frage: Führt eine spezielle Schmerzpsychotherapie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Wie alle anderen chronischen Schmerzstörungen ist auch der neuropathische Schmerz nur vor dem Hintergrund eines „bio-psycho-sozialen Krankheitskonzepts“ zu verstehen. Für die meisten Krankheitsbilder dieser Diagnosegruppe liegen zwar keine RCT-Studien zu spezifischen psychologischen Risikofaktoren für Entstehung und Chronifizierung vor, dennoch besteht klinischer Konsens darüber, dass neuropathische Schmerzen in unterschiedlichem Ausmaß mit psychischen Symptomen (depressive Beschwerden, Ängste, Impulskontrollstörungen, irritierende Sinneswahrnehmungen etc.) einhergehen.

Schmerzpsychotherapie ist deshalb ein wichtiger und zentraler Bestandteil eines multidisziplinären Therapiekonzeptes (siehe unten Punkt 5.202. Multimodale Schmerztherapie). Psychotherapeutische Interventionen sind i. d. R. von entscheidender Bedeutung für den Gesamterfolg einer schmerzmedizinischen Behandlung, da sie auch zu einer verbesserten Akzeptanz, zu höherer Compliance und Lebensqualität der Patienten beitragen können. Patienten lernen mithilfe psychotherapeutischer Methoden, eigenverantwortlich und bewältigend mit ihrem Schmerz umzugehen und ggf. ihre Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben zu verbessern. Dafür stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Detaillierte Ausführungen zu integrierten Ansätzen findet man bei Flor und Turk (2011). Bei der Behandlung von Patienten mit neuropathischen Schmerzen empfehlen sich die Basismodule der Schmerzpsychotherapie. Diese bieten sich v. a. dann an, wenn die Patienten eine starke Tendenz zum Katastrophisieren zeigen, sich depressiv erleben, resigniert haben und keine eigenen Einflussmöglichkeiten auf das Schmerzgeschehen sehen. Die Therapie zielt auf eine Veränderung schmerzverstärkender Einstellungen und Verhaltensweisen ab. Die wesentlichen Bausteine der kognitiv-behavioralen Behandlung chronischer Schmerzzustände sind: Aufklärung über das (meist wenig bekannte) Krankheitsbild, Verbesserung der Selbstwahrnehmung, adäquate Einschätzung der Belastbarkeit, Abbau von Bewegungs-/Berührungsangst und Ärger, Verbesserung der Stressbewältigung, Erarbeitung beruflicher und sozialer Aktivitäten bzw. Perspektiven. Bei Patienten mit Phantomschmerz oder Schmerzen nach Rückenmarkverletzungen oder Hirninfarkten ist neben dem Schmerz die Veränderung des Körperbildes häufig sehr schambesetzt und hat vielfach dysfunktionales Vermeidungs- bzw. Rückzugsverhalten zur Folge. In diesem Fall kann ein Expositionstraining zur Überwindung der Schamgefühle und des Vermeidungsverhaltens von Nutzen sein. Auch Biofeedbackverfahren, mit denen Patienten lernen, die Hauttemperatur oder Muskelspannung an oder in der schmerzhaften Region wahrzunehmen und zu kontrollieren, sind hilfreiche Schmerzbewältigungstechniken, nicht zuletzt durch den Zugewinn an Selbstwirksamkeitsüberzeugungen. Die Autoren Diers und Flor (2013) geben eine gut strukturierte Übersicht über psychologische Behandlungsstrategien, speziell bei Phantomschmerzen, an. Die in dieser Übersichtsarbeit angeführten psychotherapeutischen Methoden können durchaus auch bei anderen neuropathischen Schmerzbildern zielführend zur Anwendung

gebracht werden, allerdings sind sie für diese Anwendungsbereiche noch nicht evaluiert.

Wirksamkeit: Ecclestone et al. (2015) fanden im Rahmen ihrer umfassenden Cochrane-Datenanalyse lediglich 2 Studien mit insgesamt 105 Studienteilnehmern, die die gesetzten Einschlusskriterien erfüllten. In einer multizentrischen RCT-Studie (Heutink et al., 2012) wurden die Kurz- und Langzeiteffekte einer kognitiven Verhaltenstherapie (10 Sitzungen à 3 Stunden) mit einer Wartekontrollgruppe an insgesamt 61 Patienten mit Schmerzen nach spinal cord injury (SCI) untersucht. Die andere RCT-Studie (Miziara 2009) prüfte an 24 Personen mit Burning-Mouth-Syndrom die Wirksamkeit einer psychotherapeutischen Gruppenbehandlung (1 Gruppensitzung pro Woche über 3 Monate), im Vergleich zu 20 Kontrollpatienten, die täglich ein Placebomedikament erhielten. Ecclestone und Kollegen fanden in beiden Studien keine ausreichenden Belege für den expliziten Nutzen der psychotherapeutischen Behandlung gegenüber einer Warteliste oder einer Placebo-Kontrollgruppe. Beide Studien unterlagen zudem einem hohen Bias (vgl. Ecclestone 2015, p3).

In einem früheren Review von Boldt et al. (2014) wurden nicht pharmakologische Interventionen (u. a. kognitive Verhaltenstherapie-Programme) für Patienten nach spinal cord injury (SCI) zusammengetragen. Es fand sich kein Hinweis darauf, dass diese Interventionen chronische Schmerzen in relevantem Ausmaß reduzieren. In zehn Studien wurden neben Schmerz weitere Erfolgsparameter untersucht, darunter Angstzustände, Depressionen und Lebensqualität. Aber auch hier reichte die verfügbare Datenlage nicht aus, um für diese psychischen Begleitsymptome eindeutige Schlussfolgerungen ziehen zu können. Die Evidenz nicht pharmakologischer Behandlungen bei Menschen mit chronischen Schmerzen nach SCI ist somit noch nicht belegbar. Die Autoren fordern, Nutzen und ggf. auch Schaden von nicht pharmakologischen Schmerzbehandlungen in randomisierten, kontrollierten Studien mit ausreichender Stichprobengröße weiter zu untersuchen.

Empfehlung: Psychotherapeutische Behandlungsansätze **können** in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Bislang ist allerdings eine 30%ige Schmerzreduktion aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht belegbar. Dennoch stellt die Schmerzpsychotherapie eine wichtige Therapieoption dar, insbesondere im Rahmen der interdisziplinären Behandlung (siehe Punkt 5.20.2. Multimodale Schmerztherapie) dieser Klientel.

Literatur:

1. Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MWG, de Bie R, Joggi D, von Elm E. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury. Cochrane Database Syst. Rev. 2014, (11) CD009177. DOI: 10.1002/14651858.CD009177.pub2.
2. Diers M, Flor (2013) Phantom limb pain. Psychological treatment strategies. Schmerz. 2013; 27:205-11
3. Eccleston C, Hearn L, Williams ACDC. Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2015, (10) CD011259. DOI: 10.1002/14651858.CD011259.pub2.
4. Flor H, Turk DC (2011) Chronic pain: an integrated biobehavioral approach. IASP Press, Seattle/WA
5. Heutink M, Post MWM, Bongers-Janssen HMH, Dijkstra CA, Snoek GJ, Spijkerman DCM, et al. The CONNECSI trial: results of a randomized controlled trial of a multidisciplinary cognitive-behavioral program for coping with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. Pain. 2012;153(1):120-8.
6. Miziara ID, Filho BCA, Oliveira R, Dos Santos RMR. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. Journal of Psychosomatic Research. 2009;67(5):443-8.
7. Turk DC, Audette J, Levy RM, Mackey SC, Stanos S. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. Mayo Clin Proc.2010;85(3): 42-50

5.20.2 Multimodale Schmerztherapie

PICO-Frage: Führt die multimodale Schmerztherapie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache im Vergleich zu Placebo zu einer nachweisbaren Schmerzreduktion um 30 %?

Die Grundlage für die multimodale Schmerztherapie ist ein bio-psycho-soziales Krankheitsmodell der Schmerzentstehung, was eine interdisziplinäre Therapie erforderlich macht (Arnold, 2014). Dabei ist neben Physiotherapie und Ergotherapie noch eine psychologische Mitbetreuung wichtig. Die Datenlage bezüglich einer multimodalen Schmerztherapie bei neuropathischen Schmerzen ist allerdings sehr dürftig (Akyuz, 2014). Eine kleine, aber nicht kontrollierte Studie konnte einen lang anhaltenden positiven Effekt einer multidisziplinären kognitiven Verhaltenstherapie zeigen (Heutink, 2014), während eine andere Studie zwar keine eindeutige Schmerzreduktion, aber eine Verbesserung der Coping-Strategien im Rahmen eines interdisziplinären Schmerzprogrammes fand (Burns, 2013). Eine kontrollierte Einzelstudie bei chronischen Nackenschmerzen konnte eine Überlegenheit gegenüber alleiniger manueller Therapie zeigen (Lopez-de-Uralde-Villanueva, 2018), allerdings war eine größere Metaanalyse aufgrund der Heterogenität der Daten nicht durchführbar (Deckert, 2016).

Empfehlung: Die Datenlage bezüglich einer 30%-Schmerzreduktion für den Einsatz einer multimodalen Schmerztherapie ist nicht ausreichend, um hieraus eine generelle Empfehlung ableiten zu können. Trotzdem ist die multimodale Schmerztherapie bei chronischen, schwer zu behandelnden neuropathischen Schmerzen eine wichtige Therapieoption.

5.21 Besonderheiten Österreich

Besonderheiten bzgl. der pharmakologischen Therapie neuropathischer Schmerzen ergeben sich aus dem System der Kostenerstattung von Medikamentenkosten in Österreich. Bis 2017 konnten bestimmte Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen (z. B. Pregabalin und Duloxetin) nur durch einen Facharzt der Neurologie verordnet werden. Nun sind jedoch alle (bis auf Lidocain-5% (Versatis®)- und Capsaicin-8%

(Qutenza®)-Pflaster) zugelassenen Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen frei verschreibbar und erstattungsfähig.

5.22 Besonderheiten Schweiz

Alpha-Liponsäure ist in der Schweiz zur Behandlung der diabetischen Neuropathie als Medikament nicht zugelassen. Cannabispräparate (Dronabinol-Lösung, Cannabistinktur, Cannabisöl) sind in der Schweiz im Einzelfall als Magistralrezeptur und mit Ausnahmewilligung des BAG verkehrsfähig. Trimipramin ist in der Schweiz zur Behandlung schwerer chronischer Schmerzzustände zugelassen. Die Tropfenform von Amitriptylin ist in der Schweiz nicht zugelassen.

5.23 Metaanalysen

Tabelle 2 zeigt die Metaanalysen im Überblick.

Tabelle 2

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patienten-zahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
Wiffen et.al. 2017	Gabapentin	37 RCT 5914 Pat.	Schmerzreduktion > 30%	PZN: positiver Effekt in 46% vs. 25% in der Placebo-Gruppe (NNT 4,8 (4,1-6,0)), RR1,8 (95% KI 1,6–2,0) Diabetische Neuropathie: positiver Effekt in 52% vs. 37% in der Placebo-Gruppe (NNT 6,6 (4,9–9,9)), RR1,4 (95% KI 1,3-1,6)	Cochrane-Analyse Bewertung: gute Wirksamkeit bei PZN und diabetischer Neuropathie nachgewiesen, wenig Evidenz für andere neuropathische Schmerzen
Finnerup et al. 2015	Gabapentin Pregabalin	14 RCT 25 RCT 5940 Pat.	50%ige Schmerzreduktion	NNT 6,3 (95% KI 5,0–8,3), 9/14 Studien positiv NNH 25,6 (95% KI 15,3–78,6) NNT 7,7 (95% KI 6,5–9,4), 18/25 Studien positiv NNH 13,9 (95% KI 11,6–17,4).	Starke NeuPSIG-Empfehlung für den Einsatz von Gabapentin/Pregabalin
Griebeler et al. 2014	Oxcarbazepin 600–1800 mg/Tag	3 RCT 777 Patienten	Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo Keine 30% Schmerzreduktion als Endpunkt	Oxcarbamazepin ist in der langfristigen Behandlung der schmerzhaften diabetischen NP effektiver als Placebo (SMD -0,45 [KI -0,68 bis -0,21])	Keine NNT berechnet Studienergebnisse der eingeschlossenen RCT zum Teil widersprüchlich
Snedecor et al. 2014	Oxcarbazepin 600–1800 mg/Tag	3 RCT 777 Patienten	Schmerzreduktion (VAS) im Vergleich zu Placebo Keine 30% Schmerzreduktion als Endpunkt	Reduktion VAS (0-100) um 5,93 Punkte	Keine NNT berechnet Studienergebnisse der eingeschlossenen RCT zum Teil widersprüchlich
Snedecor et al. 2014	Topiramaten 100–400 mg/Tag	2 RCT 1582 Patienten	Schmerzreduktion (VAS) im Vergleich	Reduktion VAS (0-100) um 3,09 Punkte [KI -3,99, -2,18]	Topiramaten war im Vergleich zu den anderen

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patienten-zahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
			zu Placebo Keine 30% Schmerzreduktion als Endpunkt		Medikamenten am wenigsten wirksam
Snedecor et al. 2014	Fluoxetin 20–40 mg/Tag	1 RCT 54 Patienten	Veränderung des Schmerzwertes (Wortskala) und Schmerzreduktion (Wortskala) im Vergleich zu Placebo Keine 30 % Schmerzreduktion oder VAS als Endpunkt	Schmerzreduktion nur bei depressiven Patienten, ansonsten Effekt vergleichbar mit Placebo	Fluoxetin hat im Vergleich zu anderen Co-Analgetika ein geringes Risiko von Nebenwirkungen
Finnerup et al. 2015	Lamotrigin (200–600mg)	10 RCT 1448 Patienten	50 % Schmerzreduktion	NNT 17,8 (9,3–210), NNH 17,3 (11–44) 7 von 10 analysierten Studie negativ, Beobachtungsdauer 8–14 Wochen	Positive Studie zu zentralem Schmerz (nach Schlaganfall, CPSP), HIV-Neuropathie, inkonsistent zu schmerzhafter diabetischer PNP (eine positive, 400 mg; 2 negative Studien, 200–400 mg, somit möglicher dosisabhängiger Effekt)
Hearn et al. 2012	Lacosamid (400 mg, 600 mg)	5 RCT 1863 Patienten	30% Schmerzreduktion (4 RCT) 50% Schmerzreduktion (2 RCT)	NNT 400 mg 9,8 (5,7–36, RR: 1,28 CI 1,09–1,49) NNT 600mg 4,3 (3,0–7,3, RR 1,8 CI 1,3–2,3) NNT 400 mg: 10 (5,2–120, RR: 1,4 CI 1,01–1,9) NNT 600mg: nicht signifikant	Metaanalyse von Wiffen 2013 bzgl. Analyse zu 50% Schmerzreduktion identisch, aber dort keine Analyse zu 30% Schmerzreduktion
Finnerup et al. 2015	Lacosamid (200, 400, 600 mg)	4 RCT 1314 Patienten	50% Schmerzreduktion	NNT: nicht signifikant, NNH: 8,6 (6,3–13)	Studien wie bei Hearn 2012, keine dosispezifische

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patienten-zahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
				3 Studien hatten negatives, eine ein positives Outcome	Auswertung, keine NeuPSIG Empfehlung für den Einsatz von Lacosamid
Finnerup et al. 2015	Levetiracetam (3000 mg)	6 RCT 352 Patienten	50% Schmerzreduktion	Keine signifikante Schmerzreduktion, NNH 11 (7,3–22), Studiendauer 4–8 Wochen, alle Studien negativ	Starke NeuPSIG-Empfehlung gegen den Einsatz von Levetiracetam
Moore et al. Cochrane 2015	Amitriptylin	17 RCT 1342 Patienten	Schmerzreduktion	RR 1,5 (95% KI 1,3–1,8), NNH 5,2 (KI 3,6–9,1) Keine Angaben zu 30% oder 50% Schmerzreduktion. Nur Third-tier-Evidenz vorhanden, die eine signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo zeigen	Cochrane-Analyse Limitierte Evidenz für eine Wirksamkeit von Amitriptylin mit kleiner Anzahl an kleinen Studien
Derry et al. 2015	Nortriptylin	6 RCT 310 Patienten	Schmerzreduktion	Metaanalyse der Daten nicht möglich. Third-tier-Evidenz in individuellen Studien zeigte eine gleiche Wirksamkeit verglichen mit anderen aktiven Substanzen	Cochrane-Analyse. Kleine und relativ kurze Studien Keine Angabe einer 30 % oder 50% Schmerzreduktion. Beurteilung: geringe Evidenz für eine Wirksamkeit von Nortriptylin
Hearn et al. 2014	Desipramin	5 RCT 177 Patienten	Schmerzreduktion, Global impression of change (PGIC)	Metaanalyse der Daten nicht möglich. Keine Angabe der 30%igen und 50%igen Schmerzreduktion	Cochrane-Analyse Schwache Evidenz für eine größere Schmerzreduktion gegenüber Placebo. Es wird empfohlen, andere Medikamente mit besserer Evidenz zu verwenden.
Hearn et al. 2014	Imipramin 25–350 mg (meist 100–150mg) p.o.	5 RCT 168 Patienten	Schmerzreduktion, Global impression of change (PGIC)	Metaanalyse der Daten nicht möglich. Keine Angabe der 30%igen und 50-	Cochrane-Analyse. Schwache Evidenz für eine größere Schmerzreduktion gegenüber

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
				%igen Schmerzreduktion Studien mit geringer Patientenzahl und von kurzer Dauer	Placebo. Es wird empfohlen, andere Medikamente mit weniger Nebenwirkungen und besserer Evidenz zu verwenden.
Finnerup et al. 2015	Trizyklische Antidepressiva (TCA)	18 RCT 948 Patienten	50% Schmerzreduktion	NNT (15 Studien): 3,6 (KI 3,0 bis 4,4) und NNH 13,4 (KI 9,3–24,4)	Heterogenes Patientengut, 55% der Studien diabetische Polyneuropathie und PZN, starke NeuPSIG-Empfehlung für den Einsatz von TCA
Waldfo-gel et al. 2017	TCA	4 RCT 81 Patienten	Schmerzreduktion	Wirksamer als Placebo: SMD -0,78; 95% KI -1,24 bis -0,33)	Moderate Effektstärke, aber geringer Evidenzgrad Keine Angabe zu 30 % Schmerzreduktion
Finnerup et al. 2015	SSNRI Duloxetin (n = 9) Venlafaxin (n = 4) Desvenlafaxin (nn = 1)	14 RCT 2541 Patienten	50% Schmerzreduktion	NNT 6,4 (KI 5,2–8,4)	Keine genauen Angaben zur Statistik Starke Empfehlung für SNRI als Medikament der 1. Wahl
Lunn et al. 2014	Duloxetin	8 RCT 2728 Patienten	50% Schmerzreduktion	Diabetische Neuropathie: NNTB 5 (KI 4-7); RR 1,73 (95% KI -1,44 bis 2,08)	Cochrane-Analyse Moderate Evidenz für die Wirksamkeit von 60–120 mg Duloxetin / Tag
Ney et al. 2013	Duloxetin	3 RCT 338 Patienten	Schmerzreduktion NRS	120 mg Duloxetin; NRS-Differenz -1,17 (95% KI, -0,77 bis -1,58, p<0,001) 60 mg Duloxetin: NRS-Differenz -1,08 (95%KI, -0,7 bis -1,46, p<0.001)	Pregabalin und Duloxetin waren bei peripherem neuropathischem Schmerz am wirksamsten
Gallagher et al.	Venlafaxin	6 RCT 460	Schmerzreduktion	4 von 6 Studien haben einige	Hohes Bias-Risiko, methodische

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
2015		Patienten		positive Effekte beschrieben. Berechnung von NNT nicht möglich Keine Angabe 30% Schmerzreduktion	Mängel der eingeschlossenen Studien, daher keine Metaanalyse aller Daten möglich. Keine Evidenz für eine Wirksamkeit von Venlafaxin
Finnerup et al. 2015	Unterschiedliche Opioide (Tramadol Oxycodon Morphin 9)	9 RCT 1110 Patienten	50 % Schmerzreduktion	Tramadol NNT 4,7 (95% KI 3,6–6,7), NNH 12,6 (8,4–25,3) Oxycodon + Morphin: NNT 4,3 (95% KI 3,4–5,8), NNH 11,7 (8,4–19,3). Maximaler Effekt bei 180 mg Morphin oder Morphinäquivalent ohne zusätzlichen Benefit bei höheren Dosierungen	Tramadol wird als Zweitlinientherapie empfohlen (schwache GRADE-Empfehlung). Starke Opioide (Oxycodon und Morphin) ebenfalls mit schwacher GRADE Empfehlung. Empfehlung als Drittlinientherapie, v.a. wegen des Nebenwirkungsprofils
Sommer et al. 2015	Opioide Morphin (n = 4), Tramadol (n = 3), Oxycodon (n = 2), Tapentadol (n = 1)	12 RCT 1192 Patienten	Schmerzreduktion 50% Schmerzreduktion	SMD: -0,64 (95% KI -0,81 bis -0,46; p<0,0001) RD: 0,16 (95%-KI -0,04 bis 0,35; p=0,11)	Aktualisierung einer Cochrane-analyse In Kurzzeitstudien (4–12 Wochen) waren Opioide Placebo in der Wirksamkeit überlegen, keine Angaben zu 30% Schmerzreduktion
Cooper et al. 2017	Morphin oral	5 RCT 236 Patienten	30% Schmerzreduktion	63% (87/138) unter Morphin vs. 36% (45/125) mit Placebo, RD 0,27 (95% KI 0,16-0,38) NNT 3,7 (2,6 to 6,5)	Cochrane-Analyse Ungenügende Evidenz, um Wirksamkeit von Morphin zu belegen
Gaskell et al. 2016	Oxycodon bis 120 mg täglich	5 RCT 687 Patienten	30 % Schmerzreduktion	30 % Schmerzreduktion bei 44% der Studienteilnehmer mit Oxycodon vs. 27% mit Placebo (NNTB 5,7) in 3	Cochrane-Analyse, Geringe Evidenz für Oxycodon in der Behandlung diabetischer Neuropathie oder

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
				Studien (537 Teilnehmer mit diabetischer Neuropathie), NNHB 4,3	PZN, Nebenwirkungen traten häufig auf
Stannard et al. 2016	Hydromorphon	1 RCT 94 Patienten	Keine spezifischen Endpunkte	Da nur eine Studie gefunden wurde, ist keine Aussage zu Schmerzreduktion möglich	Cochrane-Analyse, Evidenz nicht ausreichend, um Wirksamkeit von Hydromorphon zu belegen. Unerwünschte Nebenwirkungen bei 50% der Studienteilnehmer
Wiffen et al. 2015	Buprenorphin			Keine der 11 untersuchten Studien erfüllte die Einschlusskriterien für den Review	Keine Evidenz, um die Wirksamkeit von Buprenorphin zu belegen
McNicol et al. 2017	Methadon oral 10–80 mg/d	3 RCT 105 Patienten	30% Schmerzreduktion	In 2 Studien 30% Schmerzreduktion bei 11/29 Patienten unter Methadon vs. 7/29 Studienteilnehmer unter Placebo	Heterogenität bei Studiendesign und Populationen, geringe Patientenzahlen. Daher sehr limitierte Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit
Duehmke et al. 2017	Tramadol 100 mg/Tag bis max. 400 mg bzw. max. tolerierte Dosis vs. Placebo oder aktive Behandlung	6 RCT 438 Patienten	50% Schmerzreduktion gegenüber Baseline bzw. entsprechende Verbesserung auf Patient Global Impression of Change Scale (PGIC).	50% Schmerzreduktion in 3 Studien (265 Patienten). Mittels Random-Effects-Analyse, 50 % Schmerzreduktion bei 70/132 (53%) unter Tramadol, und 40/133 (30%) unter Placebo; RR 2,2 (95% KI 1,02–4,6) NNT 4,4 (95% KI 2,9–8,8)	Cochrane-Review Methoden nicht klar dargestellt. Keine genaue Angabe zur Subgruppe, geringe Fallzahlen, kurze Behandlungsdauer. Beurteilung: nur mäßige Evidenz für eine Wirksamkeit von Tramadol
Derry et al. 2016	Fentanyl Transdermales Pflaster für	1 RCT 163 Patienten	Gute Schmerzreduktion und Tolerabilität	Schmerzreduktion (in der Behandlungsphase bei 47/84 (56%) der	Kompliziertes Studiendesign, Methoden nicht klar dargestellt.

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
	einen Monat (effektive Dosis 12,5 bis 50 µg/h)			Patienten mit Fentanyl und 28/79 (35%) mit Placebo	Kriterien der Wirksamkeit nicht klar, 30% Schmerzreduktion nicht untersucht, hohe Abbruchquote, nur 63% Responder. Ungenügende Evidenz, um Wirksamkeit von Fentanyl zu belegen
Meng et al. 2017	1*Dronabinol 3*Nabilone 7*THC/CBD buccal	11 RCT 1219 Patienten	Schmerzreduktion nach mind. 2 Wochen Therapie 30% Schmerzreduktion	Reduktion NRS (0–10) um 0,65 Punkte (KI –1,06 bis –0,23, p = 0,002) In 6 von 11 Studien nachweisbar	Keine genauen Angaben zur Statistik, keine NNT berechnet
Aviram et al. 2017	Cannabis-Kapseln THC/CBD buccal Dronabinol Gerauchtes Cannabis, Nabilone	24 RCT insg. Subgruppe von 11 RCT zu NP	Schmerzreduktion	SMD –0,38 Hedge's g (–0,48 bis –0,27; p<0,0001), jedoch Heterogenität der Evidenz (I ² = 75,70%, p <0,0001) und Dispersion von Tau ² = 0,16, Tau = 0,41)	Methoden nicht klar dargestellt. Keine genaue Angabe zur Subgruppe NP. Kriterien der Wirksamkeit nicht klar, 30% Schmerzreduktion nicht untersucht
Petzke et al. 2016	10*THC/CBD buccal Synthetisches THC (Nabilon, Dronabinol), Medizinalhanf	15 RCT 1619 Patienten	30% Schmerzreduktion Schmerzreduktion (NRS) Zentralnervöse Nebenwirkung Psychiatrische NW	RD 0,10 (0,03–0,16; p<0,004, I ² 38%) SMD: -0,10 (–0,20 – 0,0; p = 0,05, I ² 0%) RD 0,038 (95% KI 0,18–0,58, p = 0,0003) RD 0,11 (95% KI: 0,06–0,16, p <0,0001)	NNT 14 (KI 8–45), klinisch nicht relevant Effekt klinisch nicht bedeutsam NNH 2,95 (95% KI 2–4) NNH 8 (95% KI 7–12)
Andreae et al. 2015	Gerauchtes/verdampftes Cannabis	5 RCT 178 Patienten	30% Schmerzreduktion	OR 3,22 (KI 1,59–7,24), NNT 5,6 (95% KI 3,4–13,7)	Nur wenige Studien, teilweise wurden nur sehr kurze Effekte untersucht (5–6h)

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
					bis maximal 2 Wochen)
Finnerup et al. 2015	8*THC/CBD buccal 1*Dronabinol	9 RCT 1110 Patienten	50 % Schmerzreduktion	Nur 2 von 9 Studien positiv	Keine genauen Angaben zur Statistik, keine NNT angegeben, 30% Schmerzreduktion nicht untersucht
Iskedjian et al. 2007	4*THC/CBD buccal 2*Cannabidiol 1*Dronabinol	6 RCT 1 RCT Report 298 Patienten	Schmerzreduktion am Endpunkt	Reduktion NRS (0–10) um $0,8 \pm 0,3$ Punkte, $p = 0,029$, nach Korrektur um 2 Studien Reduktion nur um $0,6$ NRS Punkte (nicht sign. $p = 0,170$)	Keine Angaben zu systematischer Literaturrecherche, wenig Angaben zu analytischen Verfahren, 30% Schmerzreduktion nicht untersucht
Mücke et al. 2018	Cochrane-Analyse verschiedene Cannabinoide	1586 Patienten, 10 RCT	30% Schmerzreduktion	39 vs. 33%, RD $0,09$ (95% KI $0,03-0,15$, NNTB 11 (95% KI 7–33), NNTH 3 (95% KI 2–6)	Nur moderate Qualität der Evidenz, eher niedriger Therapieeffekt (hohe NNTB), hohe Nebenwirkungsrate (NNTH), keine Untersuchung zu Langzeiteffekten
Cakici et al. 2016	ALA 600 mg oral oder i.v.	2 RCT oral 3 RCT i.v.	TSS (total symptom score)	TSS-Differenz: 3 i.v. RCT: $-2,45$ (95% KI $-4,52; -0,39$), in den 2 oralen RCT: $-1,95$ (95% KI $-2,89; -1,01$).	Heterogenität der Studien, eine hatte negatives Ergebnis, nur Auswertung TSS, nicht Schmerzstärke, keine Angabe über 30% Schmerzreduktion, nur diabetische Neuropathie
Mijnhout et al. 2012	ALA 600 mg oral oder i.v.	2 RCT oral, 2 RCT i.v.	TSS	TSS Reduktion gesamt: $-2,26$ (KI: $-3,12$ bis $-1,41$, $p < 0,0001$), nur oral $-1,78$, KI $-2,25$ bis $-1,10$, $p < 0,0001$), nur i.v. $-2,81$, KI $-4,16$ bis $-1,46$, $p < 0,0001$)	Nur diabetische Neuropathie. Sign. Reduktion TSS, aber vgl. mit Placebo geringer als 30%, daher nicht relevant, keine Angabe zur 30% Schmerzreduktion
Dy et al.	ALA 600 mg	5 RCT	TSS,	SMD: $-2,64$ bis	Nur diabetische

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
2017	oral	984 Patienten	Schmerzsubscore	-0,54 (nur von 2 RCT kalkulierbar)	Neuropathie, keine Angabe zur 30% Schmerzreduktion
Ziegler et al. 2004	ALA 600 mg i.v.	4 RCT 1258 Patienten	TSS, 50% Besserung TSS	RD 17,8% (5,3-28,7%), p>0,05, 50% Responder 52,7% ALA vs. 36,9% Placebo, p<0,05, NNT 6,3	Nur diabetische Neuropathie, keine Angabe zur 30% Schmerzreduktion
Finnerup et al. 2015	NMDA-Antagonisten	12 RCT	50% oder 30% Schmerzreduktion	NNT 5,0 (3,6-8,1), NNH 9,4 (6,2-25), aber nur 2 Studien hatten positives, 10 Studien negatives Outcome	Schlussfolgerung: keine NeuPSIG-Empfehlung auf Basis dieser Studien möglich
Corrigan et al. 2012	Clonazepam	0 RCT			Es konnte keine Studie gefunden werden, die den Einschlusskriterien entsprach
Finnerup et al. 2015	NSAID	0 RCT			Es konnte keine Studie gefunden werden, die den Einschlusskriterien entsprach
Derry et al. 2014	Topisches Lidocain 5% und 8% (Pflaster, Creme, Gel)	12 RCT 508 Patienten	Schmerzreduktion	NNT nicht bestimmbar 11 Studien positiv (postherpetische Neuralgie, andere neuropathische Schmerzsyndrome)	Keine qualitativ gute Evidenz für die Anwendung von topischem Lidocain bei neuropathischem Schmerz; heterogene Outcome Parameter
Khaliq et al. 2007	Topisches 5%-Lidocain-Pflaster	3 RCT 182 Patienten	Schmerzreduktion	Sign. Schmerzreduktion vgl. zu Placebo (p<0,003)	Geringe Studienzahl, heterogene Outcome-Parameter. Keine NNT, keine 30% Schmerzreduktion angegeben
Finnerup et al. 2015	Topisches 5%-Lidocain-Pflaster	3 RCT	50% oder 30% Schmerzreduktion	NNT nicht bestimmbar 1 negative Studie für postoperativen	Keine genauen Angaben zur Statistik Empfehlung für

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
				neuropathischen Schmerz 1 positive Studie für PZN 1 Studie negativ bzgl. intention-to-treat-population, aber positiv bzgl. per-protocol-population	Lidocain als Medikament der 2. Wahl bei peripherem neuropathischem Schmerz Therapie der Wahl bei Unverträglichkeit oraler Substanzen (z.B. zur Behandlung älterer Patienten)
Derry et al. 2017	Capsaicin-8%-Pflaster vgl zu Placebo (2 RCT) bzw. 0,04% Capsaicin (6 RCT)	8 RCT 2488 Patienten	30% Schmerzreduktion	Signifikanter, aber moderater Effekt (NNT 10)	Mäßige bis sehr geringe Qualität der Evidenz. Schlussfolgerung der Studie, dass kein relevanter Unterschied zu anderen Behandlungsoptionen von neuropathischem Schmerz besteht
Finnerup et al. 2015	Capsaicin-8%-Pflaster vgl. zu 0,04%-Pflaster	7 RCT	50% Schmerzreduktion	Moderater Effekt, NNT 10,6 (7,4–19,0).	Geringe Qualität der Evidenz. 5 Studien positives und 2 Studien negatives Outcome. Schwache Empfehlung als Medikament 2. Wahl
Mou et al. 2013	Capsaicin-8%-Pflaster vgl. zu 0,04% Pflaster	1458 Patienten	30% Schmerzreduktion	Capsaicin 8% ist 0,04% signifikant überlegen NRS Verbesserung 8,0% (95% KI 4,6–11,5, p<0,001)	Capsaicin 8% versus niedrig dosiertes Pflaster mit 0,04% bei HIV-Neuropathie und PZN
van Nooten et al. 2017	Capsaicin 8%	25 RCT	30% Schmerzreduktion (10 RCT vs. Placebo)	Sign. effektiver als Placebo (OR 2,28 (95% KI 1,19–4,03)) Wirkt besser als Pregabalin (OR 1,83, 95% KI 0,91–3,34) und Gabapentin (OR 1,66, 95% KI 0,74–3,23); ähnliche Effektivität wie Duloxetin (OR 0,99,	Capsaicin 8% wirkt vergleichbar mit oralen zentral wirksamen Substanzen (z.B. Pregabalin, Gabapentin, Duloxetin) bei günstigerem Nebenwirkungsprofil, nur

Meta-analyse	Art der Behandlung	Patientenzahl	Endpunkt	Hauptergebnis	Kommentar
				95% KI 0,5–1,79)	diabetische Neuropathie untersucht
Lakhan et al. 2015	BTX-A 50 – 100 E	2 RCT 58 Patienten	Schmerzreduktion NRS	NRS Differenz: –1,96 (95% KI –3,09 bis –0,84; Z score 3,43, p<0,001)	Nur diabetische Neuropathie, nur wenige Patienten Keine 30% Schmerzreduktion untersucht
Shackleton et al. 2015	BTX-A 20-200 E	6 RCT 268 Patienten	Schmerzreduktion am Therapieende 50% Schmerzreduktion (3 RCT)	NRS-Differenz - 3,009 (95% KI –4,566 bis –1,453, p<0,001) SMD –0,918, 95% KI –1,197 bis –0,639, p<0.001 RR 2,892, 95% KI 1,726 bis 4,848, p<0,001	PZN und Trigeminusneuralgie, Studien teilweise hohes Bias-Risiko und eher geringe Patientenzahl
Finnerup et al. 2015	BTX-A 50-200 E	4 RCT 137 Patienten	50% Schmerzreduktion	NNT 1,9 (1,5–2,4), eine größere Studie (nicht in NNT-Kalkulation eingegangen) hatte negativen Effekt, alle anderen ein positives Outcome	Jeweils nur sehr kleine Fallzahlen Schwache NeuPSIG-Empfehlung als Medikament der 3. Wahl
Gibson et al. 2017	TENS	15 RCT, 724 Patienten	Schmerzreduktion	TENS versus Scheinstimulation: mittlere Effektgröße –1,58 (95% KI –2,08 bis –1,09, p < 0.00001, n = 207)	Teilweise sehr heterogene Studiendesigns, die den Gesamteffekt rel. schlecht abbilden können. Keine 30% Schmerzreduktion untersucht

Abkürzungen: BTX: Botulinumtoxin, KI: Konfidenzintervall, NNT: Number needed to treat, NNTB: Number needed to treat for an additional beneficial outcome, NNH: Number needed to harm, NNHB: number needed to treat for an additional harmful outcome, NRS: numerical rating scale, OR: Odds ratio, PZN: postzosterische Neuralgie, RCT: randomisierte kontrollierte Studien, RD: Relative Differenz, RR: Relative Reduktion, SMD: Standardized mean difference, TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation, TSS: total symptom score, VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 3: Abzustimmende geänderte Empfehlungen

1	Die Graduierung neuropathischer Schmerzen sollte in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Sie ist ein hilfreiches Instrument, um neuropathische Schmerzen zu erkennen und einzuordnen.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
2	Die quantitativ sensorische Testung kann in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/ oder der Verdacht auf eine Affektion der kleinkalibrigen Fasern oder der zugehörigen zentralen Bahnen besteht. Die QST erlaubt dabei keine Höhenlokalisation und keine Unterscheidung zwischen zentralen und peripheren Läsionen sowie auch keine ätiologische Zuordnung der Läsion.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
3	Die Hautbiopsie kann in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen sowie Small-Fiber-Neuropathien jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/oder der Verdacht auf eine Small-Fiber-Neuropathie besteht.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
4	Laser-evozierte Potentiale (LEP) können in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Sie stellen allerdings aufgrund des hohen technischen und zeitlichen Aufwands keine Routinediagnostik dar.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
5	PREP können in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Es handelt sich um ein einfaches, kostengünstiges und nicht-invasives Verfahren, das allerdings störanfällig ist und derzeit nur an spezialisierten Zentren in die Routinediagnostik integriert ist. Die aktuelle Datenlage ist nicht ausreichend, um eine selektive Stimulation von A-delta-Fasern bei PREP zu beweisen.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
6	Die CCM kann in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden, insbesondere wenn die konventionellen elektrophysiologischen Methoden keine Auffälligkeiten zeigen und/ oder der Verdacht auf eine Affektion der kleinkalibrigen Nervenfasern besteht. Wichtig dabei ist, dass die CCM durch geschulte Untersucher durchgeführt wird und ophthalmologische Auffälligkeiten, die zu Veränderungen des kornealen subbasalen Plexus führen, miterfasst und ggf. abgeklärt werden (z.B. Syndrom des trockenen Auges, Kontaktlinsenträger, Keratokonus, Keratopathie, Keratitis, ophthalmologische operative Eingriffe).	Enthaltung: 2 Zustimmung 84%
7	Axonreflextests können in der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Durch sie wird die Funktion von C-Fasern (Nozizeptoren) objektiv beurteilt, allerdings stellen sie keine Routinediagnostik dar, sind nur in spezialisierten Zentren verfügbar, und es existieren keine Normwerte.	Enthaltung: 2 Zustimmung 84%
8	Standardisierte Fragebögen zur Charakterisierung der Schmerzen sollten bei der Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Sie können als Ergänzung zur klinischen Diagnostik einen guten Überblick über die subjektive Schmerzwahrnehmung und die psychosoziale Komponente des Schmerzes geben, sind jedoch ohne klinische Untersuchung nicht als alleiniges Mittel zur Diagnose	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%

	neuropathischer Schmerzen geeignet.	
9	Gabapentin und Pregabalin sollen als Medikamente der ersten Wahl zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Zu bemerken ist, dass die Studienlage nicht zu allen neuropathischen Schmerzsyndromen ausreichend ist.	Enthaltung: 3 Zustimmung 84%
10	Carbamazepin kann aufgrund der geringen Evidenz bei der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache nicht generell empfohlen werden, kann jedoch im Einzelfall erwogen werden. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil, insbesondere eine Hyponatriämie sowie Arzneimittelinteraktionen sind zu beachten. Für die Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
11	Oxcarbazepin kann aufgrund der geringen Evidenz zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache nicht generell empfohlen werden, kann jedoch im Einzelfall erwogen werden. Das ungünstige Nebenwirkungsprofil, insbesondere eine Hyponatriämie, ist zu beachten. Für die Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
12	Topiramat sollte nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
13	Lamotrigin kann nicht generell in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen empfohlen werden, kann jedoch im Einzelfall als off-label use (insb. HIV-Neuropathie, zentrale Schmerzen nach Schlaganfall) erwogen werden. Für den Einsatz in der Therapie der Trigeminusneuralgie wird auf die gesonderte Leitlinie verwiesen.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
14	Lacosamid kann nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden, da die Datenlage nicht ausreichend ist.	Enthaltung: 4 Zustimmung 79%
15	Phenytoin sollte nicht in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Zum Einsatz bei akuter Exazerbation einer Trigeminusneuralgie wird auf die gesonderte Leitlinie verwiesen.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
16	Levetiracetam sollte nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
17	Trizyklische Antidepressiva sollen zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache als Medikamente der ersten Wahl eingesetzt werden. In der Risiko-Nutzen-Abwägung müssen allerdings die Nebenwirkungen, die Arzneimittelinteraktionen sowie die kardiale Toxizität der TCA berücksichtigt werden.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
18	Duloxetin soll zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache als Medikament der ersten Wahl eingesetzt werden.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
19	Milnacipran sollte nicht zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
20	Venlafaxin kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage nicht zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache	Enthaltung: 3 Zustimmung 84%

	empfohlen werden, kann aber in Einzelfällen als off-label use erwogen werden.	
21	SSRI wie Citalopram/Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin oder Sertralin sollten nicht in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
22	NaSSA sollten nicht bei neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.	Enthaltung: 2 Zustimmung 84%
23	Sowohl schwach wirksame μ -Opioid-Rezeptor-Agonisten und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Tramadol als auch hochpotente Opioide können zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache als Medikamente dritter Wahl eingesetzt werden. Unerwünschte Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung sowie komorbide Suchterkrankungen können die Anwendung limitieren.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
24	Cannabinoide können zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache nicht empfohlen werden, da ihr Effekt eher gering ausgeprägt ist und die Nebenwirkungsrate hoch ist. Nur in Einzelfällen kann bei Versagen anderer Schmerztherapien der Einsatz von Cannabinoiden als Off-Label Therapie im Rahmen eines multimodalen Schmerztherapiekonzepts erwogen werden.	Enthaltung: 1 Zustimmung 89%
25	Alpha-Liponsäure kann nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Ein Effekt bei der diabetischen Neuropathie kann nicht ausgeschlossen werden. Die Evidenzlage ist allerdings nicht ausreichend, um den Einsatz bei der diabetischen Neuropathie generell zu empfehlen.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
26	NMDA-Rezeptor-Antagonisten sollten nicht zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache verwendet werden.	Enthaltung: 4 Zustimmung 79%
27	Nicht-Opioidanalgetika (NSAR, Cox-2-Inhibitoren, Paracetamol, Metamizol) sollten nicht zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache verwendet werden, da es keine Evidenz einer Wirksamkeit gibt.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
28	Baclofen sollte nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Für die Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie verweisen wir auf die entsprechende Leitlinie.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
29	Benzodiazepine sollen nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
30	Lidocain-Pflaster kann zur Therapie von lokalisierten neuropathischen Schmerzen empfohlen werden als Medikament der 2. Wahl. Die Wirksamkeit wurde insbesondere bei der postzosterischen Neuralgie gezeigt. Bei PZN ist auch der primäre Einsatz zu erwägen.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
31	Capsaicin-8%-Pflaster kann zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Es sollte als Mittel der 2. Wahl verwendet werden, der Effekt ist bei guter Verträglichkeit vergleichbar mit etablierten oralen Medikamenten. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist auch der primäre Einsatz zu erwägen.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%
32	Botulinumtoxin kann zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache erwogen werden, allerdings nur als Medikament der 3. Wahl bei fokal begrenzten Beschwerden in spezialisierten Zentren.	Enthaltung: 2 Zustimmung 89%

33	Die topische Applikation von Amitriptylinsalbe sollte nicht zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden.	Enthaltung: 2 Zustimmung 79%
34	TENS (transkutane elektrische Nervenstimulation) kann auf Grund der fehlenden Evidenz nicht zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Da Einzelstudien eine Wirksamkeit nahelegen, kann der Einsatz in Einzelfällen erwogen werden.	Enthaltung: 1 Zustimmung 89%
35	Psychotherapeutische Behandlungsansätze können in der Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache eingesetzt werden. Bislang ist allerdings eine 30-%ige Schmerzreduktion aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht belegbar. Dennoch stellt die Schmerzpsychotherapie eine wichtige Therapieoption dar, insbesondere im Rahmen der interdisziplinären Behandlung (siehe Punkt 5.20.2, Multimodale Schmerztherapie) dieser Klientel.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%
36	Die Datenlage bezüglich einer 30%igen Schmerzreduktion für den Einsatz einer multimodalen Schmerztherapie ist nicht ausreichend, um hieraus eine generelle Empfehlung ableiten zu können. Trotzdem ist die multimodale Schmerztherapie bei chronischen schwer zu behandelnden neuropathischen Schmerzen eine wichtige Therapieoption.	Enthaltung: 1 Zustimmung 95%

Literatur

1. Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain*. 2018;34(5):450-67.
2. Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014;93(3):253-9.
3. Arnold B, Brinkschmidt T, Casser HR, Diezemann A, Gralow I, Irnich D, et al. [Multimodal pain therapy for treatment of chronic pain syndrome. Consensus paper of the ad hoc commission on multimodal interdisciplinary pain management of the German Pain Society on treatment contents]. *Schmerz*. 2014;28(5):459-72.
4. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
5. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):555-65.
6. Aviram J, Samuely-Leichtag G. Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Pain Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20(6):E755-e96.
7. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther*. 2016;5(2):149-69.
8. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010;9(8):807-19.
9. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 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(7):1663-76.

10. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
11. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand*. 2006;113(6):395-404.
12. Bickel A, Heyer G, Senger C, Maihofner C, Heuss D, Hilz MJ, et al. C-fiber axon reflex flare size correlates with epidermal nerve fiber density in human skin biopsies. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(4):294-9.
13. Bickel A, Kramer HH, Hilz MJ, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Assessment of the neurogenic flare reaction in small-fiber neuropathies. *Neurology*. 2002;59(6):917-9.
14. Binder A, Bruxelles J, Rogers P, Hans G, Bosl I, Baron R. 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 Investig*. 2009;29(6):393-408.
15. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelles J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
16. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-57.
17. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, 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(12):2451-8.
18. Burns AS, Delparte JJ, Ballantyne EC, Boschen KA. Evaluation of an interdisciplinary program for chronic pain after spinal cord injury. *Pm r*. 2013;5(10):832-8.
19. Cakici N, Fakkal TM, van Neck JW, Verhagen AP, Coert JH. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016;33(11):1466-76.

20. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):Cd008943.
21. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002.
22. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:Cd011669.
23. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(5):Cd009486.
24. Cvrcek P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* 2008;9(2):253-7.
25. de Tommaso M, Santostasi R, Devitofrancesco V, Franco G, Vecchio E, Delussi M, et al. A comparative study of cortical responses evoked by transcutaneous electrical vs CO₂ laser stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(12):2482-7.
26. Deckert S, Kaiser U, Kopkow C, Trautmann F, Sabatowski R, Schmitt J. A systematic review of the outcomes reported in multimodal pain therapy for chronic pain. *Eur J Pain.* 2016;20(1):51-63.
27. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain.* 2014;155(11):2263-73.
28. Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(7):Cd011789.
29. Derry S, Rice ASC, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(1).
30. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:Cd011605.

31. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):Cdo10958.
32. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain.* 2005;9(5):543-54.
33. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:Cdo03726.
34. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23(1):200-5.
35. Dureja GP, Usmani H, Khan M, Tahseen M, Jamal A. Efficacy of intrathecal midazolam with or without epidural methylprednisolone for management of post-herpetic neuralgia involving lumbosacral dermatomes. *Pain Physician.* 2010;13(3):213-21.
36. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
37. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery.* 1995;37(6):1080-7.
38. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015a;14(2):162-73.
39. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015b.
40. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology.* 2015c;14(2):162-73.

41. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
42. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20.
43. Fuller RW, Conradson TB, Dixon CM, Crossman DC, Barnes PJ. Sensory neuropeptide effects in human skin. *Br J Pharmacol*. 1987;92(4):781-8.
44. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48(2):332-8.
45. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):Cd011091.
46. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:Cd010692.
47. Gierthmuhlen J, Binder A, Forster M, Baron R. Do We Measure What Patients Feel?: An Analysis of Correspondence Between Somatosensory Modalities Upon Quantitative Sensory Testing and Self-reported Pain Experience. *Clin J Pain*. 2018;34(7):610-7.
48. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18.
49. Green AQ, Krishnan ST, Rayman G. C-fiber function assessed by the laser doppler imager flare technique and acetylcholine iontophoresis. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):985-91.
50. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):639-49.
51. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2006;114(3):177-80.

52. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 2011;152(1):14-27.
53. Hansen N, Kahn AK, Zeller D, Katsarava Z, Sommer C, Uceyler N. Amplitudes of Pain-Related Evoked Potentials Are Useful to Detect Small Fiber Involvement in Painful Mixed Fiber Neuropathies in Addition to Quantitative Sensory Testing - An Electrophysiological Study. *Front Neurol*. 2015;6:244.
54. Hansen N, Obermann M, Uceyler N, Zeller D, Mueller D, Yoon MS, et al. [Clinical application of pain-related evoked potentials]. *Schmerz*. 2012;26(1):8-15.
55. Hauser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain*. 2018.
56. Hauser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for chronic pain management - An overview of systematic reviews. *Eur J Pain*. 2017.
57. Heutink M, Post MW, Luthart P, Schuitemaker M, Slangen S, Sweers J, et al. Long-term outcomes of a multidisciplinary cognitive behavioural programme for coping with chronic neuropathic spinal cord injury pain. *J Rehabil Med*. 2014;46(6):540-5.
58. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2008;24(1):51-5.
59. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. Pain phenotype as a predictor for drug response in painful polyneuropathy-a retrospective analysis of data from controlled clinical trials. *Pain*. 2016;157(6):1305-13.
60. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):17-24.
61. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic

- pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl:2536-46.
62. Kalliomaki M, Kieseritzky JV, Schmidt R, Hagglof B, Karlsten R, Sjogren N, et al. Structural and functional differences between neuropathy with and without pain? *Exp Neurol.* 2011;231(2):199-206.
 63. Koppert W, Brueckl V, Weidner C, Schmelz M. Mechanically induced axon reflex and hyperalgesia in human UV-B burn are reduced by systemic lidocaine. *Eur J Pain.* 2004;8(3):237-44.
 64. Kopsky DJ, Hesselink JM. High doses of topical amitriptyline in neuropathic pain: two cases and literature review. *Pain Pract.* 2012;12(2):148-53.
 65. Kramer HH, Schmelz M, Birklein F, Bickel A. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes* 2004 Mar ;53 (3):769 -74.
 66. Krishnan ST, Rayman G. The LDIflare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2930-5.
 67. Kubasch ML, Kubasch AS, Torres Pacheco J, Buchmann SJ, Illigens BM, Barlinn K, et al. Laser Doppler Assessment of Vasomotor Axon Reflex Responsiveness to Evaluate Neurovascular Function. *Front Neurol.* 2017;8:370.
 68. Kuiken TA, Schechtman L, Harden RN. Phantom limb pain treatment with mirtazapine: a case series. *Pain Pract.* 2005;5(4):356-60.
 69. La Cesa S, Di Stefano G, Leone C, Pepe A, Galosi E, Alu F, et al. Skin denervation does not alter cortical potentials to surface concentric electrode stimulation: A comparison with laser evoked potentials and contact heat evoked potentials. *Eur J Pain.* 2018;22(1):161-9.
 70. Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D. Botulinum Toxin-A for Painful Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis. *Pain Med.* 2015;16(9):1773-80.
 71. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of

- Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903-9.
72. Lefaucheur JP, Ahdab R, Ayache SS, Lefaucheur-Menard I, Rouie D, Tebbal D, et al. Pain-related evoked potentials: a comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO₂ laser. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(4):199-206.
 73. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989;36(1):27-36.
 74. Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderöth B. Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain*. 2004;8(4):377-83.
 75. Lindner V, Deuschl G. [Antidepressants and anticonvulsive agents. Practical utility profile in pain therapy]. *Schmerz*. 2004;18(1):53-60.
 76. Lopez-de-Uralde-Villanueva I, Beltran-Alacreu H, Fernandez-Carnero J, La Touche R. Pain management using a multimodal physiotherapy program including a biobehavioral approach for chronic nonspecific neck pain: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract*. 2018:1-18.
 77. Loubser PG, Akman NM. Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12(4):241-7.
 78. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1):Cd007115.
 79. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;103(1):140-6.
 80. Maier C, Baron R, Tolle TR, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, 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(3):439-50.
 81. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:Cd012499.
 82. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(8):Cd006146.

83. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe 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(1-2):151-8.
84. Meng H, Johnston B, Englesakis M, Moulin DE, Bhatia A. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1638-52.
85. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:456279.
86. Min K, Oh Y, Lee SH, Ryu JS. Symptom-Based Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord-Injured Patients: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(5):330-8.
87. Mittal SO, Safarpour D, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016;36(1):73-83.
88. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):Cd010902.
89. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Efficacy of Qutenza (R) (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: A meta-analysis of the Qutenza Clinical Trials Database. *Pain*. 2013;154(9):1632-9.
90. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.
91. Mucke M, Phillips T, Radbruch L, Petzke F, Hauser W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:Cd012182.
92. Mueller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, et al. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):834-41.

93. Navez ML, Monella C, Bosl I, Sommer D, Delorme C. 5% Lidocaine Medicated Plaster for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Review of the Clinical Safety and Tolerability. *Pain Ther.* 2015;4(1):1-15.
94. Ney JP, Devine EB, Watanabe JH, Sullivan SD. Comparative efficacy of oral pharmaceuticals for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: meta-analysis and indirect treatment comparisons. *Pain Med.* 2013;14(5):706-19.
95. Nishihara M, Arai YC, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician.* 2013;16(5):E547-52.
96. Obermann M, Katsarava Z, Esser S, Sommer C, He L, Selter L, et al. Correlation of epidermal nerve fiber density with pain-related evoked potentials in HIV neuropathy. *Pain.* 2008;138(1):79-86.
97. Oh KJ, Kim SH, Lee YH, Kim JH, Jung HS, Park TJ, et al. Pain-related evoked potential in healthy adults. *Ann Rehabil Med.* 2015;39(1):108-15.
98. Omori S, Iose S, Misawa S, Watanabe K, Sekiguchi Y, Shibuya K, et al. Pain-related evoked potentials after intraepidermal electrical stimulation to Adelta and C fibers in patients with neuropathic pain. *Neurosci Res.* 2017;121:43-8.
99. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain.* 2008;139(2):275-83.
100. Ozgul OS, Maier C, Enax-Krumova EK, Vollert J, Fischer M, Tegenthoff M, et al. High test-retest-reliability of pain-related evoked potentials (PREP) in healthy subjects. *Neurosci Lett.* 2017;647:110-6.
101. Papagianni A, Siedler G, Sommer C, Uceyler N. Capsaicin 8% patch reversibly reduces A-delta fiber evoked potential amplitudes. *Pain Rep.* 2018;3(2):e644.
102. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2017;9(9).
103. Petzke F, Enax-Krumova EK, Hauser W. [Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chronic neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled studies]. *Schmerz.* 2016;30(1):62-88.

104. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;6(5):346-56.
105. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology.* 2004;63(5):865-73.
106. Ring C, Kavussanu M, Willoughby AR. Emotional modulation of pain-related evoked potentials. *Biol Psychol.* 2013;93(3):373-6.
107. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004;110(3):697-706.
108. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia.* 1969;5(4):215-8.
109. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes - an evidence based review. *Toxicon.* 2018.
110. Sawynok J, Zinger C. Topical amitriptyline and ketamine for post-herpetic neuralgia and other forms of neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):601-9.
111. Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery.* 2010;67(1):173-81.
112. Schley M, Bayram A, Rukwied R, Dusch M, Konrad C, Benrath J, et al. Skin innervation at different depths correlates with small fibre function but not with pain in neuropathic pain patients. *Eur J Pain.* 2012;16(10):1414-25.
113. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig.* 2015;35(2):95-108.
114. Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic

- neuralgia: a systematic review with meta-analyses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(1):61-71.
115. Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, Ogata A, Tohgo S, Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neurosci.* 2002;112(10):1173-81.
 116. Siddall PJ. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord.* 2009;47(5):352-9.
 117. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2003;60(8):1284-9.
 118. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Broesen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52(5):547-52.
 119. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain.* 1990;42(2):135-44.
 120. Sindrup SH, Holbech J, Demant D, Finnerup NB, Bach FW, Jensen TS. Impact of etiology and duration of pain on pharmacological treatment effects in painful polyneuropathy. *Eur J Pain.* 2017;21(8):1443-50.
 121. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, 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(13):1359-67.
 122. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract.* 2014;14(2):167-84.
 123. Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöh J, Lungenhausen M, Maier C. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). *BMC Neurol.* 2011;11:104.
 124. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Petzke F, Hauser W. [Opioids in chronic neuropathic pain. A systematic review and meta-analysis of

- efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. *Schmerz*. 2015;29(1):35-46.
125. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):Cdo11604.
 126. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8:29.
 127. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, 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(12):2616-25.
 128. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U, Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study G. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(4):221-31.
 129. Thomas AM, Atkinson TJ. Old Friends With New Faces: Are Sodium Channel Blockers the Future of Adjunct Pain Medication Management? *J Pain*. 2018;19(1):1-9.
 130. Thompson DF, Brooks KG. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(5):496-503.
 131. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
 132. Uceyler N, Kahn AK, Kramer D, Zeller D, Casanova-Molla J, Wanner C, et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol*. 2013;13:47.
 133. Unal-Cevik I. Temporal and Spatial Quantification of Pain- Related Small Fiber Functionality Assessed Using Laser Speckle Contrast Analysis. *Pain Pract*. 2018.

134. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-62.
135. van Hecke O, Kamerman PR, Attal N, Baron R, Bjornsdottir G, Bennett DL, et al. Neuropathic pain phenotyping by international consensus (NeuroPPIC) for genetic studies: a NeuPSIG systematic review, Delphi survey, and expert panel recommendations. *Pain*. 2015;156(11):2337-53.
136. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(4):787-803.
137. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2302-9.
138. Vo T, Rice AS, Dworkin RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain*. 2009;143(3):169-71.
139. Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract*. 2014;14(8):732-44.
140. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017;88(20):1958-67.
141. Weidner C, Klede M, Rukwied R, Lischetzki G, Neisius U, Skov PS, et al. Acute effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in human skin- - microdialysis study. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1015-20.
142. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.
143. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MP, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013a(8):Cd008314.

144. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013b(11):Cd010567.
145. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4):Cd005451.
146. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):Cd011603.
147. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:Cd012227.
148. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J.* 1974;48(20):869-72.
149. Zhou M, Chen N, He L, Yang M, Zhu C, Wu F. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12:Cd007963.
150. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2054-60.
151. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004;21(2):114-21.

Impressum

© 2019 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz (stellv.)

Mitglieder

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl
Prof. Dr. med. Karla Eggert
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
Prof. Dr. med. Christine Klein
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
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. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP)
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
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
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: leitlinien@dgn.org

Versions-Nummer: 4.2

Erstveröffentlichung: 10/2005

Überarbeitung von: 05/2019

Nächste Überprüfung geplant: 05/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online