

Pharmakotherapie chronischer neuropathischer Schmerzen

Andreas Binder, Ralf Baron



Teilnahme nur im
Internet möglich:
aerzteblatt.de/cme

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Chronische neuropathische Schmerzen, wie die schmerzhafte Polyneuropathie und die postzosterische Neuralgie, haben in der allgemeinen Bevölkerung eine Prävalenz von 6,9–10 %.

Methode: Dargestellt werden die aktuellen Therapieempfehlungen auf Basis einer selektiven Literaturrecherche.

Ergebnisse: Neuropathische Schmerzen machen eine Therapie mit Co-Analgetika, Antidepressiva, Antikonvulsiva und topischen Therapeutika notwendig, weil klassische Nicht-Opioid-Analgetika nicht sicher wirksam sind. Allerdings können unter bestimmten Bedingungen auch chronische neuropathische Schmerzen mit Opioiden behandelt werden. In Metaanalysen wurden trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Antikonvulsiva vom Calciumkanal-Typ als Mittel der ersten Wahl identifiziert. Bei diesen Medikamenten beträgt die „number needed to treat“ 3,5–7,7, um eine 50-prozentige Schmerzreduktion zu erreichen. Bei Analyse aller Studien fand sich ein Publikationsbias von 10 %. Die Therapieplanung muss Komorbiditäten, Komedikation, mögliche Nebenwirkungen und Patientenalter berücksichtigen.

Schlussfolgerung: Die Medikationsauswahl erfolgt zurzeit unabhängig von der Schmerzätiologie und den Schmerzsymptomen. Topische Therapeutika werden nur bei peripheren Neuropathien eingesetzt. Das Konzept einer am Schmerzsymptom und an Pathomechanismen orientierten Therapie wurde erstmals in einer randomisierten Studie bestätigt. Ziel der aktuellen Forschung ist es, anhand des klinischen Phänotyps die Therapieplanung zu erleichtern.

► Zitierweise

Binder A, Baron R: The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 616–26. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0616

Schmerzen werden als neuropathisch definiert, wenn sie als direkte Folge einer Erkrankung oder Läsion des zentralen und/oder peripheren somatosensorischen Nervensystems entstehen (1). Somit sind zum Beispiel die postzosterische Neuralgie, die schmerzhafte Polyneuropathie, Schmerzen nach traumatischen Nervenläsionen oder infolge von Rückenmarks- oder Hirnschädigungen klassische neuropathische Schmerzsyndrome (*Kasten 1*). Klinisch klagten Patienten häufig über brennende Spontanschmerzen, schmerzhafte Berührungsempfindlichkeit und Schmerzattacken. Die Prävalenz chronischer neuropathischer Schmerzen liegt in der allgemeinen Bevölkerung bei 6,9–10 % (2). Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus leiden sogar bis zu 34 % unter einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (3).

Die Unterscheidung neuropathischer von nozizeptiven Schmerzen ist wesentlich, da sich diese beiden Schmerzformen in den zugrundeliegenden Mechanismen und somit in der anzuwendenden Therapie grundsätzlich unterscheiden (4). Nozizeptive Schmerzen entstehen in Folge einer „physiologischen“ Stimulation von Nozizeptoren, wobei das afferente somatosensorische System intakt ist (4). Der auslösende pathologische Prozess liegt im Gewebe. Nozizeptive Schmerzen stehen zum Beispiel bei Arthrose und rheumatoider Arthritis im Vordergrund. Zusätzlich von den genannten Schmerzformen abzugrenzen sind Schmerzen als Symptom psychiatrischer oder psychosomatischer Erkrankungen (5).

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist die Darstellung der Grundprinzipien und der zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapieoptionen chronischer neuropathischer Schmerzen. Aufgrund der pathophysiologischen, klinischen und therapeutischen Sonderstellung ist die Therapie der Trigeminusneuralgie nicht Inhalt dieser Übersicht (siehe Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie [DGN]).

Definition

Schmerzen werden als neuropathisch definiert, wenn sie als direkte Folge einer Erkrankung oder Läsion des zentralen und/oder peripheren somatosensorischen Nervensystems entstehen.

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Sektion für Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie: PD Dr. med. Binder, Prof. Dr. med. Baron

Lernziele

Die Leser dieses Beitrags sollen

- verstehen, warum neuropathische Schmerzen mit Antidepressiva, Antikonvulsiva und topischen Therapeutika behandelt werden
- erlernen, welche Medikamente Mittel der ersten Wahl sind
- wissen, nach welchem Therapieschema die Therapie gesteuert wird.

Methodik

Grundlage dieser Übersicht ist eine selektive Literaturrecherche (AWMF Suchwort „neuropathischer Schmerz“; PubMed, Suchworte: „neuropathic pain“, „treatment“, „therapy“, „review“, „meta-analysis“, „trial“) zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen unter Einbeziehung nationaler Leitlinien und aktueller Metaanalysen.

Mechanismen neuropathischer Schmerzen – Angriffspunkte der medikamentösen Therapie

Nach einer Nervenläsion kommt es zu Veränderungen der neurophysiologischen Eigenschaften des afferenten Neurons (4). Nachgewiesen werden konnten eine spontane ektope Aktivität sowie eine Re- und Degeneration in geschädigten Axonen und eine Sensibilisierung gegenüber afferenten Stimuli. Klinisch führt dies zu Spontanschmerzen, thermischer Hyperalgesie und Schmerzattacken (4). Ausgelöst und aufrechterhalten wird die ektope Aktivität unter anderem durch neuronale spannungsgesteuerte Natrium- und TRP- („transient receptor potential“) Kanäle (4). Diese Kanäle können schmerztherapeutisch durch Carbamazepin, Lidocain und Capsaicin moduliert werden (6).

Unter dem Begriff der zentralen Sensibilisierung wird eine neuronale Hypererregbarkeit vor allem im Rückenmark verstanden (7). Klinisch führt diese zu verstärktem Spontanschmerz, mechanischer Allodynie und Hyperalgesie. Schmerztherapeutisch können diese Prozesse durch Gabe von Gabapentin, Pregabalin oder Opioiden moduliert werden (6).

Die Schmerzsignalfortleitung im Rückenmark wird physiologischerweise durch ein endogenes absteigendes System moduliert (4).

Die Hemmung der Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt dieser Überträger mittels Antidepressiva führt hauptsächlich zu einer Verstärkung der analgetischen Wirkung (6).

Zentrale Sensibilisierung

Unter dem Begriff der zentralen Sensibilisierung wird eine neuronale Hypererregbarkeit vor allem im Rückenmark verstanden. Klinisch führt diese zu verstärktem Spontanschmerz, mechanischer Allodynie und Hyperalgesie.

KASTEN 1

Beispiele neuropathischer Schmerzsyndrome

- **periphere neuropathische Schmerzen**
 - schmerzhafte Polyneuropathie (zum Beispiel diabetogen, alkoholtoxisch oder durch eine Chemotherapie induziert)
 - Radikulopathie
 - traumatische Nervenläsion
 - Postmastektomie-, -thoraktomie- oder -herniotomie-Syndrom (auch als gemischt neuropathisch-nozizeptives Schmerzsyndrom möglich)
- **zentrale neuropathische Schmerzen**
 - nach Schlaganfall
 - nach Rückenmarksschädigung
 - bei Multipler Sklerose
- **gemischte Schmerzsyndrome („mixed pain“)**
 - Subgruppen von Patienten mit chronischem Rückenschmerz
 - komplex regionales Schmerzsyndrom (CRPS; M. Sudeck)
 - Subgruppen von Patienten mit Tumorschmerz

Das „mixed pain“-Konzept

Das Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente schließt eine zusätzliche nozizeptive Schmerzkomponente nicht aus (zum Beispiel Diabetes mellitus mit nozizeptivem Ulkusschmerz am Fuß und zusätzlich schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie oder Tumorschmerz) (8). Die Prävalenzrate wird mit 16–25 % bei Patienten mit Rückenschmerzen (mit und ohne Beinschmerzen) angegeben (9). Dieses zeitgleiche Auftreten beider Schmerzformen bezeichnet man als „mixed pain“ (*Kasten 1*), wobei die Gültigkeit dieses Konzeptes sich nicht durch eine „Goldstandard“-Methode am Patienten beweisen lässt. Daher ist eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung auf Anzeichen einer Neuropathie obligat, weil sich die analgetische Therapie nach der jeweiligen Schmerzkomponente richtet (nozizeptiv: Nicht-Opioid- und Opioid-Analgetika; neuropathisch: siehe Therapieempfehlungen) beziehungsweise bei einem gemischten Schmerzsyndrom eine kombinierte Therapie notwendig sein kann.

Diagnosestellung und Klassifizierung

Die Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study

„Mixed pain“-Konzept

Das gleichzeitige Vorliegen einer neuropathischen Schmerzkomponente und einer zusätzlichen nozizeptiven Schmerzkomponente bezeichnet man als „mixed pain“-Konzept.

KASTEN 2

Realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen

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

of Pain (IASP) hat 2008 (1) auf dem Boden der revidierten Definition neuropathischer Schmerzen klare Diagnosekriterien erstellt. „Sichere“ neuropathische Schmerzen sind demnach Schmerzen, die:

1. eine plausible neuroanatomische Verteilung zeigen (entsprechend dem peripheren/zentralen Innervations-/Repräsentationsterritorium) und
2. bei denen anamnestisch Hinweise auf eine Läsion oder zugrunde liegende Erkrankung bestehen, die das somatosensorische System schädigen kann, und
3. bei denen ein klinischer beziehungsweise apparativer Nachweis von 1) und 2) erfolgt ist.

Dabei sind zum Nachweis elektrophysiologische (Neurographie, evozierte Potenziale) und bildgebende Verfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) zulässig. Für detaillierte Informationen zur Diagnosestellung siehe „Leitlinie Diagnostik neuropathischer Schmerzen“ (10). Klinisch wird der neuropathische Schmerz im Vergleich zum nozizeptiven Schmerz durch Symptome der Hyperalgesie (verstärkte Schmerzintensität) und Allodynie (Schmerzempfindung auf nicht schmerzhafte Reize) für mechanische und/oder thermische Stimuli charakterisiert. Diese als Positivsymptome beschriebenen klinischen Zeichen sind häufig (11) mit Negativsymptomen als Zeichen der Läsion des somatosensorischen Systems kombiniert, zum Beispiel einer Hypästhesie.

Anamnestisch, klinisch und gegebenenfalls apparativ sind periphere (zum Beispiel Polyneuropathie) von zentralen neuropathischen Schmerzen (zum Beispiel nach Schlaganfall oder bei Multipler Sklerose) zu unterscheiden. Es können auch bei einem Patienten periphere und zentrale Schmerzen zeitgleich auftreten. Die systemische medikamentöse analgetische Therapie

peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen unterscheidet sich jedoch nicht.

Metaanalyse bisheriger Medikamentenstudien und Publikations-Bias

Die Anfang des Jahres 2015 in der Zeitschrift Lancet Neurology publizierte Metaanalyse ist die umfassendste und aktuellste Analyse von 229 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Pharmakotherapie-studien zu chronischen neuropathischen Schmerzen (6). Diese Metaanalyse kam zu folgenden Ergebnissen:

- Unterschiede in den Methoden, in deren Qualität und in den Patientenzahlen erschweren den Vergleich zwischen alten und neuen Substanzen (*Tabelle*).
- Die „number needed to treat“ (NNT), die Anzahl von Patienten, bei denen mit einem „first-line“-Medikament eine Schmerzreduktion von $\geq 50\%$ erreicht wird, liegt zwischen 3,5–7,7, ohne dass daraus eine Empfehlung zur präferenziellen Anwendung eines Medikaments erfolgen kann (*Tabelle*) (6).
- Die Therapieempfehlungen erfolgen unabhängig von der Ätiologie (12).

Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die Wirksamkeitsannahme „syndromübergreifend“ zum Teil im Analogieschluss erfolgte. Der Methodenansatz kann einzelne Medikamente in der Beurteilung benachteiligen. Zum Beispiel wurde über Cannabinoide eine Übersichtsarbeit publiziert, die zu einer positiveren Bewertung für die Cannabinoide kommt als in einer Metaanalyse nachgewiesen. Allerdings wird in dieser Übersichtsarbeit auf die Notwendigkeit hingewiesen, weitere Studien durchzuführen (13). Für die Anwendung anderer Medikamente, wie Carbamazepin, ergibt sich übereinstimmend keine klare generelle Empfehlungsevidenz (14).

Unter statistischer Berücksichtigung des sogenannten Publikationsbias (nicht publizierte negative Studienergebnisse) wurde eine Überschätzung des Therapieeffekts um 10 % berechnet. Bei Miteinrechnung dieses Effekts kam man weiterhin zur gleichen Therapieempfehlung wie in der Metaanalyse, mit und ohne Bias-Berücksichtigung.

Grundregeln der Therapie

Eine Schmerztherapie sollte bei einem für den Patienten alltagsrelevanten Schmerz sofort begonnen werden. Die Therapiemöglichkeiten müssen mit den Patienten klar besprochen werden, um zu hohe Erwartungen und

Charakteristika neuropathischer Schmerzen

Klinisch wird der neuropathische Schmerz im Vergleich zum nozizeptiven Schmerz durch Symptome der Hyperalgesie und Allodynie für mechanische und/oder thermische Stimuli charakterisiert.

Realistische Therapieziele

- Schmerzreduktion um 30–50 %
- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität
- Wiedererlangen und Erhalten der Arbeitsfähigkeit

TABELLE

Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen: Studienanzahl, Patientenzahl, „number needed to treat“, Evidenzgrade (GRADE [27]) und häufige Nebenwirkungen (modifiziert nach [6])

	Studienanzahl	Patientenzahl	„number needed to treat“ [95%-KI]	Evidenzgrad (GRADE)	Beispiele häufiger Nebenwirkungen (variabel nach Hersteller/Wirkstoff)
trizyklische Antidepressiva	15	948	3,6 [3,0; 4,4]	hohe Qualität	Benommenheit, Müdigkeit, Schwindel, Hypotension, Gewichtszunahme
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	10	2 541	6,4 [5,2; 8,4]	hohe Qualität	Übelkeit, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
Pregabalin	25	5 940	7,7 [6,5; 9,4]	hohe Qualität	Benommenheit, Schläfrigkeit, periphere Ödeme, Gewichtszunahme
Gabapentin	14	3 503	7,2 [5,9; 9,1]	hohe Qualität	Somnolenz, Schwindel
Tramadol	6	741	4,7 [3,6; 6,7]	moderate Qualität	Schwindel, Übelkeit
starke Opioide	7	838	4,3 [3,4; 5,8]	moderate Qualität	Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Juckreiz
Capsaicin 8 % Pflaster*	6	2 073	10,6 [7,4; 18,8]	hohe Qualität	Schmerzen oder Erythem an Applikationsort

*nur periphere neuropathische Schmerzen; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; berücksichtigt wurden nur hohe und mittlere Evidenzgrade

mögliche Enttäuschungen zu vermeiden (Kasten 2). Mit einer medikamentösen Therapie ist eine Schmerzreduktion um 30–50 % möglich (6). Eine Schmerzfreiheit kann häufig nicht erreicht werden. Bei allen medikamentösen Therapieoptionen sprechen etwa 20–40 % der Patienten nur unzureichend auf die Therapie an (< 30 % Schmerzreduktion, sogenannte „non-responder“) oder erleiden nichttolerale Nebenwirkungen (6). Die pharmakologische Therapie richtet sich nicht nach der Ätiologie des neuropathischen Schmerzes (12, 15–18), obwohl einige Substanzen nicht in mehreren Ätiologien getestet wurden und/oder nicht zugelassen sind.

Zur Verbesserung der Compliance sollte der Patient vor Therapiebeginn insbesondere auch informiert werden über

- die als Analgetika oder Co-Analgetika verwendeten Substanzgruppen
- die potenziellen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, wodurch Aufmerksamkeit und Konzentration sowie die Eignung zur Teilnahme am Straßenverkehr beeinträchtigt sein könnten
- den zeitlichen Ablauf der Ein- und Aufdosierung und den zu erwartenden, häufig verzögerten Wirkbeginn (zum Beispiel Tage bis wenige Wochen unter Einsatz von Antidepressiva und Antikonvulsiva).

Bei der Therapieplanung ist stets zu beachten, dass der Zulassungsstatus der einzelnen Wirksubstanzen je nach Hersteller variiert. Zu jedem Zeitpunkt kann und – wenn indiziert – soll die Pharmakotherapie mit nichtpharmakologischen Behandlungsverfahren, wie zum Beispiel Physiotherapie, Psychotherapie und transkutaner elektrischer Nervenstimulation, kombiniert werden (10).

Substanzklassen

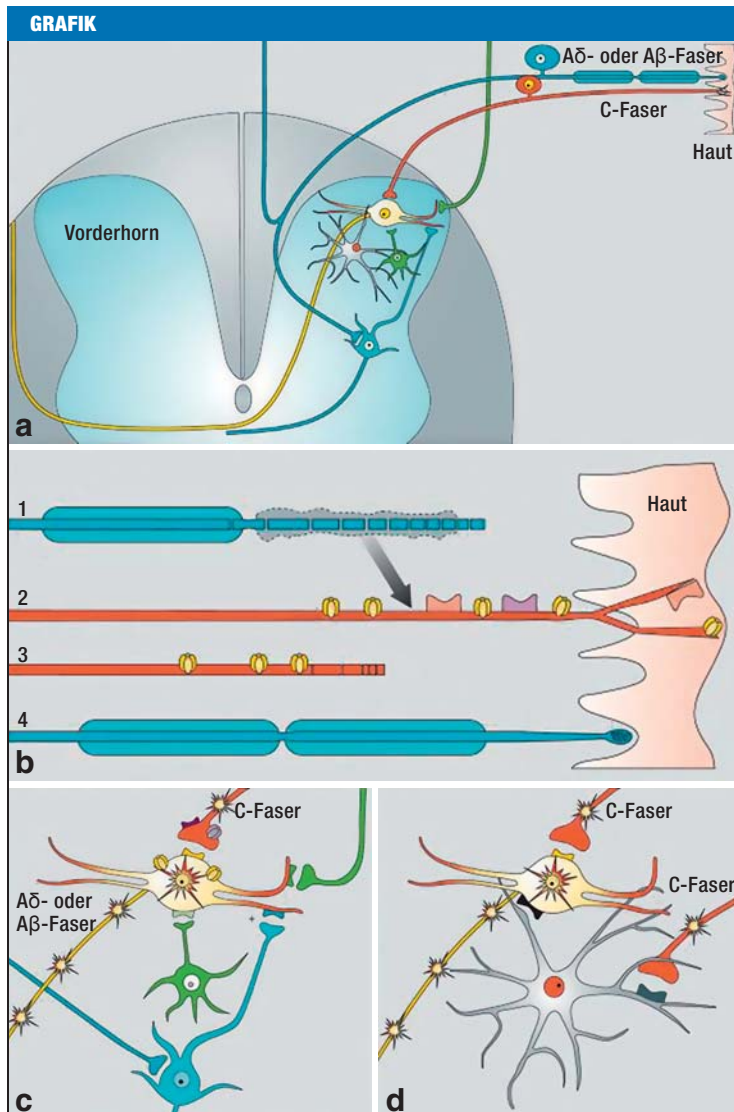
Im Folgenden werden die Substanzklassen und Wirkstoffe vorgestellt, deren Anwendung nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Metaanalyse der Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study of Pain (IASP) empfohlen wird. Hierbei ergeben sich zum Teil abweichende Empfehlungen zwischen der Expertenempfehlung (S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie) und der Metaanalyse (Abweichungen sind unter „Empfehlungen“ zu den Substanzgruppen benannt). Eine Auflistung der Evidenz nach Schmerzsyndromen erfolgt nicht, da eine Implikation für eine syndromstratifizierte Therapie anhand der Studienlage nicht sinnvoll ist. Zusätzlich werden Ergebnisse aus neuen Studien der selbst durchgeführten ergänzenden Literaturrecherche dargestellt. Alle Empfehlungen basieren auf Ergebnissen aus kontrollierten

Therapieoptionen

Zu jedem Zeitpunkt kann und – wenn indiziert – soll die Pharmakotherapie mit nichtpharmakologischen Behandlungsverfahren, wie zum Beispiel Physiotherapie, Psychotherapie und transkutaner elektrischer Nervenstimulation, kombiniert werden.

Compliance der Patienten

Vor Therapiebeginn sollte der Patient über die verwendeten Substanzgruppen, potenzielle Neben- und Wechselwirkungen und über die Ein- und Aufdosierung und den verzögerten Wirkeintritt informiert werden.



Pathophysiologische Mechanismen neuropathischer Schmerzen (aus Baron et al. Lancet Neurol 2010 [4])

- a) Schematische Darstellung des Querschnitts durch das Rückenmark
 - b) Veränderungen peripherer afferenter nozizeptiver Neuronen nach Nervenläsion führen zu peripherer Sensibilisierung. Einzelne Axone sind geschädigt und degenerieren (Axon 1 und 3), während andere noch intakt sind (Haut, Axon 2 und 4). Die Expression von Natriumkanälen ist läsionsbedingt erhöht. Im Rahmen der Wallerschen Degeneration wird der proalgische Nerve Growth Factor (NGF) freigesetzt (Pfeil), und dieser triggert die Expression von Natriumkanälen, TRPV1-Kanälen und Adrenorezeptoren auf den intakten nozizeptiven Neuronen.
 - c) Spontanaktivität der C-Nozizeptoren führt zu spinaler Sensibilisierung (Stern in gelben Neuronen) und klinisch zur mechanischen Allodynie und Hyperalgesie (es erfolgt der Eingang der üblicherweise nichtnozizeptiven Berührungsinformation). Verschiedene presynaptische (Opioidrezeptoren, Calciumkanäle) und postsynaptische Strukturen (Glutamat-Rezeptor, AMPA/Kinase-Rezeptoren, Natriumkanäle, Serotonin-/GABA-Rezeptoren) sind an dieser zentralen Sensibilisierung beteiligt. Inhibitorische Interneurone und das descendierende inhibitorische System (grüne Neurone) sind nach Nervenläsion dysfunktional und führen zu einer Disinhibition spinal und Verstärkung der zentralen Sensibilisierung.
 - d) Eine periphere Nervenläsion aktiviert spinale Gliazellen (graue Zellen) durch Chemokine (CCL2) über Rezeptoren. Aktivierte Mikroglia sensibilisiert WDR-Neurone durch die Freisetzung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (zum Beispiel Tumornekrose-Faktor, „brain-derived neurotrophic factor“ [BDNF]) und Glutamat.
- AMPA; Aminomethylphosphonsäure; CCL2, chemokine (C-C motif) Ligand 2; GABA, Gamma-Aminobuttersäure; TRPV1, Transient Receptor Potential Kanal V1; WDR, „wide dynamic range“

randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien. Die Empfehlungen zur Dosierung können von der Fachinformation abweichen und spiegeln die persönliche Erfahrung der Autoren wider. Auf hersteller-spezifische Zulassungen wird nicht eingegangen. Diese müssen vor Verordnung geprüft werden.

Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Calciumkanäle

Gabapentin

Wirkungsweise: Eine Wirkung auf die $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit und Reduktion des aktivierenden Calciumeinstroms zentraler Neurone in Nervenzellen wird angenommen (Grafik).

Dosierung: Die Startdosis beginnt bei 3×100 mg. Eine Steigerung jeden dritten Tag um 3×100 mg bis auf 1 200–2 400 mg in drei Einzeldosen ist möglich. Die Maximaldosis beträgt 3 600 mg pro Tag. Eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist notwendig.

Empfehlung: Gabapentin wird übereinstimmend als „first line“-Medikament zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen.

Pregabalin

Wirkungsweise: Pregabalin ist ein Ligand an der $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit der spannungsabhängigen Calciumkanäle auf peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen und reduziert dadurch den aktivierenden Calciumeinstrom.

Dosierung: Die Startdosis liegt bei $1 \times 25\text{--}50\text{--}75$ mg – $2 \times 25\text{--}50\text{--}75$ mg. Eine Steigerung bis zur Enddosis um 50–75 mg alle drei bis vier Tage ist möglich. Die Maximaldosis beträgt 600 mg pro Tag. Diese verteilt sich auf zwei Einzeldosen. Eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion ist notwendig.

Empfehlung: Pregabalin wird übereinstimmend als „first-line“-Medikament zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen.

Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TCA) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wirken antidepressiv und auch analgetisch. Die zur Schmerztherapie verwendeten Dosierungen bei den TCA liegen jedoch unterhalb der antidepressiv wirksamen Dosis.

Dieses gilt nicht für die SSNRI. Die analgetische Wirkung wird durch Verstärkung der descendierenden schmerzhemmenden Bahnsysteme unter präsynaptischer

Antidepressiva

Die zur Schmerztherapie verwendeten Dosierungen bei den trizyklischen Antidepressiva liegen unterhalb der antidepressiv wirksamen Dosis.

Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin erreicht. TCA blockieren weiterhin spannungsabhängige Natriumkanäle und haben sympathikolytische Eigenschaften.

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Dosierungen: Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Die Startdosis liegt bei 10/12,5 mg oder 25 mg retardiert zur Nacht bei sedierenden TCA beziehungsweise morgens bei aktivierenden Wirkstoffen.

Steigerung: Dosissteigerung alle drei bis fünf Tage um 10–25 mg. Die empfohlene Höchstdosierung in der Schmerztherapie ist 75 mg am Tag. Je nach Wirkstoff erfolgt die Gabe retardiert einmalig oder verteilt auf zwei bis drei Tagesdosen.

Empfehlung: TCA werden übereinstimmend als „first-line“-Medikamente zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen.

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Beispiel Duloxetin

Dosierungen: Die Startdosis liegt bei 30 mg morgens. Die Dosissteigerung sollte nach 7–14 Tagen abgeschlossen sein. Die Zieldosis, die zunächst angestrebt werden sollte, beträgt 60 mg, die maximale Höchstdosis liegt bei 120 mg als Einmaldosis morgens).

Empfehlung: Duloxetin wird übereinstimmend als „first-line“-Medikament zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen und ist in Deutschland bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zugelassen. Venlafaxin ist in Deutschland zur Schmerztherapie nicht zugelassen.

Der Einsatz von Opioiden in der Therapie neuropathischer Schmerzen wird kontrovers diskutiert (S3-Leitlinie „LONTS – Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen“) (19, 20). Folgende Feststellungen wurden getroffen:

- Diabetische Polyneuropathie: „Opioidhaltige Analgetika sollen als eine Therapieoption für eine Dauer von 4–12 Wochen angeboten werden.“
- Postzosterische Neuralgie: „Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4–12 Wochen angeboten werden.“
- „Opioidhaltige Analgetika können als eine Therapieoption für 4–12 Wochen angeboten werden“ bei Phantomschmerz, Radikulopathie und bei Polyneu-

ropathie nichtdiabetischer Schmerzen nach Rückenmarksverletzung.

- Langzeittherapie (≥ 6 Monate): „Opioidhaltige Analgetika können bei Patienten mit [...] chronischen neuropathischen Schmerzen (Polyneuropathien verschiedener Ätiologie, Postzosterneuralgie), welche unter einer zeitlich befristeten Therapie (4–12 Wochen) eine klinisch relevante Reduktion von Schmerzen und/oder körperlichem Beeinträchtigungserleben bei fehlenden oder geringen Nebenwirkungen angeben, langfristig als Therapieoption angeboten werden.“

Diese Empfehlungen stimmen überein mit den Empfehlungen der DGN und NeuPSIG/IASP, die ebenfalls niedrig- und hochpotente Opioide zur Therapie empfehlen, wobei der Einsatz unter bestimmten Bedingungen beziehungsweise nur „second-line“ (niedrigpotente Opioide) oder „third-line“ (hochpotente Opioide) empfohlen ist.

Opioidhaltige Analgetika

Wirkmechanismen: Opioide wirken als Agonisten hauptsächlich am μ -Opioidrezeptor. In Abhängigkeit von der intrinsischen Aktivität am Rezeptor werden niedrigpotente (schwache) und hochpotente (starke) Opioide unterschieden. Tramadol wirkt zusätzlich über eine noradrenerge und serotoninerge Wiederaufnahmehemmung auf das deszendierende schmerzhemmende System.

Therapeutisches Vorgehen: Eine Empfehlung zur Bevorzugung eines Opioids kann aufgrund der Studienlage nicht abgeleitet werden. „Starke Opioide sind erst dann indiziert, wenn eine Therapieresistenz gegen kurative und medikamentöse Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert beziehungsweise niedrigpotente Opioide nicht oder nicht ausreichend wirksam sind. Opioide sollten in Form von lang wirksamen Präparaten (orale retardierte Formulierungen oder transdermale Systeme) eingesetzt werden.“ (10) Die wirksame Dosis muss durch langsame Titration beginnend mit niedrigen Dosen gefunden werden (transdermales System zur Dosisfindung nicht geeignet). Hochpotente Opioide sollen beim Opioid-naiven Patienten nicht primär eingesetzt werden. Laborkontrollen (Leber, Niere) sind trotz geringer Organtoxizität empfohlen. Es besteht das Risiko für die Entwicklung einer physischen Abhängigkeit unter kontrollierter Opioidtherapie. Daher ist auch eine psychiatrische/psychotherapeutische Evaluation bei Hinweisen auf eine psychische Störung im Vorfeld einer Behandlung mit Opioiden sinnvoll.

Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Duloxetin wird als „first-line“-Medikament zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen empfohlen. Es ist in Deutschland bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zugelassen.

Therapieoption

Wenn die Ursache der zugrundeliegenden Neuropathie nicht gesichert ist, sollte eine Diagnostik bezüglich der Ätiologie durchgeführt werden.

KASTEN 3**Therapiealgorithmus chronischer neuropathischer Schmerzen**

Der folgende Therapiealgorithmus basiert hinsichtlich der Pharmakotherapie auf den S1-Leitlinien-Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und deckt sich mit Ausnahme der Empfehlungen zur topischen Therapie mit den Empfehlungen der Metaanalyse (6, 10). Er schlägt ein universelles Vorgehen vor zur Therapie:

- peripherer und/oder zentraler Schmerzen
- neuropathischer Schmerzkomponenten eines gemischten Schmerzsyndroms, und zwar unabhängig von der Ätiologie (Ausnahme: topische Therapeutika nur bei peripherer Neuropathie).
- **Schritt 1: Diagnosesstellung (Grundlage der Therapieplanung)**
 - Diagnose eines sicheren/möglichen neuropathischen Schmerzes?
 - Diagnose eines gemischten neuropathischen-nozizeptiven Schmerzes?
 - zur Diagnosesicherung Diagnostik notwendig (siehe Leitlinie „Diagnostik Neuropathischer Schmerzen“)?
- **Schritt 2: Kausale Therapieoptionen**

Ist die Ursache der zugrunde liegenden Neuropathie gesichert?

 - wenn nicht, dann Diagnostik bezüglich Ätiologie durchführen (neurologische Diagnostik; Leitlinie Polyneuropathie etc.).
 - falls bekannt, dann kausale Therapieoptionen ausschöpfen (zum Beispiel Diabetestherapie optimieren, operative Dekompression bei Nervenkompression etc.).
- **Schritt 3: Indikationsstellung für die medikamentöse Therapie**
 - Falls die kausale Therapie unzureichend oder nicht unmittelbar verfügbar oder unwirksam ist, ist eine frühzeitige und ausreichende medikamentöse Therapie zu indizieren. Eine Schmerztherapie sollte bei Vorliegen eines für den Patienten alltagsrelevanten Schmerzes sofort begonnen werden.
- **Schritt 4: Therapieplanung**
 - bisherige Schmerztherapie hinsichtlich Wirkstoff, Dosis und Therapiedauer bewerten (ausreichend lange Dauer, ausreichend hohe Dosis?)
 - Komorbiditäten berücksichtigen und abgleichen mit möglichen Nebenwirkungen
 - Komedikation berücksichtigen und abgleichen mit möglichen Interaktionen
 - Unverträglichkeiten berücksichtigen
 - Patientenwünsche hinsichtlich vermeidbarer Nebenwirkungen berücksichtigen
- **Schritt 5: Patienteninformation**
 - Therapieziele gemeinsam formulieren und vereinbaren
 - verwendete Medikamente bestimmen und dem Patienten deren Einsatz als Analgetika erklären (Stärkung der Medikamentenadhärenz [23])
 - mögliche Nebenwirkungen erklären und Interaktionen vermeiden
 - Kriterien für Wirksamkeit und Unwirksamkeit (gegebenenfalls langsamer Wirkeintritt, geplante Therapiedauer, Titrationsnotwendigkeit) mitteilen
- **Schritt 6: Pharmakotherapie (basierend auf Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie)**

Medikamente der ersten Wahl sind:

 - trizyklische Antidepressiva [TCA]
 - selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SSNRI] (Duloxetin)
 - Antikonvulsiva (Gabapentin, Pregabalin)
 - Capsaicin-Hochdosis-Pflaster

Medikamente der ersten Wahl sind:

- trizyklische Antidepressiva
- selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Duloxetin)
- Antikonvulsivum (Gabapentin, Pregabalin)

Opioide

Opioide können als wirksames Medikament für neuropathische Schmerzen verwendet werden, wenn andere Medikamentengruppen nicht wirksam waren oder ein schneller Wirkeintritt notwendig ist.

- Lidocain-Pflaster
- bei starken Schmerzen beziehungsweise Notwendigkeit eines schnellen Wirkeintritts: Indikationsprüfung für zusätzliche Gabe eines niedrigpotenten oder falls notwendig hochpotenten Opioids
- bei gemischtem neuropathischem-nozizeptivem Schmerz: Kombinationstherapie Non-Opioid-Analgetikum/Opioid mit trizyklischem Antidepressivum, Selektivem Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), Antikonvulsivum oder topischem Therapeutikum erwägen.

● **Schritt 7: Bewertung des Therapieverlaufs (Ansprechen, Teilansprechen, kein Ansprechen)**

Voraussetzungen für die Bewertung der Therapie: Erreichen einer Zieldosis, die eine Wirkung erwarten lässt (siehe Zieldosis bei Wirkstoffen oben) und regelmäßige Einnahme der Zieldosis für etwa 2 Wochen. Die häufigsten Fehler sind Unterdosierung und zu kurze Einnahme. Kombinationstherapien sind häufig notwendig.

- Schmerzreduktion auf < 3 NRS (11-teilige Numerische Rating Skala, 0 = keine Schmerzen, 10 = maximal vorstellbarer Schmerz): Monotherapie fortführen, gegebenenfalls Indikation für Kombinationstherapie prüfen
- Schmerzreduktion um $\geq 30\%$, aber Schmerzintensität ≥ 4 NRS: Kombination mit einem zusätzlichem Medikament der ersten Wahl.
- Schmerzreduktion < 30 % und Schmerzintensität ≥ 4 NRS: Medikament am ehesten unwirksam – Wechsel auf ein anderes Medikament der ersten Wahl
- Kontrolle der Nebenwirkungen (klinische Verträglichkeit; zum Beispiel Laborkontrolle, EKG, Hautinspektion).

Falls intolerable Nebenwirkungen auftreten, die der Einnahme einer wirksamen Dosis entgegenstehen, sollte das Medikament gewechselt werden.

Bei Einnahme einer klinisch wirksamen Dosis, aber Fortbestehen nicht tolerabler Nebenwirkungen sollte zunächst eine Dosisreduktion erfolgen. Je nach Wirkung und Nebenwirkung sollte dann ein Medikamentenwechsel oder eine Kombinationstherapie mit niedriger Dosis versucht werden, für deren Wirksamkeit jedoch keine eindeutige Evidenz vorliegt.

- falls Therapie weiter unzureichend ist, Überweisung in Schmerzzentrum/zum Schmerztherapeuten prüfen.

● **Schritt 8: Therapieende**

Studiendaten zur Bestimmung des Zeitpunkts für eine Dosisreduktion oder ein Absetzen liegen nicht vor. Im Verlauf einer suffizienten Therapie kann eine langsame und schrittweise Dosisreduktion (Reduktion in den gleichen Schritten der Aufdosierung) jederzeit versucht werden, zumal auch Spontanremissionen möglich sind. In den meisten Fällen ist jedoch eine Dauermedikation notwendig.

Empfehlung: Opiode können als wirksames Medikament für neuropathische Schmerzen verwendet werden, wenn andere Medikamentengruppen nicht wirksam waren oder ein schneller Wirkeintritt notwendig ist. Bei Therapiebeginn sollten zunächst niedrigpotente Opiode eingesetzt werden (*Kasten 3*).

Empfehlung: Tapentadol konnte bei Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie im Vergleich zu Placebo eine signifikante Schmerzreduktion erreichen (6, 21). Die Anwendung sollte wie die bei anderen Morphin-Agonisten in Form hochpotent gruppierter Opiode erfolgen.

μ -Opioid-Rezeptor-Agonist-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Wirkmechanismus: Die μ -Opioid-Rezeptor-Agonist-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (MOR-NRI) wirken über einen kombinierten μ -Rezeptor-Agonismus und eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung analgetisch. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung ist gering.

Topische Therapieoptionen

Lidocain-Pflaster

Wirkmechanismen: Über eine Blockade der Natriumionenkanäle unterbindet dieses speziell für die Schmerztherapie entwickelte Lidocain-Pflaster die Entstehung von pathologischen Nervenerregungen. Eine Hypästhesie der Haut wird jedoch im Gegen-

μ -Opioid-Rezeptor-Agonist-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Diese wirken über einen kombinierten μ -Rezeptor-Agonismus und eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung analgetisch. Die Serotonin-Wiederaufnahmehemmung ist gering.

Lidocain-Pflaster

Über eine Blockade der Natriumionenkanäle unterbindet dieses speziell für die Schmerztherapie entwickelte Lidocain-Pflaster die Entstehung von pathologischen Nervenerregungen. Eine Hypästhesie der Haut wird nicht verursacht.

satz zu herkömmlichen Lidocain-Pflastern nicht verursacht.

Dosierung: Startdosis: 1–3 Pflaster (700 mg/Pflaster, 10 × 13 cm) im Schmerzareal für 12 Stunden applizieren, danach mindestens 12 Stunden applikationsfreies Intervall. Das Pflaster kann bei Bedarf zugeschnitten werden.

Steigerung: Die Maximaldosis ist bei erster Applikation möglich. Die Maximaldosis sind 3 Pflaster innerhalb von 24 Stunden. Eine Applikation darf nur auf abgeheilte Haut erfolgen.

Empfehlung: Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfiehlt, das Lidocain-Pflaster aufgrund des Nebenwirkungsprofils „first-line“ zur Mono- oder Kombinationstherapie bei der postzosterischen Neuralgie einzusetzen. Die Metaanalyse empfiehlt es als „second-line“-Option für periphere neuropathische Schmerzen.

Capsaicin-Hochdosis-Pflaster

Wirkmechanismen: Capsaicin ist ein Vanilloid-Rezeptor (TRPV1)-Agonist, der nach nur einmaliger Applikation eines Hochdosis-Pflasters (8 %) zu einer reversiblen Degeneration nozizeptiver Afferenzen in der Haut führt. Die kutane Innervation mit nozizeptiven Afferenzen normalisiert sich innerhalb von etwa 90 Tagen (22).

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

Empfehlung: Die deutsche Leitlinie empfiehlt, das Capsaicin-Hochdosis-Pflaster aufgrund des Nebenwirkungsprofils als „first-line“ zur Mono- oder Kombinationstherapie peripherer Schmerzen einzusetzen. Die Metaanalyse empfiehlt es als „second-line“-Option für periphere neuropathische Schmerzen.

Therapie bei geriatrischen Patienten

Bezüglich der Auswahl der Medikamente wurde im Jahr 2010 die PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen publiziert (24). Diese empfahl – unter anderem aufgrund einer erhöhten Sturzgefahr, eines Delirrisikos und der Zunahme eines Thrombembolierisikos – alternativ zur Einnahme trizyklischer Antidepressiva (TCA) die Einnahme von selektiven Se-

rotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSIR) oder Mirtazapin. Wie ausgeführt, sind diese Medikamente aber nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen empfohlen.

Das Konzept der individualisierten mechanismentorientierten Therapie

Aus der Zuordnung der Mechanismen zu den einzelnen Schmerzsymptomen entstand das Konzept der mechanismentorientierten Therapie (25). Dieses postuliert, dass durch Bestimmung des klinischen Schmerz-„Phänotyps“ auf die zugrunde liegenden Pathomechanismen geschlossen und somit auch das Medikament, das schmerzlindernd am besten wirkt, individuell zugeordnet werden kann.

Diesem Konzept folgend hat der Deutsche Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen (DFNS; www.neuropathischer-schmerz.de) die an den klinischen Symptomen orientierte LoGa-Klassifikation vorgestellt (11). Grundlage ist eine klinische Untersuchung der Empfindung im Schmerzareal eines Patienten. Negativsymptome („Loss“, „Lo“) und Positivsymptome („Gain“, „Ga“) werden klassifiziert.

Die Relevanz dieser Klassifikation für eine individualisierte symptom- und mechanismentorientierte Therapie konnte in einer kürzlich publizierten randomisierten placebokontrollierten Studie nachgewiesen werden (26). Weitere Studien sind notwendig, um die Beständigkeit des Konzepts zu bestätigen. Falls sich dieses jedoch bewähren sollte, ist in Zukunft eine individualisierte Therapie nach klinischen Symptomen möglich.

Interessenkonflikt

PD Dr. Binder erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Pfizer, Grünenthal, Astellas und Mundipharma. Teilnahmekosten für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten wurden ihm erstattet von Astellas, Pfizer und Grünenthal. Er wurde für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Fortbildungsveranstaltungen honoriert von Astellas, Pfizer und Grünenthal. Für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben erhielt er Gelder von Grünenthal und Pfizer.

Prof. Baron erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Pfizer, Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Allergan, Sanofi Pasteur, Medtronic, Eisai, Lilly, Boehringer Ingelheim, Astellas, Novartis, Bristol Myers-Squibb, Biogenidec, AstraZeneca, Merck, Abbvie, Daiichi Sankyo, Glenmark Pharmaceuticals, Seguris, Teva, Genetech und Galapagos.

Honorare für eine Autoren- beziehungsweise Co-Autorenschaft für eine Publikation, bei der ein Bezug zum Thema besteht, bekam er von Pfizer, Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Sanofi Pasteur, Medtronic, Eisai, Lilly, Boehringer Ingelheim, Astellas, Desitin, Teva Pharma, Bayer-Schering MSD, Seguris, Novartis, Bristol Myers-Squibb, Biogenidec, AstraZeneca, Merck, Abbvie, Daiichi Sankyo und Glenmark Pharmaceuticals.

Er erhielt Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten sowie Honorare für Vorträge von Pfizer, Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Sanofi Pasteur, Medtronic, Eisai, Lilly, Boehringer Ingelheim, Astellas, Desitin, Teva Pharma, Bayer-Schering, MSD und bioCSL.

Für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien wurde er honoriert von Grünenthal und Pfizer. Für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben wurde er finanziell unterstützt von Pfizer, Genzyme, Grünenthal und Mundipharma.

Therapie bei geriatrischen Patienten

Alternativ zur Einnahme von trizyklischen Antidepressiva wird die Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern oder von Mirtazapin zur Therapie neuropathischer Schmerzen bei geriatrischen Patienten nicht empfohlen.

Mechanismentorientierte Therapie

Dieses Konzept postuliert, dass durch Bestimmung des klinischen Schmerz-„Phänotyps“ auf die zugrundeliegenden Pathomechanismen geschlossen und somit auch das Medikament, das schmerzlindernd am besten wirkt, individuell zugeordnet werden kann.

Manuskriptdaten

eingereicht: 3. 11. 2015, revidierte Fassung angenommen: 9. 5. 2016

LITERATUR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purpose. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
2. 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: 654–62.
3. Alleman CJ, Westerhout KY, Hansen M, et al.: Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 215–25.
4. Baron R, Binder A, Wasner G: Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19.
5. Wasner G, et al.: S1-Leitlinie Diagnostik Neuropathischer Schmerzen. Aus: Dierner HC, Weimar C(eds.): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart; Thieme Verlag 2012.
6. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.
7. Woolf CJ: Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011; 152: 2–15.
8. Freynhagen R, Baron R: The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 185–90.
9. Beith ID, Kemp A, Kenyon J, Prout M, Chestnut TJ: Identifying neuropathic back and leg pain: a cross-sectional study. *Pain* 2011; 152: 1511–6.
10. Baron R, Binder A, Birklein F, et al.: S1 Leitlinie Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114_S1_Pharmakologische_Therapie_chronisch_neuropathischer_Schmerzen_2012_1.pdf (last accessed on 11 July 2016).
11. Maier C, Baron R, Tolle TR, et al.: Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 150: 439–50.
12. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS: Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. *F1000 Med Rep*; 2: 52.
13. Boychuk DG, Goddard G, Mauro G, Orellana MF: The effectiveness of cannabinoids in the management of chronic nonmalignant neuropathic pain: a systematic review. *J Oral Facial Pain Headache* 2015; 29: 7–14.
14. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA: Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD005451.
15. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*; 2010; 17: 1113–e88.
16. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1010–8.
17. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, et al.: NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011; 152: 14–27.
18. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al.: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 3–14.
19. Schmerzgesellschaft D, Gesellschaft DD, (DEGAM) DGfAuF, et al.: S3 – Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen – „LONTS“. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003_S3_LONTS_2015-01.pdf (last accessed on 11 July 2016).
20. Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F: Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 732–40.
21. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, 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: 2302–9.
22. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, et al.: A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteer. *J Pain* 2010; 11: 579–87.
23. Matthes J, Albus C: Improving adherence with medication: a selective literature review based on the example of hypertension treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 41–7.
24. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–51.
25. Fields HL, Rowbotham M, Baron R: Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 209–27.
26. Demant DT, Lund K, Vollert J, 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: 2263–73.
27. Schunemann H: [Integrative assessment of evidence in healthcare: the GRADE system]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2009; 103: 261–8.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Andreas Binder
 Sektion Neurologische Schmerzforschung und Therapie
 Klinik für Neurologie
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
 Haus 41, Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel
andreas.binder@uksh.de

Zitierweise

Binder A, Baron R: The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 616–26. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0616



The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eKasuistik:

www.aerzteblatt.de/16m0616 oder über QR-Code

**Weitere Informationen zu cme**

Dieser Beitrag wurde von der Nordrheinischen Akademie für ärztliche Fort- und Weiterbildung zertifiziert. Die erworbenen Fortbildungspunkte können mit Hilfe der Einheitlichen Fortbildungsnummer (EFN) verwaltet werden.

Unter cme.aerzteblatt.de muss hierfür in der Rubrik „Persönliche Daten“ und bei der Registrierung die EFN in das entsprechende Feld eingegeben werden und durch Bestätigen der Einverständniserklärung aktiviert werden.

Die 15-stellige EFN steht auf dem Fortbildungsausweis.

Wichtiger Hinweis

Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist ausschließlich über das Internet möglich: cme.aerzteblatt.de.

Einsendeschluss ist der 11. 12. 2016

Einsendungen, die per Brief oder Fax erfolgen, können nicht berücksichtigt werden.

Die cme-Einheit „Diagnose, Differenzialdiagnose und Therapie der Sarkoidose“ (Heft 33–34/2016) kann noch bis zum 13. 11. 2016 bearbeitet werden.

Die cme-Einheit „Diagnostik und Therapie von Nagelerkrankungen“ (Heft 29–30/2016) ist noch bis 16. 10. 2016 freigeschaltet.

Die cme-Einheit „Stillen und Beikost“ (Heft 25/2016) kann noch bis zum 18. 9. 2016 bearbeitet werden.

Bitte beantworten Sie folgende Fragen für die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung. Pro Frage ist nur eine Antwort möglich. Bitte entscheiden Sie sich für die am ehesten zutreffende Antwort.

Frage Nr. 1

Wie lautet die Definition des neuropathischen Schmerzes?

- a) Es sind periodisch auftretende Schmerzen, die im Zuge der Neurombildung auftreten.
- b) Es sind Schmerzen, die als direkte Folge einer Erkrankung oder Läsion des zentralen und/oder peripheren somatosensorischen Nervensystems entstehen.
- c) Es sind intervallartige, einseitig auftretende Schmerzen des Bewegungsapparates.
- d) Es sind attackenartige auftretende, streng einseitige, extremste Kopfschmerzen mit Schmerzmaximum hinter dem Auge, die Männer und Frauen im Verhältnis 3:1 betreffen.
- e) Es sind Schmerzen, die bei der Palpation des Abdomens beim Wegziehen der Hand auftreten.

Frage Nr. 2

Ein Patient mit einem komplex regionalem Schmerzsyndrom wird vorgestellt. Wie bezeichnen Sie das vorliegende Schmerzsyndrom?

- a) als Phantomschmerz
- b) als rein zentralen neuropathischen Schmerz
- c) als gemischtes Schmerzsyndrom
- d) als rein peripheren neuropathischen Schmerz
- e) als reinen nozizeptiven Schmerz

Frage Nr. 3

Was ist ein realistisches Therapieziel bei neuropathischen Schmerzen?

- a) Wiedererlangen und Erhalt der Arbeitsfähigkeit
- b) Schmerzreduktion um maximal 10 %
- c) eine langfristige 100-prozentige Beschwerdefreiheit ohne Analgetika
- d) eine vollständige Regeneration der geschädigten Nervenzellen durch elektrische Nervenstimulation
- e) eine kurzfristige Beschwerdefreiheit durch Physiotherapie

Frage Nr. 4

Was sind häufige Nebenwirkungen von Gabapentin?

- a) Kopfschmerzen und Sedierung
- b) Mundtrockenheit und Hypotension
- c) extrapyramidale Bewegungsstörungen
- d) Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit
- e) Somnolenz und Schwindel

Frage Nr. 5

Über was sollte der Patient zur Verbesserung der Compliance vor Beginn der medikamentösen Therapie insbesondere informiert werden?

- a) über den Zulassungsstatus
- b) über die leistungssteigernde Wirkung
- c) über den verzögerten Wirkeintritt
- d) über die Häufigkeit des Einsatzes
- e) über die Kosten der Behandlung

Frage Nr. 6

Wieviel Prozent der Patienten sprechen unter Ausschöpfung aller medikamentösen Therapieoptionen nur unzureichend auf die Therapie an?

- a) 0–20 %
- b) 20–40 %
- c) 40–60 %
- d) 60–80 %
- e) 80–100 %

Frage Nr. 7

Wozu führt klinisch die zentrale Sensibilisierung, also eine neuronale Hyperexzitabilität des Rückenmarks?

- a) zu einem chronischen Phantomschmerz
- b) zur Dekompression der Nervenkompression
- c) zur Verbesserung der Schlaffähigkeit
- d) zur Versteifung der Lendenwirbel
- e) zum verstärkten Spontanschmerz

Frage Nr. 8

Was folgt klinisch aus der Spontanaktivität der C-Nozizeptoren?

- a) eine zentrale Sensibilisierung
- b) eine Reduktion des aktivierenden Calciumeinstroms
- c) eine mechanische Allodynie und Hyperalgesie
- d) eine noradrenerge Wiederaufnahmehemmung
- e) Hypästhesie

Frage Nr. 9

Was gehört bei einer Pharmakotherapie chronisch neuropathischer Schmerzen zu den Medikamenten der ersten Wahl?

- a) Nicht-Opioid-Analgetika
- b) Mirtazapin
- c) tetrazyklische Antidepressiva
- d) Beta-Adrenozeptor-Antagonisten
- e) trizyklische Antidepressiva

Frage Nr. 10

Wann sollte in der Regel eine Medikamentengabe bei neuropathischen Schmerzen vollständig beendet werden?

- a) bei einer Schmerzreduktion um mehr als 30 %
- b) nach Ablauf von drei Wochen
- c) wenn ein schrittweiser Reduktionsversuch der Medikation erfolgreich war
- d) beim Auftreten von geringfügigen Nebenwirkungen
- e) bei einer Schmerzreduktion auf weniger als 3 Punkte auf der Numerischen Rating-Skala (NRS)

Zusatzmaterial zu:

Pharmakotherapie chronischer neuropathischer Schmerzen

Andreas Binder, Ralf Baron

Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 616–26. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0616

Die Kasuistik

Eine 78-jährige Patientin stellt sich mit Schmerzen in der rechten Brust vor. Anamnestisch kam es über Nacht zu zunehmenden brennenden Schmerzen mit einem Wundgefühl. Morgens habe sie Hautveränderungen beobachtet. An Vorerkrankungen bestehen ein Glaukom, ein arterieller Hypertonus sowie eine Depression. Medikamentiert werden Augentropfen, Amlodipin 10 mg und Citalopram 20 mg am Tag. Die klinische Untersuchung zeigt radikulär verteilte Hauteffloreszenzen in den Segmenten TH 5 und Th6 rechts. Es wird die Diagnose eines Herpes zoster gestellt und eine virustatische Therapie mit Brivudin über sieben Tage begonnen. Aufgrund des akuten Zosterschmerzes (NAS 5, 0–10 Skala) infolge der neurokutanen Entzündung wird Metamizol 4×500 mg verordnet. Die Patientin stellt sich zwei Tage später aufgrund starker Schmerzen (NAS 7–8) erneut vor. Da bekannt ist, dass sowohl Intensität der Virusaktivität als auch die Schmerzintensität Prediktoren für die Entwicklung einer postzosterischen Neuralgie sind, wird anstelle des Metamizols Tilidin/Naloxon retard 2×100 mg, in Folge Erhöhung auf 2×200 mg, verordnet. Tramadol wurde aufgrund der möglichen additiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmung zusammen mit Citalopram nicht verschrieben, ebenso kein trizyklisches Antidepressivum aufgrund der möglichen additiven anticholinergen Nebenwirkungen hinsichtlich des Glaukoms. Die Schmerzen wurden hierunter auf NAS 2–3 gesenkt, die dann für die Patientin tolerabel waren. Bei vereinbarter Wiedervorstellung vier Wochen nach

Zosterbeginn, war die Haut gut verheilt mit sichtbaren Narben. Die klinische Untersuchung zeigt eine leichte Berührungsalldynie sowie graduelle Oberflächenhypästhesie („Anesthesia dolorosa“) der Haut als Zeichen eines neuropathischen Schmerzes. Es wurde eine Therapie mit Pregabalin 2×25 mg beginnend und Aufdosierung auf 2×150 mg begonnen und das Tilidin/Naloxon über zwei Wochen ausgeschlichen. Hierunter berichtete die Patientin drei Monate nach Abheilen der Hauteffloreszenzen eine gute Reduktion der Schmerzen auf NAS 2, allerdings war jetzt eine ausgeprägte Berührungsalldynie entstanden, so dass das Tragen von nur noch luftigen Blusen möglich war. Drei Monate nach Abheilen der Hautläsionen konnte definitionsgemäß die Diagnose einer Postzosterischen Neuralgie gestellt werden. Es wurde eine Kombinationstherapie mit einem Lidocain-Pflaster (Applikation für 12 h/Tag) begonnen. Hierunter kam es zu einer zufriedenstellenden Reduktion des Spontanschmerzes und der Allodynie. Ein Dosisreduktionsversuch des Pregabalins weitere 3 Monate später führte erst ab einer Dosis von < 150 mg/Tag zu einer Schmerzzunahme, so dass hier im Rahmen des häufig zu beobachtenden (teil-)remitierenden Verlaufs der Postzosterischen Neuralgie innerhalb des ersten Jahres die Medikation angepasst werden konnte. Ein Versuch des Auslassens der Pflasterapplikation war nicht erfolgreich, die Intervalle konnte jedoch auf eine Applikation alle zwei Tage verlängert werden.

Die Kombinationstherapie wurde als Dauertherapie fortgeführt.