

Pharmakologische Grundlagen Coanalgetika

Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität
Graz, Innsbruck, Wien**

Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU



KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT
AM WÖRTHERSEE

Neuropathische Schmerzen

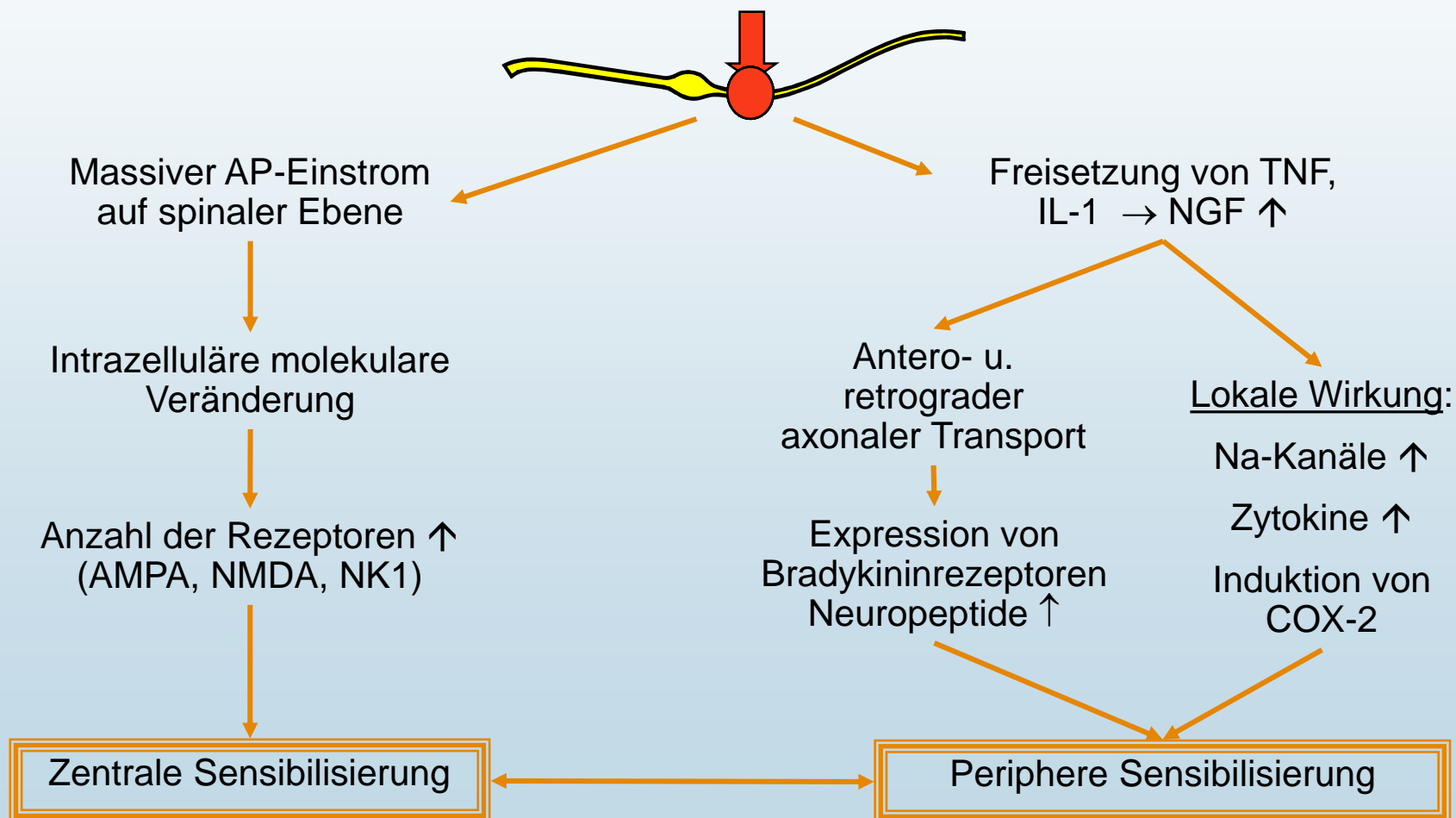
- **Radikulopathien, Plexusläsion**
- **Chronische Wurzelreizsyndrome**
- **Plexusverletzungen, -erkrankungen**
- **Komplexe regionale Schmerzsyndrome(RSD)CRPS I
Kausalgie(CRPS II), SMP**
- **ZNS – Erkrankungen**
 - **Verletzungen des RM, Syringomyelie**
 - **ZNS Erkrankungen (MS 60 % bekommen Schmerzen)**
 - **Vaskulär bedingte Schmerzen (Insult),Thalamussyndrom**

Neuropathische Schmerzen

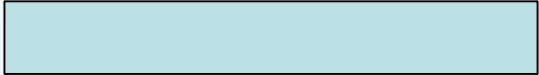



Periphere Neuropathien: endokrin, toxisch, ischämisch bedingte Mono- und Polyneuropathie

- **Postinfektiöse (postzoster, idiopathisch, posttraumatisch)**
- **Neuralgie mit / ohne Nervenläsion**
- **Inoperable oder voroperierte Engpasssyndrome**
- **Idiopathischer Gesichtsschmerz**
- **Stumpf-/Phantomschmerz**
- **Neuropathische Schmerzen durch Tumore/Metastasen**

Pathophysiologie – periphere und zentrale Mechanismen





Welche der folgenden Antworten treffen zu?

- 1. neuropathische
Schmerzen sind gut
lokalisierbar**  25%
- 2. haben stechenden,
bohrenden Charakter**  25%
- 3. sind schwer
lokalisierbar**  25%
- 4. haben brennenden,
einschießenden
Charakter**  25%



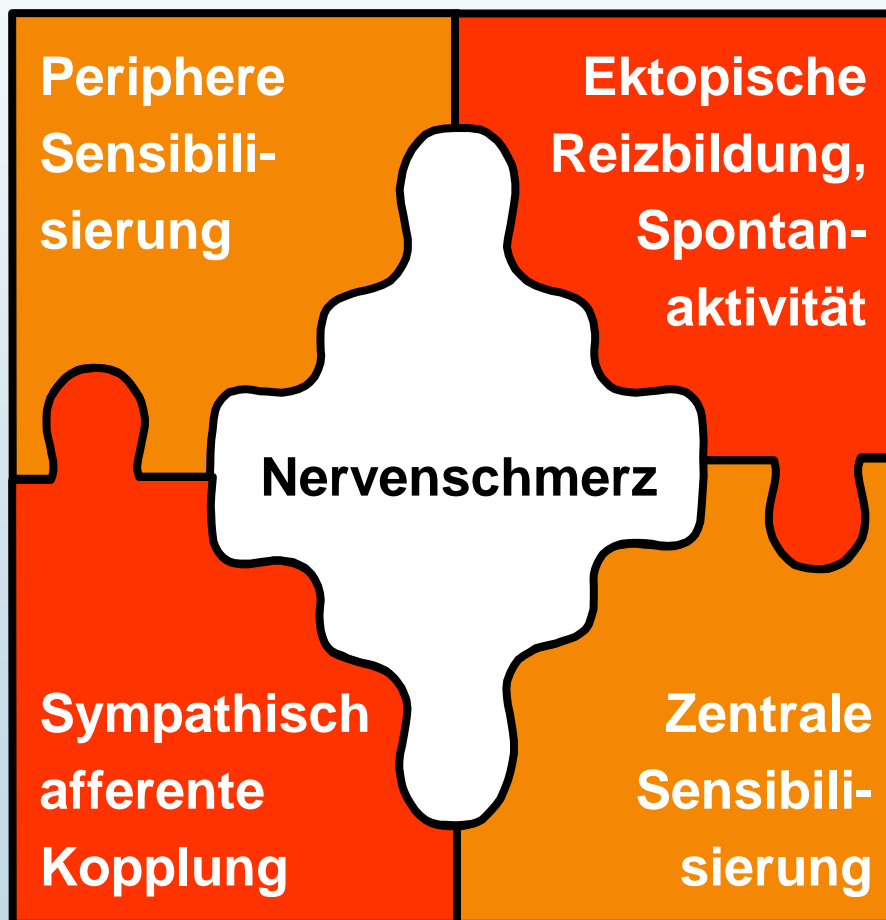
Welche Antwort trifft zu?

Neuropathische Schmerzen können einhergehen

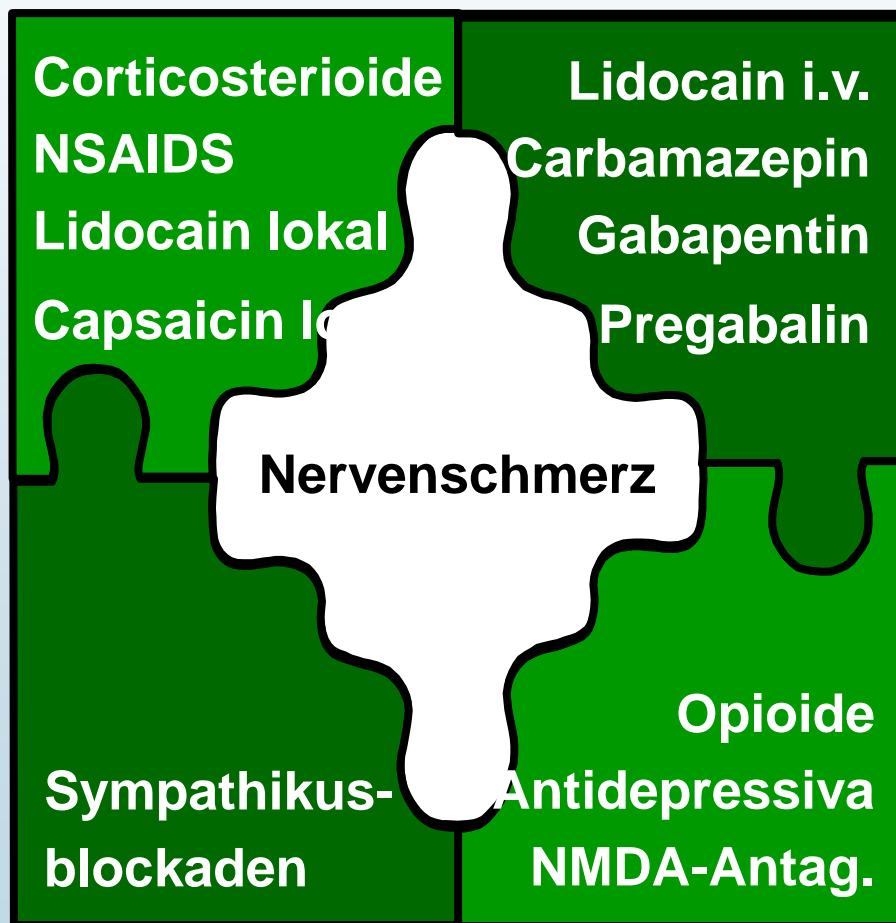
- | | | |
|----------------------|---|-----|
| 1. mit Hypästhesie |  | 20% |
| 2. mit Hyperästhesie |  | 20% |
| 3. mit Dysästhesie |  | 20% |
| 4. mit Allodynie |  | 20% |



Pathophysiologische Mechanismen



Mechanismenorientierte Therapie



Koanalgetikum - Indikation

Antidepressiva	Deafferenzierungsschmerz (Dysästhesien)
Antikonvulsiva	Deafferenzierungsschmerz (Paroxysmen)
Kortikosteroide	Schmerzen bei <ul style="list-style-type: none">- Nervenkompression- Hirndruck- Organkapseldehnung- retroperitonealem Tumor- Tumor im kleinen Becken- Lymphödem- großflächiger Weichteilinfiltration tumorbedingte Gelenkschmerzen
Muskelrelaxanzien	Muskelferspannung
Spasmolytika	krampf- od. kolikartige viszerale Schmerzen
Kalzitonin?	Periostknochenschmerz
Biphosphonate?	Periostknochenschmerz

Neuropathische Schmerzen

brennende Schmerzen → Antidepressiva

einschießende Schmerzen → Antikonvulsiva

KEINE EVIDENZ

Kombination ?

Grundlagen der Schmerztherapie

Koanalgetika

Antikonvulsiva

Carbamazepin **200 - 1200 mg / die**

Clonazepam **1 - 3 mg / die**

Gabapentin **600 - 3600 mg / die**

Pregabalin **150 – 600 mg / die**

Antidepressiva

Amitriptylin **25 - 125 mg / die**

Clomipramin **25 - 125 mg / die**

VENLAFAXIN

MIRTAZAPIN

DULOXETIN

Wirkung von Antidepressiva

Wiederaufnahme von NA/5HT

Abbauhemmung von NA/5HT

Ausschüttungshemmung von NA/5HT

Aktivierung von Opioidinterneuronen

Antidepressiva

Rezeptoren und unerwünschte Nebenwirkungen

NA	Sympathikus ↓, Orthostase
5 HT	Serotonin- Syndrom: Übelkeit, Tremor, Unruhe. Krämpfe
Muscarin	Anticholinerge Wirkungen
Histamin	Sedierung α_1 Orthostase, reflekt. Tachykardie
5HT_{2a}	Appetitsteigerung, Gewicht ↑

Amitriptylin

Nebenwirkung

- **trockener Mund**
- **Schwindel**
- **Verwirrtheit**
- **Obstipation**
- **Harnretention**
- **Hypotension**
- **Arrhythmien**

Amitriptylin

Initialdosis	25 mg	< 65 Jahre
	10 mg	> 65 Jahre
Dosistitration	10 – 25 mg	
Maximaldosis	75 – 125 mg	

Venlaflaxin

Indikation: Schmerzen bei Polyneuropathie

- Venlaflaxin 250 mg
- Imipramin 150 mg

Venlaflaxin ist ein Serotonin und schwacher Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

Schmerzlinderung




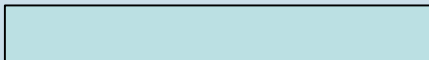
- einschließenden Schmerz betreffend
- konstanten Schmerz
- durch Druck evozierten Schmerz

NNT - für Venlaflaxin 5,2
- für Imipramin 2,7

Nebenwirkungen:

- Müdigkeit
- Schwindel
- trockener Mund

Welche Antworten treffen zu?

- | | | |
|---|---|-----|
| 1. Startdosis bei Pat. über 65 Jahren 25 mg Amitryptilin |  | 25% |
| 2. Wirkung von Amitryptilin setzt innerhalb von zwei Tagen ein |  | 25% |
| 3. Amitryptilin ist kontraindiziert bei Patienten mit Glaukom und AV-Block |  | 25% |
| 4. Amitryptilin macht Miktionsstörung |  | 25% |



Behandlung chronischer Schmerzsyndrome (neuropathischer Schmerz, Kopfschmerz, Fibromyalgie und Postmastektomieschmerzsyndrom) mit Venlafloxin

**Venlafloxin (Efectin ER) Dosisbereich
zwischen 75 und 225 mg/Tag**

R. D. Grothe, B. Scheckner, D. Albano, Treatment of Pain Syndromes with Venlafloxine, Pharmacotherapy 2004;24(5):621-629

Mirtazapin

- **zentral wirksam**
- **präsynaptisch**
- **angreifender Alpha2-Antagonist, der die zentrale noradrenerge und serotonerge Übertragung verstärkt**

Behandlung chronischer Schmerzsyndrome

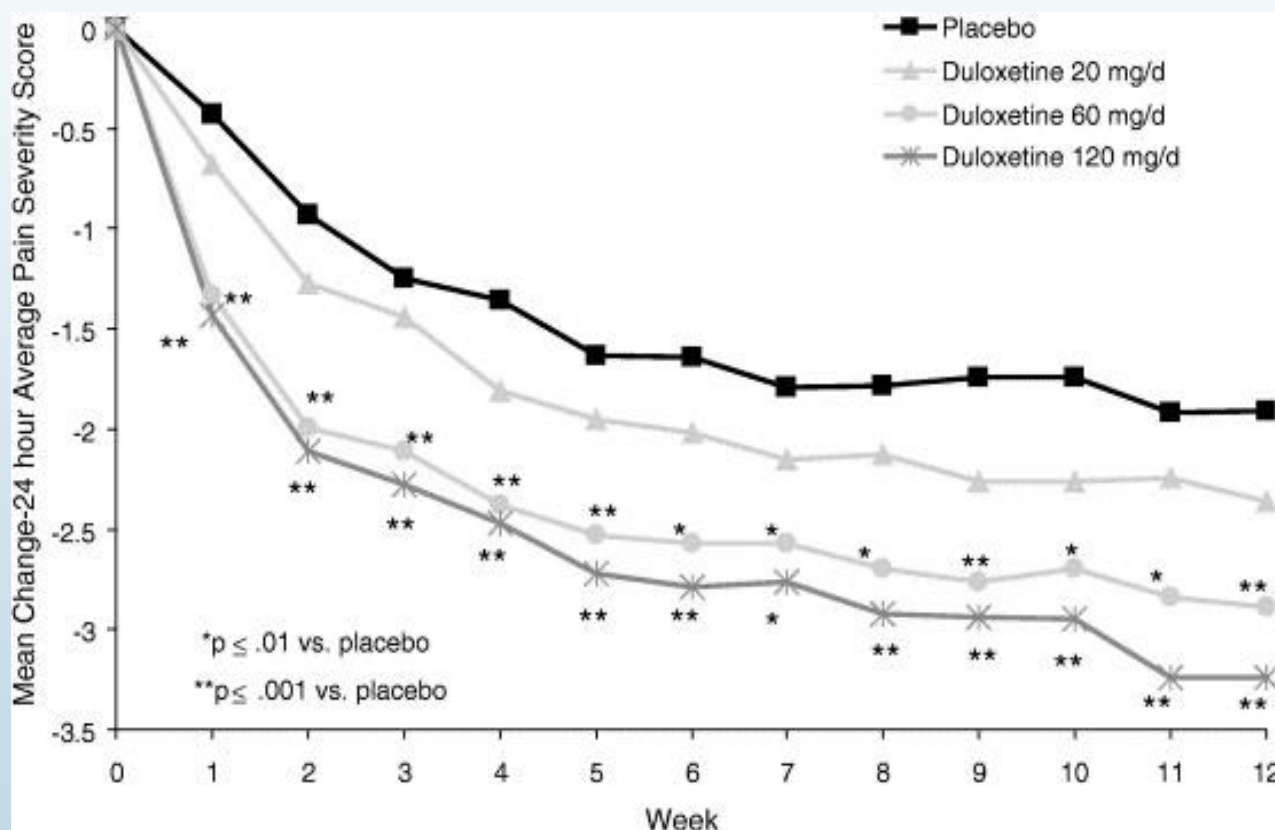
- Nebenwirkungen:**
- **verstärkter Appetit**
 - **Gewichtszunahme**
 - **Schläfrigkeit**
 - **Schwindel**
 - **Kopfschmerz**

Miller, J. Rabe-Jablonska, The effectiveness of antidepressants in the treatment of chronic non-cancer pain a review, Psychiatr Pol. 2005 Jan-Feb;39(1):21-32

Antidepressiva: Duloxetin (Cymbalta)

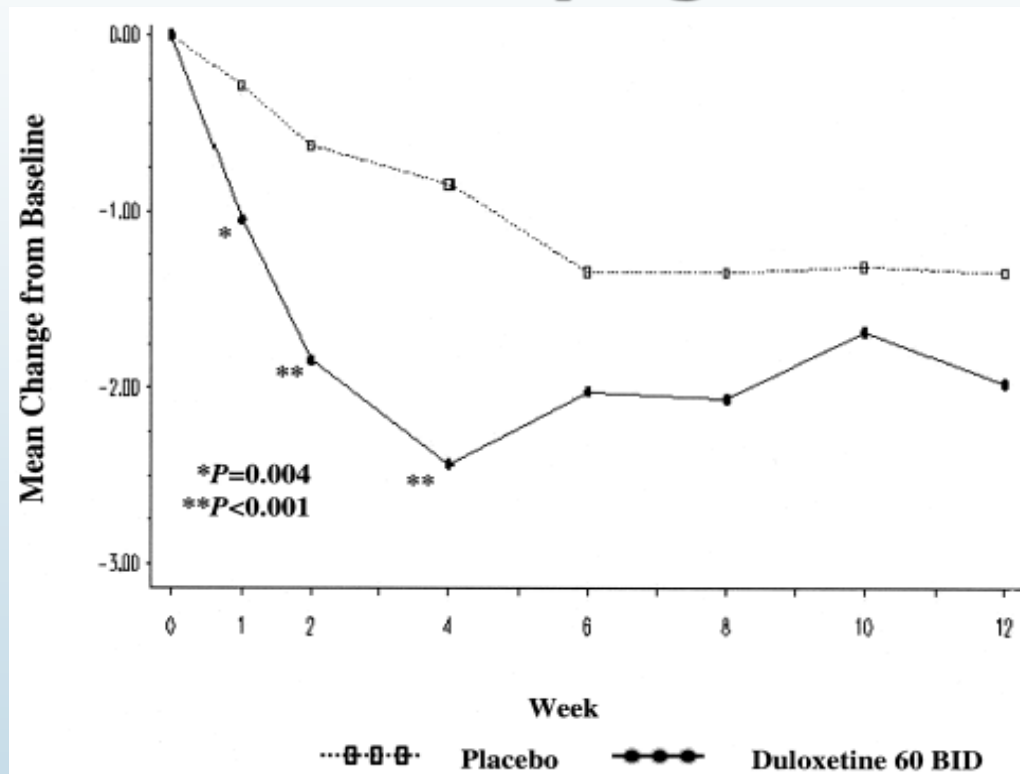
- **Serotonerg und noradrenerg wirksam (SNRI)**
- **zugelassen zur Schmerztherapie bei diabetischer Polyneuropathie**
- **NW: Übelkeit, Mundtrockenheit, Sedierung**

Antidepressiva: Duloxetine (Cymbalta) diabetische PNP



Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005 Jul; 116(1-2):109-18





Antidepressiva: Duloxetine (Cymbalta) Fibromyalgie



Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005 Dec; 119(1-3):5-15.

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum. 2004 Sep;50(9):2974-84.

Welche Antworten treffen zu?

- 1. Trizyklische Antidepressiva sind in der Therapie des brennenden neuropathischen Schmerzes effektiver als serotonerge Re-Uptake-Hemmer.**  25%
- 2. Noradrenerge Re-Uptake-Hemmer sind beim neuropathischen Schmerz effektiver als serotonerge Re-Uptake-Hemmer**  25%
- 3. Trizyklische Antidepressiva sind gleich effektiv wie serotonerge Re-Uptake-Hemmer**  25%
- 4. Trizyklische Antidepressiva sind bei Patienten über 65 Jahren generell kontraindiziert.**  25%

Gabapentin

Pharmakokinetik

- **orale Bioverfügbarkeit 60% (dosisabhängig)**
- **T_{\max} 1 - 3 h**
- **keine Plasmaeiweißbindung**
- **keine Metabolisierung**
- **Ausscheidung unverändert renal**
- **Eliminations - HWZ 5 - 7 h**
- **Plasmaclearance linear zu Kreatininclearance**
- **keine Enzyminduktion / -inhibition**

Gabapentin

Wirkmechanismus

- **Interaktion mit dem L-Aminosäuren Transportsystem**
- **Veränderung der Synthese oder Freisetzung von GABA?**
(weder GABA erg noch GABA prodrug)
- **Bindung an $\alpha_2\delta$ -Untereinheit von spannungsabhängigen Ca-Kanälen**
- **Hemmung von spannungsabhängigen Na-Kanälen??**
- **Aktivierung von K-Kanälen?**
- **Modulation der Freisetzung von monoaminergen Neurotransmittern**

Gabapentin (Neurontin)

Indikation: Neuropathische Schmerzen

**Anfangsdosierung: 5 mg / kg z.B. 3 x 100 mg
300 mg Schritten**

**Maximaldosierung: 25 mg / kg z.B.
3 x 600 mg (3600 mg)**

Gabapentin

Dosierungen

- **Kapseln** **100 / 300 / 400 mg**
- **Tabletten** **600 / 800 mg**

Gabapentin

Dosierungen bei Niereninsuffizienz nach Kreatininclearance

- **30-60 ml/min** **300 mg** **2x/Tag**
- **15-30 ml/min** **300 mg** **1x/Tag**
- **< 15 ml/min** **300 mg** **jd.2.Tag**

Gabapentin

Nebenwirkungen

Müdigkeit

Schwindel

Ataxie

Ödeme

Übelkeit

Indikationen Gabapentin

- **Trigeminusneuralgie**
 - Gorson J. Neurol. Neurosurg Psych 1998
 - Solaro Eur. J. Neurol. 2000
- **Cluster-Kopfschmerz**
 - Leandri Cephalalgia 2001
 - Tay BA Reg. Anaesth. Pain Med. 2001
- **RSD**
 - Mellick Arch Phys Med Rehabil 1997
 - Mackin GA, J. Hand Ther 1997
- **HIV Neuropathie**
 - La Spina Eur. J. Neurol 2001

Gabapentin

Indikationen

- **Zentraler Schmerz nach Apoplex (71 Fälle)**
- **Spinal cord injury (27 Fälle, Putzke 2002)**
- **Schmerz bei Multipler Sklerose (21 Fälle, Cutter 2000)**
- **Neuropath. Postthorakotomie-Schmerz (1 Fall)**

Gabapentin

Therapieresistente Schmerzen

- **Gustorff B et al. Schmerz 2002**
- **retrospektiv, 99 Patienten**
- **bei 49 Pat. 50 % Schmerzreduktion bzw. VAS <4**
- **bessere Response- Rate bei neuropath. (60 %) vs. muskuloskeletalen Schmerzen (35 %)**
- **bessere Response- Rate bei Allodynie**

	Diabet. Neuropathie	Postherpetische Neuropathie	Trigeminus Neuralgie
Trizyklische Antidepressiva	2,4 (2,0 – 3)	2,3(1,7- 3,3)	k.A.
Carbamazepin	3,3(2,0 – 9,4)	k.A.	2,6(2,2 – 3,3)
Gabapentin	3,7(2,4 – 8,3)	3,2(2,4-5)	k.A.

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain an update and effect related to mechanism of drug action (1999/ Pain 83, 389 – 400)

Pregabalin - Mechanismus

Pregabalin ist ein potenter $\alpha_2\delta$ Ligand

- **Hilfsprotein ist assoziiert mit spannungsabhängigen Kalziumkanälen**
- **Reduziert Kalziumeinstrom an den Nervenenden**
- **Reduktion von Noradrenalin, Glutamat und Substanz P**
- **Analgetisch, Anxiolytisch, Antikonvulsiv**

Pregabalin ist/macht

- **Nicht aktiv am GABA_A oder GABA_B Rezeptor**
- **Nicht metabolisiert zu GABA**
- **Kein GABA - Agonist oder - Antagonist**
- **Keine Veränderung der GABA-Aufnahme oder Abbau**

Pregabalin – Pharmakokinetisches Profil

Variabel		Klinische Relevanz
Absorption	T max ≤ 1 hr	Schnell
Bioverfügbarkeit	90%	Kein Effekt durch Speisen Dosis- proportional
PK 150-600 mg/Tag	Linear	
Aufnahme	Dosis- proportional (Cmax & AUC)	Vorhersehbare Spiegel
Plasma Halbwertszeit	5.5-6.7Std.	2 x täglich
Steady state	24-48 Std.	Schnelle Dosis Anpassung
Proteinbindung	Nein	Keine PK Interaktionen mit Medikamenten
Metabolisierung	Nein	
Renale Ausscheidung	98% unverändert	Entfernt durch Dialyse Anpassung bei Niereninsuffizienz

Wirksamkeit - Schlussfolgerungen: Pregabalin bei Neuropathischem Schmerz

Größte Datenbank mit klinischen Studien zu neuropathischem schmerz (2750 randomisierte Patienten)

Schmerz

- 150-600 mg/Tag effektive Dosis
- Dosis-bezogene Wirksamkeit
- Schnelle Schmerzerleichterung – signifikante Wirksamkeit in der 1 Woche
- 2 x täglich

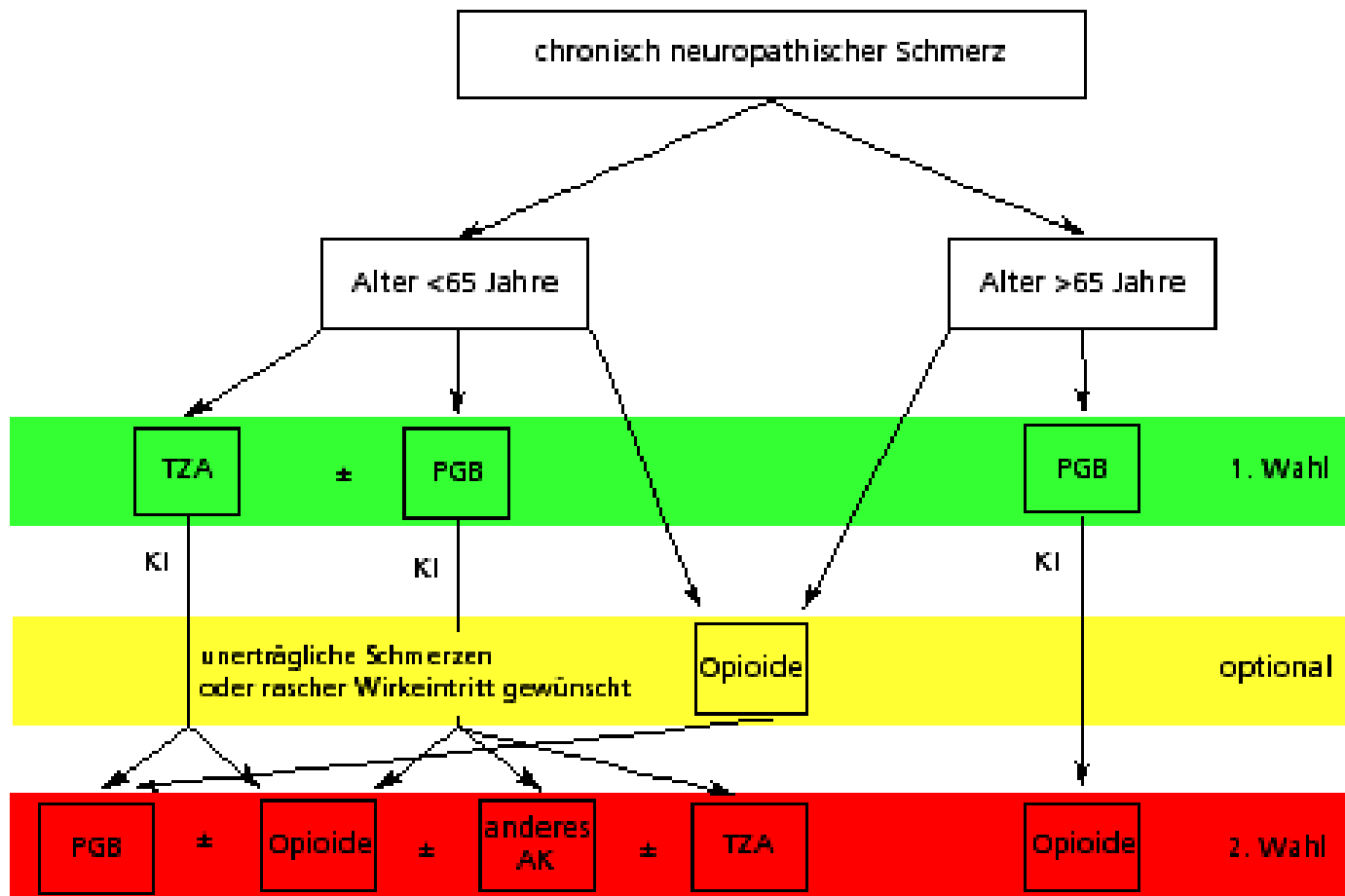
Schlaf

- 150-600 mg/Tag signifikante Verbesserung des Schlafes

Lebensqualität




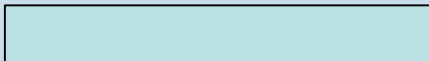
- Verbesserte Lebensqualität mit 150-600 mg/Tag

Möglicher Algorithmus zur Therapie des chronisch neuropathischen Schmerzes



Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al; Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal; Pain 2005; 118:289-305

Welche Antworten treffen beim neuropathischen Schmerz zu?

- 1. Umstellung von Gabapentin auf Pregabalin muss immer überschneidend erfolgen**  25%
- 2. Pregabalin ist weniger effektiv als Gabapentin**  25%
- 3. Pregabalin – Dosis muss bei Niereninsuffizienz angepasst werden**  25%
- 4. Pregabalin wirkt analgetisch, anxiolytisch, antikonvulsiv**  25%

Wirkweise von Antikonvulsiva

- **Unterdrückung der posttetanischen Potenzierung**
- **Verstärkung hemmender Einflüsse auf die synaptische Erregungsübertragung**
- **membranstabilisierender Effekt durch Reduktion der Na⁺ - Ca⁺⁺ Ströme**

Antikonvulsiva

Nebenwirkungen

- **Schläfrigkeit**
- **Müdigkeit**
- **Ataxie**
- **Nausea**
- **Erbrechen**
- **Rötungen**
- **Leberdysfunktion**
- **Leucopenie**
- **Thrombocytopenie**

Carbamazepin (Tegretol)

Darreichungsformen: 1 Tabl. = 200 mg, 400mg
1 Retard Tabl. = 200mg, 400 mg
5 ml Sirup = 100 mg

Dosierung: initial 3 x 1/2 Tabl.
durchschnittlich 3 x 1 Tabl. bzw. 2 x 1 Retard Tabl./Tag

Maximaldosis: 3 x 2 Tabl.

Wichtigste Nebenwirkungen:

initial Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Somnolenz, Ataxie; Störungen der Hämatopoese, Hautreaktionen, gastrointestinale Störungen

Wichtigste Kontraindikationen:

AV-Block, schwere Leberfunktionsstörungen

Clonazepam (Rivotril)

Darreichungsformen: 1 Tabl. = 0,5 mg (2 mg)
1 Amp. = 1 mg

Dosierung: langsam hochdosieren

Maximaldosis: sehr variabel, ca. 4 mg/Tag

Wichtigste Nebenwirkungen:

Müdigkeit, besonders in der Initialphase; Muskelrelaxation, Schwindel

Wichtigste Kontraindikationen:

Myasthenia gravis

Bemerkung:

Rivotrilgabe nicht plötzlich unterbrechen, sondern schrittweise ausschleichen

LAMOTRIGINE

- **Versuchsprofil:** ähnlich CBZ und Phenytoin (chemisch und elektrisch, nicht beim Schwellentest)
- **Wirkungsmechanismus:** hemmt die Freisetzung von excitatorischen Aminosäuren (insbes. Glutamat)
- **Resorption:** Linearer PK-Anstieg

LAMOTRIGINE

- **Interaktion:** keine wesentliche cave: Valproinat verdoppelt die HWZ von Lamotrigine
- **Indikation:** add on bei therapieresistenten Epilepsie
- **Nebenwirkungen:** Schläfrigkeit, Müdigkeit, Exanthem, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Psychose, Anfallsfrequenzsteigerung

LAMOTRIGINE

- **Toleranzentwicklung:** bisher nicht bekannt
- **Dosis:** 100 – 400 (600) mg
- **PK:** 1 – 4 mg/l

Topiramate

- **Wirkung:** verstärkt die GABA Wirkung, reduziert die Glutamatfreisetzung, wirkt postsynaptisch am Kainate und AMPA Rezeptor.
- **Dosierung:** 25-50mg pro Woche steigern, bis TD 200 - 400mg
- **Indikation:** diab.Neuropathie
- **NW:** Asthenie, Gewichtsverlust, Verwirrtheit

Topiramate

- **Topiramate**

- blockt spannungsgeladene Na – Kanäle
- potenziert die inhibitorische GABA Wirkung
- blockt die exzitatorischen AMPA / Glutamat Rezeptoren

- **Indikation**

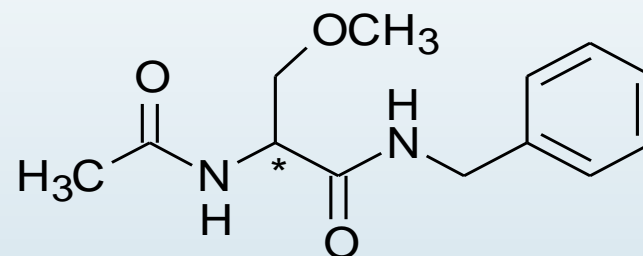
- 2. Wahl neuropath. Schmerz
- diabetische Neuropathie, Intercostal – Neuralgie

- **Dosierung**

- 25 mg abds. – 150 mg

Lacosamid

Lacosamid ist ein neues Molekül, das für die Indikationen **“Schmerzhafte diabetische Neuropathie”** und **“Epilepsie”** entwickelt wurde. Ein Zulassungsantrag bei der EMA wurde für beide Indikationen gestellt.



- R-2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide
- * R(+) configuration is active
- MW: 250.3

Lacosamid

Pharmakokinetische Eigenschaften

- Verringert die Aktivität von Na - Kanälen
- Dosislinearität(2x50 bis 2x200mg)
- Geringe inter- und intraindividuelle Variabilität (ca.20%)
- t_{\max} liegt zwischen 1 und 4h
- $t_{1/2}$ ca. 13h
- Absolute Bioverfügbarkeit fast 100%
- 95% der verabreichten Dosis wird im Urin ausgeschieden
 - 40% unverändert als Lacosamid
 - 30% als inaktiver O-Desmethyl-Metabolit

Lacosamid

Wirksamkeit und Verträglichkeit

- Lacosamid zeigte eine starke und anhaltende Schmerzreduktion in der Langzeitanwendung.
- Unerwünschte Ereignisse traten meist dosisabhängig in der Titrationsphase auf.
- Die Raten an Somnolenz und Schwindelgefühl waren gering.
- Lacosamid scheint ein günstiges Verträglichkeitsprofil für den Diabetiker zu haben.

Henry Mc Quay, Andrew Moore
An evidence – based resource for pain relief





Anticonvulsants, antidepressants
Independent from pain character
Combination therapy?

Henry Mc Quay, Andrew Moore

An evidence – based resource for pain relief

- **Intravenös Lidocain 3- 5 mg /kg über 30 Minuten (predictive?)**
- **Mexiletin 200 – 800 mg**

Welche Aussagen gelten für KETAMIN?

- | | | |
|---|---|-----|
| 1. S-Ketamin ist indiziert bei therapieresistentem Schmerz |  | 25% |
| 2. S-Ketamin ist oral 40 % bioverfügbar |  | 25% |
| 3. S-Ketamin ist oral 20 % bioverfügbar |  | 25% |
| 4. S-Ketamin als NMDA-Rezeptor-Antagonist verhindert die Entwicklung der Opioidtoleranz |  | 25% |



Medikamente (S-Ketamin)

Wirkung: NMDA-Rezeptor Antagonist

Indikation: Opioidtoleranz
zentrale Sensibilisierung
nicht beherrschbare neuropathische
Schmerzen

Dosierung: 0,125(0.25) mg / kg KG i.v. als Bolus
1 - 10 mg / kg KG / die kontinuierlich

Applikationsweise: i.v., s.c., oral (20 % bioverfügbar)

Besonderheit: Kombination mit Benzodiazepinen
sinnvoll

Die orale Bioverfügbarkeit von Ketamin ist gering, dokumentiert sind 17 bis 24% für orales razemisches Ketamin und 8 bis 11% für orales S(+)-Ketamin [41].

41. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Oikkola KT, Saari TI (2016) Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. Clin Pharmacokinet 55:1059–1077

Fazit

- Es ist gut belegt, dass die perioperative Verabreichung von Ketamin postoperative Schmerzwerte und den Opioidbedarf senkt, mit Blick auf die Dosierung – bezüglich Bolus und Infusion – besteht aber keine Einigkeit.
- **Trotz beschränkter Datenlage kann ein Therapieversuch mit niedrig dosiertem intravenösem oder subkutanem Ketamin in Ergänzung zu Morphin bei therapieresistentem Tumorschmerz gerechtfertigt sein.**

- **Stark limitiert ist die Evidenz für die Verwendung von Ketamin bei chronischem Nichttumorschmerz, zudem bestehen Bedenken und ein Mangel an Sicherheitsdaten hinsichtlich der langfristigen oder wiederholten Therapie. Vor allem gibt es keine feste Datengrundlage für die gegenwärtige Praxis, chronischen Nichttumorschmerz mit wiederholten intravenösen Infusionen zu behandeln.**
- Ketamin hat dosisabhängige unerwünschte Wirkungen. Ein Verzicht auf hohe Dosen lässt sich gut begründen.
- **Die spinale Applikation ist mit neurotoxischen Wirkungen assoziiert. Orales Ketamin hat eine geringe Bioverfügbarkeit und geht mit unerwünschten Wirkungen einher.**

Morphin Toleranz

- **MK801 non kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist verhindert Morphin-Toleranz in verschiedenen Tiermodellen**
- **NMDA-Rezeptor Aktivierung im Rückenmark spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Morphin-Toleranz**
- **Entwicklung der Morphin-Toleranz und Hyperalgesie (verstärkter intracellulärer Ca Transport) beides verursacht durch NMDA-Rezeptor (PKC Aktivierung und NO Produktion)**
- **Indikation: Ketamin bei Tumorschmerzen, die resistent auf Morphin sind**

Sosnowski M. Pain Management: physiopathology, future research and endpoints. Support Care Cancer (1993); 1: 79-88

Mao J. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain (1995); 62: 259-274.

Thioctsäure (Alpha Liponsäure)

Thioctacid 600mg i.v. über 3 WO 600mg FTbl

Indikation: diab. Polyneuropathie

Wirkung: verbessert den oxidativen Stoffwechsel

Multicenter, randomisierte, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie.

181 Patienten mit diabetischer Polyneuropathie wurden eingeschlossen.

45 Patienten erhielten tgl. 600 mg α -Liponsäure oral, 47 Pat. erhielten 1.200 mg, 46 Patienten 1.800 mg oder Placebo für fünf Wochen nach einer Woche der run-in-Phase.

Die primären Endparameter war die Verbesserung des Total Symptom Score (TSS).

Sekundäre Endpunkte waren Veränderung der neuropathischen Symptome, Veränderung des Neuropathy Impairment Scores (NIS) und die Patientenzufriedenheit bezüglich der Effektivität

Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -Lipoic Acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2006; 29(11):2365-2370

Signifikante Verbesserung in allen drei Gruppen betreffend der brennenden Schmerzkomponente, betreffend den Neuropathy Symptoms and Change (NSC) Score und die Patientenzufriedenheit bezüglich der Effektivität.

Die Nebenwirkungsanalyse zeigt ein dosisabhängiges Ansteigen von Übelkeit, Erbrechen und Schwindel.

Schlussfolgerung

Orale Behandlung mit α -Liponsäure über fünf Wochen verbessert die neuropathischen Symptome und Defizite bei Patienten mit diabetischer Neuropathie.

Eine orale Dosis von 600 mg 1 x täglich zeigt die optimale Risk-to-Benefit Ratio.

Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -Lipoic Acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabetes Care 2006; 29(11):2365-2370

LIDODERM/VERSATIS (Lidocain patch 5 %)

- **Größe 10 x 14 cm**
- **Absorbierte Dosis 64 ± 32 mg pro Pflaster 700 mg**
- **$C_{(max)}$ $0,13 \pm 0,06$ $\mu\text{g/ml}$**
- **$T_{(max)}$ 11 h**
- **Indikation: postherpetische Neuralgie**

Lidoderm, Versatis® Pflaster



Lidocain patch

Studie beendet:

78 % der Patienten mit Lidocain patch versus 9,4 % der Patienten mit Placebo

- deutliche Schmerzlinderung mit Lidocain patch
- keine signifikanten NW verglichen Lidocain zu Placebo²⁴

*B.S. Galer et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch; results of an enriched enrollment study
Pain 1999; 80: 533-538*

Studien zum Lidoderm, Versatis® Pflaster mit PZN

- **doppelblinde und placebokontrollierte Studie mit n = 35**
signifikante Schmerzreduktion durch Lidoderm®
im Vergleich zum Placebo und ohne Therapie.

Rowbotham MC et al., Pain 1996, 65:39-44

- **placebokontrollierte, cross-over Studie mit n = 32**
signifikante Schmerzlinderung durch Lidoderm®
im Vergleich zum Placebo

Galer BS, Pain 1999, 80(3):533-8

Topisches Lidocain – Wirkung abhängig vom Pathomechanismus

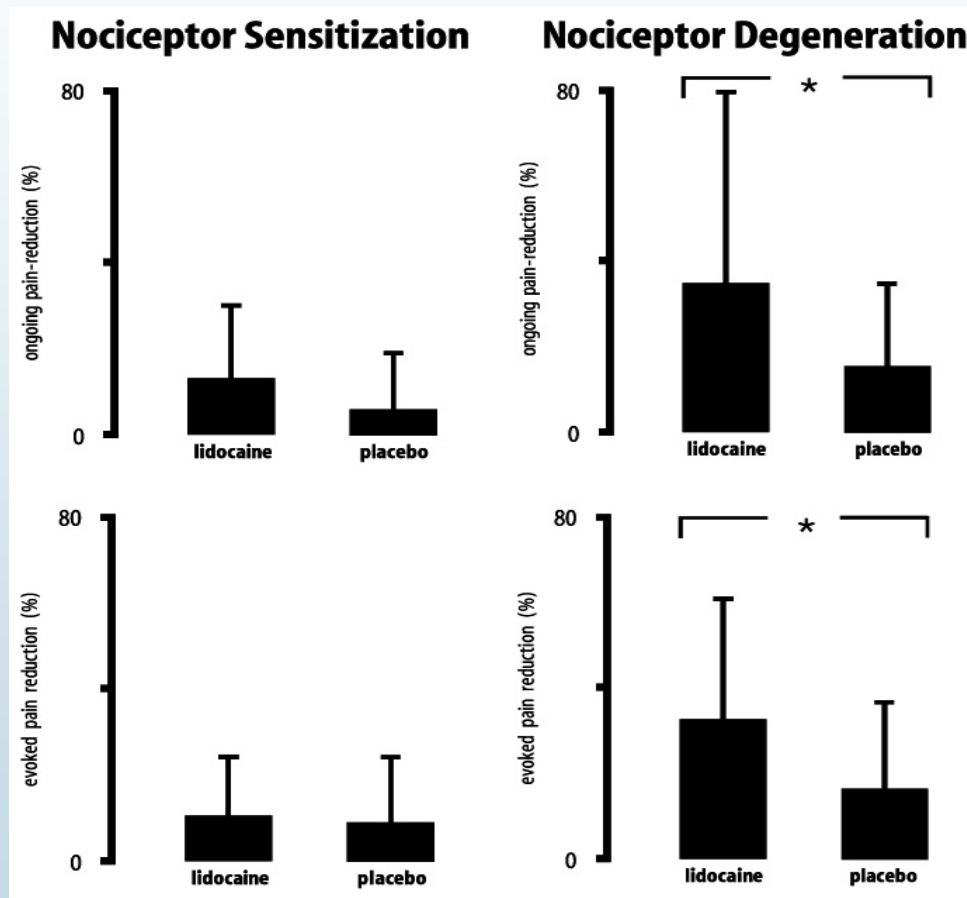
18 Patienten mit PZN

Gruppe 1 (n=6)




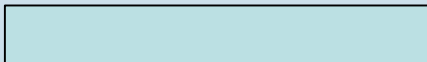
- Nozizeptorsensibilisierung
- Hitzeschmerzschwellen ↔ ↓

Gruppe 2 (n=12)

- Nozizeptordegeneration ↑
- Hitzeschmerzschwellen



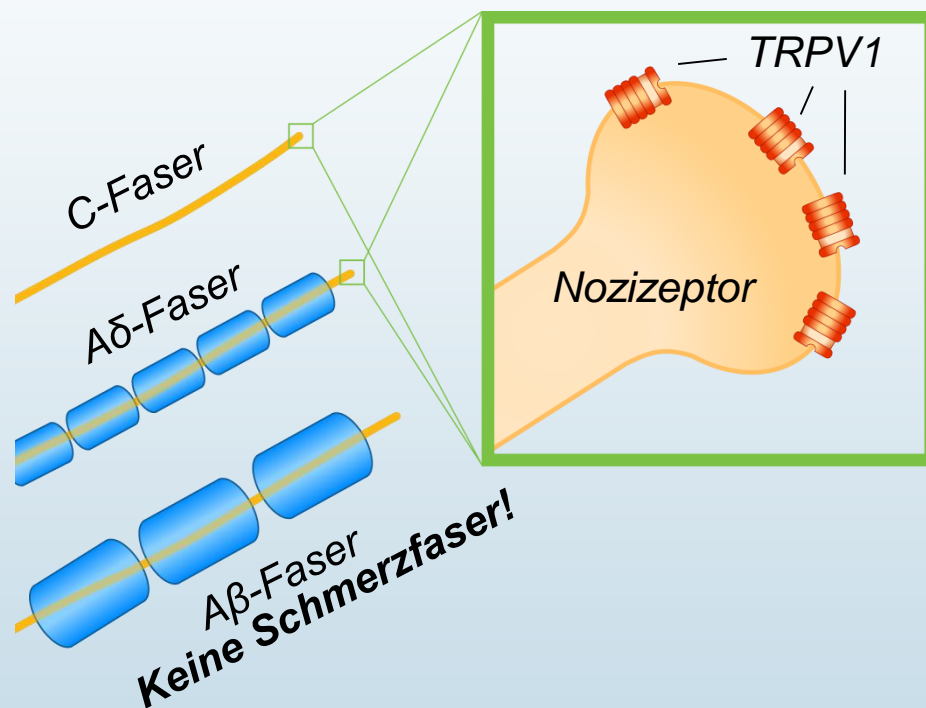
Welche Aussagen gelten für das LIDOCAIN/Versatis Pflaster?

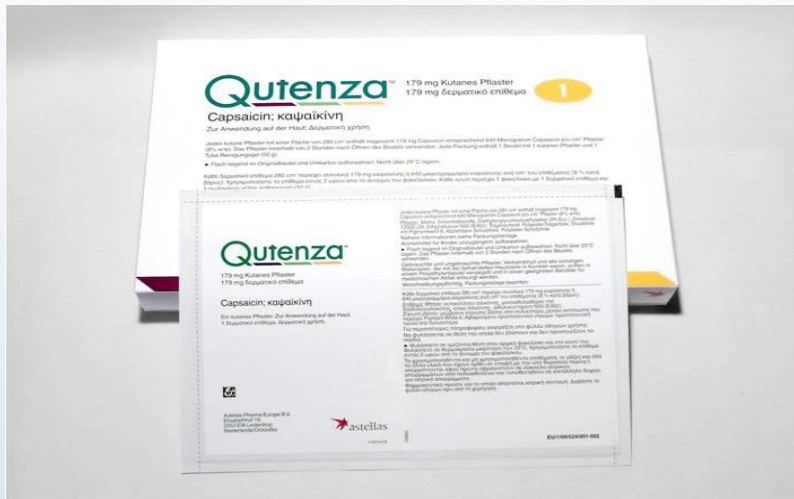
- | | | | |
|----|---|---|-----|
| 1. | Lidocain Pflaster ist indiziert lokal bei Post Zoster Neuralgie |  | 25% |
| 2. | Lidocain als Pflaster wirkt systemisch |  | 25% |
| 3. | Lidocain Pflaster lokal appliziert wirkt nach einer Applikation von 12 Stunden noch 12 Stunden weiter |  | 25% |
| 4. | Lidocain lokal ist bei neuropathischem Schmerz kontraindiziert |  | 25% |



Der Capsaicin-Rezeptor: TRPV1

- **TRPV1** = transienter Rezeptor-Potenzialkanal vom Vanilloid-Rezeptortyp, Subtyp 1
- Sie finden sich an zahlreichen Stellen im Körper, vor allem auf Nozizeptoren **in C- und A δ -Fasern**
- Wird durch z.B. **Capsaicin** (selektiver Agonist) aktiviert



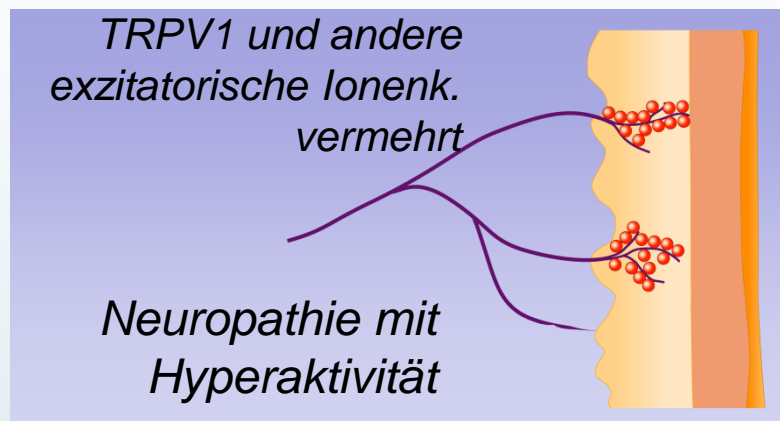


Kutanes Pflaster
(Capsaicin hoch-dosiert)

Reinigungsgel
(Butylhydroxyanisol; 0,2mg/g)

Gebrauchsinformation

- Das QUTENZA™-Pflaster
 - Größe von 14 x 20cm (280 cm²)
 - enthält insgesamt 179 mg trans-Capsaicin, d. h.
 - die Capsaicin-Konzentration beträgt 8% w/w bzw. 640 µg/cm²



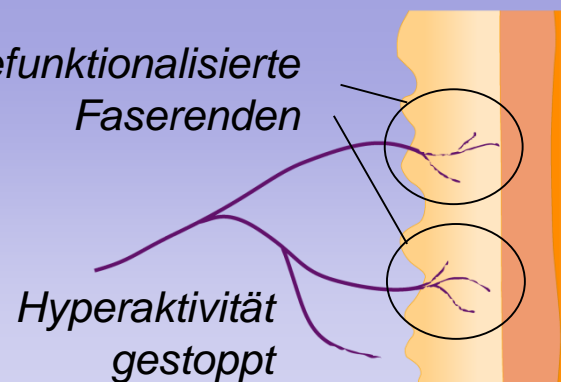
Capsaicin (hochdos.)



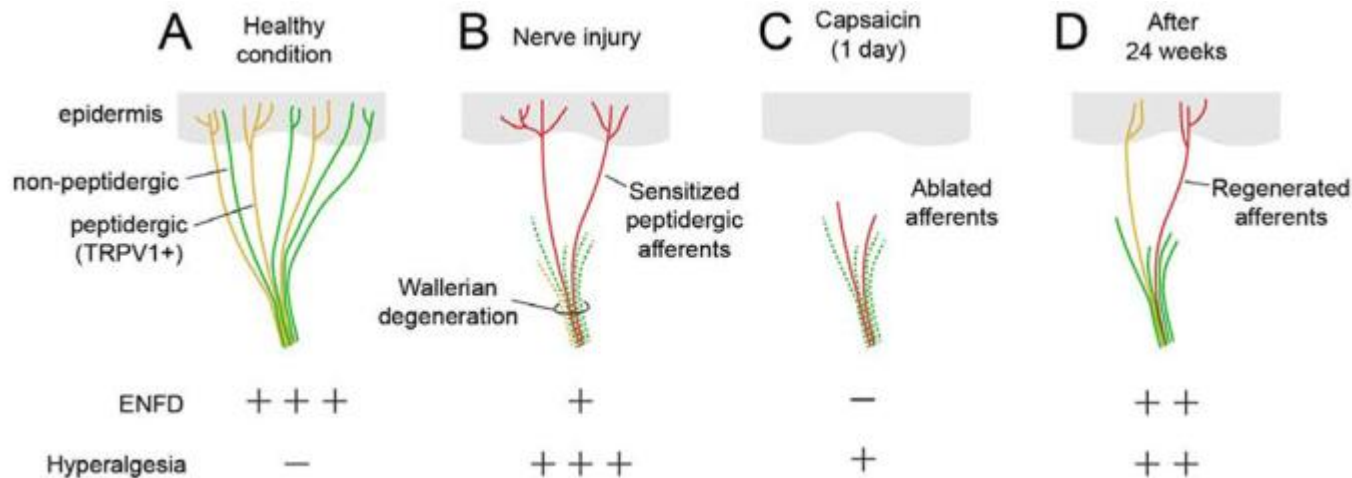
Osmotische Veränderungen
Ca⁺⁺-abhängige Proteasen



Defunktionali-
sierung der
epiderm. NF



Die Defunktionalisierung der intraepidermalen Nervenfasern erfolgt erst bei langfristiger Anwendung von niedrigdosiertem oder nach kurzer Anwendung von hochdosiertem Capsaicin.



Hypothesis of capsaicin-induced analgesia for neuropathic pain.

A. Epidermal nerve fibers are composed of non-peptidergic and peptidergic TRPV1+ nociceptors.

B. Partial nerve injury induces preferential degeneration of non-peptidergic afferents, which reduces epidermal nerve fiber density (ENFD). Wallerian degeneration and inflammation sensitize uninjured remaining peptidergic afferents.

C. The remaining subpopulation of afferents is sensitive to capsaicin, and high concentrations of topical capsaicin begin to ablate afferent terminals within 1 day to produce analgesia for neuropathic pain.

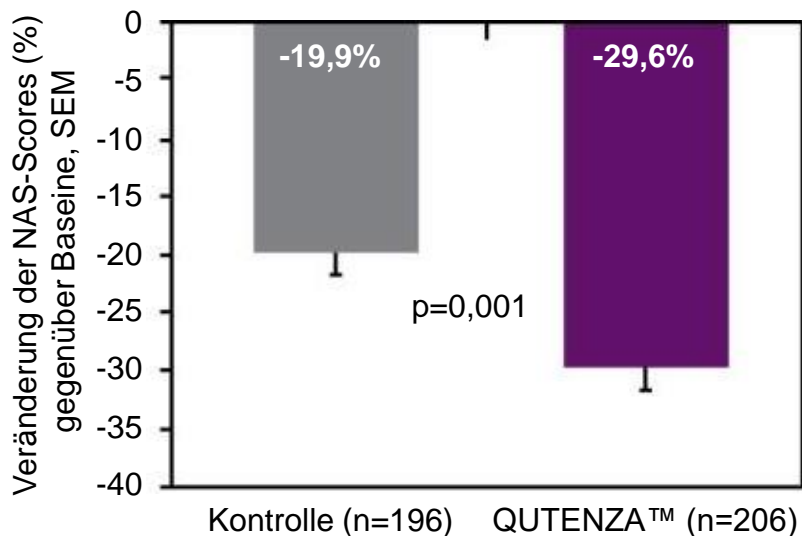
D. Capsaicin triggers regenerative processes in TRPV1+ afferents, and the ablated afferents are regenerated in 24 weeks (8 weeks in mice), at which point neuropathic pain returns. Retreatment with capsaicin induces analgesia in both humans and mice. As severity of neuropathy increases or is characterized by more chronic progression, degeneration of TRPV1+ epidermal fibers increases, and topical capsaicin is unlikely to produce analgesia.

Wirksamkeit bei postzosterischer Neuralgie

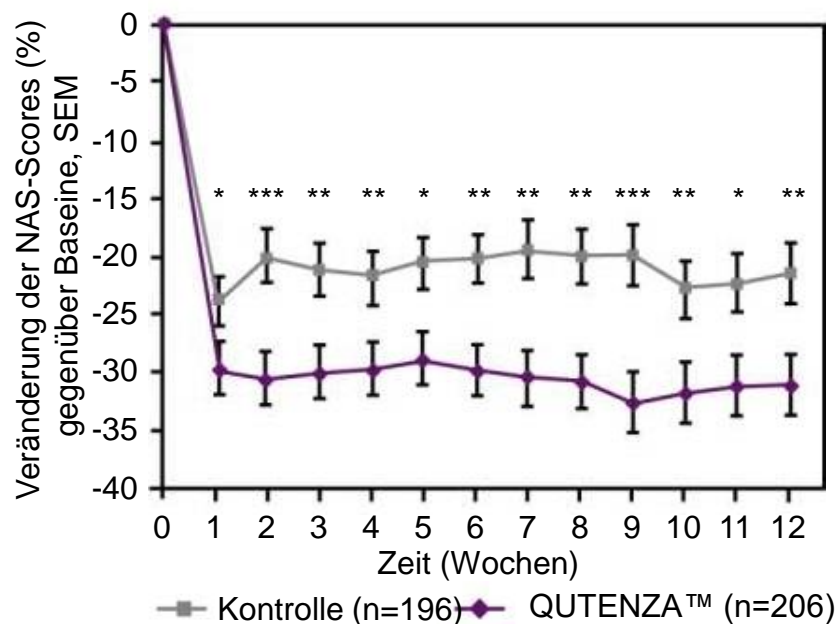
Schmerzlinderung insgesamt (NAS-Score)

QUTENZA™ – **anhaltende** Schmerzlinderung über **12 Wochen**

Primärer Wirksamkeits-Endpunkt: mittl. Veränderung (%)
der NAS-Scores ggüb. Baseline (2. – 8. Woche)



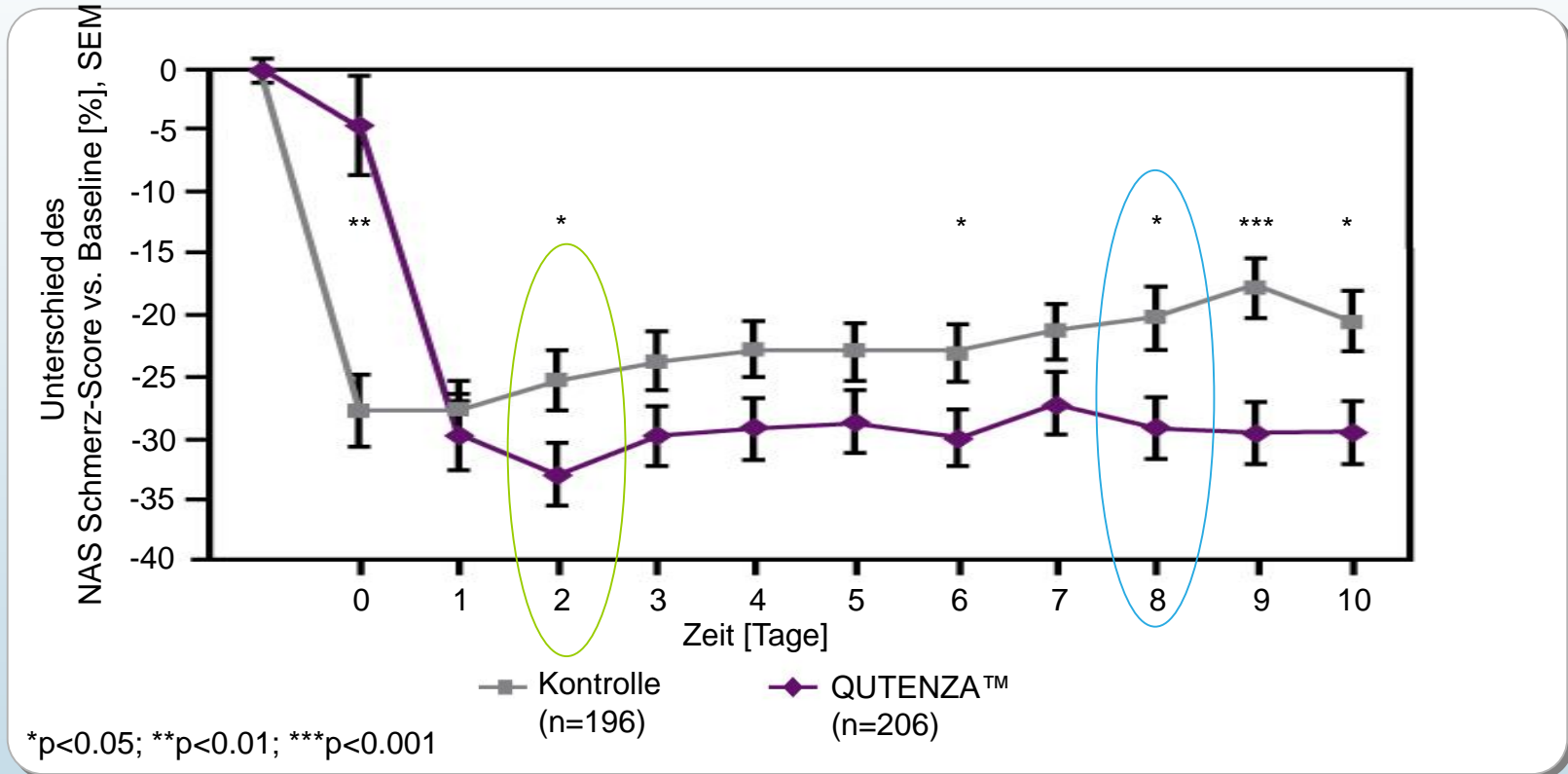
Mittlere wöchentliche Veränderung der
NAS-Scores (%) gegenüber Baseline



*p<0,05, **p<0,01; ***p<0,001

Wirksamkeit bei postzosterischer Neuralgie - Wirkeintritt

Täglicher mittlerer Unterschied der NAS-Score vs. Baseline [%]

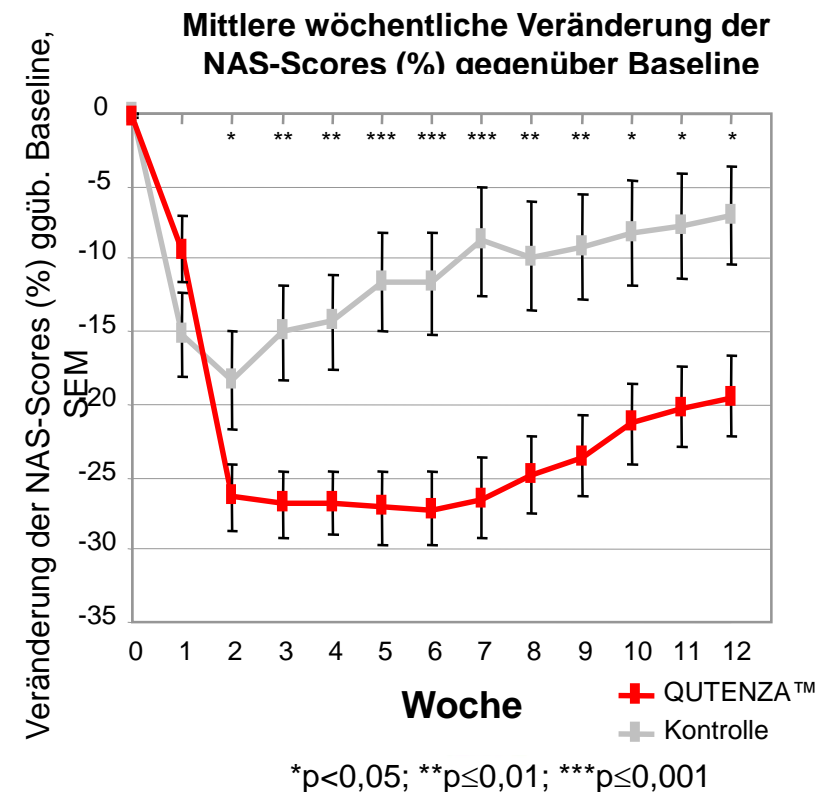
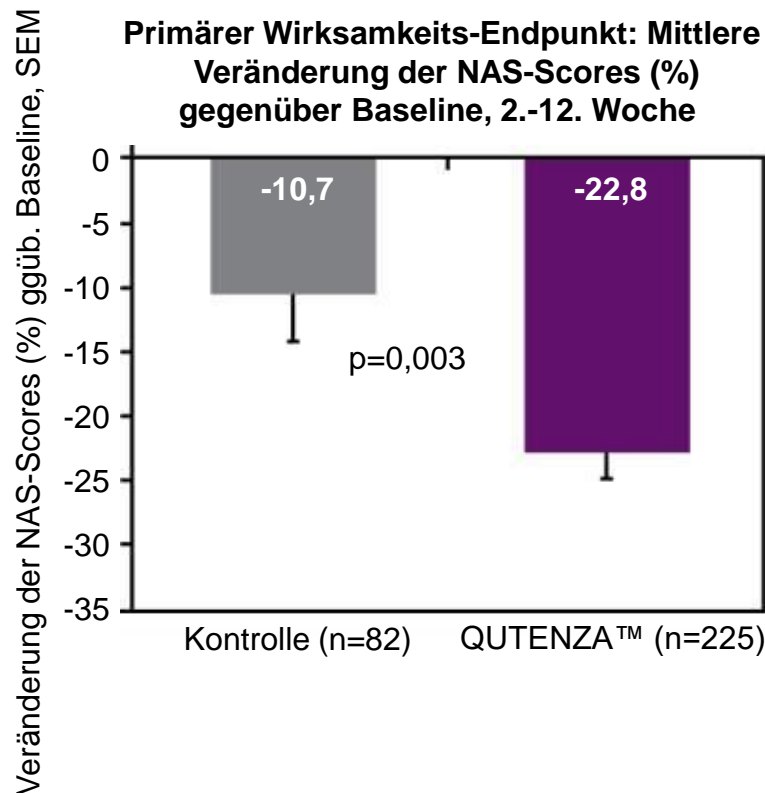


QUTENZA™ zeigte einen raschen Wirkeintritt nach **2 Tagen**, nach **8 Tagen** signifikant besser als die Kontrolle

Wirksamkeit bei HIV-assoziiierter Neuropathie

Schmerzlinderung insgesamt (NAS-Score)

QUTENZA™ – **anhaltende** Schmerzlinderung über **12 Wochen**



- Die häufigsten Nebenwirkungen waren
 - lokale Reaktionen an der Applikationsstelle:
Hauptsächlich (Brenn)Schmerz und Hautrötungen
 - Vorübergehend, selbstlimitierend
 - Im Allgemeinen schwach bis mäßig
 - Handhabbar (z. B. lokale Kühlung, kurz wirksame Opioide)
 - Vorübergehende geringe Veränderungen des Blutdrucks im Zusammenhang mit Veränderungen des Schmerzes

- Resultate bisher durchgeführter Studien:
 - Auch bei **wiederholter Anwendung**: Inzidenz oder Schwere von Nebenwirkungen blieben konstant auf Niveau der ersten Anwendung
 - Keine direkten systemischen Nebenwirkungen
 - **Keine** Beeinträchtigungen der **neurologischen** Funktion
 - Keinen Einfluss auf kardiovaskuläres System

Sicherheit: UEs $\geq 1\%$ Patienten (Analyse über die 8 kontrollierten Studien)

Unerwünschtes Ereignis (Patienten %)	QUTENZA™ (n=1.327)	Kontrolle (n=789)
Reaktionen an der Anwendungsstelle		
Trockenheit	3,5	0,9
Erythem*	42,9	41,6
Schmerz	45,5	22,2
Papeln	4,9	2,0
Pruritus	7,8	4,1
Schwellung	3,3	1,8
Weitere Ereignisse		
Erythem†	1,6	3,3
Kopfschmerzen	2,9	3,4
Nasopharyngitis	3,2	1,9
Übelkeit	4,3	2,8
Postzosterische Neuralgie	1,9	3,0
Infektion der oberen Atemwege	4,1	3,0

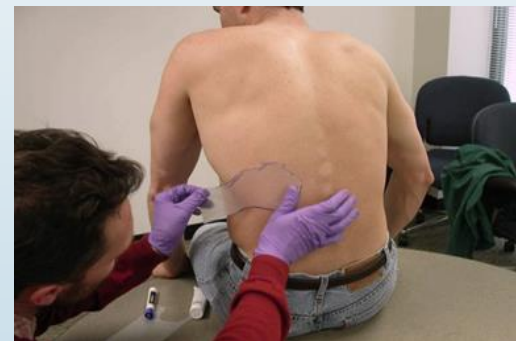
*Aufgelistet unter „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.

†Aufgelistet unter „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“.

Treatment procedure:

- Identify painful area
- If necessary, hairs in the affected area should be clipped to promote patch adherence (do not shave).
- Apply topical anesthetic
- Cut Qutenza to conform to painful area
- Apply Qutenza for 30 or 60 minutes*
- Remove Qutenza, clean area with Cleansing Gel

* Depending on the indication





KRITERIEN	LOKALISierter SCHMERZ				DIFFUSER SCHMERZ		
THERAPIE	Topische Therapie erwägen*				Systemische Therapie erwägen*		
	Capsaicin 179 mg (8%) Pflaster Einmalige Anwendung alle 3 Monate		Lidocain 700 mg (5%) Pflaster Anwendung bis zu 1 x täglich, 12 Stunden		Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin) Antidepressiva (z. B. Duloxetin, Amitriptylin) Retardierte Opiode (z. B. Tramadol, Buprenorphin) MOR/NRI (Tapentadol)		
ÜBERPRÜ- FUNG DER RESULTATE	Keine Therapieeinstellung nötig Therapiekontrolle** zeitnah				Therapieeinstellung† Therapiekontrolle** zeitnah		
	Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit		Zufriedenstellende Schmerzlinderung und gute Verträglichkeit	Nicht zufrieden- stellende Schmerz- linderung und gute Verträglichkeit	Keine Schmerz- linderung und/oder schlechte Verträglichkeit
	Jeweilige Therapie fortsetzen††			Therapiewechsel: Capsaicin <> Lidocain oder systemische Therapie††	Therapiefortsetzung††	Dosissteigerung und/ oder Kombinations- therapie††	Therapiewechsel und/ oder Kombinations- therapie††
ANGEPASSTE THERAPIE	Capsaicin wieder- holen ***	Lidocain fortsetzen (bis zu 1 x tägl., 12 Stunden)	Capsaicin 2. Versuch gerech- fertigt*** ggf. Add-on systemische Therapie	Lidocain Therapie- wechsel: Capsaicin oder systemische Therapie			

Abbildung 3: Therapie-Algorithmus für neuropathische Schmerzen. *) Aktuelle Zulassungsindikationen sind zu berücksichtigen; **) Schmerzreduktion, Verträglichkeit, Verbesserung von Schlaf, Funktionalität, Lebensqualität und/oder Compliance; ***) Frühestens nach drei Monaten; †) Intensives Therapiemonitoring über die Einstellungsphase von bis zu vier Wochen; ††) Die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen bewertet werden. Außerdem bei systemischer Therapie: kritische Reflexion der Therapie nach drei bis sechs Monaten. Die Abbildung bildet nicht exakt die einzelnen Leitlinienstufen ab. Diese sind dem Text zu entnehmen.

EMLA - Pflaster

Indikation

- Venenpunktion / arterielle Punktion
- Lumbalpunktion
- vor Blockaden
- Oberflächenanästhesie bei Herpes Zoster Neuralgie
- neuropathischer Schmerz

Ambroxol ist im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika interessanterweise ein ausgesprochen potenter Blocker spannungsabhängiger Natriumkanäle (Nav). Es hemmt Natriumkanäle mit etwa 40-fach höherer Potenz als Lidocain. Zudem ist die Blockade des Natriumkanalsubtyps Nav 1.8, der bevorzugt in nozizeptiven C-Faser-Neuronen exprimiert wird, potenter als die anderer Kanalsubtypen. Da die Toxizität der Substanz vergleichsweise sehr gering ist, erschien die Verwendung einer ambroxolhaltigen halbfesten, topischen Darreichungsform ein interessanter Ansatz zur Therapie ansonsten unzureichend zu behandelnder Schmerzzustände.

Akopian AN, Sivilotti L, Wood JN (1996) A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379:257–262

Blair NT, Bean BP (2002) Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci* 22:10277–10290

Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG (2001) Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol* 86:629–640

Weiser T (2006) Comparison of the effects of four Na⁺ channel analgesics on TTX-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons and recombinant Nav 1.2 channels. *Neurosci Lett* 395:179–184

Zhang ZQ, Wu QQ, Huang XM et al (2013) Prevention of respiratory distress syndrome in preterm infants by antenatal ambroxol: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Perinatol* 30:529–536

Zimmermann K, Leffler A, Babes A et al (2007) Sensory neuron sodium channel Nav 1.8 is essential for pain at low temperatures. *Nature* 447:855–858

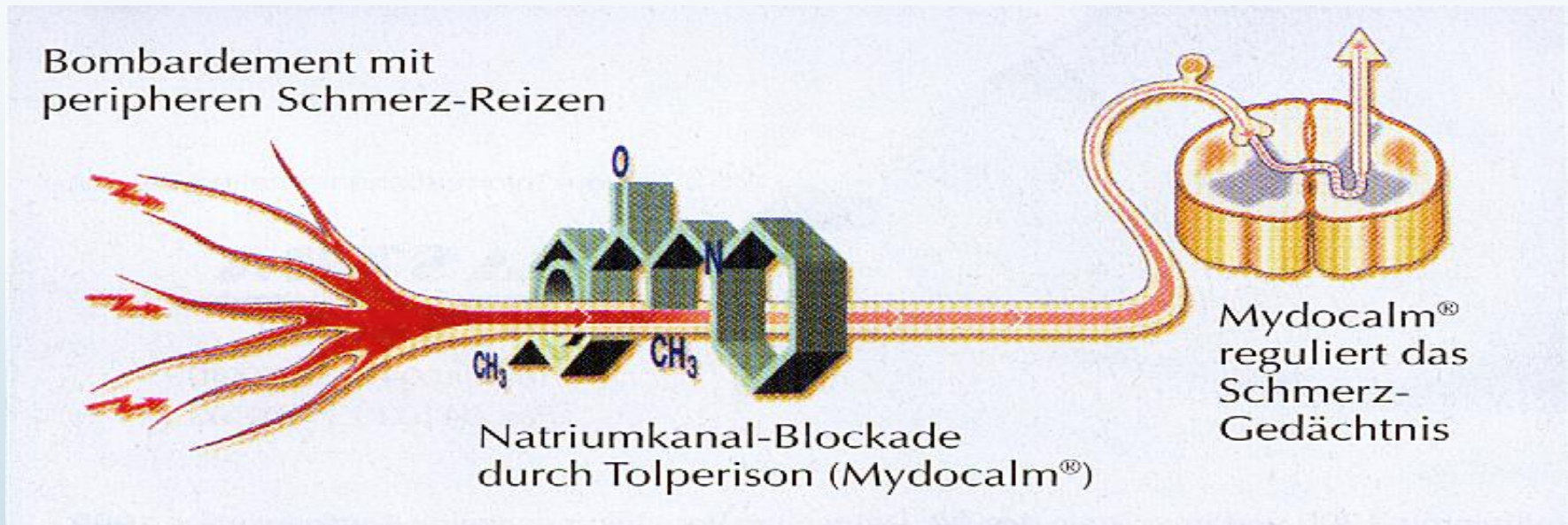
Zwissler B (2002) Pharmakotherapie bei akutem Lungenversagen. *J Anaesth Intensivbehandl* 9:59–67

Das Sekretolytikum Ambroxol wirkt auch als sehr starkes Lokalanästhetikum. Es blockiert signifikant und bevorzugt den nozizeptiv bedeutsamen Natriumkanalsubtyp Nav 1.8, mehr als alle anderen Lokalanästhetika. Eine gesteigerte Nav 1.8-Expression lässt sich bei neuropathischem Schmerz nachweisen und ist fast ausschließlich auf sensorische (Schmerz-)Fasern beschränkt. Eine Blockade wird daher als sinnvolles, einfaches und nebenwirkungsarmes Konzept der Schmerzbehandlung betrachtet.

In den geschilderten Kasuistiken wurde dieses Konzept erstmals mit topischer Ambroxol-20 %-Creme erfolgreich bei Patienten mit schweren neuropathischen Schmerzen umgesetzt. Die Verwendung erfolgt mittlerweile über 4 Jahre und ohne unerwünschte Wirkungen. Die Entwicklung neuer Substanzen gegen neuropathische Schmerzen ist sehr aufwändig und langwierig. Aus diesem Grund sollten unseres Erachtens lange bekannte Substanzen mit klar antinozizeptiver Wirkung und günstigem Nebenwirkungsprofil, wie Ambroxol, für die klinische Nutzung dringend weiter intensiv untersucht und wegen des hohen Leidensdrucks bei Therapieresistenz auch im Rahmen individueller Behandlungsversuche eingesetzt werden.

Medikamentöse Schmerztherapie

Tolperison (Mydocalm®)



Indikation: Muskelverspannung, Spastizität bei neurologischen Erkrankungen

Dosierung: 3x50(100) mg

NW: Mundtrockenheit, Schwindelgefühl, Magenbeschwerden, Muskelschwäche, RR Abfall

Schmerztherapie




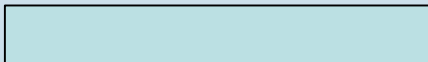
Adjuvante Medikamente

Kalziumstoffwechselregulatoren

Substanz:	Calcitonin
Dosierung:	100 (200) IE/Tag i.v./s.c./nasal
Wirkung:	Hemmung der Knochenresorption Transmitter im nozizeptiven System???
Indikation:	Knochenmetastasen, Phantomschmerzen, Entkalkung bei SRD

Besonderheit: allergische Reaktionen

Welche Aussagen gelten für CALCITONIN?

- | | | | |
|----|---|---|-----|
| 1. | Calcitonin wirkt schmerzlindernd über Endorphinfreisetzung |  | 25% |
| 2. | Calcitonin verbessert die mikrotrabekuläre Knochenstruktur |  | 25% |
| 3. | Calcitonin ist kontraindiziert bei chronischer Osteoporose |  | 25% |
| 4. | Calcitonin kann bei sympathischer Reflexdystrophie eingesetzt werden |  | 25% |



Schmerztherapie

Adjuvante Medikamente

Kalziumstoffwechselregulatoren

Substanz: Clodronsäure (Lodronat)

Dosierung: 4 x 400 mg
300mg i.v

Wirkung: Osteoklastenhemmer,
Effekt erst nach Wochen beurteilbar,
Resklerosierung von Osteolysen

Indikation: osteolytische Knochenmetastasen,
Hypercalcämie

**Besonderheit: nicht bei Niereninsuffizienz geben
„besondere Einnahmebedingungen !!!“**

Nozizeptorschmerz z.B. Knochenmetastasen



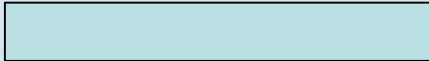

Coanalgetika

Bisphosphonate:

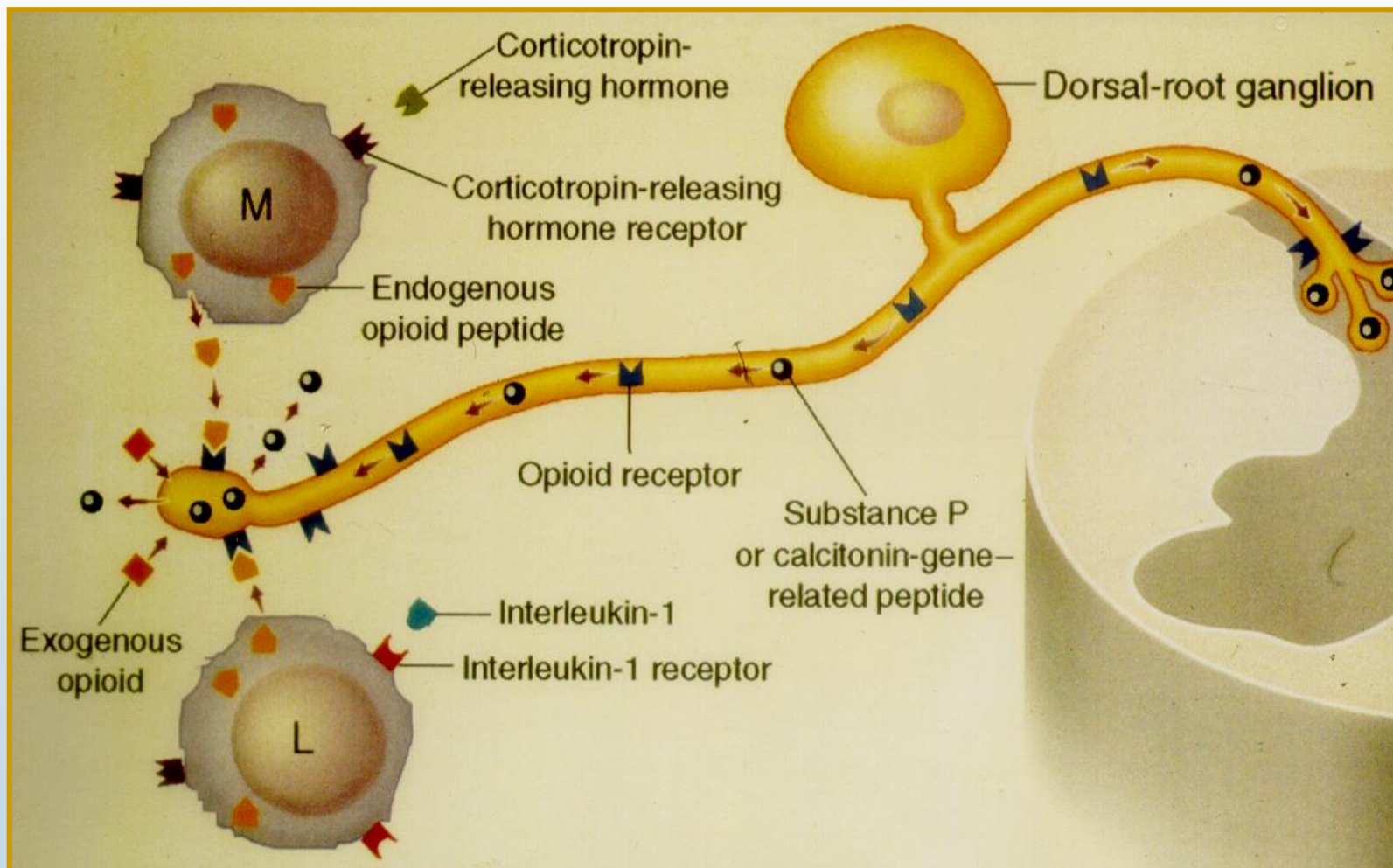
z.B.

- Lodronat®**
- Aredia®**
- Zometa**
- Bondronat**
- Fosamax**
- Actonel**
- Denosumab**

Welche Aussagen gelten für MORPHIN - lokal angewendet?

1. **Morphin wirkt lokal antiinflammatorisch**  25%
2. **Morphin lokal angewendet wirkt nur durch systemische Resorption**  25%
3. **Morphin lokal angewendet ist kontraindiziert bei Mucositis**  25%
4. **Morphin lokal als Gel angewendet kann auch bei frischen Ulcera verwendet werden**  25%

Schmerzinhibition durch exogene und endogene freigesetzte Opiode



topische Opioide

Fallbericht über 6 Patienten

- **schnelle und anhaltende Schmerzlinderung**
- **entzündungshemmende Wirkung**
- **keine systemischen Nebenwirkungen**
- **keine lokalanästhetische Wirkung**

➤ **Morphin Gel lokal bei Hautulcera**

- (ungefähr 1 mg / 1 ml)
- täglich 2 x appliziert – gute Schmerzlinderung
- Beobachtungszeitraum bis zu 1 Jahr

R. Twillman, T.D. Long et al.: Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. JPSM(1999) Vol 17 288 - 292

Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen

Fallberichte über 6 Patienten

- Topisch appliziertes Morphingel 0,1 % (1 mg/ml)
- reduzierter Lokalschmerz - mind. 60 % Schmerzlinderung
- keine Nebenwirkungen
- Patienten hatte unterschiedliche Erkrankungen:
orale anogenitale Mucositis, Ulcera cruris
- als Prämedikation oder transdermale Therapie WHO Stufe 3,
Coanalgetika Amitryptilin und Gabapentin .

Topische Applikation von Morphingel bei entzündlichen Haut- und Schleimhautläsionen




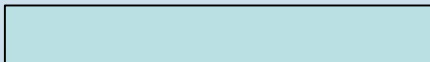
Methode:

Das Morphingel wurde 2-4mal appliziert.

Schlussfolgerung:

**Die Ergänzung durch topisches Morphingel ist
Eine einfache effektive Methode ohne
Nebenwirkungen.**

Welche Aussagen gelten für CANNABINOIDE?

- | | | |
|---|---|-----|
| 1. Cannabinoide sind effektiv bei neuropathischen Schmerzen |  | 25% |
| 2. Cannabinoide sollen langsam titriert werden |  | 25% |
| 3. Eine Nebenwirkung können Halluzinationen sein |  | 25% |
| 4. Cannabinoide wirken bei Übelkeit und Erbrechen |  | 25% |



Endocannabinoidsystem im ZNS

**Schmerzverarbeitung, Lernen, Appetit,
Koordination von Bewegungen,
Immunmodulation, Neuroprotektion**

- **Erhöhung der GABA-ergen Transmission**
- **Hemmung der Glutamat – Freisetzung**
- **Interaktionen mit dopaminergem System**
- **Interaktionen mit Endorphinsystem**
- **Interaktionen mit Leptin/Orexin**

THC Tetrahydrocannabinol

➤ Dronabinol

- Cannabinoidrezeptoren Gehirn und Immunsystem
- Bioverfügbarkeit 10 – 20 %
- prim. HWZ 4 Stunden terminale HWZ 25 – 36 Stunden
- aktiver Hauptmetabolit II – Hydroxy – delta – 9 THC

- Dosierung
 - 2 x 2,5 mg Dronabinol Appetitstimulation ↑
 - 5 – 20 mg Spastik ↓
 - 1 – 3 Stunden vor Chemotherapie 5 – 15 mg, Übelkeit ↓
 - 2 – 4 Stunden bis zu 6 Gaben, bis 24 Stunden nach Chemotherapie fortgesetzt
 - Analgesie 10 mg THC äquipotent 60 mg Codein

Indikationen

➤ Cannabinoide

- - Anregung des Appetits (AIDS Erkrankung, Kachexie)
- - Hemmung von Übelkeit/Erbrechen (Chemotherapie)
- - Reduzierung von Krämpfen oder muskulärer Verspannung
➤ (Multiple Sklerose, Querschnitt)
- - Schmerzbehandlung ergänzend zur Opioidbehandlung
- - Stimmungsaufhellung

➤ **Indikation:** **Dronabinol**

- Übelkeit
- therapierefraktäres Erbrechen
- Appetitlosigkeit
- Neuropathischer Schmerz ?

➤ **Dosierung:**

- Dronabinol Tropfen 3x2,5 mg morgens und abends

➤ **wenn am 3. Behandlungstag keine ausreichende Verbesserung der Symptomatik**

- Steigerung auf 3x5 mg

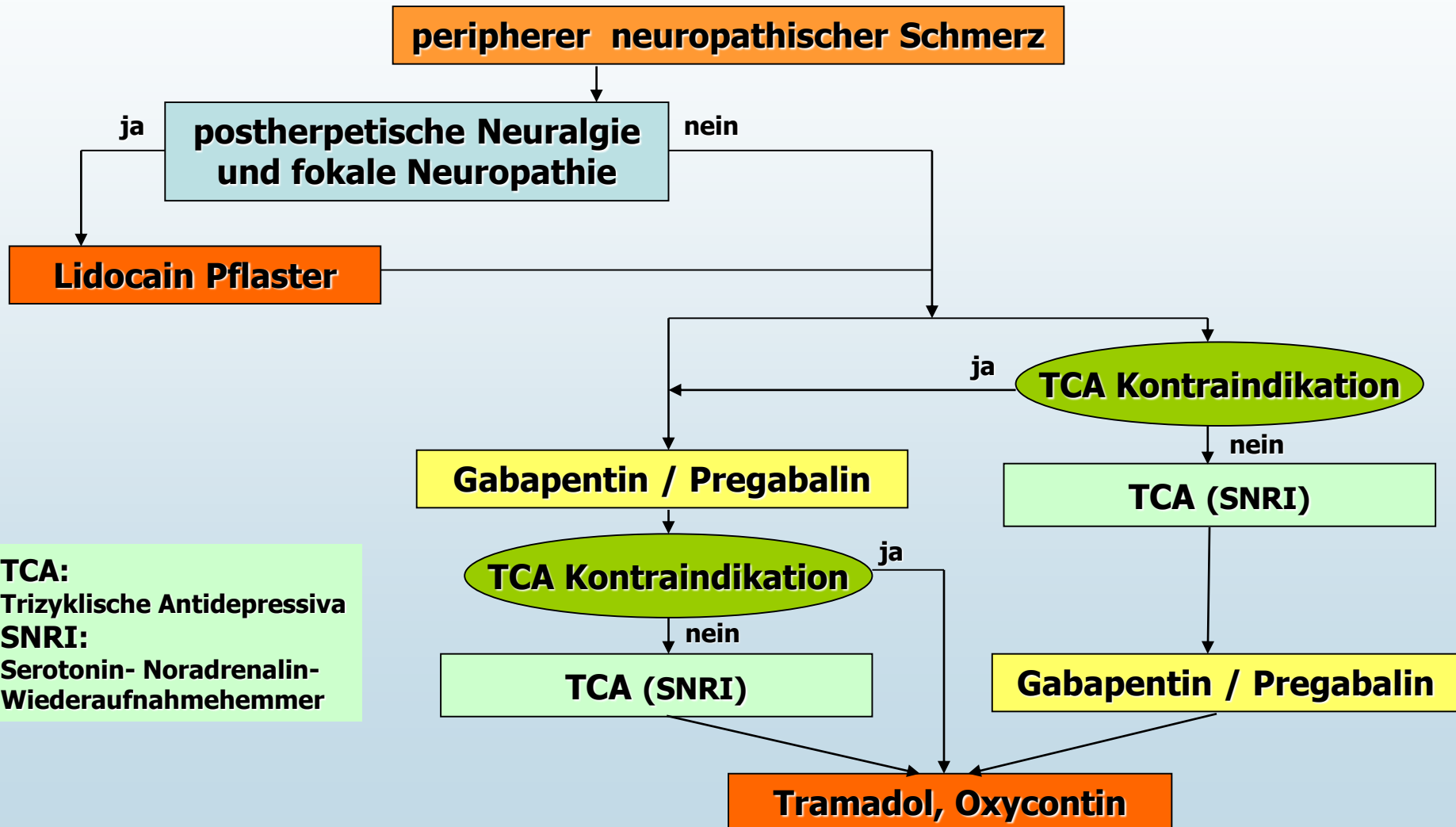
➤ **wenn am 6. Tag noch immer keine ausreichende Verbesserung**

- Steigerung auf 3x10 mg

Nebenwirkungen

- **Schwindel**
- **Benommenheit**
- **Panikattacken**
- **Psychotische Symptome**
- **Tachykardie**
- **Orthostase**

Behandlungsalgorithmus

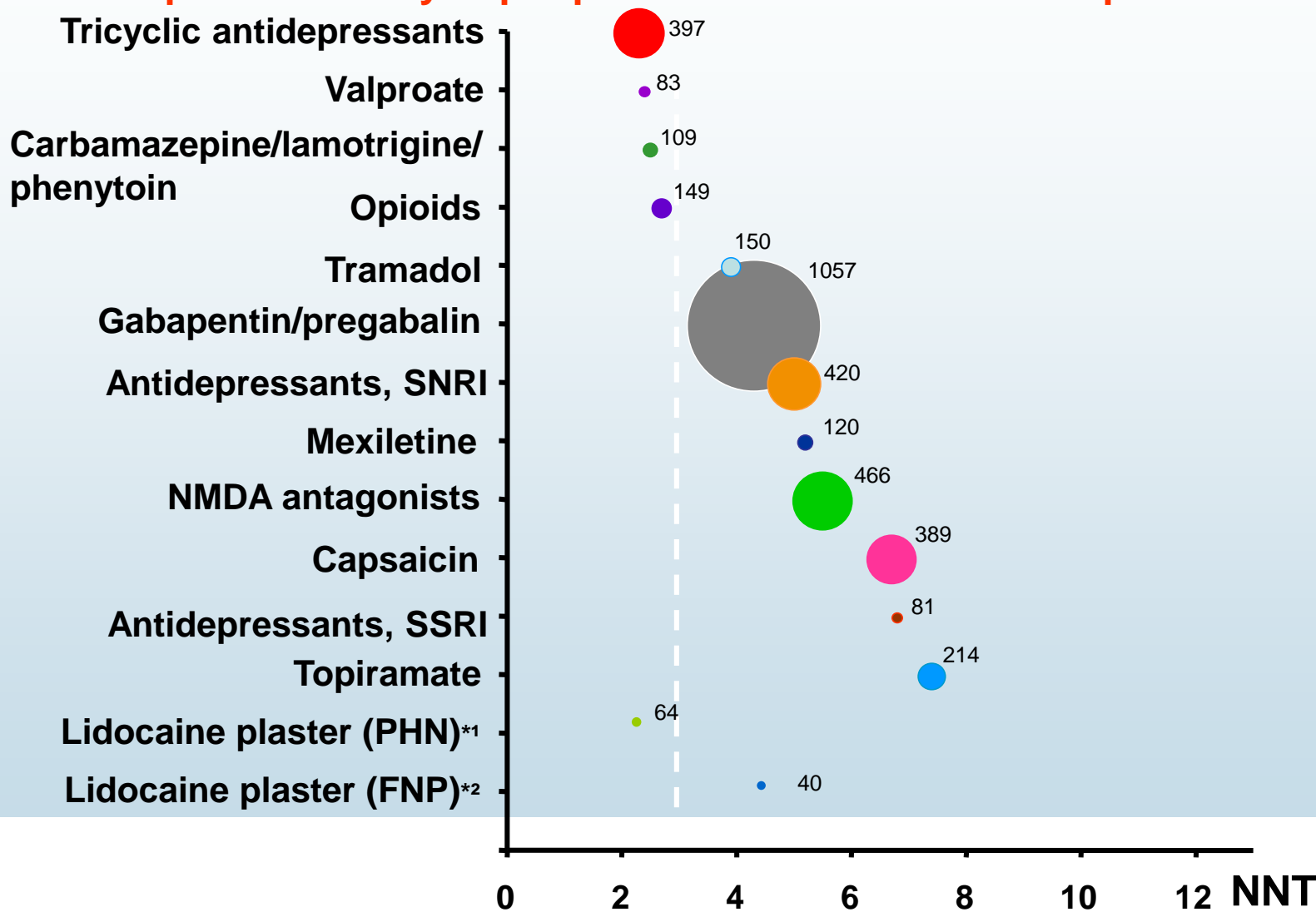


Number Needet to Treat (NNT) With Various Analgesics for Different Neuropathies

Drug	Number of Trials and Type	Central Pain	Peripheral Pain	Painful Polyneuropathy	Postherpetic Neuralgia	Peripheral Nerve Injury	Trigeminal Neuralgia	HIV Neuro pathy	Mixed neuropath. Pain
Tricyclic antidepressants	16 crossover/ 4 parallel	4.0 (2.6 – 8.5)	2.3 (2.1 – 2.7)	2.1 (1.9 – 2.6)	2.8 (2.2 – 3.8)	2.5 (1.4 – 11)	ND	ns	NA
Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors	2 crossover/ 3 parallel	ND	5.1 (3.9 – 7.4)	5.1 (3.9 – 7.4)	ND	NA	ND	ND	ND
Gabapentin/ Pregabalin	4 crossover/ 13 parallel	NA	4.0 (3.6 – 5.4)	3.9 (3.3 – 4.7)	4.6 (4.3 – 5.4)	NA	ND	ND	8.0 (5.9 – 32)
Opioids	6 crossover/ 2 parallel	ND	2.7 (2.1 – 3.6)	2.6 (1.7 – 6.0)	2.6 (2.0 – 3.8)	3.0 (1.5 – 74)	ND	ND	2.1 (1.5 – 3.3)
Tramadol	1 crossover/ 2 parallel	ND	3.9 (2.7 – 6.7)	3.5 (2.4 – 6.4)	4.8 (2.6 – 27)	ND	ND	ND	ND
NMDA antagonists	5 crossover/ 2 parallel	ND	5.5 (3.4 – 14)	2.9 (1.8 – 6.6)	ns	ns	ND	ND	ns
Topical lidocaine	4 crossover	ND	4.4 (2.5 – 17)	ND	NA	ND	ND	NA	4.4 (2.5 – 17)
Cannabinoids	2 crossover/ 2 parallel	6.0 (3.0 – 718)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ns
Capsaicin	11 parallel	ND	6.7 (4.6 – 12)	11 (5.5 – 317)	3.2 (2.2 – 5.9)	6.5 (3.4 – 69)	ND	NA	NA

ND = no studies done; NA = dichotomized data non available; ns = relative risk not significant

Monotherapeutic efficacy in peripheral NP- NNTs to achieve pain relief >50%



*1 Hempenstall et al. PLoS Medicine, Vol 2 Issue 7; 2005: 628-644

* 2 Meier et al. Pain 106; 2003: 151-158

Modified acc. to Finnerup et al. Pain 118; 2005: 289-305

Analysis of susceptibility to bias in published and unpublished trials

	Comparisons*	Participants†	Active pain relief	Placebo	Number needed to treat (95% CI)	Susceptibility to bias‡
Tricyclic antidepressants	15	948	217/473	85/475	3.6 (3.0-4.4)	1973
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors	10	2541	676/1559	278/982	6.4 (5.2-8.4)	1826
Pregabalin	25	5940	1359/3530	578/2410	7.7 (6.5-9.4)	2534
Gabapentin§	14	3503	719/2073	291/1430	7.2 (5.9-9.1)	1879
Tramadol	6	741	176/380	96/361	4.7 (3.6-6.7)	982
Strong opioids	7	838	211/426	108/412	4.3 (3.4-5.8)	1326
Capsaicin 8%	6	2073	466/1299	212/774	10.6 (7.4-18.8)	70¶
Botulinum toxin A	4	137	42/70	4/67	1.9 (1.5-2.4)	678

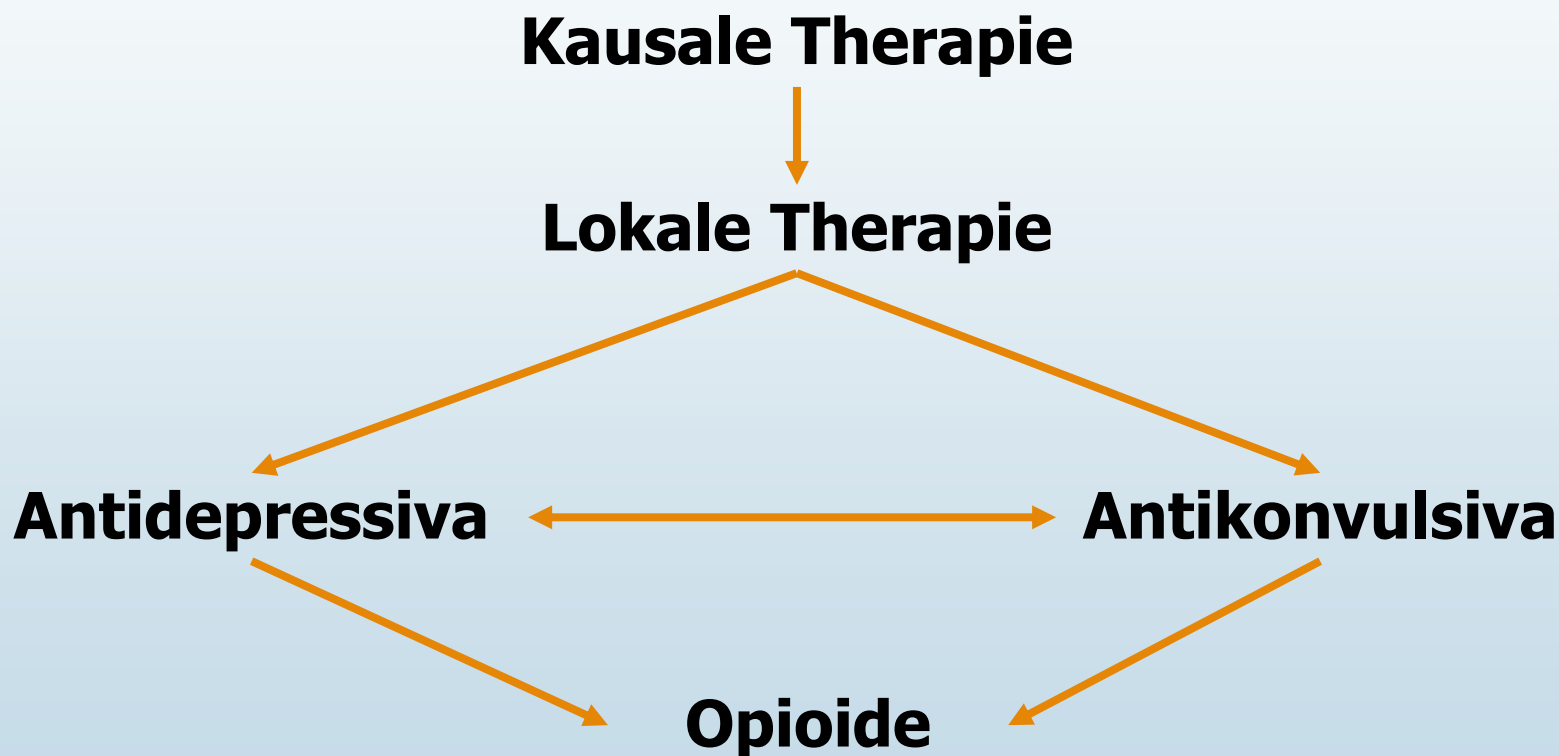
Data are number, unless otherwise indicated. * Number of comparisons with placebo in published trials and unpublished trials included in the meta-analysis; results from registries were included if they reported numbers of responders. † Total number of patients treated with active treatment and placebo; patients were counted twice if the study had a crossover design. ‡ Number of patients needed to be treated in a new study showing no effect to make the number needed to treat (NNT) greater than 11, which is the cutoff for clinical relevance; susceptibility to publication bias implies that a new study with fewer than 400 participants with no effect might increase the NNT to greater than 11. § Including gabapentin extended release and enacarbil. ¶ Susceptible to publication bias.

Drugs or drug classes with strong or weak recommendations for use based on the GRADE classification

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations
Strong recommendations for use		
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine*	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†
Weak recommendations for use		
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30–60 min every 3 months	Second line (peripheral neuropathic pain)‡
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line (peripheral neuropathic pain)
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)
Strong opioids	Individual titration	Third line§

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the GRADE classification). *Duloxetine is the most studied, and therefore recommended, of the serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors. †Tricyclic antidepressants generally have similar efficacy (appendix); tertiary amine tricyclic antidepressants (amitriptyline, imipramine, and doxepin) are not recommended at doses greater than 75 mg/day in adults aged 65 years and older because of major anticholinergic and sedative side-effects and potential risk of falls;³³ an increased risk of sudden cardiac death has been reported with tricyclic antidepressants at doses greater than 100 mg daily.³⁴ ‡The long-term safety of repeated applications of high-concentration capsaicin patches in patients has not been clearly established, particularly with respect to degeneration of epidermal nerve fibres, which might be a cause for concern in progressive neuropathy. §Sustained release oxycodone and morphine have been the most studied opioids (maximum doses of 120 mg/day and 240 mg/day, respectively, in clinical trials; appendix); long-term opioid use might be associated with abuse, particularly at high doses, cognitive impairment, and endocrine and immunological changes.^{35–37}

Neuropathische Schmerzen - Therapie



Bei unzureichender Wirkung: Vorstellung beim Schmerzspezialisten

(z.B. neuromodulative Verfahren, Sympathikusblockaden)

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

