

## Therapie neuropathischer Schmerzen

### Was gibt es Neues?

- Pregabalin ist bei zentralen neuropathischen Schmerzen wirksam und hat einen guten Effekt auf die Komorbidität Schlafstörung (↑).
- Duale Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI; Venlafaxin, Duloxetine) sind bei der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie wirksam (↑↑).
- Die Wirksamkeit von Lidocain-Pflastern als Add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien wurde nachgewiesen (↑↑).
- Lamotrigin ist nicht bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie effektiv (↓↓), jedoch wirksam bei der Ischialgie, bei der HIV-assoziierten Polyneuropathie, bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen infolge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion (↑).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

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

Die **pharmakologische Therapie** neuropathischer Schmerzsyndrome besteht aus (Finnerup et al. 2005, Attal et al. 2006):

- Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (A),
- Antidepressiva (A),
- lang wirksamen Opioiden (A),
- Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle (C),
- topischen Therapien (B).

Nach klinischer Erfahrung kann die Kombination aus 2 oder 3 Wirkstoffen sinnvoll sein (C).

Flankiert wird diese Therapie mit den entsprechenden nichtmedikamentösen Verfahren (C).

## Ziele und Anwendungsbereich der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist eine Optimierung der Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzsyndrome. Die Leitlinie ist evidenzbasiert und eine Fortentwicklung der Leitlinie Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen der DGN 2005.

Diese Leitlinie wendet sich überwiegend an Ärzte und Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und Psychologen, die im ambulanten oder Klinikbereich Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen betreuen.

## Definition

Neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung oder Erkrankung afferenter Systeme im peripheren oder zentralen Nervensystem (Baron 2006). Die Patienten beschreiben Schmerzen in Ruhe (Spontanschmerzen, z. B. ständig vorhandene, häufig brennende Schmerzen oder einschießende Schmerzattacken) und typischerweise evozierte Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie). Als Deafferenzierungsschmerzen bezeichnet man Schmerzen, bei denen die komplette Unterbrechung großer Nervenstämmen (z. B. bei Amputation) oder Bahnsysteme (z. B. komplette oder inkomplette Querschnittsläsion) zur Schmerzursache wird.

Klassische neuropathische Schmerzsyndrome sind auch die Trigeminusneuralgie und andere Neuralgien; siehe hierzu die Leitlinie „Trigeminusneuralgie“. Zur genaueren Charakterisierung neuropathischer Schmerzen siehe die Leitlinie „Diagnostik neuropathischer Schmerzen“. Weiterhin gibt es eine Leitlinie zum „CRPS“.

## Medikamentöse Therapie

(Evidenzlevel siehe Tab. 1, Dosisempfehlungen in Tab. 2)

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

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

Die Therapieziele müssen mit den Patienten eindeutig erörtert werden, um zu hoch gesteckte Ziele und damit Enttäuschungen, die zur Schmerzverstärkung führen können, schon im Vorfeld zu vermeiden. Mit einer medikamentösen Therapie ist eine 30– 80%ige Schmerzreduktion zu erwarten, eine Schmerzfreiheit kann fast nie erreicht werden. Bei allen medikamentösen Optionen sprechen ca. 20– 40% der Patienten nur unzureichend auf die Therapie an (< 30% Schmerzreduktion, sog. Non-Responder) oder leiden an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.

Die pharmakologische Behandlung der ätiologisch unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndrome unterscheidet sich nicht grundsätzlich (Finnerup et al. 2005, Attal et al. 2006). Als einzige Ausnahme kann die Trigeminusneuralgie gelten, die an anderer Stelle besprochen wird. Vor Therapiebeginn sollte zur Verbesserung der Compliance der Patient über potenzielle Nebenwirkungen, insbesondere unter der Ein- und Aufdosierung, und über die als Analgetika oder Co-Analgetika verwendeten Substanzgruppen aufgeklärt werden.

Bei der Therapieplanung ist zu beachten, dass der Zulassungsstatus der einzelnen Wirksubstanzen nach Hersteller variieren kann und die Verschreibung zum Teil „ off-label“ erfolgt.

**Tabelle 1** Empfehlungen für die medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen. Die dargestellten Evidenzlevel beziehen sich nur auf Medikamente, die in kontrollierten Studien untersucht wurden. Dies schließt die Wirksamkeit anderer Medikamentengruppen bei den verschiedenen Krankheitsbildern nicht aus.

	↑↑	↑	↔	↓↓
<b>Postzosterische Neuralgie</b>	Amitriptylin Nortriptylin Gabapentin Pregabalin Lidocain-Pflaster	Desipramin Tramadol ret. Morphin ret. Oxycodon Capsaicin-Salbe		NSAID Paracetamol Metamizol
<b>Polyneuropathie</b>	Amitriptylin Nortriptylin Venlafaxin Duloxetin Gabapentin Pregabalin Tramadol Oxycodon	Desipramin Maprotilin Carbamazepin Capsaicin-Salbe	Citalopram Fluoxetin Paroxetin Oxcarbamazepin	Topiramat Lamotrigin
<b>Posttraumatische Neuralgie</b>		Amitriptylin Capsaicin-Salbe		
<b>Phantomschmerz</b>		Gabapentin Tramadol Morphin		
<b>HIV-Neuropathie</b>		Gabapentin Lamotrigin		
<b>Schlaganfall</b>		Amitriptylin Lamotrigin		
<b>Rückenmarkläsion</b>		Gabapentin Pregabalin Lamotrigin		
<b>Multiple Sklerose</b>	Tetrahydrocannabinol			

**Tabelle 2** Pragmatische Therapie bei neuropathischen Schmerzen. Dosisempfehlungen für Erwachsene

Arzneistoff	Startdosis (mg) und Dosisintervall	Wirksame Dosis (Maximaldosis) (mg/d)	Besonderheiten
<b>Antidepressiva</b>			
TCA (5-HT, Na) Amitriptylin (z. B. Saroten) Nortriptylin (Nortrilen)	10– 25 0– 0– 1	50– 75 (150)	Cave: AV-Block, Glaukom, Miktionsstörungen, Hypotension
TCA (Na) Desipramin (z. B. Petylyl) Maprotilin (z. B. Ludiomil)	10– 25 1– 0– 0	50– 75 (150)	Wie Amitriptylin
SNRI			NW: Übelkeit, Erbrechen
Venlafaxin (z. B. Trevilor)	37,5 1– 0– 1	75– 225 (375)	
Duloxetin (z. B. Cymbalta)	30 1– 0– 0	60 (120)	
<b>Antiepileptika (Ca-Kanal)</b>			
Gabapentin (z. B. Neurontin)	300 0– 0– 1	1200– 2400 (3600)	NW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, kaum Interaktionen
Pregabalin (Lyrica)	75 1– 0– 1	150 (600)	NW: Müdigkeit, Schwindel, Ödeme, kaum Interaktionen Lineare Plasmakonzentration, schneller Wirkeintritt
<b>Antiepileptika (Na-Kanal)</b>			
Carbamazepin (z. B. Tegretal)	100– 200 0– 0– 1	600– 1200 (1400)	Effektiv bei Trigemini-neuralgie Häufige NW: Blutbildveränderungen, Leberschäden, Hyponatriämie, Medikamenten- Interaktionen wegen Enzyminduktion
Lamotrigin (Lamictal)	25 0– 0– 1	100– 200 (400)	Gute Verträglichkeit NW: Exantheme Extrem langsame Aufdosierung
<b>Opioidanalgetika</b>			

Arzneistoff	Startdosis (mg) und Dosisintervall	Wirksame Dosis (Maximaldosis) (mg/d)	Besonderheiten
Tramadol ret. (z. B. Tramundin)	50– 100 1– 0– 1	Titration (600)	NW: Übelkeit, Hypotension
Morphin ret. (z. B. MST)	10– 30 1– 0– 1	Titration (keine)	Kumulation bei Niereninsuffizienz und Alter
Oxycodon (z. B. Oxygesic)	10– 20 1– 0– 1	Titration (keine)	Duale Galenik
<b>Cannabinoide</b>			
Tetrahydrocannabinol(z. B. Dronabinol)	2,5 1– 0– 0	Titration (40)	NW: Tachykardie, Hypotension, Sedierung
<b>Topische Therapie</b>			
Lidocain-Pflaster (z. B. Versatis)	5% / 700 mg 1x täglich Mindestens 12 Stunden Pause	Bis 3 Pflaster täglich	Gute Wirkung auf Allodynie, keine systemischen Nebenwirkungen, keine Interaktion
Capsaicin-Salbe	0,025– 0,075% 3– 4x täglich	3– 4x täglich	NW: anfängliches Hautbrennen

TCA = tri- bzw. tetrazyklisches Antidepressivum, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

## Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

### Gabapentin

#### Wirkungsweise:

Die Wirkungsweise von Gabapentin ist bislang nicht genau bekannt, eine Wirkung auf die  $\alpha$ 2- $\delta$ -Untereinheit neuronaler Kalziumkanäle wird angenommen.

#### Evidenz:

Gabapentin ist bei der schmerzhaften Polyneuropathie und der postzosterischen Neuralgie der Plazebogabe überlegen (Freyhagen et al. 2005). In einem Kollektiv mit gemischten Neuropathien konnten insbesondere eine Verbesserung des Brennschmerzes und der Hyperalgesie nachgewiesen werden, wobei sich bei der Allodynie und den einschließenden Schmerzen ein positiver Trend ergab (Serpell et al. 2002). Weitere kontrollierte Studien an Patienten mit Rückenmarkverletzungen, schmerzhaftem Guillain-Barré-Syndrom und Phantomschmerzen zeigten ebenfalls positive Effekte.

#### Dosierung:

Startdosis: 300 mg, Steigerung täglich um 300 mg bis auf 1200– 2400 mg in 3 Einzeldosen, Maximaldosis: 3600 mg. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

### **Nebenwirkungen:**

Bis auf anfängliche Müdigkeit und Schwindel sowie Knöchelödeme bei einigen Patienten wird die Substanz gut vertragen und es sind keine Medikamenteninteraktionen bekannt. Insbesondere in der Aufdosierungsphase ist eine Kontrolle der Pankreasenzyme (Amylase, Lipase) sinnvoll.

### **Empfehlung:**

Gabapentin kann als wirksames und meist gut vertragenes Medikament zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden (**A**).

### **Pregabalin**

#### **Wirkungsweise:**

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

#### **Evidenz:**

Pregabalin erwies sich als analgetisch wirksam bei der Behandlung der postzosterischen Neuralgie und der diabetischen Neuropathie (Sabatowski et al. 2004, Freynhagen et al. 2005). Darüber hinaus konnte eine deutliche schlafverbessernde Wirkung in den Studien dokumentiert werden. Damit wird eine häufig bei neuropathischen Schmerzen auftretende Komorbidität erfolgreich mitbehandelt. Eine neue Therapieoption ergibt sich für Patienten mit zentralen Schmerzen und Rückenmarksverletzungen, sowohl bei inkompletten als auch bei kompletten Läsionen (Siddall 2006).

#### **Dosierung:**

Die Aufdosierung kann bei jüngeren Patienten im Einzelfall rasch erfolgen, bei älteren Patienten ähnlich wie bei Gabapentin mit schrittweiser Steigerung alle 3 Tage.[0]

Startdosis: 75– 150 mg, Steigerung Individuell bis zur Enddosis alle 3– 4 Tage, Zieldosis: 300– 600 mg. Kaum Medikamenteninteraktionen. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz.

### **Nebenwirkungen:**

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

### **Empfehlung:**

Nach Studienlage kann Pregabalin als gut wirksames Medikament für periphere und zentrale neuropathische Schmerzen bei guter Verträglichkeit eingesetzt werden (**A**).

### **Antidepressiva**

#### **Wirkungsweise:**

Antidepressiva entfalten neben der antidepressiven auch eine analgetische Wirkung. Diese wird durch präsynaptische Wiederaufnahmehemmung der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und

Noradrenalin und somit einer Verstärkung von deszendierenden schmerzhemmenden Bahnsystemen erklärt. Trizyklische Antidepressiva blockieren weiterhin spannungsabhängige Natriumkanäle und haben sympathikolytische Eigenschaften.

### **Trizyklische Antidepressiva (TCA)**

#### **Evidenz:**

Die analgetisch wirksamsten Substanzen sind die nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (z. B. Amitriptylin, Desipramin). TCA sind sowohl bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie, der postzosterischen Neuralgie, bei partiellen Nervenläsionen als auch zentralen Schmerzsyndromen der Placebogabe überlegen. Eine Metaanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den serotonerg und noradrenerg wirksamen TCA (z. B. Amitriptylin) gegenüber den rein noradrenerg wirksamen TCA bei diabetischer Polyneuropathie (Sindrup u. Jensen 1999).

#### **Dosierungen:**

Bei den Antidepressiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Insbesondere bei älteren Patienten sollte eine einschleichende Dosierung, beginnend mit 10 mg/d retardiert, gewählt werden, die alle 4 Tage um 10– 25 mg erhöht werden kann. Die wirksame und tolerierbare Dosierung liegt meist zwischen 25 und 75 mg/d (bisweilen auch niedriger). Höhere Dosierungen sind nur notwendig, wenn zusätzlich antidepressive Effekte gewünscht werden.

#### **Nebenwirkungen:**

Unerwünschte Wirkungen der TCA sind häufig, unter anderem: Müdigkeit, Schlafstörungen, Vergesslichkeit, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Obstipation, Schwindel, orthostatische Dysregulation, Erektionsstörungen, Miktionsbeschwerden, Brechreiz, Tremor und kardiale Nebenwirkungen. Vor der Behandlung sollte bei allen Patienten mit kardialem Risiko und ab einem Alter von 65 Jahren ein EKG abgeleitet werden.

#### **Kontraindikationen:**

Als relative Kontraindikationen für TCA gelten das Glaukom, die Prostatahypertrophie, Miktionsstörungen, ein gesteigertes Anfallsrisiko, Thrombose/Thrombophlebitis, kardiale Reizleitungsstörungen und Herzinsuffizienz sowie erhöhtes Sturzrisiko. Wenn die eingesetzten Dosen über 100 mg/d liegen, empfehlen sich, insbesondere bei älteren Patienten, regelmäßige EKG-Ableitungen. Laborkontrollen der Transaminasen und des Blutbildes vor und während der Therapie werden angeraten (Lindner u. Deuschl 2004).

#### **Empfehlung:**

Unter Beachtung der Risikofaktoren und der Nebenwirkungen können TCA für die Behandlung von neuropathischen Schmerzen empfohlen werden. Die Nebenwirkungen können allerdings gravierend sein (A).

## Duale Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)

### Evidenz:

Bei Patienten mit diabetischer Neuropathie waren die SNRI Venlafaxin (Rowbotham et al. 2004) und Duloxetin (Goldstein et al. 2005) wirksam.

### Venlafaxin

#### Dosierung:

Startdosis: 37,5 mg, Steigerung nach 7– 14 Tagen auf eine Zieldosis von 75– 225 mg retard als Einmaldosis morgens. Maximaldosis: 375 mg.

#### Nebenwirkungen:

Vor allem Übelkeit und Erbrechen.

### Duloxetin

#### Dosierung:

Startdosis: 30 mg, Steigerung nach 7– 14 Tagen auf eine Zieldosis von 60 mg als Einmaldosis morgens. Maximaldosis: 120 mg.

#### Nebenwirkungen:

Vor allem Übelkeit und Erbrechen in den ersten Behandlungswochen. Blutdrucksteigerungen können vorkommen, weshalb regelmäßige Kontrollen empfohlen werden.

#### Empfehlung:

SNRI können für die Behandlung neuropathischer Schmerzen bei der diabetischen Neuropathie empfohlen werden (A).

## Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)

Die Wirksamkeit von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRI, **Fluoxetin, Citalopram**) bei schmerzhaften Polyneuropathien konnte noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden (Finnerup et al. 2005). **Paroxetin** war allerdings bei der diabetischen Neuropathie wirksam (Sindrup et al. 1990). Neuere Metaanalysen geben Anlass, die Wirksamkeit dieser Substanzen bei neuropathischen Schmerzen in Frage zu stellen (Collins et al. 2000) (C).

#### Empfehlung:

SSRI sind bei neuropathischen Schmerzen nicht Mittel der Wahl.

## Antikonvulsiva mit Wirkung auf Na-Kanäle (membranstabilisierende Wirkung)

### Wirkungsweise:

Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin blockieren hauptsächlich spannungsabhängige Natriumkanäle auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen mit ektopter Erregungsbildung im peripheren und zentralen Nervensystem. Für Lamotrigin wird zusätzlich eine indirekte Hemmung von



NMDA-Rezeptoren durch Hemmung der Freisetzung von Glutamat angenommen.

### **Carbamazepin**

#### **Evidenz:**

Carbamazepin ist wirksam bei der typischen Trigeminusneuralgie und ist dort Mittel der ersten Wahl (A). Bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie und bei zentralen Schmerzsyndromen konnten ältere Studien positive Effekte zeigen, die nicht reproduziert sind (Finnerup et al. 2005) (C).

#### **Dosierung:**

Startdosis: 100– 200 mg, Zieldosis: 600– 1200 mg (bei Trigeminusneuralgie unter engmaschigen Kontrollen auch bis 1800– 2400 mg). Steigerung alle 3– 5 Tage um 100– 150 mg bis auf die Zieldosis oder bis zum Sistieren der Schmerzen. Die Aufdosierung sollte zur Verminderung initialer Nebenwirkungen langsam und einschleichend vorgenommen werden, idealerweise über 4 Wochen. Die Substanz sollte dann möglichst in retardierter Form, verteilt auf 2 Einzeldosen, verordnet werden. Maximaldosis: 1400 mg/d.

#### **Nebenwirkungen:**

Häufige Nebenwirkungen sind Benommenheit, Schwindel, Ataxie und Gedächtnisstörungen. Ebenso ist auf eine Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen und EKG-Veränderungen, Exantheme sowie Medikamenteninteraktionen zu achten. Vor und unter Therapie werden regelmäßige EKG- und Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte) empfohlen (Lindner u. Deuschl 2004).

#### **Empfehlung:**

Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie und anderen Neuralgien kann die Substanz empfohlen werden (A). Bei anderen neuropathischen Schmerzsyndromen ist die Evidenzlage spärlich (C).

### **Oxcarbazepin**

#### **Evidenz:**

Oxcarbazepin stellt vor allem bei pharmakologischen Interaktionen (z. B. mit oralen Antikoagulanzen), Hepatotoxizität und allergischen Reaktionen bei der Trigeminusneuralgie eine Alternative zu Carbamazepin dar, birgt aber wie auch Carbamazepin vor allem bei älteren Personen, die mit Diuretika behandelt werden, die Gefahr von Hyponatriämien. Die Studienlage ist uneinheitlich. Während Dogra et al. (2005) einen signifikanten Effekt auf Schmerzen bei diabetischer Neuropathie mit 1800 mg fanden, ließ sich dies in einer neueren Studie mit allerdings nur 1200 mg (Grosskopf et al. 2006) nicht reproduzieren.

#### **Dosierung:**

Startdosis: 2 × 300 mg, Zieldosis: 1200– 2400 mg. Steigerung alle 7 Tage in Schritten von höchstens 600 mg bis auf die Zieldosis oder bis zum Sistieren der Schmerzen. Die Tagesgesamtdosis sollte auf 2 Einzeldosen verteilt werden. Maximaldosis: 2400 mg.

Dosisäquivalenz Carbamazepin : Oxcarbazepin = 1 : 1,5 (Erfahrungsregel). Spiegelbestimmungen sind nicht erforderlich. Vor und unter Therapie werden Routinelaborkontrollen, vor allem der

Natriumwerte, empfohlen.

#### **Nebenwirkungen:**

Siehe Carbamazepin.

#### **Empfehlung:**

Zur Behandlung der Trigeminusneuralgie und anderer Neuralgien kann die Substanz empfohlen werden. Bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ist die Datenlage uneinheitlich (C).

#### **Lamotrigin**

##### **Evidenz:**

Lamotrigin zeigte in einer kleinen plazebokontrollierten Studie Erfolge bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie. Entgegengesetzt dazu stehen aktuelle große Studien, die keine oder nur minimale positive Effekte auf Schmerzen bei der diabetischen Polyneuropathie nachwiesen (Vinik et al. 2007). Lamotrigin konnte bisher als Add-on-Therapie mit Carbamazepin eine Wirksamkeit bei der Trigeminusneuralgie, aber auch als Monotherapie bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen infolge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion zeigen (Finnerup et al. 2002). Bei letzteren profitierte nur eine Untergruppe mit inkompletter spinaler Läsion und Spontan- und evozierten Schmerzen. Ebenso ist Lamotrigin wirksam bei der Ischialgie und bei der HIV-assoziierten Polyneuropathie (B).

##### **Dosierung:**

In Monotherapie wird eine Dosis von 0,3 mg/kg KG in 2 Einzeldosen als Startdosis empfohlen. Diese Dosis kann in 14-tägigen Abständen auf 2 mg/kg KG (max. 8 mg/kg KG) gesteigert werden. Bei Komedikation mit anderen enzyminduzierenden Substanzen kann der Abbau von Lamotrigin beschleunigt sein und es sollte eine höhere Startdosis von 1(- 2) mg/kg KG verabreicht werden. Labor- und Spiegelkontrollen sind nicht routinemäßig erforderlich.

##### **Nebenwirkungen:**

Auftreten eines arzneimittelallergischen Exanthems, das besonders bei schneller Aufdosierung auftritt (Rush). Ein Nachteil von Lamotrigin ist daher, dass es nur sehr langsam eindosiert werden darf (ca. 8 – 12 Wochen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis). Andere unerwünschte dosisabhängige Nebenwirkungen sind Doppelbilder, Kopfschmerzen, Schwindel, Tremor oder Ataxie.

#### **Phenytoin**

Die Wirkung von Phenytoin bei der Behandlung schmerzhafter Polyneuropathien ist unklar (Saudek et al. 1997). Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen (z. B. Gingivahyperplasie, Kleinhirnatrophie) sollte es als Dauertherapie nicht mehr eingesetzt werden (C). Da Phenytoin parenteral gegeben werden kann, hat es einen Platz in der Akuttherapie der Trigeminusneuralgie.

#### **Analgetika**

##### **Nichtopioidanalgetika**

Bei neuropathischen Schmerzen sind Nichtopioidanalgetika wie NSAID, Paracetamol und Metamizol nur wenig wirksam. Dessen ungeachtet machen sie jedoch in der Vergangenheit ca. 40% der

Verschreibungen zur Behandlung neuropathischer Schmerzen aus. Aufgrund der fehlenden Evidenz und der möglichen ernststen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung, wie gastroenterale Ulzera oder toxische Nierenschädigung, sind diese Substanzen nicht in den Therapiealgorithmen enthalten (**A**). Demgegenüber sind neuropathische Schmerzen entgegen einer weit verbreiteten Meinung opioidsensibel.

### **Opioidanalgetika**

#### **Wirkmechanismen:**

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

#### **Evidenz:**

Neuropathische Schmerzen sind opioidsensibel und sprechen häufig gut an. In 2 Studien zur schmerzhaften Polyneuropathie konnte die Wirksamkeit von Tramadol (Sindrup et al. 1999) ebenso wie bei der postzosterischen Neuralgie nachgewiesen werden. Oxycodon zeigte ebenfalls bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie (Watson u. Babul 1998) und schmerzhafter diabetischer Neuropathie (Gimbel et al. 2003) einen positiven Effekt. In einer Dosis-Wirkungs-Studie wurde die Überlegenheit einer hohen Dosis von Levorphanol gegenüber einer niedrigeren Dosis belegt (Rowbotham et al. 2003). Phantomschmerzen sprachen auf Morphin positiv an (Huse et al. 2001).

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

#### **Therapeutisches Vorgehen:**

Starke Opioide sind erst dann indiziert, wenn eine Therapieresistenz gegen kurative und medikamentöse Basistherapien im interdisziplinären Konsens gesichert ist. Opioide sollten in Form von lang wirksamen Präparaten (orale retardierte Formulierungen oder transdermale Systeme) eingesetzt werden. Die wirksame Dosis muss durch Titration gefunden werden. Trotz geringer Organtoxizität werden Laborkontrollen (Leber, Niere) in längeren Zeitabständen empfohlen.

#### **Nebenwirkungen:**

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

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

### **Toleranz und Abhängigkeit:**

Eine wiederholte Einnahme von Opioiden kann eine graduelle Abnahme ihrer analgetischen Wirkung induzieren (Toleranzentwicklung). Bei initial guter Ansprechbarkeit der Schmerzen auf Opiode (keine Opioidresistenz) kann allerdings meist eine gute Analgesie bei gleich bleibender Morphindosis über einen langen Behandlungszeitraum erzielt werden. Bislang gibt es nur wenige Daten über die Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit.

Allgemein wird angenommen, dass unter einer strengen Kontrolle der Opioidaufnahme durch den Arzt, bei einer ausreichenden Vertrauensbasis zwischen Patient und Arzt und bei der Anwendung lang wirksamer Substanzen die Risiken einer psychischen Abhängigkeit gering sind. Trotzdem ist die Indikation bei Suchtanamnese, mangelnder Compliance und inadäquater Einnahme von suchtfördernden Medikamenten mit äußerster Zurückhaltung zu stellen bzw. zuvor eine stationäre Entzugsbehandlung durchzuführen. Bei fehlender Analgesie, zunehmendem Dosisbedarf oder auf Dauer nicht tolerablen Nebenwirkungen muss die Therapie abgebrochen werden. Eine langfristige Therapiekontrolle ist auch bei Opioidrespondern erforderlich (Schmerztagebücher, Auswirkungen der Therapie auf alle Lebensbereiche dokumentieren). Wenn möglich, sollten eine adjuvante psychotherapeutische Behandlung und Diagnostik durchgeführt werden. Regelmäßige Urinuntersuchungen zum Nachweis anderer suchtfördernder Substanzen können zur Sicherung der Compliance sinnvoll sein.

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

### **Empfehlung:**

Opiode können als wirksames Medikament für neuropathische Schmerzen verwendet werden (**A**). Nebenwirkungen und Toleranzentwicklung limitieren die Anwendung in der Praxis (**C**).

### **Cannabinoide**

#### **Wirkmechanismus:**

Cannabinoide sind Agonisten an CB1-Rezeptoren, deren Aktivierung zu einer Hemmung der neuronalen Erregbarkeit und der Neurotransmitterausschüttung führt. Kontrollierte Studien zu Cannabis-Extrakten (z. B. Tetrahydrocannabinol) zeigten eine Schmerzreduktion bei Patienten mit zentralem Schmerz bei multipler Sklerose (Svendsen et al. 2004), bei der HIV-assoziierten sensorischen Neuropathie (Abrams et al. 2007) und einem gemischten Kollektiv chronisch neuropathischer Schmerzpatienten (Karst et al. 2003). Allerdings wurde in einer Studie an Patienten mit Wurzel-Ausriss der primäre Endpunkt nicht erreicht. Weiter Studien zur Wirksamkeit sind nötig.

Cannabinoid-Präparationen werden von gesetzlichen Kassen nicht erstattet, was bei den hohen Kosten ihre Anwendbarkeit limitiert.

### **Alpha-Liponsäure**

#### **Wirkmechanismus:**

Radikalfänger.

### **Evidenz:**

Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der Alpha-Liponsäure bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (600 mg/d i. v. für 3 Wochen) kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl die Positiv- wie auch die Negativsymptome klinisch relevant verbessert werden können (Ziegler et al. 2004). Eine aktuelle Studie konnte ebenfalls einen positiven Effekt von 600 mg/d p. o. über 5 Wochen nachweisen (Ziegler et al. 2006).

### **Empfehlung:**

Aufgrund des minimalen Nebenwirkungsprofils sind bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie die vorübergehende i. v. Gabe und eine orale Gabe von Alpha-Liponsäure zur Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie in ausgewählten Fällen gerechtfertigt (C). Die Substanz ist nicht erstattungsfähig.

### **Lidocain**

Die Anwendung von systemisch wirksamem Lidocain oder oralen Analoga zur Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen wird zurzeit wieder diskutiert. Eine Metaanalyse konnte die Wirksamkeit zwar nachweisen (Challapalli et al. 2005), aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen bei i. v. Applikation sowie der aufwendigeren Applikationsform besteht zurzeit aber keine Empfehlung als First-Line-Therapeutikum.

### **Topische Therapieoptionen**

#### **Lokalanästhetika**

Als adjuvante Therapie, insbesondere bei gut lokalisierten neuropathischen Schmerzen, kommt eine topische dermale Applikation von Lokalanästhetika in Betracht. Als Hauptindikation werden die postzosterische Neuralgie, fokale Neuropathien und der Postmastektomieschmerz betrachtet.

#### **Wirkmechanismen:**

Über eine unspezifische Blockade der Natriumionenkanäle unterbinden Lokalanästhetika die Entstehung von ektopen Aktionspotenzialen. Bevorzugt bei peripheren, weniger effektiv auch bei zentralen neuropathischen Schmerzen, wirken Lokalanästhetika analgetisch, auch wenn sie systemisch verabreicht werden.

#### **Evidenz:**

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Lidocain-Pflastern als Add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien nachgewiesen (Meier et al. 2003). Auch Mixturen unterschiedlicher Lokalanästhetika, wie Lidocain und Prilocain (EMLA), sind als Fertigarzneimittel erhältlich.

#### **Nebenwirkungen:**

Bei lokaler Applikation äußern sich Nebenwirkungen bevorzugt in lokalen Hautreaktionen wie Erythem und sehr selten Blasenbildung. Aufgrund der geringen systemischen Resorptionsrate sind keine zentralen Nebenwirkungen und keine Interaktionen zu erwarten. Eine Toleranzentwicklung ist nicht beschrieben.

**Empfehlung:**

Lidocain-Pflaster können als Add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien eingesetzt werden (**A**).

**Capsaicin**

Capsaicin ist ein in rotem Pfeffer vorkommender Vanilloid-Rezeptor-(TRPV1-)Agonist, der nach längerfristiger Auftragung zu einem reversiblen Funktionsverlust und zur reversiblen Degeneration nozizeptiver Afferenzen führt. Verabreicht wird die Substanz auf Salbenbasis in 0,025– 0,1%iger Lösung.

**Evidenz:**

Die lokale Applikation von Capsaicin erwies sich bei der postzosterischen Neuralgie und beim Postmastektomie-Syndrom als wirksam. Bei HIV-Neuropathie-assoziiertem Schmerz wurden die Symptome durch Capsaicin allerdings verstärkt. Für die diabetische Neuropathie gibt es einige positive und zwei negative Studien (Capsaicin Study Group 1992, Forst et al. 2002).

**Dosierung:**

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

**Nebenwirkungen:**

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

**Empfehlung:**

Capsaicin-Salbe kann bei der diabetischen Polyneuropathie, der postzosterischen Neuralgie und beim Postmastektomie-Syndrom als Add-on-Therapie angewendet werden (**B**).

**Nichtmedikamentöse Therapie****Interventionelle Verfahren**

Zur akuten Therapie von Schmerzexazerbationen oder zur Überbrückung der Zeit bis zum Eintritt der Wirksamkeit einer eingeleiteten Pharmakotherapie können Blockaden, Infiltrationen oder die ganglionäre lokale Opioidanalgesie (GLOA) hilfreich sein. Sympathikusblockaden, rückenmarknahe Opioidapplikation oder Plexusblockaden werden ebenfalls eingesetzt, kontrollierte Studien fehlen jedoch zu den meisten interventionellen Therapieformen. Da es in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen Komplikationen kommen kann, sollten diese Verfahren dem hierin ausgebildeten Therapeuten vorbehalten sein. Empirische Evidenz existiert für die Durchführung von Sympathikusblockaden in schweren Fällen des akuten CRPS und beim akuten Herpes zoster (↑).

Eine zusammenfassende Darstellung zur Wirksamkeit von **Sympathikusblockaden** beim akuten

Herpes zoster kam zum Ergebnis, dass für die Behandlung des akuten Zoster ein individuelles Ansprechen gegeben sein kann, die frühzeitige Behandlung aber keinen Einfluss auf die Entwicklung auf die postzosterischen Neuralgie hat und bei Vorliegen einer solchen allenfalls kurzfristige, individuelle Verbesserungen zu erwarten sind (Wulf et al. 1991). Insgesamt gilt die Empfehlung, dass interventionelle Verfahren nach vorheriger Abschätzung des Risikoprofils nur dann einzusetzen sind, wenn bei sehr hoher Schmerzintensität eine rasche Linderung unabdingbar ist oder wenn vertretbare konservative Therapiemaßnahmen versagt haben.

Bei verschiedenen neuropathischen Erkrankungen (Nervenverletzung, CRPS, akutem Zoster) kann es zur Ausbildung eines sympathisch erhaltenen Schmerzes (SMP) kommen. Dieses interindividuell variable Symptom basiert auf einer pathologischen Interaktion zwischen dem sensorischen und dem sympathischen System, die bei Gesunden nicht vorhanden ist. Ein SMP kann nur durch den reproduzierbaren analgetischen Effekt einer technisch einwandfreien Sympathikusblockade (Vasodilatation nach Stellatumblockade, Grenzstrangblockade) durch interventionell erfahrene Schmerztherapeuten gesichert werden.

**Intrathekale Kortikosteroide** zeigten in einer Studie bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie sehr positive Effekte (↑) (Kotani et al. 2000). Hier ist allerdings eine Reproduktion erforderlich, da nachfolgende Einzelfallberichte diese Ergebnisse in Frage stellten.

Die epidurale Applikation von Methylprednisolon mit Bupivacain konnte die akuten Schmerzen bei Herpes zoster reduzieren, war aber nicht wirksam in der Prophylaxe der postzosterischen Neuralgie (van Wijck et al. 2006). Intrathekales Baclofen ist nach einer Studie indiziert bei bestimmten schmerzhaften Verlaufsformen des CRPS mit Dystonie.

### **Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)**

#### **Wirkungsweise:**

Die Transmission nozizeptiver Aktivität in Neuronen des Hinterhorns kann durch Stimulation von schnell leitenden A $\beta$ -Fasern der peripheren Nerven der entsprechenden Segmente gehemmt werden. Die klinische Anwendung dieses Konzepts ist die TENS, bei der periphere Nerven elektrisch über Hautelektroden gereizt werden. Die elektrischen Impulse der verschiedenen batteriegespeisten Reizgeräte sind in Reizform, Amplitude, Impulsdauer und Frequenz variabel. Gereizt wird entweder direkt über dem Schmerzareal oder dem Hauptnervenstamm, der das Schmerzgebiet innerviert, so dass die reizinduzierten Parästhesien den Schmerzort abdecken. Selten ist auch eine Reizung kontralateral zum Schmerzareal effektiv. Kontrollierte Studien mit positivem Ausgang liegen für die diabetische Neuropathie vor (Hamza et al. 2000).

#### **Therapeutisches Vorgehen:**

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

## Neuroelektrische Stimulation des Rückenmarks (SCS = Spinal Cord Stimulation)

### Wirkungsweise:

Absteigende Hemmsysteme sollen durch über den Hintersträngen des Rückenmarks implantierte Elektroden elektrisch stimuliert werden. Vor einer endgültigen Elektrodenimplantation kann eine Probestimulation erfolgen.

### Therapeutischer Wert:

Langzeiteffekte sind bei Schmerzsyndromen unterschiedlicher Ätiologie variabel und finden sich bei 40– 60% aller Patienten, wobei die für diese Verfahren ausgewählten Patienten meist mit anderen konservativen Therapiemethoden nicht therapierbar waren und damit eine ungünstige Selektion darstellen. Indiziert sind diese Verfahren bei chronischen austerapierten Patienten mit neuropathischen Schmerzen, insbesondere der Extremitäten. Das CRPS (↑) (Kemler et al. 2000) gilt als Erfolg versprechende Indikation, die jedoch noch weiterer klinischer Untersuchung unterzogen werden muss.

### Psychotherapeutische Intervention

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

### Physikalische Therapie und Ergotherapie

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

### Neurochirurgische Verfahren

Alle neurochirurgisch-ablativen Verfahren (Zerstörung des nozizeptiven Systems zur Schmerzausschaltung) wie DREZ-Operationen (dorsal root entry zone) oder Chordotomien (Durchtrennung des Tractus spinothalamicus) induzieren eine Degeneration von Neuronen und



können damit ihrerseits mit der Zeit zu chronischen Schmerzsyndromen führen. Diese Verfahren sind nur als ultima ratio bei Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung gerechtfertigt.

Neurochirurgische Verfahren sind bei Patienten mit chronischen Schmerzen nicht indiziert, haben jedoch bei Karzinomschmerzen (z. B. einseitige Infiltration eines Plexus) nach wie vor eine wichtige, wenn auch seltene Indikation.

## Expertengruppe

*Prof. Dr. Ralf Baron, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel*

*Prof. Dr. Frank Birklein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz*

*Prof. Dr. Christoph Maier, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitäts-Klinik Bergmannsheil, Bochum*

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

*Prof. Dr. Claudia Sommer, Neurologische Klinik und Poliklinik, Julius-Maximilians-Universität Würzburg*

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

*PD Dr. Gunnar Wasner, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel*

*Prof. Dr. Dan Ziegler, Deutsches Diabetes-Zentrum DDZ, Universität Düsseldorf*

**Federführend:** *Prof. Dr. Ralf Baron, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Schittenhelmstraße 10, 24105 Kiel*

*E-Mail: r.baron@neurologie.uni-kiel.de*

Diese Leitlinie wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des BMBF Forschungsverbundes „Neuropathischer Schmerz“ erstellt. Sie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie. Die Konsensbildung erfolgte mittels eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

## Literatur

Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;13;68(7):515– 521.

Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1153– 1169.

Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2(2):95– 106.

Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15(2):159– 165.

Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD 003345.

Collins SL, Moore RA, McQuayHj, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(6):449– 458.

Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9(5):543– 554.

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based

proposal. *Pain* 2005;118(3):289– 305.

Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96(3):375– 383.

Forst T, Pohlmann T, Kunt T, Goitom K, Schulz G, Lobig M, et al. The influence of local capsaicin treatment on small nerve fibre function and neurovascular control in symptomatic diabetic neuropathy. *Acta Diabetologica* 2002;39(1):1– 6.

Freyenhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115(3):254– 263.

Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927– 934.

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1– 2):109– 118.

Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114(3):177– 180.

Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care* 2000;23(3): 365– 370.

Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90(1– 2):47– 55.

Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *J Am Med Ass* 2003; 290(13):1757– 1762.

Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343(9):618– 624.

Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000;343(21):1514– 1519.

Lindner V, Deuschl G. Antidepressiva und Antikonvulsiva: Praktisches Einsatzprofil in der Schmerztherapie. *Schmerz* 2004;18(1):53– 60.

Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106(1– 2):151– 158.

Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59(7):1015– 1021.

Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110(3):697– 706.

Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348(13):1223– 1232.

Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109(1– 2):26– 35.

Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(2):196– 199.

Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99(3): 557– 566.

Siddall P, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792– 1800.

Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Broesen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83(1):85– 90.

Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42(2): 135– 144.

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83(3):389– 400.

Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised

double blind placebo controlled crossover trial. *Br Med J* 2004; 329(7460):253.

van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9506):219– 224.

Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, Corder C, Kirby L, Wilks K, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128(1– 2):169– 179.

Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia [In Process Citation]. *Neurology* 1998;50(6):1837– 1841.

Wulf H, Maier C, Schele HA. Die Behandlung von Zoster-Neuralgien. *Anaesthesist*. 1991;40(10):523– 529.

Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11): 2365– 2370.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21(2):114– 121.