

Therapie neuropathischer Schmerzen

Erstellt im Auftrag
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des BMBF Forschungsverbundes
„Neuropathischer Schmerz“.

Federführung:
Prof. Dr. med. Ralf Baron, Kiel

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 Lidocainpflastern als add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien ist nachgewiesen worden (↑↑).
- Lamotrigin ist bei der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie nicht effektiv (↓↓), jedoch wirksam bei der Ischialgie, bei der HIV-assoziierten Polyneuropathie, bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen in Folge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion (↑).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Möglichkeiten einer kurativen oder kausalen Therapie (z. B. Neurolyse bei Engpass-Syndromen, optimale Blutzuckereinstellung bei diabetischer Neuropathie) ausschöpfen (**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, es sei denn Nebenwirkungen zwingen zu frühzeitigem Absetzen des Medikamentes (Dokumentation!) (**B**).
- Einzeldosen und Applikationsintervalle müssen je nach Pharmakokinetik und Interaktionsprofil bemessen werden.
- Kombinationspräparate mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxantien 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 [1, 2]:

- 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 zwei oder drei Wirkstoffen sinnvoll sein (**C**).

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

Definition des Gesundheitsproblems

Neuropathische Schmerzen entstehen nach einer Schädigung oder Erkrankung afferenter Systeme im peripheren oder zentralen Nervensystem [3]. Die Inzidenz per 100.000 Personenjahre beträgt für die postherpetische Neuralgie 40, die Trigeminusneuralgie 27 und für die schmerzhafte diabetische Polyneuropathie 15 [4]. (das würde bedeuten, dass von ca. 1200 Menschen 40/27/15 mindestens in einem Jahr ihres Lebens entsprechend schmerzhafte Erkrankungen erleiden, z.B. 27 eine Trigeminusneuralgie: das kann ich nicht glauben!?) Patienten mit neuropathischen Schmerzen beschreiben Schmerzen in Ruhe (Spontanschmerzen, z. B. ständig vorhandene, häufig brennende Schmerzen oder einschließende Schmerzattacken) und typischerweise evozierte Schmerzen (Hyperalgesie und/oder Allodynie). Als Deafferenzierungsschmerzen bezeichnet man Schmerzen, bei denen die komplette Unterbrechung großer Nervenstämmen (z. B. bei Amputation) oder Bahnsysteme (z. B. komplette 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 s. Leitlinie „Diagnostik neuropathischer Schmerzen“. Weiterhin besteht eine gesonderte Leitlinie zum „CRPS“.

Definition der Ziele 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.

Definition des Anwendungsbereichs (Zielgruppe)

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

Therapie neuropathischer Schmerzsyndrome

Medikamentöse Therapie (Evidenzlevel siehe Tabelle 1,2)

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 50–80%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 (< 50% Schmerzreduktion, sog. non-responder) oder leiden an nicht tolerierbaren Nebenwirkungen.

Die pharmakologische Behandlung der ätiologisch unterschiedlichen neuropathischen Schmerzsyndrome unterscheidet sich nicht grundsätzlich [1, 2]. Als einzige Ausnahme können die Trigeminusneuralgie und das CRPS gelten, die an anderer Stelle besprochen werden. Vor Therapiebeginn sollte zur Verbesserung der Compliance der Patient über potentielle Nebenwirkungen, insbesondere unter der Ein- und Aufdosierung und über die als Analgetika oder Co-Analgetika verwendeten Substanzgruppen aufgeklärt werden.

Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

Gabapentin

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

Evidenz: Gabapentin ist bei der schmerzhaften Polyneuropathie und der postzosterischen Neuralgie der Placebogabe überlegen [5]. In einem Kollektiv mit gemischten Neuropathien konnten insbesondere eine Verbesserung des Brennschmerzes und der Hyperalgesie nachgewiesen werden und bei der Allodynie und den einschießenden Schmerzen ergab sich ein positiver Trend [6]. Weitere kontrollierte Studien an Patienten mit Rückenmarksverletzungen, schmerzhaftem Guillain-Barré-Syndrom und Phantomschmerzen zeigten ebenfalls positive Effekte.

Dosierung: *Startdosis:* 300mg. *Steigerung:* täglich um 300mg bis auf 1200 - 2400mg in drei Einzeldosen *Dosis-Max:* 3600mg. *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 $\alpha 2$ - δ -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 analgetisch wirksam bei der Behandlung der postzosterischen Neuralgie und der diabetischen Neuropathie [5, 7]. 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, z.B. Rückenmarksverletzungen mit inkompletten als auch kompletten Läsionen [8].

Dosierung: Die Aufdosierung kann bei jüngeren Patienten im Einzelfall rasch erfolgen, bei älteren Patienten ähnlich wie bei Gabapentin mit schrittweiser Steigerung alle drei Tage.

Startdosis: 75-150 mg **Steigerung** Individuell bis zur Enddosis alle drei bis vier 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 Gangstörung 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. TCA 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 [9].

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 vier Tage um 10–25 mg erhöht werden kann. Die wirksame und tolerierbare Dosierung liegt meist zwischen 25-75 mg/d (bisweilen auch niedriger). Höhere Dosierungen sind nur notwendig, wenn antidepressive Effekte zusätzlich gewünscht werden.

Nebenwirkungen der TCA sind häufig u.a.: 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.

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

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* [10] und *Duloxetin* [11] wirksam.

Dosierungen:

Venlafaxin

Startdosis: 37,5mg. **Steigerung:** nach 7-14 Tagen auf **Zieldosis:** 75-225mg retard als Einmaldosis morgens. **Dosis- Max:** 375mg.

Nebenwirkungen: Vor allem Übelkeit und Erbrechen.

Duloxetin

Startdosis: 30mg. **Steigerung:** nach 7-14 Tagen auf **Zieldosis:** 60mg als Einmaldosis morgens. **Dosis- Max:** 120mg.

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 [1]. Paroxetin war allerdings bei der diabetischen Neuropathie wirksam [12]. Neuere Metaanalysen geben Anlass, die Wirksamkeit dieser Substanzen bei neuropathischen Schmerzen in Frage zu stellen [13] (**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 Trigeminalneuralgie 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 [1] (C).

Startdosis: 100–200 mg, **Zieldosis:** 600–1200 mg (bei Trigeminalneuralgie unter engmaschigen Kontrollen auch bis 1800–2400 mg). **Steigerung** alle 3–5 Tage um 100–150 mg bis auf 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 zwei Einzeldosen, verordnet werden. **Maximaldosis:** 1400 mg/d.

Häufige **Nebenwirkungen** sind Benommenheit, Schwindel, Ataxie und Gedächtnisstörungen. Ebenso ist auf eine Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen und EKG-Veränderungen, Exanthem sowie Medikamenteninteraktionen zu achten. Vor und unter Therapie sind regelmäßige EKG- und Laborkontrollen (Blutbild, Elektrolyte, Leberwerte) empfohlen [14].

Empfehlung: Zur Behandlung der Trigeminalneuralgie 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 Antikoagulantien), Hepatotoxizität und allergischen Reaktionen bei der Trigeminalneuralgie 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. [15] einen signifikanten Effekt auf Schmerzen bei diabetischer Neuropathie mit 1800 mg fanden, ließ sich dies in einer neueren Studie mit allerdings nur 1200 [16] nicht reproduzieren.

Startdosis: 2 x 300 mg, **Zieldosis:** 1200–2400 mg. **Steigerung** alle 7 Tage in Schritten von höchstens 600 mg bis auf Zieldosis oder bis zum Sistieren der Schmerzen.

Die Tagesgesamtdosis soll auf zwei Einzeldosen verteilt werden. **Maximaldosis:** 2400 mg. Dosisäquivalenz Carbamazepin : Oxcarbazepin = 1:1,5 (Erfahrungsregel). Spiegelbestimmungen sind nicht erforderlich. Vor und unter Therapie sind Routinelaborkontrollen, vor allem der Natriumwerte, empfohlen.

Nebenwirkungen: siehe Carbamazepin.

Empfehlung: Zur Behandlung der Trigeminalneuralgie 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 Placebo-kontrollierten Studie Erfolge bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie. Dem stehen aktuelle große Studien entgegen, welche keine oder nur minimale positive Effekte auf Schmerzen bei der diabetischen Polyneuropathie zeigten [17]. Lamotrigin konnte bisher als add-on-Therapie mit Carbamazepin eine Wirksamkeit bei der Trigeminalneuralgie, aber auch als Monotherapie bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen in Folge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion zeigen [18]. 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/kgKG in 2 Einzeldosen als Startdosis empfohlen. Diese Dosis kann in 14tägigen Abständen auf 2 mg/kgKG (max. 8 mg/kgKG) gesteigert werden. Liegt eine Komedikation mit anderen enzyminduzierenden Substanzen vor, kann der Abbau von Lamotrigin beschleunigt sein und es sollte eine höhere Startdosis von 1(-2) mg/kg/KG verwendet werden. Labor- und Spiegelkontrollen sind nicht routinemässig erforderlich.

Nebenwirkungen: Auftreten eines arzneimittelallergischen Exanthems, welches 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 in der Behandlung schmerzhafter Polyneuropathien ist unklar [19]. 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

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 ernstesten Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung, wie gastroenterale Ulzera oder toxische Nierenschädigung, sind diese Substanzen nicht in den Therapiealgorithmen enthalten (**A**). Demgegenüber sind neuropathische Schmerzen entgegen einer weitverbreiteten Meinung opioidsensibel.

Opioidanalgetika

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

Evidenz: Neuropathische Schmerzen sind opioidsensibel und sprechen häufig gut an. In zwei Studien zur schmerzhaften Polyneuropathie konnte die Wirksamkeit von Tramadol [20] ebenso wie bei der postzosterischen Neuralgie nachgewiesen werden. Oxycodon zeigte ebenfalls bei Patienten mit postzosterischer Neuralgie [21] und schmerzhafter diabetischer Neuropathie [22] einen positiven Effekt. In einer Dosis-Wirkung-Studie wurde die Überlegenheit einer hohen Dosis von Levorphanol gegenüber einer niedrigeren Dosis belegt [23]. Phantomschmerzen sprachen auf Morphin positiv an [24].

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 fehlenden Ansprechen der jeweilig anderen Substanz besteht nicht, so dass von verschiedenen unabhängigen Wirkmechanismen beider Präparate ausgegangen werden kann [25].

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

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

Empfehlung: Opioide 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 [26], bei der HIV assoziierten sensorischen Neuropathie [27] und einem gemischten Kollektiv chronisch neuropathischer Schmerzpatienten [28]. Allerdings wurde in einer Studie an Patienten mit Plexus-Ausriss der primäre Endpunkt nicht erreicht.

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

Alpha-Liponsäure

Wirkmechanismen: Radikalfänger.

Evidenz: Eine Metaanalyse zur Wirksamkeit der Alpha-Liponsäure bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (600mg/die i.v. für 3 Wochen) kommt zu dem Ergebnis, dass sowohl die Positiv- wie auch die Negativsymptome klinisch relevant verbessert werden können [29]. Eine aktuelle Studie konnte ebenfalls einen positiven Effekt von 600mg/die p.o. nachweisen über 5 Wochen [30].

Empfehlung: Aufgrund des minimalen Nebenwirkungsprofils ist bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie die vorübergehende i.v. Gabe von Alpha-Liponsäure zur

Therapie der neuropathischen Schmerzen in ausgewählten Fällen gerechtfertigt (**C**). Die Substanz ist nicht erstattungsfähig, in der Schweiz nicht verfügbar.

Lidocain

Die Anwendung von systemisch wirksamen Lidocains oder oralen Analoga zur Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen wird zurzeit wieder diskutiert. Eine Meta-Analyse konnte die Wirksamkeit zwar nachweisen [31], aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen bei i.v. Applikation sowie der aufwendigeren Applikationsform besteht zurzeit 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 ist die Wirksamkeit von Lidocainpflastern als add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien nachgewiesen worden [32]. Auch Mixturen unterschiedlicher Lokalanästhetika, wie Lidocain und Prilocain (EMLA®), sind als Fertigarzneimittel erhältlich.

Nebenwirkungen bei lokaler Applikation äußern sich 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: Lidocainpflaster können als add-on-Therapie bei der postzosterischen Neuralgie und anderen fokalen Neuropathien benutzt werden (**A**).

Capsaicin

Capsaicin ist ein in rotem Pfeffer vorkommender Vanilloid-Rezeptor (TRP-V1)-Agonist, der nach längerfristiger Auftragung zu einem reversiblen Funktionsverlust und reversibler 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-neuropathieassoziiertem Schmerz wurden die Symptome durch Capsaicin allerdings verstärkt. Für die diabetische Neuropathie gibt es einige positive und zwei negative Studien ([33, 34].

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

Nebenwirkungen: Es verursacht häufig durch eine initiale Histaminfreisetzung aus Mastzellen eine ausgeprägte Vasodilatation mit Pruritus. Es kommt zu einem heftigen Hautbrennen durch die anfängliche Reizung der C-Afferenzen, welches 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: Capsaicinsalbe 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, rückenmarksnahe 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 der 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 der postzosterischen Neuralgie hat und bei Vorliegen einer solchen allenfalls kurzfristige, individuelle Verbesserungen zu erwarten sind [35]. 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 (Nervenerletzung, CRPS, akute 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, das 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, 2000 #2919). 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 des Herpes zoster reduzieren, war aber nicht wirksam in der Prophylaxe der postherpetischen Neuralgie [36]. Intrathekales Baclophen 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 β -Fasern der peripheren Nerven der entsprechenden Segmente gehemmt werden.

Die klinische Anwendung dieses Konzepts ist die TENS, bei welcher 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 [37].

Therapeutisches Vorgehen: Trotz langer Erfahrung mit TENS ist deren Erfolg im Einzelfall unvorhersehbar, weshalb eine Probereizung erforderlich ist. Eine Schmerzminderung wird von bis zu 60% aller Patienten mit verschiedenartigen Schmerzsyndromen angegeben. Es sollte allerdings vermieden werden, die Elektroden direkt in Allodyniezonen zu kleben. Bei der

postherpetischen 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 austherapierten Patienten mit neuropathischen Schmerzen, insbesondere der Extremitäten. Das CRPS (↑) [38] gilt als erfolg versprechende Indikation, die jedoch noch weiterer klinischer Untersuchung unterzogen werden muss.

Psychotherapeutische Intervention

Chronischer Schmerz ist nur vor dem Hintergrund eines „bio-psycho-sozialen 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. Der 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 Behandlungsplan individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten abgestimmt werden. Dies setzt eine differenzierte ärztliche Verordnung mit Angaben der Leitsymptomatik und der konkreten Therapieziele voraus (siehe auch „Heilmittelkatalog der physikalischen Therapie“). Kombinierte physiotherapeutische und ergotherapeutische Verfahren zeigten eine analgetische Wirksamkeit sowie Verbesserung der Funktion der betroffenen Extremität beim CRPS (siehe Leitlinie CRPS).

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.

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

Verfahren zur Konsensbildung

Korrigiert durch die Kommission Leitlinien der DGN und den Vorstand der DGN.

Kooperationspartner und Sponsoren

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie.

Literatur

- [1] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5;118(3):289-305.
- [2] 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 Nov;13(11):1153-69.
- [3] Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Feb;2(2):95-106.
- [4] Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain*. 2006 May;122(1-2):156-62.
- [5] Freynhagen 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 Jun;115(3):254-63.
- [6] Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;99(3):557-66.
- [7] 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 May;109(1-2):26-35.
- [8] Siddall P. Pregabalin in spinal cord injury. *Neurology*. 2006.
- [9] 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.
- [10] 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 Aug;110(3):697-706.
- [11] 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.
- [12] Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 1990;42(2):135-44.
- [13] 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):449-58.
- [14] Lindner V, Deuschl G. [Antidepressants and anticonvulsive agents. Practical utility profile in pain therapy]. *Schmerz (Berlin, Germany)*. 2004 Feb;18(1):53-60.
- [15] Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):543-54.
- [16] Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta neurologica Scandinavica*. 2006 Sep;114(3):177-80.
- [17] 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 Mar;128(1-2):169-79.
- [18] Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2002 Apr;96(3):375-83.
- [19] Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22(2):196-9.
- [20] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*. 1999;83(1):85-90.

- [21] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia [In Process Citation]. *Neurology*. 1998;50(6):1837-41.
- [22] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):927-34.
- [23] 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):1223-32.
- [24] Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001 Feb 1;90(1-2):47-55.
- [25] 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 Oct 8;59(7):1015-21.
- [26] Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Bmj*. 2004 Jul 31;329(7460):253.
- [27] 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 Feb 13;68(7):515-21.
- [28] 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. *Jama*. 2003 Oct 1;290(13):1757-62.
- [29] 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 Feb;21(2):114-21.
- [30] 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 Nov;29(11):2365-70.
- [31] Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2005(4):CD003345.
- [32] 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 Nov;106(1-2):151-8.
- [33] Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Capsaicin Study Group. *Diabetes care*. 1992 Feb;15(2):159-65.
- [34] 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 Apr;39(1):1-6.
- [35] Wulf H, Maier C, Schele HA. [The treatment of zoster neuralgia]. *Anaesthesist*. 1991;40(10):523-9.
- [36] 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 Jan 21;367(9506):219-24.
- [37] 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 Mar;23(3):365-70.
- [38] 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):618-24.