

Parästhesien, Dysästhesie, brennende Schmerzen, Hyperalgesie und Allodynie

Medikamentöse Behandlung neuropathischer Schmerzen

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

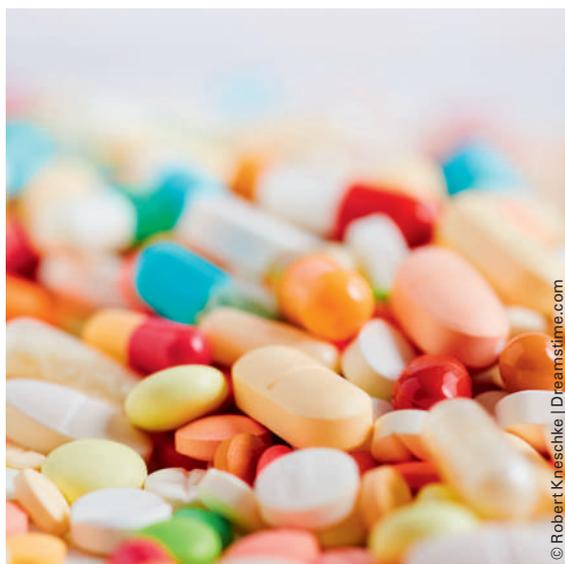
Quintessenz

- Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva oder Duloxetin), Gabapentin, Pregabalin und Opioide sind bei neuropathischen Schmerzen vergleichbar wirksam.
- Die Auswahl des Medikamentes hängt von Komorbiditäten und Kontraindikationen ab (Ausnahme: Carbamazepin erste Wahl bei Trigeminusneuralgie).
- Therapieziele sind eine Schmerzreduktion auf ein Niveau $\leq 3/10$ und eine Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität.
- Das Ansprechen auf die Therapie kann erst nach vier bis acht Wochen (Titration und zwei Wochen Behandlung unter Erhaltungsdosis) beurteilt werden.
- Bei schlechtem Ansprechen oder schlechter Verträglichkeit wird auf ein anderes Medikament gewechselt. Bei teilweisem Ansprechen wird mit einem anderen Medikament kombiniert.
- In der Mehrzahl der Patienten ist eine Behandlung mit mehreren Medikamenten nötig. Kombinationsbehandlungen sind wirksamer, führen aber auch zu zusätzlichen unerwünschten Wirkungen.
- Capsaicin- und Lidocainpflaster können als topische Therapeutika bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen angewendet werden.

Einleitung

Dieser Übersichtsartikel ist ein Update früherer Beiträge zur Therapie neuropathischer Schmerzen [1, 2] unter Berücksichtigung neuer Daten [3–7]. Der Fokus liegt auf der pharmakologischen Behandlung. Die nicht-pharmakologische Behandlung wurde bereits besprochen [1].

Neuropathische Schmerzen entstehen durch eine Schädigung afferenter Bahnen und Sensibilisierung nozizeptiver Neurone. Häufige periphere neuropathische Schmerzformen umfassen die diabetische Polyneuropathie, die postherpetische Neuralgie, Radikulopathien sowie chirurgische und traumatische Nervenverletzungen. Zentrale neuropathische Schmerzen können z.B. bei Rückenmarksschäden, Schlaganfall oder multipler Sklerose auftreten [1]. Neuropathische Schmerzen sind charakterisiert durch Parästhesien, Dysästhesie, brennende oder einschiessende Schmerzen, Hyperalgesie und Allodynie [1, 7]. Die bei nozizeptiven



© Robert Kneschke | Dreamstime.com

Schmerzen häufig verwendeten Medikamente Paracetamol und NSAR gelten bei neuropathischen Schmerzen als nicht wirksam [3]. Bei neuropathischen Schmerzen kommen Antidepressiva, Antikonvulsiva, Opioide und topische Therapeutika zum Einsatz. Im Folgenden werden die verschiedenen Medikamentengruppen genauer besprochen.

Antidepressiva

Antidepressiva, welche die synaptische Serotonin- und auch Noradrenalin-Aufnahme hemmen, sind bei neuropathischen Schmerzen analgetisch wirksam. Die Schmerzreduktion wird vermutlich über eine verstärkte Aktivität absteigender Bahnen vermittelt, welche die afferente Schmerzfortleitung im Rückenmark hemmen. Zu den analgetisch wirksamen Antidepressiva zählen die trizyklischen Antidepressiva (TCA) sowie die Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetin und Venlafaxin.



Matthias E. Liechti

Die analgetische Wirkung der Antidepressiva ist bei Patienten mit und ohne Depression nachweisbar und damit nicht primär durch den antidepressiven Effekt vermittelt [8, 9]. Die analgetische Wirkung der TCA tritt etwas rascher und in tieferer Dosis ein als ihre antidepressive Wirkung. Die Wirksamkeit der verschiedenen TCA und SNRI ist vergleichbar [10–13]. Antidepressiva sind auch gleich gut wirksam wie Antikonvulsiva [10, 12]. Für einen analgetischen Nutzen von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) ist die Evidenz ungenügend [10, 13].

Die Wirksamkeit der TCA ist mit mehreren kontrollierten Studien für Amitriptylin, Nortriptylin, Desipramin und Imipramin dokumentiert [8, 10, 13–18]. Die einzelnen Studien waren allerdings teilweise sehr klein [10]. Die *Number Needed to Treat* (NNT) für eine mindestens moderate Schmerzreduktion (30–50%) liegt bei 3,6 (95% CI: 3,0–5,4) [3, 10]. TCA sind kostengünstig und in der Praxis gut etabliert. TCA führen jedoch oft zu unerwünschten Wirkungen (Tab. 2). Häufig sind vor allem anticholinerge Wirkungen wie Sedierung, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Sehstörungen, Obstipation und Verwirrung, insbesondere bei älteren Patienten. Bei Patienten mit Alter über 65 Jahre sollten TCA nicht in Dosen über 75 mg/Tag verwendet werden [19]. TCA sollten anfangs tief dosiert (10–25 mg einmal täglich) und wegen der sedierenden Wirkung am Abend eingenommen werden. Die Tagesdosis wird dann nach Verträglichkeit langsam in Schritten von 25 mg/Woche erhöht. Es sollte mindestens zwei Wochen auf der maximal tolerierten Dosis behandelt werden, bevor das Ansprechen beurteilt wird. Total vergehen also sechs bis acht Wochen für einen adäquaten Behandlungsversuch [20]. Bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit oder Herzrhythmusstörungen ist wegen der arrhythmogenen Wirkung der TCA Vorsicht geboten [21], und die Dosis sollte auf unter 100 mg/Tag beschränkt bleiben [20]. TCA-Dosen über 100 mg/Tag sind mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod assoziiert [22].

Die SNRI Duloxetin und Venlafaxin sind etwas besser verträglich als die TCA, aber in Anbetracht der insgesamt höheren NNT von 6,4 (5,2–8,4) für eine 50%-Schmerzreduktion möglicherweise etwas weniger effektiv [3]. Allerdings ist die Studienqualität und damit die Evidenz für die Wirksamkeit für Duloxetin im Vergleich mit den TCA besser [3]. Duloxetin ist primär bei Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie gut untersucht worden [3, 18, 23–28] und für diese Polyneuropathieform zugelassen. Die Wirksamkeit ist bis zu einem Jahr dokumentiert [29]. Im Direktvergleich war Duloxetin (120 mg/d) gleich wirksam wie Amitriptylin

(75 mg/d) oder Pregabalin (600 mg/d) bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie [12]. In einer Metaanalyse randomisiert-kontrollierter Studien bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie war die NNT für 50% Schmerzreduktion 5 (3–7) für Duloxetin und damit gleich jener von Pregabalin oder Gabapentin [30]. Duloxetin war auch wirksam bei neuropathischen Schmerzen bei multipler Sklerose [31]. Hingegen wurde Duloxetin bei postherpetischer Neuralgie nicht untersucht. Duloxetin wirkt aktivierend auf das ZNS [12].

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Duloxetin sind Nausea und Schlafstörungen. Duloxetin reduziert die Schlafzeit im Vergleich zu Pregabalin, das die Schlafqualität verbessert [12]. Andererseits führt Pregabalin insgesamt zu mehr unerwünschten Ereignissen (Müdigkeit und Schwindel) [12]. Die analgetische Wirkung von Duloxetin zeigt sich oft bereits nach einer Woche Behandlung [25]. Damit ist mit Duloxetin im Vergleich zu den TCA eine raschere Einstellung möglich [20]. Eine Tagesdosis von 120 mg ist meist nicht wirksamer als 60 mg und sollte in der Regel vermieden werden [25]. Bei Rauchern ist der Abbau von Duloxetin über Cytochrom P450 (CYP)1A2 beschleunigt, und eine Dosis von 120 mg mag daher angezeigt sein.

Es gibt nur wenige kleine Studien zu Venlafaxin bei neuropathischen Schmerzen [3, 10, 32]. Die NNT liegt je nach Metaanalyse bei 3,1 (2,2–5,1) [10] bis 6,4 (5,2–8,4) [3]. Venlafaxin (225 mg/d) war gleich wirksam wie Imipramin (150 mg) [11]. Venlafaxin war auch wirksam zusätzlich zu Gabapentin [33]. Die Wirksamkeit wurde nur bei diabetischer Polyneuropathie und postoperativer Neuropathie gezeigt. In der Schweizer Arzneimittelinformation sind neuropathische Schmerzen nicht als Indikation für Venlafaxin vermerkt. Wie für Duloxetin gibt es zu Venlafaxin keine Studien zu postherpetischer Neuralgie [34].

Antikonvulsiva

Aus der Gruppe der Antikonvulsiva werden primär Gabapentin und Pregabalin zur Behandlung neuropathischer Schmerzen empfohlen [18, 20, 21, 27]. Carbamazepin ist Behandlung (Prophylaxe) der Wahl bei der Trigeminusneuralgie. Gabapentin und Pregabalin binden an der $\alpha 2\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger neuronaler Kalziumkanäle im zentralen Nervensystem (ZNS), reduzieren die Neurotransmitterfreisetzung und damit die Schmerzfortleitung. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gabapentin und Pregabalin sind vergleichbar. Gabapentin wird auch als Generikum angeboten und ist preisgünstiger als Pregabalin.

Tabelle 1: Medikamente und Dosierungen bei neuropathischen Schmerzen.

Substanz	Startdosis	Zieldosis/Erhaltungsdosis	Maximale mögliche Dosis
Trizyklische Antidepressiva (TCA)			
Amitriptylin (Saroten® retard)	10–25 mg 1/d, abends	25–100 mg 1/d, abends	150 mg
Nortriptylin (Nortrilen®)	10–25 mg 1/d, abends	25–100 mg 1/d, abends	150 mg
Imipramin (Tofranil®)	10–25 mg 1/d, abends	25–100 mg 1/d, abends	150 mg
Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)			
Duloxetin (Cymbalta®)	1× 30 mg morgens	1× 60 mg/d, morgens	120 mg/d (selten sinnvoll)
Venlafaxin (Efexor® ER und Generika)	1× 37,5 mg morgens	150–225 mg/d morgens	225 mg/d
Antikonvulsiva			
Pregabalin (Lyrica®)	1× 25–50 mg abends	150–300 mg/d	2× 300 mg/d
Gabapentin (Neurontin® und Generika)	3× 100 mg/d, Start abends	1200–2400 mg/d	3× 1200 mg/d
Carbamazepin (nur bei Trigeminus-Neuralgie)	200–400 mg/d	600–800 mg/d	1200 mg/d
Opioide			
Morphin (Generika) retardiert	2× 10–30 mg/d	individuell	offen (240 mg/d)
Oxycodon (Oxycontin® und Generika)	2× 5–10 mg/d	individuell	offen (120 mg/d)
Oxycodon/Naloxon (Targin®)	2× 5/2,5–10/5 mg/d	individuell	offen (120/60 mg/d)
Buprenorphin transdermal (Transtec®)	35 µg/h, Wechsel nach 3,5 d	individuell	offen (105 µg/h)
Hydromorphon (Palladon® retard, Journista®)	2× 4 mg/d	individuell	offen (32 mg/d)
Tramadol (Tramal® retard und Generika)	2× 50–100 mg/d	individuell	2× 200 mg/d
Tapentadol retardiert (Palexia® retard)	2× 50 mg/d	2× 100–200 mg/d	2× 250 mg/d
Topische Therapie			
Lidocain 5% Pflaster (Neurodol®)	1–3 Pflaster/d	1–3 Pflaster/d	3 Pflaster/d
Capsaicin 8% Pflaster (Qutenza®)	1–4 Pflaster/3 Monate	1–4 Pflaster/3 Monate	1–4 Pflaster/3 Monate

Pregabalin hat jedoch pharmakologische Vorteile. Gabapentin wird in höheren Dosen zunehmend schlecht absorbiert. Die Dosis-Plasmakonzentrations-Beziehung und auch die Dosis-Wirkungs-Beziehung sind für Pregabalin im Gegensatz zu Gabapentin linear [35]. Mit Pregabalin kann allenfalls rascher eine effektive Erhaltungsdosis erreicht werden [36]. Die Wirksamkeit von Gabapentin [3, 37–40] und Pregabalin [3, 18, 30, 36, 41–47] ist bei diabetischer Polyneuropathie und postherpetischer Neuropathie gut dokumentiert. Die NNT für eine 50%-ige Schmerzreduktion liegt für Pregabalin um 4,5 (3–8) [18, 30, 48] bei diabetischer Polyneuropathie. Eine neuere Metaanalyse, die auch nicht-publizierte Studien einschloss, fand eine NNT von 8 (7–9) über alle neuropathischen Schmerzen [3]. Für Pregabalin wurde die Wirksamkeit auch für posttraumatische/postoperative periphere Neuropathie [47, 49], Radikulopathie [50] und Rückenmarksverletzung [51] gezeigt. Die Indikation von Pregabalin umfasst in der Schweiz die Behandlung peripherer und zentraler neuropathischer Schmerzen. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Pregabalin sind Schwindel (30%), Müdigkeit (15%), periphere Ödeme (10%) und Gewichtszunahme (5%) [36]. Pregabalin hat eine schlafverbessernde [44, 52] und anxiolytische Wirkung [51, 53]. Schlaf- und Angststörungen

sind bei chronischen Schmerzpatienten häufige Begleitprobleme [54–56]. Damit bietet hier Pregabalin eine zusätzliche erwünschte Wirkung. Wegen der sedierenden Wirkung von Pregabalin muss die Aufdosierung vor allem bei älteren Patienten langsam erfolgen. Der Start erfolgt mit 25–50 mg Pregabalin einmal täglich am Abend. Die Dosis wird abhängig vom individuellen Ansprechen und nach Verträglichkeit erhöht. Am besten erfolgt die Erhöhung erst nach einigen Tagen auf 2–3× 50 mg/Tag und damit langsamer als in der Arzneimittelinformation und vielen Guidelines beschrieben. Die Dosis von 150 mg pro Tag (auch 2× 75 mg) ist bereits wirksam. Die Dosis kann flexibel um maximal 150 mg wöchentlich auf 300 mg/Tag erhöht werden. Die Maximaldosis von 600 mg/Tag ist schlechter verträglich und sollte nur in Ausnahmefällen verwendet werden [43]. Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramaten und Valproat wurden bei neuropathischen Schmerzen untersucht und waren in einzelnen Studien teilweise wirksam [18, 48, 57–62]. Insgesamt ist aber das Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil für diese Antikonvulsiva schlecht [27, 63]. Ihr Einsatz ist daher speziellen Situationen vorbehalten und kommt eher bei zentralen Formen in Betracht. Carbamazepin ist bei der Trigeminusneuralgie das

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von Medikamenten zur Behandlung neuropathischer Schmerzen.

Medikament	Wichtige unerwünschte Wirkungen	Kontraindikationen
Trizyklische Antidepressiva		
Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin	Sedation, Mundtrockenheit, Obstipation, Gewichtszunahme, orthostatische Hypotonie, Harnverhalt	Herzrhythmusstörungen, Glaukom, Prostatahyperplasie, erhöhtes Sturzrisiko, Epilepsie, Herzinsuffizienz
Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer		
Duloxetin	Übelkeit, Insomnie	Leberinsuffizienz, schwere Niereninsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie, unkontrollierte Epilepsie
Venlafaxin	Hypertonie, Übelkeit, Insomnie, Somnolenz	unkontrollierte Hypertonie
Antikonvulsiva		
Pregabalin, Gabapentin	Sedation, Schwindel, periphere Ödeme, Gewichtszunahme	Herzinsuffizienz
Carbamazepin	Hautreaktionen, Hyponatriämie	
Opiode		
Morphin, Oxycodon, Buprenorphin, Hydromorphon	Übelkeit, Obstipation, Sedation, Schwindel, Verwirrung	Atemdepression
Oxycodon-Naloxon	Übelkeit, Sedation, Schwindel, Verwirrung	Atemdepression, mässige bis schwere Leberinsuffizienz
Tramadol	Übelkeit, Obstipation, Serotonin-Syndrom	unkontrollierte Epilepsie, serotonerge Medikamente
Tapentadol (retardiert)	Mundtrockenheit, Sedation, Übelkeit	Atemdepression, unkontrollierte Epilepsie
Topische Therapie		
Lidocainpflaster	lokale Rötung	keine
Capsaicinpflaster	lokales Brennen	keine

Medikament erster Wahl [1, 64]. Carbamazepin und Oxcarbazepin sind CYP-Enzyminduktoren und interagieren daher mit dem Metabolismus zahlreicher Medikamente. Wichtige unerwünschte Wirkungen von Carbamazepin umfassen allergische Hautreaktionen [65] und Hyponatriämie [66]. Zu Hautreaktionen kommt es vor allem in den ersten Monaten nach Therapiebeginn. In den ersten Behandlungsmonaten sind daher eine klinische Beobachtung und Laborkontrollen mindestens einmal monatlich angezeigt. Eine Genotypisierung (HLA-B*3101 bei Kaukasieren und HLA-B*1502 bei Patienten aus gewissen asiatischen Ländern) ist vor einer Gabe von Carbamazepin empfohlen, um das Risiko einer Hautreaktion zu verringern [65, 67]. Oxcarbazepin verursacht weniger Hautreaktionen und weniger Enzyminduktion, aber mehr Hyponatriämien [66].

Opiode

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen liegen verschiedene Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien vor [3–5, 68, 69]. Es wurden Morphin, Oxycodon, Tramadol und Tapentadol vor allem bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie und Postzosterneuralgie untersucht [5, 70–80]. Opiode

sind bei neuropathischen Schmerzen über vier bis zwölf Wochen wirksam [5, 69]. Trotz pharmakologischer Unterschiede [81, 82] gibt es keine Evidenz für eine unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Opiode bei neuropathischen Schmerzen [5, 68, 69]. Morphin bis 240 mg/Tag und Oxycodon bis 120 mg/Tag wurden in Studien am häufigsten untersucht [3]. Opiode reduzieren neuropathische Schmerzen auch mindestens gleich gut wie TCA [75, 83] oder Antikonvulsiva [70]. Dennoch empfehlen verschiedene Leitlinien, bei Neuropathie Antidepressiva oder Antikonvulsiva als erste Wahl einzusetzen und Opiode erst, wenn andere Substanzen versagt haben [21, 84, 85]. Die Zurückhaltung bei der Verwendung von Opioiden als erste Wahl ist Ausdruck von Bedenken wegen der Langzeitsicherheit [21]. Eine neue deutsche S3-Leitlinie (S3: Leitlinie mit allen Elementen einer systematischen Entwicklung = Logik-, Entscheidungs- und Outcome-Analyse) [86] nennt nun aber Opiode auch als eine Therapieoption erster Wahl bei Neuropathie für die Dauer von vier bis zwölf Wochen. Bei diabetischer Polyneuropathie *sollen* Opiode angeboten werden, bei der Postzosterneuralgie *können* Opiode angeboten werden [86]. Bei Phantomschmerz, Rückenmarksverletzung und schmerzhafter Radikulopathie können Opiode ebenfalls angeboten werden [83, 86–88]. Opiode waren bei chronischen Rücken-

schmerzen [89, 90] und auch in längeren Open-label-Studien bei Radikulopathie [90–92] wirksam. Bei Polyneuropathien durch HIV, Medikamente, Alkohol etc. wird ein individueller Therapieversuch empfohlen [86]; randomisierte Studien dazu fehlen jedoch. Eine Langzeittherapie (>3 Monate) mit Opioiden kann bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen angeboten werden, sofern eine relevante Schmerzreduktion oder Funktionsverbesserung unter der zeitlich befristeten Opioidtherapie (vier bis zwölf Wochen) erreicht wurde [86, 90–92]. Dabei ist zu bemerken, dass nur wenige Studien zur Langzeitgabe von Opioiden bei Neuropathie vorliegen [93, 94] und die meisten Langzeitdaten bei Patienten mit Arthrose-schmerzen und Rückenschmerzen erhoben wurden [90–92].

Opioide können als erste Wahl eingesetzt werden, wenn zum Beispiel eine Begleiterkrankung wie eine Herzrhythmusstörung oder Adipositas gegen den Einsatz von TCA oder Pregabalin sprechen. Eine Langzeitgabe (>3 Monate) von Opioiden darf nur bei gutem Ansprechen erfolgen und ist bei etwa einem Viertel der Patienten effektiv und sinnvoll. Nach sechs Monaten sollte das Ansprechen zum Beispiel durch eine Dosisreduktion/Medikamentenpause überprüft werden. Opioide wirken als einzige Medikamentenklasse rasch und können daher bei akuten neuropathischen Schmerzen und während der Titrationsphase von Antidepressiva oder Antikonvulsiva temporär eine prompte Schmerzlinderung ermöglichen [21]. Schliesslich können Schmerzexazerbationen unter einer etablierten Therapie mit Antidepressiva oder Antikonvulsiva mit zusätzlichen Opioiden behandelt werden [21].

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen der Therapie neuropathischer Schmerzen mit Opioiden sind Nausea, Erbrechen, Obstipation, Benommenheit, Schwindel und Verwirrtheit [68, 69, 78]. Laxantien sollten ab Beginn einer Opioidtherapie immer mitverordnet werden. Alternativen zur Verminderung einer Opioid-induzierten Obstipation sind die Oxycodon/Naloxon-Kombination [95–98] oder Tapentadol [99, 100]. Bei der Oxycodon/Naloxon-Kombination normalisiert der nur enteral wirksame Opiatrezeptorantagonist Naloxon die durch das Oxycodon erhöhte Transitzeit [101].

Mögliche unerwünschte Wirkungen, die speziell bei einer Langzeitgabe von Opioiden kontrovers diskutiert werden, sind Hypogonadismus, Missbrauch, Stürze mit Frakturen, erhöhte Mortalität, kognitive Defizite und opioid-assoziierte Hyperalgesie [34, 82, 90, 102–105]. Das Risiko von Frakturen nimmt nach der Titrationsphase mit zunehmender Behandlungsdauer ab, womit unerwünschte ZNS-Wirkungen während der

Einstellung ursächlich im Vordergrund stehen [106]. Das Suchtrisiko kann durch Vermeidung von Opioiden bei Patienten mit bekanntem Substanzkonsum oder psychiatrischen Begleiterkrankungen reduziert werden [107–112]. Das Risiko für eine Sucht durch Opioide liegt unter 0,3%, bei psychiatrischer Co-Morbidität oder Suchtanamnese aber um 5% [113]. Bei Verdacht auf Hyperalgesie muss die Dosis ausgeschlichen werden, respektive es kann auf ein anderes Opioid rotiert werden. Im Prinzip gibt es bei Opioiden keine Maximaldosis, und es wird individuell nach Klinik dosiert. Bei Dosierungen ab 120–180 mg/d Morphinäquivalent ist aber Vorsicht angezeigt [86]. Andererseits sind höhere Dosierungen nötig, je grösser die neuropathische Komponente bei Schmerzen ist. Zudem sind die effektiven Dosierungen in klinischen Studien oft höher [5, 71, 75, 76]. Für weitere Praxisempfehlungen zur Therapie mit Opioiden sei auf frühere Beiträge in dieser Zeitschrift verwiesen [1, 2, 82, 86].

Tramadol und Tapentadol wurden zusammen mit den reinen Opioiden besprochen, da sich die meisten Medikamenteneigenschaften bei neuropathischen Schmerzen nicht von jenen reiner Opioide unterscheiden [5, 73, 74, 77–80, 90, 114–117]. Bei den unerwünschten Wirkungen von Tramadol gibt es aber zusätzliche Aspekte zu beachten. Tramadol hemmt den Serotonintransporter [118], kann daher ein Serotoninsyndrom und Krampfanfälle auslösen [119, 120] und verursacht häufig Übelkeit. Die Kombination mit anderen serotonergen Substanzen wie MAO (Monoaminoxidase-)Inhibitoren und anderen Antidepressiva oder mit CYP2D6-inhibierenden Medikamenten [120–123] sollte daher vermieden werden. Im Vergleich zu Tramadol wird Tapentadol CYP-unabhängig metabolisiert, die Verträglichkeit ist besser und das Risiko eines Serotoninsyndroms vermutlich kleiner [117, 124]. Tapentadol ist ein dual wirkendes Analgetikum mit Opioidwirkung und Hemmung des Noradrenalintransporters und vereint damit Wirkeigenschaften der Opioide mit jenen der Antidepressiva [99, 124–126]. Im Vergleich zu reinen Opioiden sind die unerwünschten Wirkungen ähnlich [79]; es kommt aber bei vergleichbarer Analgesie zu etwas weniger opioidtypischen Nebenwirkungen, jedoch zu mehr Mundtrockenheit [99, 100].

Topische Therapeutika

Wirksame topische Therapeutika sind Lidocainpflaster (5%), Capsaicinpflaster (8%) und Botulinumtoxin. Lidocainpflaster sind bei postherpetischer Neuralgie effektiv und bei älteren Patienten wegen der geringen Nebenwirkungen Therapie erster Wahl [34, 127, 128].

Allerdings ist die Qualität der Evidenz für die Wirksamkeit von Lidocainpflaster tief [3]. In der Schweiz ist aktuell Neurodol Tissugel® mit der Indikation «postherpetische Schmerzen» auf dem Markt. Bis drei Pflaster können während maximal 12 Stunden auf das schmerzhafte Areal appliziert werden. Danach ist bis zur nächsten Behandlung ein zwölfstündiges applikationsfreies Intervall einzuhalten.

Capsaicin aktiviert den TRPV1-(Transient Receptor Potential Vanilloid 1)-Schmerzrezeptor, was bei der Erstanwendung zu Brennen führt und eine Vorbehandlung mit Lidocaingel verlangt. Nach der Anwendung sind die TRPV1-Rezeptoren anhaltend desensibilisiert. Bei postherpetischer Neuropathie erfolgt die Anwendung des hochdosierten 8% Capsaicinpflasters an den Füßen während 30 Minuten (z.B. bei HIV-Neuropathie) oder während 60 Minuten an anderen Körperstellen. Die Wirkung hält bis drei Monate an, und die Behandlung kann alle drei Monate wiederholt werden. Es kommt zu lokalen unerwünschten Effekten wie Schmerzen, Rötung und Brennen. Die Anwendung verlangt aufgrund der stark reizenden Substanz Vorsichtsmassnahmen und ist daher in der Praxis aufwendig. Es liegen keine Daten und keine Zulassung bei Patienten mit Diabetes vor. Das Ansprechen auf die Capsaicinbehandlung ist mit einer NNT von 11 (7–19) [3] eher schlecht. In einer offenen randomisierten Studie war das Capsaicinpflaster der Behandlung mit Pregabalin bezüglich Wirksamkeit aber nicht unterlegen [129].

Eine Behandlung mit Botulinumtoxin subkutan in der Schmerzregion wurde in kleinen Pilotstudien bei diabetischer Neuropathie [130], postherpetischer Neuralgie [131], Trigeminusneuralgie [132] oder Amputationsschmerzen [133] untersucht. Die NNT lag insgesamt bei 1,9 (1,5–2,4) [3]. Diese Resultate müssen noch in grösseren Studien bestätigt werden.

Auswahl des Medikamentes

Tabelle 1 zeigt die Dosierungen der diversen Medikamente, Tabelle 2 unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen [1, 3, 5, 7, 18, 27, 67, 84, 94, 127, 134]. Bei diabetischer Polyneuropathie kommen TCA, Duloxetine, Venlafaxin, Gabapentin, Pregabalin und Opioide zum Einsatz [21, 84, 85]. Bei postherpetischer Neuralgie stehen zudem Lidocain- und Capsaicinpflaster zur Verfügung, während Duloxetine und Venlafaxin entfallen [21, 84]. Die Zosterimpfung (Zostavax®) reduziert sowohl das Auftreten eines Herpes Zoster als auch die Post-Zoster-Neuralgie [135]. Die antivirale Therapie verhindert die Post-Zoster-Neuralgie vermutlich nicht [136]. Bei zentralen Neuropathien können Gaba-

pentin, Pregabalin, TCA und Opioide eingesetzt werden [21, 34, 137]. Die Trigeminusneuralgie wird primär mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin behandelt [85]. Die Erstausswahl des Medikamentes sollte vor allem die Begleiterkrankungen des Patienten berücksichtigen [20, 138, 139]. TCA sollten bei Glaukom, orthostatischer Hypotonie und bei geriatrischen Patienten mit Risiko für Verwirrung vermieden werden. Schwindel und Stürze sprechen gegen den Einsatz von TCA oder Pregabalin. Bei Herzkrankheiten und Hypertonie sind Venlafaxin und TCA nicht ideal. Bei einer Niereninsuffizienz muss die Dosis von Pregabalin und Gabapentin reduziert werden. Von den Opioiden können bei Niereninsuffizienz Oxycodon(-Naloxon), Tramadol und Hydromorphon in reduzierter Dosis und Buprenorphin in üblicher Dosis gegeben werden [82]. Eine Depression spricht für Duloxetine, Venlafaxin oder TCA als erste Wahl und klar gegen Opioide. Bei Angst sind Pregabalin oder Antidepressiva sinnvoll, Opioide aber nicht indiziert. Bei Schlafproblemen sind Pregabalin oder Amitriptylin sinnvoll, und Duloxetine ist zu vermeiden. Eine Gewichtszunahme bei Adipositas ist bei Duloxetine und Opioiden im Gegensatz zu Pregabalin oder TCA nicht vorhanden. Stehen Kosten im Vordergrund, sind TCA, Opioide und Gabapentin günstiger.

Therapieanpassung

Wird mit einem Medikament eine Schmerzreduktion auf $\leq 3/10$ erreicht, wird weiter behandelt. Wird mit einer adäquaten Dosis und Therapiedauer (vier bis sechs Wochen) keine genügende Schmerzreduktion erreicht, sollte auf ein anderes Medikament gewechselt werden. In Studien ist das Ansprechen auf ein Medikament nicht prädiktiv für das Ansprechen auf ein anderes [75]. Das heisst, die Wirkung respektive Wirkungslosigkeit eines Medikamentes muss bei jedem Patienten durch Ausprobieren festgestellt werden. Bei einer nur teilweisen Besserung ($\geq 4/10$) trotz adäquater Therapie sollte ein weiteres Medikament zusätzlich gegeben werden [21]. Das Ansprechen neuropathischer Schmerzen auf die einzelnen Medikamente ist insgesamt eher moderat und in publizierten Studien überschätzt [3]. Eine aktuelle Metaanalyse auch nicht publizierter Daten fand entsprechend schlechtere NNT-Werte für eine 50%-Schmerzintensitätsreduktion von 3,6 (95% CI: 3,0–4,4) für TCA, 6,4 (5,2–8,4) für SNRI, 7,5 (6–9) für Pregabalin und Gabapentin, 4,3 (3,4–5,8) für starke Opioide und 11 (7,4–19) für Capsaicinpflaster [3]. Für die Mehrzahl der Patienten ist also die Wirkung eines Medikamentes ungenügend.

Kombinationstherapien

Mehr als die Hälfte der Patienten benötigt eine Kombinationstherapie [85]. Die Kombinationstherapie ermöglicht, mit tieferen Dosen der Medikamente im Vergleich zur Monotherapie eine signifikant bessere Analgesie, allerdings auch bei mehr unerwünschten Wirkungen [70]. Jedoch kann beim Kombinieren die Dosis der einzelnen Medikamente bei insgesamt besserer Wirksamkeit reduziert werden. Eine bessere analgetische Wirksamkeit wurde gezeigt für die Kombination Opioid/Antikonvulsivum (Morphin/Gabapentin) gegenüber Morphin oder Gabapentin allein [70]. Die Kombination Oxycodon/Gabapentin war wirksamer als Gabapentin allein [140]. In einer offenen Studie war die Kombination Oxycodon/Pregabalin besser wirksam und verträglicher als Pregabalin allein, und die Lebensqualität verbesserte sich [141]. Die Zugabe einer tiefen Opioiddosis (Oxycodon 10 mg) zu Pregabalin ergab aber keinen zusätzlichen analgetischen Nutzen [142]. Auch die Kombination Antikonvulsivum/Antidepressivum (Gabapentin-Nortriptylin) zeigte eine signifikant bessere analgetische Wirksamkeit gegenüber Gabapentin oder Nortriptylin allein [17]. Gabapentin/Venlafaxin war gegenüber Gabapentin allein bei Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie ebenfalls wirksamer [33].

Die Kombination von Tapentadol mit einem Antikonvulsivum ist möglich und pharmakologisch sinnvoll, bringt aber klinisch kaum einen Mehrwert [116]. Da Tapentadol bereits für die Analgesie relevante Wirk-

aspekte eines Antidepressivums hat, scheint die Kombination von Tapentadol und einem Antidepressivum pharmakologisch nicht sinnvoll, ausser letzteres ist wegen einer Depression indiziert. Eine Kombination ist aber möglich [117].

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit der systemischen Medikamente ist in Studien vergleichbar. Alle können im Prinzip zum Therapiestart verwendet werden [3, 6, 48, 139, 143]. Das Ansprechen auf eine Substanz muss bei jedem Patienten individuell ausprobiert werden. Die Auswahl zu Beginn der Therapie und bei Kombinationstherapien richtet sich nach den unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen der Medikamente unter Beachtung der Begleiterkrankungen des Patienten [20, 138, 139].

Danksagung

Ich danke Herrn Dr. med. Klaus Bally, Universitäres Zentrum für Hausarztmedizin Basel, und Herrn Prof. Stefan Krähenbühl, Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel, für die Durchsicht des Manuskripts.

Finanzierung / potenzielle Interessenkonflikte

Der Autor deklariert finanzielle Unterstützungen durch folgende Firmen ohne Bezug zu dieser Arbeit: Astra Zeneca, Gruenenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische
Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechti\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechti[at]usb.ch)

Literatur / Références

- [1] Renaud S, Besson M, Cedraschi C, Landmann G, Suter MR, Taub E, et al. Chronische neuropathische Schmerzen. *Schweiz Med Forum* 2011;47:3–20.
- [2] Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, de Stoutz ND, Eychmüller S, Limacher F, et al. Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 2. *Schweiz Med Forum* 2005;5:1107–13.
- [3] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015.
- [4] Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD010692.
- [5] Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Petzke F, Hauser W. [Opioids in chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration.]. *Schmerz* 2014.
- [6] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–e88.
- [7] Baron R. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Pharmakologisch nicht interventionelle Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen. Germany: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2012.
- [8] Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589–96.
- [9] Perahia DG, Pritchett YL, Desai D, Raskin J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:311–7.
- [10] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005454.
- [11] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284–9.
- [12] Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012;35:2451–8.
- [13] Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250–6.
- [14] Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and meprobamate in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313–23.
- [15] Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984;251:1727–30.
- [16] Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castaneda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind crossover study. *Pain* 1985;23:395–400.
- [17] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252–61.
- [18] Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758–65.
- [19] American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616–31.
- [20] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3–14.
- [21] O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122:S22–32.
- [22] Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:234–41.
- [23] Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005;6:346–56.
- [24] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–18.
- [25] Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1411–20.
- [26] Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29 Suppl:2536–46.
- [27] NICE. Neuropathic pain – pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. In: Excellence NIfHaC, editor, 2013.

- [28] Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Investig* 2011;2:132–9.
- [29] Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006;9:29–40.
- [30] Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009;9:6.
- [31] Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract* 2014;14:732–44.
- [32] 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;110:697–706.
- [33] Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001;3:53–62.
- [34] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
- [35] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:661–9.
- [36] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448–54.
- [37] Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M, Investigators DMS. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *Clin J Pain* 2013;29:281–8.
- [38] Zhang L, Rainka M, Freeman R, Harden RN, Bell CF, Chen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain* 2013;14:590–603.
- [39] Serpell MG. Neuropathic pain study g. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557–66.
- [40] Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837–42.
- [41] Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.
- [42] Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
- [43] 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;115:254–63.
- [44] 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;109:26–35.
- [45] Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203–13.
- [46] Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther* 2011;33:159–66.
- [47] Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32:2370–85.
- [48] Rutkove SB. A 52-year-old woman with disabling peripheral neuropathy: review of diabetic polyneuropathy. *JAMA* 2009;302:1451–8.
- [49] van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010;17:1082–9.
- [50] Saldana MT, Navarro A, Perez C, Masramon X, Rejas J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 2010;30:1005–15.
- [51] Siddall PJ, 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;67:1792–800.
- [52] Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2010;26:2411–9.
- [53] Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:214–22.
- [54] Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain* 2007;23:15–22.
- [55] Nicholson B, Verma S. Comorbidities in chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2004;5 Suppl 1:S9–S27.
- [56] Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A. Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5:379–89.

- [57] McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047–52.
- [58] Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505–9.
- [59] Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865–73.
- [60] Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543–54.
- [61] Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014;155:2263–73.
- [62] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD005451.
- [63] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567.
- [64] Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013–28.
- [65] Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PF, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126–33.
- [66] Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005;65:1976–8.
- [67] Swissmedic. Arzneimittelinformation. Bern: Schweizerisches Heilmittelinstitut, 2013.
- [68] Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043–52.
- [69] McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006146.
- [70] Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324–34.
- [71] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927–34.
- [72] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71–8.
- [73] Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842–6.
- [74] 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;83:85–90.
- [75] 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;59:1015–21.
- [76] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837–41.
- [77] Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323–31.
- [78] Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015;35:95–108.
- [79] Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151–62.
- [80] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37:2302–9.
- [81] Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* 2012;15:ES93–110.
- [82] Liechti ME. Pharmakologie von Schmerzmitteln für die Praxis-Teil 2: Opiode. *Schweiz Med Forum* 2014;14:460–4.
- [83] Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66–75.
- [84] 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;13:1153–69.
- [85] Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007;12:13–21.
- [86] Hauser W, Bock F, Engeser P, Tolle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:732–40.
- [87] Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25:177–84.
- [88] Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289–96.

- [89] Petzke F, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Sommer C, Hauser W. [Opioids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration.]. *Schmerz* 2014.
- [90] Hauser W, Bernardy K, Maier C. [Long-term opioid therapy in chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in open-label extension trials with study duration of at least 26 weeks.]. *Schmerz* 2014.
- [91] Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:2484–90.
- [92] Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010;10:416–27.
- [93] Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2000;14:65–70.
- [94] Richarz U, Waechter S, Sabatowski R, Szczepanski L, Binsfeld H. Sustained safety and efficacy of once-daily hydromorphone extended-release (OROS(R) hydromorphone ER) compared with twice-daily oxycodone controlled-release over 52 weeks in patients with moderate to severe chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2013;13:30–40.
- [95] Lowenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531–43.
- [96] Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De Andres J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3503–12.
- [97] Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain – results from a large observational study. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:299–311.
- [98] Lazzari M, Sabato AF, Caldarulo C, Casali M, Gafforio P, Marcassa C, et al. Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis. *Curr Med Res Opin* 2014;30:555–64.
- [99] Merker M, Dinges G, Koch T, Kranke P, Morin AM. [Undesired side effects of tapentadol in comparison to oxycodone. A meta-analysis of randomized controlled comparative studies]. *Schmerz* 2012;26:16–26.
- [100] Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010;27:381–99.
- [101] Smith K, Hopp M, Mundin G, Bond S, Bailey P, Woodward J, et al. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:427–39.
- [102] Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Garneau K, Levin R, Lee J, et al. The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults. *Arch Intern Med* 2010;170:1979–86.
- [103] Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain* 2014;30:557–64.
- [104] Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. *Adv Ther* 2014;31:153–67.
- [105] Schiltewolf M, Akbar M, Hug A, Pfuller U, Gantz S, Neubauer E, et al. Evidence of specific cognitive deficits in patients with chronic low back pain under long-term substitution treatment of opioids. *Pain Physician* 2014;17:9–20.
- [106] Li L, Setoguchi S, Cabral H, Jick S. Opioid use for noncancer pain and risk of fracture in adults: a nested case-control study using the general practice research database. *Am J Epidemiol* 2013;178:559–69.
- [107] Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:103–7.
- [108] Sullivan MD, Howe CQ. Opioid therapy for chronic pain in the United States: Promises and perils. *Pain* 2013.
- [109] Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* 2010;105:1776–82.
- [110] Turk DC, Swanson KS, Gatchel RJ. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain* 2008;24:497–508.
- [111] Skala K, Reichl L, Ilias W, Likar R, Grogl-Aringer G, Wallner C, et al. Can we predict addiction to opioid analgesics? A possible tool to estimate the risk of opioid addiction in patients with pain. *Pain Physician* 2013;16:593–601.
- [112] Watson CP, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic noncancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manag* 2004;9:19–24.
- [113] Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD006605.
- [114] Palomba R, Graffi M, Melillo R, Bonaccia P, Rossi R. Efficacy and safety of tapentadol, compared with oxycodone associated with duloxetine, in painful diabetic neuropathy. *Translational Medicine* 2012;51.
- [115] Baron R, Kern U, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Tolerability of a Moderate Dose of Tapentadol Prolonged Release for Managing Severe, Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: An Open-label Continuation Arm of a Randomized Phase 3b Study. *Pain Pract* 2014.
- [116] Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol

- Prolonged Release (PR) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. *Pain Pract* 2014.
- [117] Sanchez Del Aguila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical Considerations for the Use of Tapentadol Prolonged Release for the Management of Severe Chronic Pain. *Clin Ther* 2015;37:94–113.
- [118] Dayer P, Collart L, Desmeules J. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 1994;47 Suppl 1:3–7.
- [119] Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D, et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;20:1423–31.
- [120] Sansone RA, Sansone LA. Tramadol: seizures, serotonin syndrome, and coadministered antidepressants. *Psychiatry (Edgmont)* 2009;6:17–21.
- [121] Shahani L. Tramadol precipitating serotonin syndrome in a patient on antidepressants. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E52.
- [122] Mahlberg R, Kunz D, Sasse J, Kirchheiner J. Serotonin syndrome with tramadol and citalopram. *Am J Psychiatry* 2004;161:1129.
- [123] Hagelberg NM, Saarikoski T, Saari TI, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Turpeinen M, et al. Ticlopidine inhibits both O-demethylation and renal clearance of tramadol, increasing the exposure to it, but itraconazole has no marked effect on the ticlopidine-tramadol interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:867–75.
- [124] Tzschentke TM, Christoph T, Schroder W, Englberger W, De Vry J, Jahnel U, et al. [Tapentadol: with two mechanisms of action in one molecule effective against nociceptive and neuropathic pain. Preclinical overview]. *Schmerz* 2011;25:19–25.
- [125] Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:483–96.
- [126] Xu XS, Etropolski M, Upmalis D, Okamoto A, Lin R, Nandy P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of opioid-induced gastrointestinal side effects in patients receiving tapentadol IR and oxycodone IR. *Pharm Res* 2012;29:2555–64.
- [127] Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014;371:1526–33.
- [128] Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996;65:39–44.
- [129] Haanpää M, Ernault E, Abdulahad A. Tolerability of treatment in the elevate open-label, randomized, multicentre, non-inferiority study: Qutenza versus pregabalin. International Association for the Study of Pain 15th World Congress on Pain. Buenos Aires, Argentina, 2014.
- [130] Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng JJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.
- [131] Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: a parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013;29:857–64.
- [132] Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2012;32:443–50.
- [133] Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain* 2012;28:108–12.
- [134] O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95–112.
- [135] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271–84.
- [136] Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CDO06866.
- [137] Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruijs MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150–7.
- [138] Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2006;81:S12–25.
- [139] Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Hauser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics?: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration.]. *Schmerz* 2014.
- [140] Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804–13.
- [141] Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Colini Baldeschi G, Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61:129–37.
- [142] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010;11:462–71.
- [143] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589–94.