

# Medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen



Zentrum für  
Schmerzmedizin



Zertifizierter Fortbildungskurs - Spezielle Schmerztherapie  
Luzern und Nottwil, 03.02.2019

Gunther Landmann  
Zentrum für Schmerzmedizin, Nottwil



# Interessenkonflikte



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Vortragshonorare:

Astellas, Grünenthal, Pfizer

## Mitgliedschaft:

Advisory Board Qutenza, Fa. Grünenthal

# Überblick

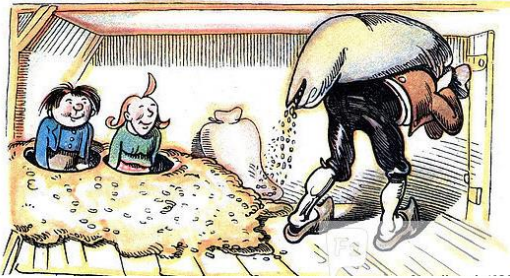


Zentrum für  
Schmerzmedizin

- Pathophysiologische Aspekte
- Darstellung der Substanzklassen
- Generelle Therapieempfehlungen



# QST Cluster Typen



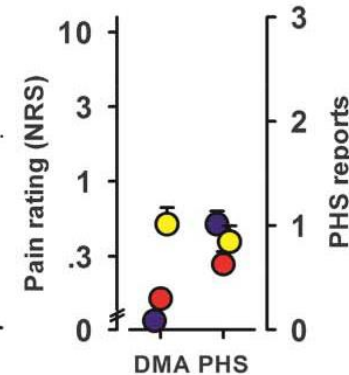
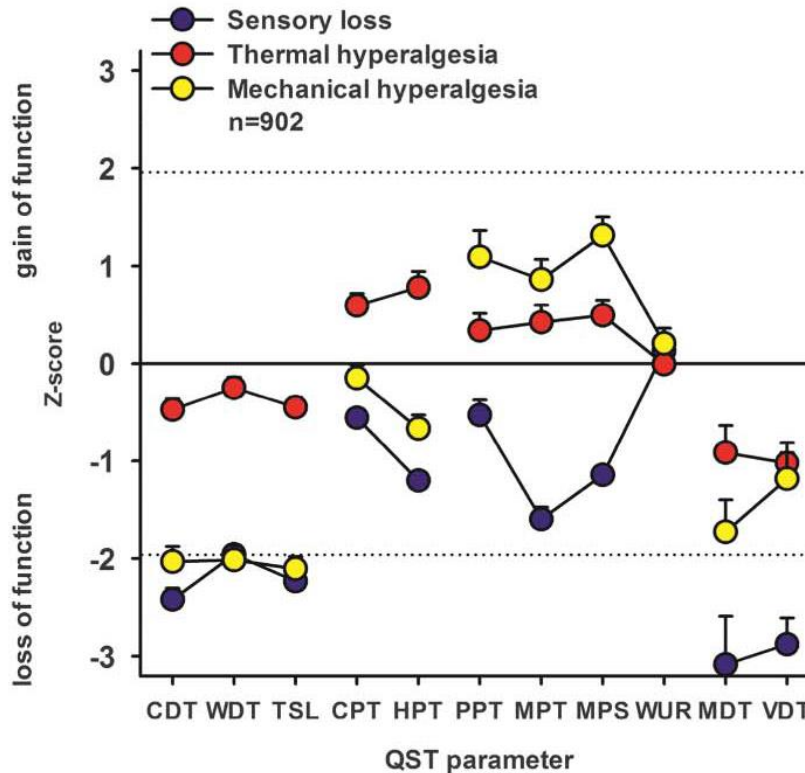
Sensory loss type (Cluster 1)



Thermal hyperalgesia type (Cluster 2)

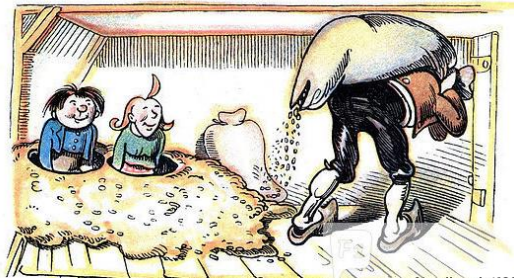


Mechanical hyperalgesia type (Cluster 3)





# QST Cluster Typen



**Sensory loss type (Cluster 1)**  
42%

- Verlust von Small und large fiber Funktionen
- Paradoxe Hitzeempfindung
- Deafferenzierungstyp
- "painful hypoesthesia"
- Spontanschmerz durch ektopische Entladungen proximal des verletzten Nozizeptors generiert
  - Dorsal root ganglion
  - Zentrale nozizeptive Neurone

## Therapie möglichst rostral

- Deszendierende Hemmung/zentral
- vorwiegend TCA, SNRI, Opioide

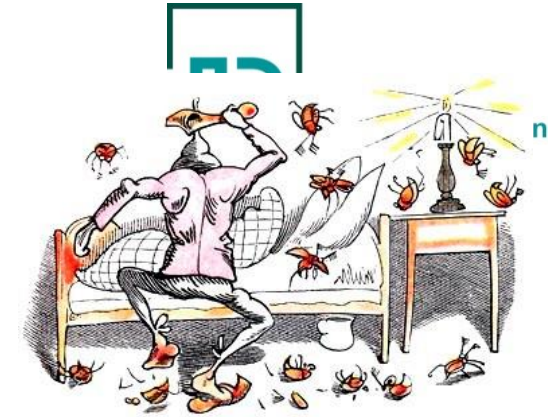


**Thermal hyperalgesia type (Cluster 2)**  
33%

- Erhaltende sensorische Funktion
- Hitze- und Kälte-Hyperalgesie
- Milde Allodynie (DMA)
- "Irritable nociceptor type"
- Effektive Regeneration
- Anhaltende Überaktivität mit und ohne zentrale Sensibilisierung

## Therapie vorwiegend peripher

- Na<sup>+</sup>-Blocker, Lidocain
- Capsaicin, Botox



**Mechanical hyperalgesia type (Cluster 3)**  
24%

- Verlust von Small fiber Funktion
- Pinprickhyperalgesie und Allodynie (DMA)
- "neurogenic hyperalgesia"
- Typisch für PHN
- Vorwiegend zentrale Sensibilisierung für mechanische Reize

## Therapie vorwiegend

- Pregabalin
- Lidocain topisch/i.v.
- Lamotrigin

# Medikamentöse Therapieansätze

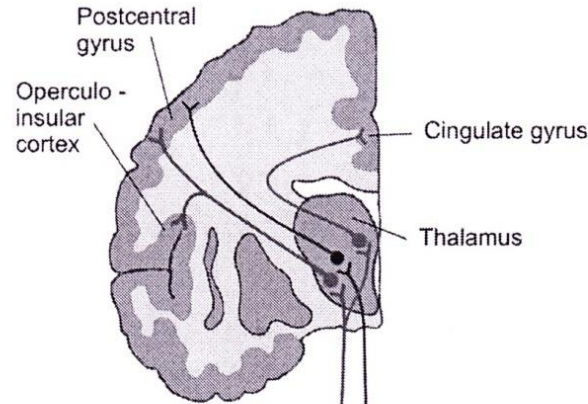


Zentrum für  
Schmerzmedizin

Schmerz-  
mechanismus

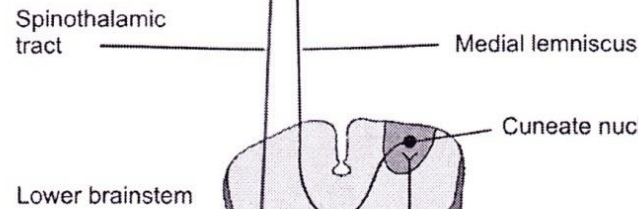
Zielstruktur der  
Therapie

**Zentrale  
Mechanismen**



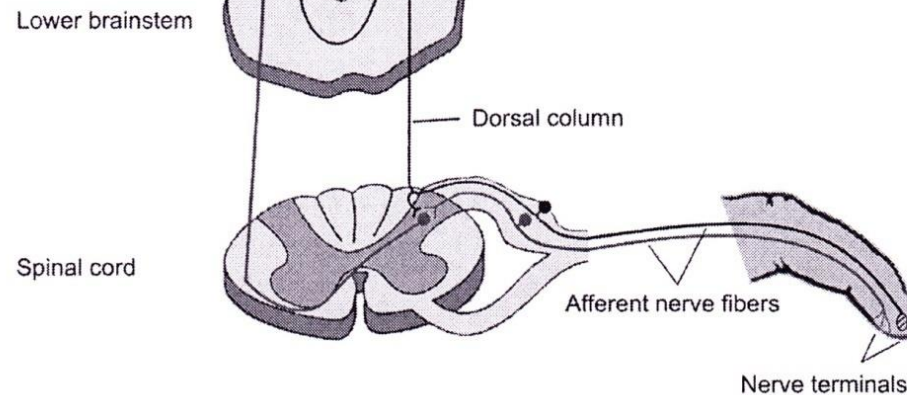
NaV  
Morphin-R  
CB1R

**Deszendierende  
Hemmung**



Serotonin  
Noradrenalin

**Reorganisation am  
Hinterhorn**



Ca<sup>++</sup>-K.  
NaV?  
NMDA-R  
Morphin-R

**Periphere Mechanismen**

NaV  
TRPV-1  
CB1R, CB2R

Abb. modifiz. n. Baumgärtner, Schmerz, 2010



# Deszendierende Hemmung



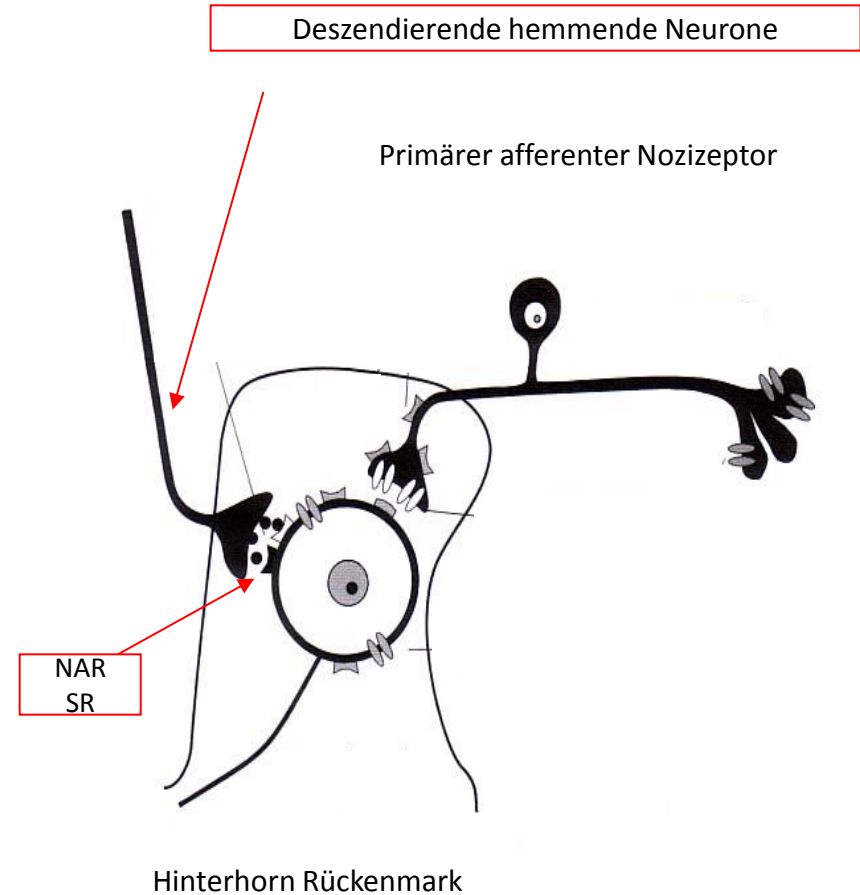
Sensory loss

## Substanzen

- TCA: Amitriptylin
- SNRI: Venlafaxin, Duloxetin
- (Mirtazapin)
- Tramadol/Tapentadol

## Wirkung:

- Blockade der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin im Hirnstamm und den absteigenden Bahnen



Hinterhorn Rückenmark

nach Baron, 2006

# Deszendierende Hemmung



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Trizyklika

Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Clomipramin

### Vielfältige Wirkungen:

- Blockade der Wiederaufnahme monoaminer schmerzhemmender Transmitter (NA, 5-HT)
- Blockade spannungsabhängiger Na-Kanäle und von Ca-Kanälen
- Blockade von NMDA-Rezeptoren
- Sympatholytische Wirkung ( $\alpha$ -2-Rezeptoren)
- Stimulation von Opioidrezeptoren

Attal, Eur J Neurol, 2006  
Jensen, Curr Opin Neurol, 2009





# Deszendierende Hemmung



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Trizyklika

18 Studien

NNT 3,6 (3,0-4,4)

Finnerup, Lancet Neurology, 2015

### Positive Studien:

- Schmerzhaftes Polyneuropathie (NNT 2,1)
- Postzosterische Neuralgie (NNT 2,6)
- Zentrale Schmerz nach Schlaganfall/CPSP (NNT 1,7)
- Traumatische Nervenverletzung
- Neuropathischer Schmerz bei Tumorerinfiltration
- Postmastektomieschmerz (PPSP)

### Negative Studien:

- HIV-Neuropathie
- Neuropathie nach Chemotherapie (Cisplatin)
- Phantomschmerz
- NeP bei lumbaler Radikulopathie
- Spinal cord injury pain (SCIP)/positiv mit Depression, 150mg

Attal, Eur J Neurol, 2010





# Deszendierende Hemmung

## Trizyklika

### Nebenwirkungen:

- *Mundtrockenheit*, Glaukom,
- Obstipation, Harnverhalt
- *Bradykardie, AV-Block* (Cave >60. Lebensjahr)
- Orthostatische Hypotonie
- *Sedierung*, Appetitssteigerung

### Zieldosis:

- z.B. Amitriptylin 25 – 75 – (150) mg/d
- *Alternative: Nortriptylin*



# Deszendierende Hemmung



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Serotonin und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer SNRI

14 Studien

NNT 6,4 (5,2-8,4)

Finnerup, Lancet Neurology, 2015

### Duloxetin

- Zieldosis: 30-60 (-120 mg/d)
- Studien für schmerzhafte diabetische Polyneuropathie (NNT 4,6)

### Venlafaxin

- Zieldosis: 150-225 mg/d
- Versch. Stud. Studien für schmerzhafte Polyneuropathien (NNT 5,2)
  - Nicht wirksam bei postherpetischer Neuralgie
  - Widersprüchliche/negative Studien:  
Post-Mastektomie-Schmerz (PPSP)

**Cave:** - *Serotonerges Syndrom* mit Tramadol

- Suizidalität

Attal, Eur J Neurol, 2010



# Kalzium-Kanal-Modulatoren

## Substanzen

- Gabapentin
- Pregabalin
- (Trizyklika)
- (Topiramamat)

## Wirkung

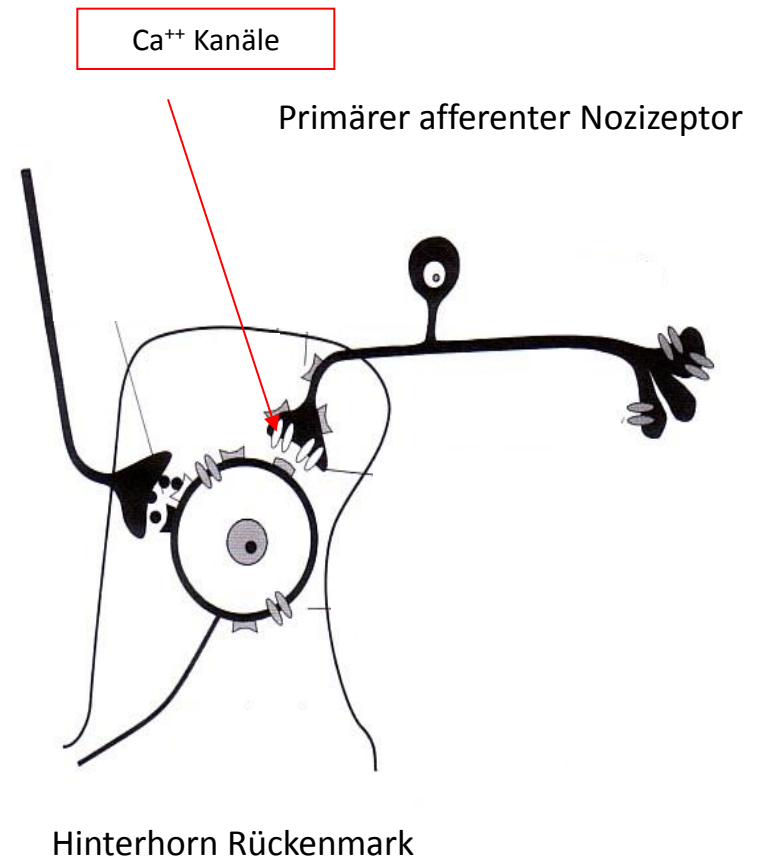
- Blockieren zentrale  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle



Mechanical hyperalgesia



Zentrum für  
Schmerzmedizin



nach Baron, 2006

# Kalzium-Kanal-Modulatoren



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Pregabalin

NNT 7,7 (6,5-9,4)

### Positive Studien:

Finnerup, Lancet Neurology, 2015

- Schmerzhafte diabetische Neuropathie (NNT 3,9)
- Postzosterische Neuralgie (NNT 4,0)
- SCIP (NNT 7,1, Sidall, J Neur, 2006)
- CPSP (NNT 4,0; Vranken, Pain, 2008)

### Negative Studien:

- Radikulopathie

### NW:

- Schwindel, Benommenheit, Gewichtszunahme, Ödeme

### Zieldosis:

- 150-600 mg/d

Attal, Eur J Neurol, 2010





# Kalzium-Kanal-Modulatoren



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Gabapentin

### Positive Studien:

- Diabetische PNP (NNT 2,9)
- PHN (NNT 3,9)
- Schmerz bei Rückenmarksläsion (SCIP)
- Phantomschmerz
- NeP bei Tumorinfiltration

### Negative Studien:

- HIV-Neuropathie
- Neuropathie nach Chemotherapie
- Traumatische Nervenverletzung

**NW:** Schwindel, Sedierung, Gewicht↑, Ödeme

**Zieldosis:** 900-2400 mg/d (-3600 mg/d)

NNT 6,3 (5,0-8,3)

Finnerup, Lancet Neurology, 2015

Attal, Eur J Neurol, 2010



# Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker



Thermal hyperalgesia



Zentrum für  
Schmerzmedizin

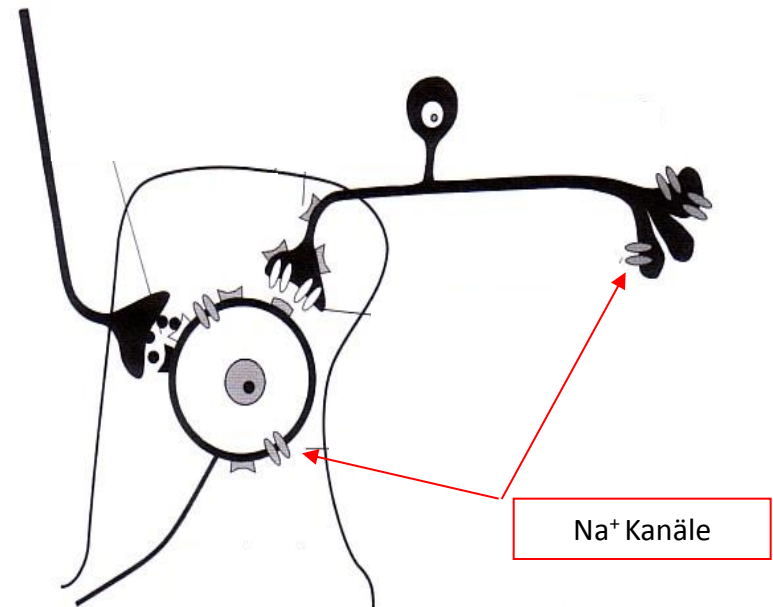
## Substanzen

- Carbamazepin, Oxcarbazepin
- Lamotrigin
- (Topiramate)
- Lidocain
- Trizyklika

## Wirkung

- Blockade von Na-Kanälen NaV 1.7 in peripheren Neuronen mit ektopischer Entladung
- Zentrale NaV?

Primärer afferenter Nozizeptor



Hinterhorn Rückenmark

nach Baron, 2006

# Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker

## Carbamazepin

- Positive Studien: - Trigeminalneuralgie (NNT 1,8)  
- Schmerzhaftes Neuropathie (NNT 3,3)  
- Datenlage inkonsistent
- NW: - Müdigkeit, Schwindel in 70%
- Zieldosis: - 600-1200mg
- Cave: - HLA-A\*3101-Allel-Bestimmung  
<http://www.uzl-analysen.usz.ch/>

## Oxcarbazepin

- Positive Studien: - Trigeminalneuralgie wie CBZ (NNT 6)  
- Polyneuropathie  
- Weniger toxisch als CBZ  
- Keine Enzyminduktion
- Zieldosis: - 600-1200mg

Attal, Eur J Neurol, 2010

Oxcarbazepin Wirkung abhängig vom QST-Phänotyp (Demant, Pain, 2014)

NNT positiv Phänomenen: 6,9; bei Negativ-Phänomenen: 13



Zentrum für  
Schmerzmedizin





# Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker

## Lamotrigin

### Positive Studien:

- zentraler neuropathischer Schmerz nach Schlaganfall (CPSP)
- (SCIP)
- Ad on mit CBZ bei Trigeminalneuralgie
- Schmerzhafte Neuropathie (diabetische/HIV) – inkonsistente Datenlage

### Zusätzliche Wirkung:

- Spannungsabhängige Ca Kanäle
- Freisetzung exzitatorischer Transmitter, z.B. Glutamat

- NW:**
- Allergisches Exanthem
  - Kopfschmerz

**Zieldosis:** - 100-200mg (400mg)

Attal, Eur J Neurol, 2006  
Jensen, Curr Opin Neurol, 2009



# Na<sup>+</sup>-Kanal-Blocker



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Lidocain 5% Pflaster:

- Positiv: - PHN mit Allodynie  
- Schmerzhaftes Neuropathie mit Allodynie

Freyenhagen, BMJ 2009  
O'Connor, Am J Med 2009

## Nach Finnerup 2015:

- Studien >3 Wochen
- 1 positiv, 2 negativ
- Kurzzeitige Studien positiv
- Nebenwirkungsprofil günstig





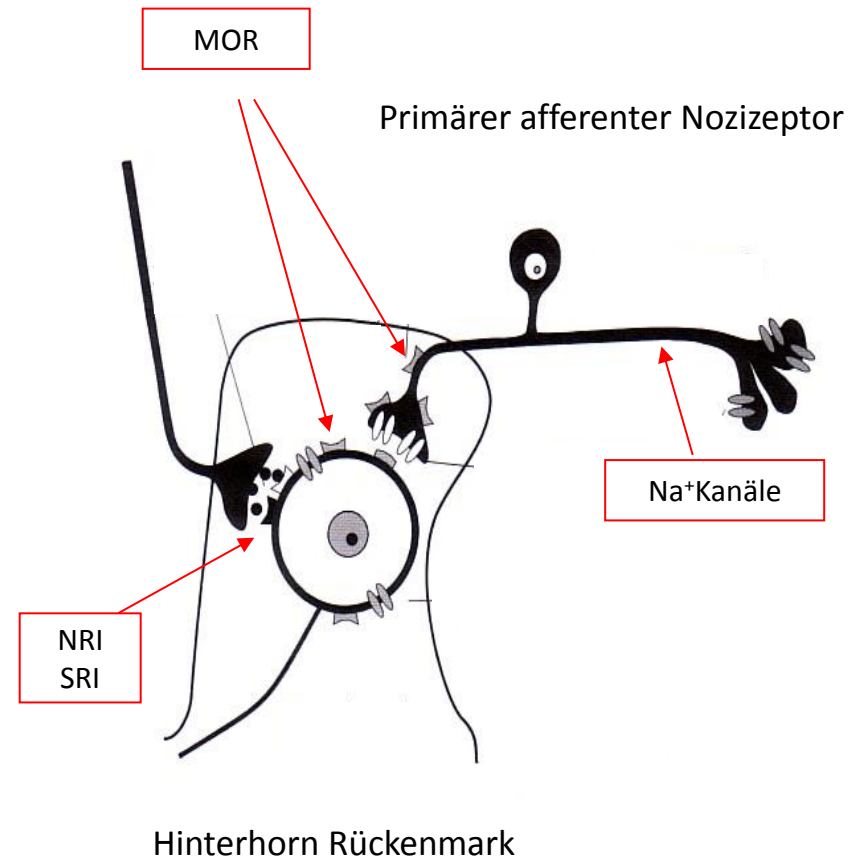
# Opioide

## Substanzen

- Oxycodon, Morphin, Fentanyl
- *Tramadol*
- *Tapentadol*
- *Buprenorphin*

## Wirkung

- Bindung an spezifische  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren zentral und peripher (MOR)
- *Tramadol* hemmt auch NRI/SRI Wiederaufnahme
- *Tapentadol* MOR und NRI
- *Buprenorphin* Bindung an K-Rezeptoren, zusätzlich  $\text{Na}^+$ -Kanal Blockierung



nach Baron, 2006



# Mittelpotente Opioide

## Tramadol

NNT: 4,7 (3,6-6,7)

Finnerup, Lancet Neurology, 2015

- $\mu$ -Opioid und NSRI

Zieldosis: 200-400mg

## 7 Positive Studien

- Polyneuropathie (NNT 3,4)
- Postherpetische Neuralgie (NNT 4,7)
- Amputationsschmerz
- Querschnittlähmung (SCIP)
- NeP Schmerz bei Tumorinfiltration

Benefit from tramadol was of low or very low quality (Duehmke, Cochrane Database Syst Rev, 2017)



# Cave: Serotonerges Syndrom

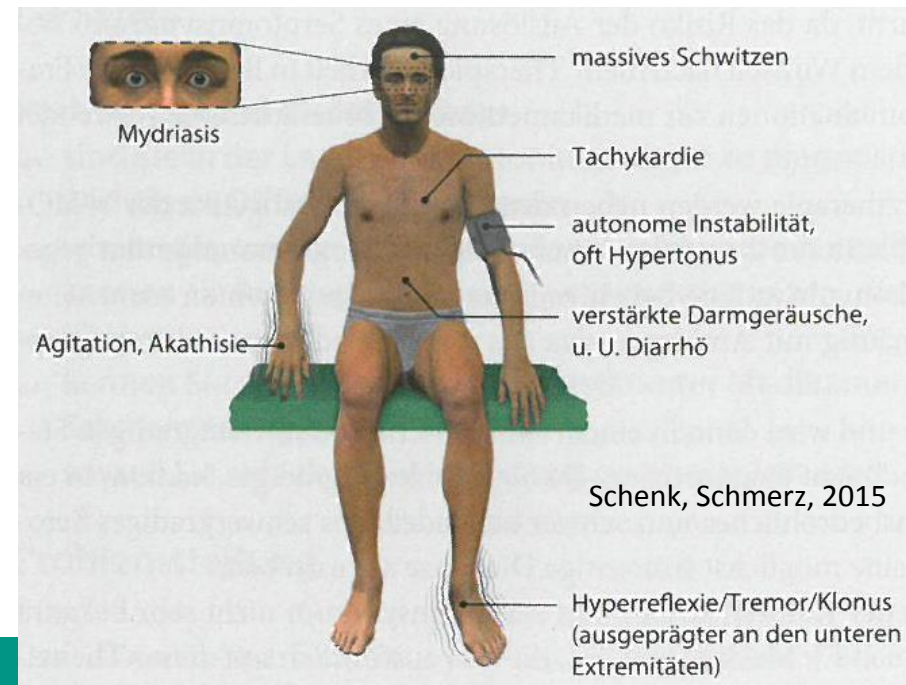
## Tramal: serotonerge Aktivität

*Koadministration von Tramadol* mit serotonin-erhöhenden Medikamenten wie:  
*SSRIs, SNRIs, Mirtazapin, Triptane*

selten, aber ernsthaft, auch tödlich durch Hyperstimulation von 5-HT<sub>1A</sub> and 2A Rezeptoren im Hirnstamm

## Symptome:

- **Psychische Veränderungen:** Reizbarkeit, Bewusstseinsstörung, Verwirrtheit, Koma
- **Autonome Dysfunktion:**  
Tachykardie, Hyperthermie, Schwitzen, Schüttelfrost, RR-Schwankung, Mydriasis
- **Neuromuskuläre Störungen:**  
Hyperreflexie, Myoklonien, Tremor
- **Gastrointestinale Symptome:**  
Abdominale Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.
- Erhöhtes Risiko **epileptischer Anfälle**



# Hochpotente Opioide

## Morphin/Oxycodon

NNT 4,3 (3,4-5,8)

Finnerup, Lancet Neurology, 2015

### Positive Studien:

- PNP NNT 2,6
- PHN NNT 2,7
- Phantomschmerz

Attal, Eur J Neurol, 2010

### Widersprüchliche Studien: Zentraler NeP

There was **insufficient evidence** to support or refute the suggestion that morphine has any efficacy in any neuropathic pain condition (Cooper, Cochrane Database Syst Rev, 2017)

### Zieldosis

- Oxycodon 10-120mg, Morphin 90-240mg)  
(max. 180mg Morphin-Äquivalent)

# Hochpotente Opioide

## Tapentadol

-  $\mu$ -Opioid und NA Wiederaufnahmehemmer

- 1 negative Studie, 1 positive Studie

NNT 10,2 (5,3-185,5)

(Finnerup, Lancet Neurology, 2015)

## Methadone

- The three studies provide very limited, very low quality evidence of the efficacy and safety of methadone for chronic neuropathic pain, and there were too few data for pooled analysis of efficacy or harm, or to have confidence in the results of the individual studies (McNicol ED, Cochrane Database Syst Rev. 2017)

## Buprenorphine

- There was insufficient evidence to support or refute the suggestion that buprenorphine has any efficacy in any neuropathic pain condition (Wiffen, Cochrane Database Syst Rev, 2015)

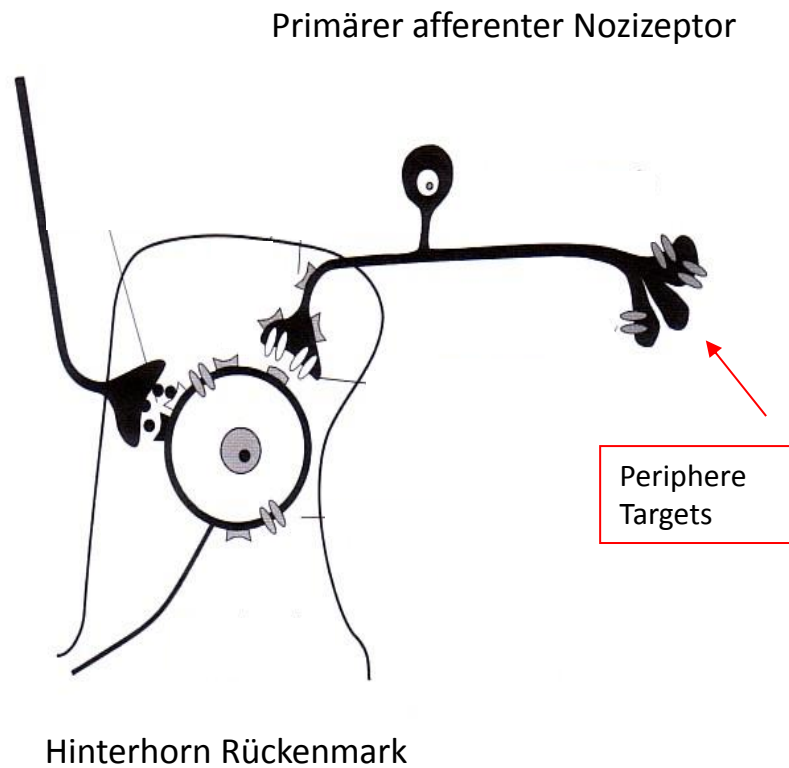


# Andere Substanzen



## Substanzen

- Capsaicin
- Botulinum toxin
- Cannabinoide



nach Baron, 2006

# Capsaicin 8% topisch



Zentrum für  
Schmerzmedizin ...

## Mechanismus:

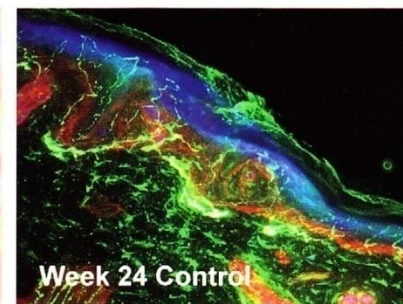
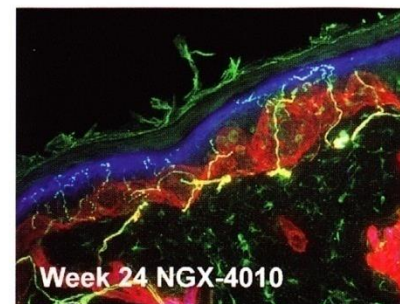
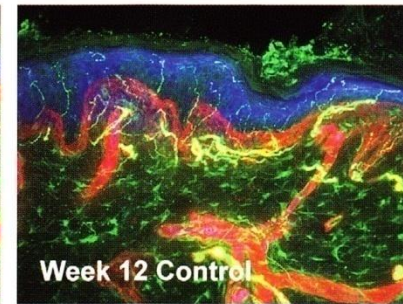
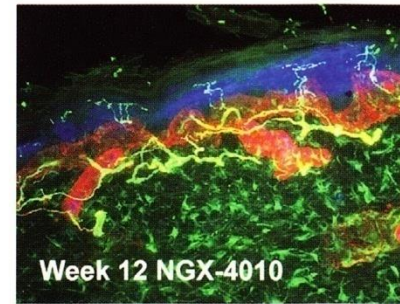
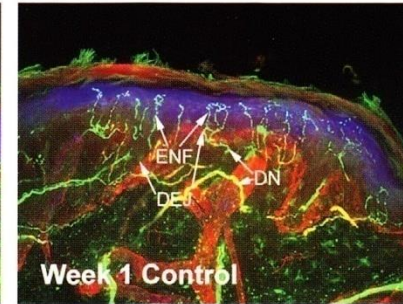
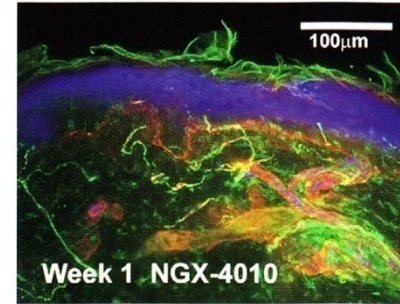
- Vanilloidrezeptor Agonist (TRPV-1)
- Initiales Brennen infolge TRPV-1-Stimulation
- *Reversible Degenerierung* nozizeptiver Afferenzen

## Studienlage:

- PHN 44% bzw. 47% Verbesserung mind.30%  
(Backonja Lan Neurol 2008, Irving, Pain med, 2011)
- **NNT 10,6 (7,4-19,0)** (Finnerup, Lancet N, 2015)
- *0.075% begrenzter/kein Effekt* bei dPNP,  
PHN, HIV-PNP, PPSP  
Attal, Eur J Neurol, 2010

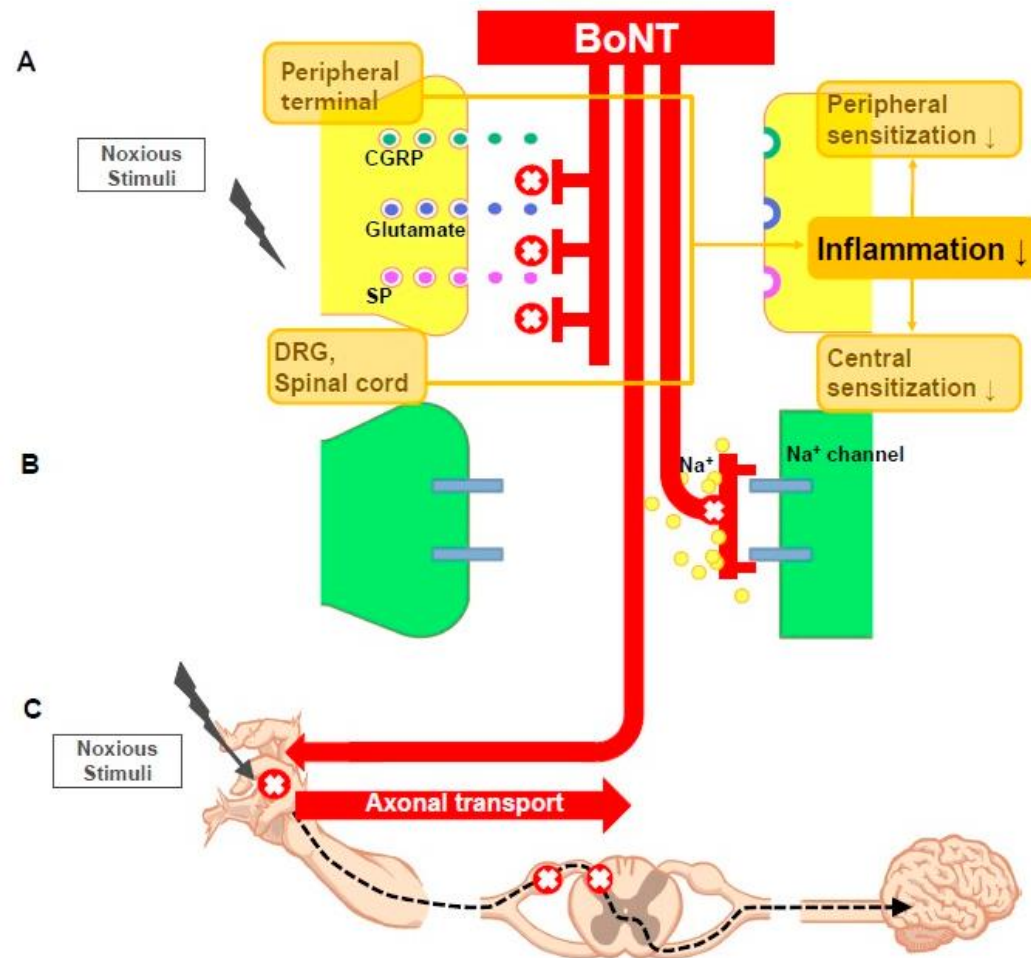
## Indikation:

- *Capsaicin 8%-Pflaster* zugelassen für  
peripheren Nervenschmerzen, ausser  
bei Diabetikern, allein oder in Kombination



Kennedy, 2010, Journal of Pain:

- 1 Woche: ENF auf 20% reduziert
- 12 Wochen: ENF zurück auf 80%
- 24 Wochen: ENF back to 93%



## Wirkung

Botulinum toxin (BoNT) hemmt:

- A:** Freisetzung von Schmerzmediatoren im peripheren Nerv, DRG und spinalen Neuron sowie reduziert die neurogene Entzündung und beugt der peripheral und zentralen Sensibilisierung vor
- B:** Periphere Na<sup>+</sup> vermittelte Übererregbarkeit
- C:** retrograder axonaler Ttransport der SNAP-25-Untereinheit in das Hinterhorn und zentrale Kerne

# Botulinumtoxin

**BTX-A s.c. vs. Lidocain vs. Placebo** (Xiao, Pain Medicine, 2010)

- Tag 7 und 3. Monat: signifikante Schmerzreduktion bei PHN

**6 kontrollierte Studien** (Finnerup, Lancet Neurology, 2015)

4 kleine Studien: **NNT 1,9 (1,5-2,4)**

**AAN** (Park, Toxins, 2017)

Level A: PHN, TN, SCIP

Level B (probably effective): PPSP, dPNP, CPSP

Unklar: ON, CRPS, Phantomschmerz

Verschiedene Applikationen - Keine Guideline!

- Häufig subcutan oder intradermal
- Auch intramuskulär oder umgebendes Gewebe
- Schachbettartig
- Direkt in den Nerven
- Ultraschallgesteuert in Nervennähe
- Gut durchgeführte Studien sind notwendig



Yuan, Neurology, 2009

## Wirkstoffe

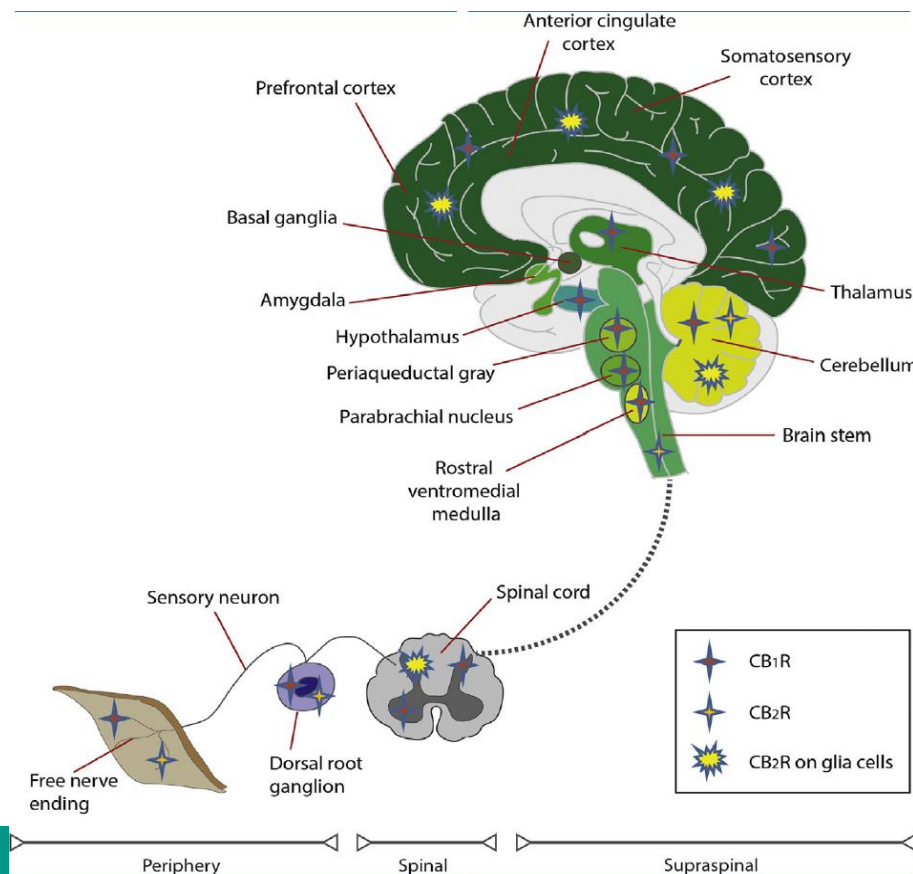
Endocannabinoide, Phytocannabinoids und synthetische Cannabinoid Rezeptor Agonisten zeigen antinozizeptive Effekte in Tiermodellen zu akuten, inflammatorischen und neuropathischen Schmerzen

## Rezeptoren:

CB1R und CB2R befinden sich peripher, spinal oder supraspinal

## Modulieren Strukturen wie:

- TRPV1, GPR55, and PPARs
- Hemmung präsynaptischer Neurotransmitter und Neuropeptidfreisetzung
- Modulation postsynaptischer neuronaler Erregbarkeit
- Aktivierung der descendierenden Hemmung
- Reduktion neuroinflammatorischer Prozesse





# Cannabinoide



Zentrum für  
Schmerzmedizin

13 Studien (Boychuk, J Orofacial Pain Headache, 2015)

cannabinoids **may** provide effective analgesia **in chronic neuropathic pain conditions that are refractory to other treatments**

11 Studien (Meng et al., Chronic pain Medicine 2017)

**reported a significant, but clinically small,** reduction in mean NRS  $-0.65$  points

16 Studien (Mücke, Chochraine Review 2017)

The potential **benefits** of cannabis-based medicine (herbal cannabis, plant-derived or synthetic THC, THC/CBD oromucosal spray) in **chronic neuropathic pain might** be **outweighed** by their **potential harms**.

16 Rv (Campbell, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2019 )

In overall: **conflicting evidence** in chronic non cancer pain

**Cave: - absolutes Fahrverbot bei THC in Schweiz aufgrund Rechtslage!**

**- BAG Gesuch, Kogu Krankenkasse**

**- Auslandsreise nicht möglich (ausser Sativex)**



www.wikipedia



# Cannabinoide in NeP



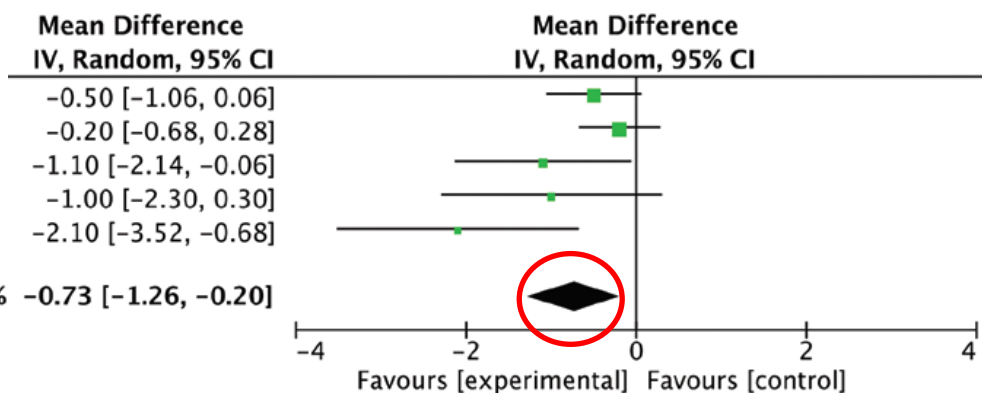
- a significant, but clinically small, reduction in mean NRS -0.65 points
- also with improvements in quality of life and sleep
- Möglicherweise in zentraler NeP etwas besser



## A: central neuropathic pain

Study	Condition	Treatment	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Berman 2004 (Ref #22)	Plexusausstriss	- THC/CBD	-0.50 [-1.06, 0.06]
Langford 2013 (Ref #13)	Multiple Sklerose	- THC/CBD	-0.20 [-0.68, 0.28]
Rog 2005 (Ref #16)	Multiple Sklerose	- THC/CBD	-1.10 [-2.14, -0.06]
Svendsen 2004 (Ref #19)	Multiple Sklerose	- Dronabinol	-1.00 [-2.30, 0.30]
Turcotte 2015 (Ref #21)	Multiple Sklerose	- Nabilon	-2.10 [-3.52, -0.68]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>281</b>	<b>283 100.0%</b>	<b>-0.73 [-1.26, -0.20]</b>

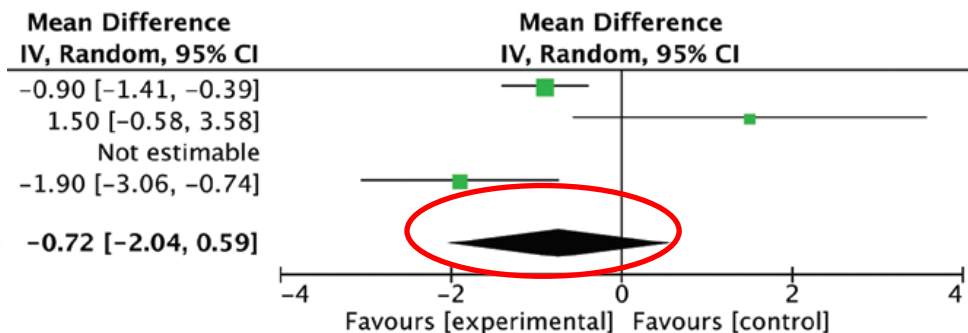
Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.17$ ;  $\chi^2 = 8.19$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.08$ );  $I^2 = 51\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 2.70$  ( $P = 0.007$ )



## B: peripheral neuropathic pain

Study or Subgroup	Condition	Treatment	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Nurmikko 2007 (Ref #15)	Multiple Ätiologien	- THC/CBD	-0.90 [-1.41, -0.39]
Selvarajah 2010 (Ref #17)	Diabetische PNP	- THC/CBD	1.50 [-0.58, 3.58]
Serpell 2014 (Ref #18)	Multiple Ätiologien	- THC/CBD	Not estimable
Toth 2012 (Ref #20)	Diabetische PNP	- Nabilon	-1.90 [-3.06, -0.74]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>91</b>	<b>90 100.0%</b>	<b>-0.72 [-2.04, 0.59]</b>

Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.95$ ;  $\chi^2 = 7.95$ ,  $df = 2$  ( $P = 0.02$ );  $I^2 = 75\%$   
 Test for overall effect:  $Z = 1.08$  ( $P = 0.28$ )





## Therapieempfehlungen nach Krankheitsbildern

Attal N. et al., European J of Neurology, 2006; 13: 1153-1169  
EFNS guideline on pharmacological treatment of neuropathic pain

Attal N et al. , Eur J Neurol, 2010; 17:1113-e88  
EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision

Renaud R, Besson M, Cedraschi C, Landmann G, Suter MR, Taub E, Büttner U  
Chronische neuropathische Schmerzen  
Empfehlungen der Arbeitsgruppe (Special Interest Group, SIG) der  
Schweizerischen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (SGSS)  
Schweizerisches Medizinisches Forum 2011; 11 (Suppl. 57): 3-19



## Allgemeine Therapieempfehlungen nach NeuPSIG (IASP)

### **Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis.**

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M

Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):162-73

Bisherige IASP-Empfehlung abgelöst:  
Dworkin et al, Mayo Clin Proc, 2010

# Therapieempfehlungen nach NeuPSIG (IASP)



## Was ist neu?

- Metaanalyse von 1966 aller randomisierten kontrollierten Studien und der verfügbaren unpublizierten Daten
- NNT für 50%ige Schmerzverbesserung liegt zwischen 4 und 10 für positive Studien
- Benutzung der GRADE Klassifikation  
Strong/Weak/Inconclusive
- Effektivität unabhängig von der zugrundeliegenden Krankheit
- HIV-abhängige Polyneuropathie und Radikulopathie scheinen mehr refraktär zu sein



# Therapieempfehlungen nach NeuPSIG (IASP) 2015



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## Was ist neu?

- Lidocain nicht mehr first line – schwache Evidenz, aber wegen positiven Kurzzeitstudien und sehr gutem Sicherheitsprofile – 2. Wahl für periphere neuropathische Schmerzen
- Starke Opiode: 3. Wahl! (früher 2. Wahl)
- Erstmalig Capsaicin-Pflaster: 2. Wahl für periphere neuropathische Schmerzen
- Erstmalig Cannabinoide: **schwache Empfehlung gegen Cannabinoide**, vorwiegend negative Ergebnisse, potentieller Missbrauch, Zweckentfremdung, langfristige psychische Gesundheitsrisiken in suszeptiblen Patienten



# Allgemeine Therapieempfehlungen nach NeuPSIG (IASP)



Zentrum für  
Schmerzmedizin

	Total daily dose and dose regimen	Recommendations	
<b>Strong recommendations for use</b>			
Gapabentin	1200–3600 mg, in three divided doses	First line	
Gabapentin extended release or enacarbil	1200–3600 mg, in two divided doses	First line	NNT: 7,2 (5,9-9,1)
Pregabalin	300–600 mg, in two divided doses	First line	NNT: 7,7 (6,5-9,4)
Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine or venlafaxine*	60–120 mg, once a day (duloxetine); 150–225 mg, once a day (venlafaxine extended release)	First line	NNT: 6,4 (5,2-8,4)
Tricyclic antidepressants	25–150 mg, once a day or in two divided doses	First line†	NNT: 3,6 (3,0-4-4)
<b>Weak recommendations for use</b>			
Capsaicin 8% patches	One to four patches to the painful area for 30-60 min every 3 months	Second line ( peripheral neuropathic pain)‡	NNT: 10,6 (7,4-19,0)
Lidocaine patches	One to three patches to the region of pain once a day for up to 12 h	Second line ( peripheral neuropathic pain)	
Tramadol	200–400 mg, in two (tramadol extended release) or three divided doses	Second line	NNT: 4,7 (3,6-6,7)
Botulinum toxin A (subcutaneously)	50–200 units to the painful area every 3 months	Third line; specialist use (peripheral neuropathic pain)	
⇒ Strong opioids	Individual titration	Third line§	



# Allgemeine Therapieempfehlungen nach NeuPSIG (IASP)



Zentrum für  
Schmerzmedizin

## **Panel: Drugs or drug classes with inconclusive recommendations for use or recommendations against use based on the GRADE classification**

### **Inconclusive recommendations**

- Combination therapy
- Capsaicin cream
- Carbamazepine
- Clonidine topical
- Lacosamide
- Lamotrigine
- NMDA antagonists
- Oxcarbazepine
- SSRI antidepressants
- Tapentadol
- Topiramate
- Zonisamide

---

### **Weak recommendations against use**

- Cannabinoids
- Valproate

### **Strong recommendations against use**

- Levetiracetam
- Mexiletine

Finnerup et al., Lancet Neurology, 2015



# Zusammenfassung

- QST Cluster ermöglichen den Versuch einer mechanismusbasierten Therapie

## Loss Typ

TCA, Opioide



## Thermische H.

Na<sup>+</sup> Ant., Caps.



## Mech. Hyper.

Ca, Na<sup>+</sup> Ant.



- Therapie **1. Wahl**: Trizyklika, Kalzium-Kanal-Modulatoren, SNRI, **3. Wahl**: Opioide
- Therapie **zentraler neuropathischer Schmerzen**: Amitriptylin und Kalzium-Modulatoren
- Cannabinnoide: - *significant, but clinically small*, NRS: -0.65 points  
- *eher Reservemedikament*
- Häufig **Kombinationstherapien** notwendig
- Cave **Serotonerges Syndrom** bei Kombination: Tramadol mit SNRI, SSRI, Mirtazapin u.a.
- Wichtig ist interdisziplinäres Setting



Zentrum für  
Schmerzmedizin

**Vielen Dank!**

