

Neuropathische Schmerzen: Korrekte Diagnose erleichtert die Therapie

Autoren:

Sophie-Charlotte Fabig

Josephine Lassen

Manon Sendel

Janne Gierthmühlen

Ralf Baron

Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie

Klinik für Neurologie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Chronische Schmerzen können in neuropathische, nozizeptive und noziplastische Schmerzen unterteilt werden. Neuropathische Schmerzen entstehen durch eine Schädigung oder Erkrankung des somatosensorischen Systems, die unterschiedliche Ursachen haben kann. Die Therapie der neuropathischen Schmerzen unterscheidet sich von der Behandlung nozizeptiver und noziplastischer Schmerzen, bei denen das schmerzverarbeitende System nicht geschädigt ist. Daher sind eine gute Schmerzanamnese und -diagnostik wichtig, um die richtige Therapie einzuleiten.

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- wissen Sie, dass nozizeptive, noziplastische und neuropathische Schmerzen unterschieden werden,
- sind Ihnen die Leitsymptome des neuropathischen Schmerzes bekannt,
- werden Sie neuropathische Schmerzen identifizieren können,
- haben Sie den Diagnosepfad für neuropathischen Schmerz anhand der „3L-Methode“ kennengelernt,
- kennen Sie Schlüsselwörter und besonders wichtige Punkte, auf die man bei der Anamnese eines Schmerzpatienten achten sollte,
- kennen Sie einfache Bedside-Tests für die Detektion verschiedenster sensorischer Zeichen und
- können Sie PatientInnen mit neuropathischen Schmerzen medikamentös behandeln.

1. Einleitung

Anhand des zeitlichen Verlaufs werden akute von chronischen Schmerzen unterschieden. Als **akuten Schmerz** bezeichnet man Beschwerden, die weniger als drei Monate bestehen. Er erfüllt in der Regel eine Schutzfunktion und lässt sich auf ein zugrunde liegendes Ereignis/eine Verletzung zurückführen. Mit der fortschreitenden Ausheilung nimmt der physiologische Akutschmerz ab. Pathologisch und als chronischer Schmerz werden Schmerzen bezeichnet, die über drei Monate hinaus andauern. In diesem Fall kann es zur Verschlechterung des Gesundheitszustands der Patientinnen kommen, funktionelle Einschränkungen können die Folge sein.

Die für den klinischen Alltag und die Therapie relevantere Einteilung von Schmerzen richtet sich danach, ob die Schmerzen durch eine stattgehabte oder vermutete Schädigung des somatosensorischen Systems entstanden sind. Es werden nozizeptive, noziplastische, neuropathische und gemischte Schmerzen unterschieden. **Nozizeptiver Schmerz** entsteht durch eine chronische Aktivierung von peripheren Nozizeptoren. Die schmerzverarbeitenden Strukturen sind hierbei intakt. Typische Ursachen für einen nozizeptiven Schmerz sind die Arthrose oder Arthritis.

Als **noziplastische Schmerzen** (neue Definition der IASP 2017) werden Schmerzen bezeichnet, die durch eine veränderte Nozizeption bedingt sind, jedoch ohne Nachweis einer bestehenden oder potenziellen Gewebeschädigung als Ursache einer Aktivierung peripherer Nozizeptoren und ohne Hinweise auf eine Erkrankung oder Schädigung des somatosensorischen Systems als Ursache der Schmerzen. Als Beispiel für diese Kategorie ist die Fibromyalgie zu nennen.

Der **neuropathische Schmerz** hat als anatomisches Korrelat immer eine Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems. Dabei können sowohl periphere Nerven

als auch zentrale afferente Strukturen geschädigt sein. Beispiele für neuropathische Schmerzen sind die schmerzhafte Polyneuropathie, postherpetische Neuralgie und zentrale Schmerzsyndrome nach Schädigungen des Hirn- bzw. Rückenmarkgewebes (Tab. 1: Beispiele neuropathischer Schmerz). Mit einer Prävalenz von 6,9–10 % stellen chronisch-neuropathische Schmerzen ein häufiges Beschwerdebild in der allgemeinen Bevölkerung dar.¹

Neuropathische Schmerzen sprechen in der Regel nicht oder nur unzureichend auf konventionelle Analgetika an. Daher wird auf andere Therapeutika, sogenannte Co-Analgetika wie z. B. Antidepressiva oder Antikonvulsiva, zurückgegriffen, oft müssen diese kombiniert werden.

Im klinischen Alltag lassen sich viele Schmerzen nicht in rein nozizeptiv und neuropathisch unterteilen, manchmal liegen beide Schmerztypen gemeinsam (als **gemischter Schmerz**) vor. Ein klassisches Beispiel für einen gemischten Schmerz ist der Rückenschmerz. Entzündungsvorgänge im Rahmen der Degeneration von Bändern und Bandscheiben aktivieren periphere Nozizeptoren, welche einen nozizeptiven Schmerz verursachen können. Die Kompression der Nervenwurzel ist ursächlich für die neuropathische Komponente. Die Therapie erfordert hier oftmals eine Kombination von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen.

Die kürzlich erschienene S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) „Diagnose und nichtinterventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“² sowie eine Metaanalyse der Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study of Pain (IASP) zur Therapie von chronisch-neuropathischen Schmerzen³ bilden die Grundlage des folgenden CME-Artikels. Die Aussagen der Leitlinie werden durch praktische Tipps und Handlungsempfehlungen ergänzt.

Tabelle 1: Beispiele neuropathischer Schmerzen.

Peripher bedingte neuropathische Schmerzen	Nervenläsion nach Trauma
	Postoperatives Schmerzsyndrom
	Postherpetische Neuralgie
	Polyneuropathie (z. B. bei Diabetes mellitus, toxisch bedingt)
	Radikulopathie und Engpasssyndrom
	Small-Fiber-Neuropathie
Zentral bedingte neuropathische Schmerzen	Querschnittssyndrom
	Nach Schlaganfall
	Encephalomyelitis disseminata
	Syringomyelie
Schmerzen mit neuropathischer und nozizeptiver Komponente („gemischter Schmerz“)	Akute Herpes-zoster-Infektion
	CRPS („complex regional pain syndrome“)
	Zum Teil bei chronischem Rückenschmerz
	Zum Teil bei Tumorschmerz

Adaptiert an: Otto J, et al. [Pharmacotherapy of chronic neuropathic pain]. Internist (Berl) 2019;60(7):711–723

2. Diagnostik neuropathischer Schmerzen – die 3L-Methode

Anhand der sogenannten „3L-Methode“ wird für den Behandelnden ein einfach umzusetzender Leitfaden für die Diag-

nostik neuropathischer Schmerzen im Alltag zur Verfügung gestellt und in drei Hauptpunkten zusammengefasst.

2.1. LISTEN (zuhören) – wann sollte ich hellhörig werden?

Die Fähigkeit, zwischen nozizeptivem und neuropathischem Schmerz zu unterscheiden, ist für PatientInnen oft der Schlüssel für eine adäquate Therapie. Bereits eine gründliche Anamnese kann wichtige Hinweise auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzen liefern. Hierbei sollte neben Erfassung von Beginn und Dauer der Schmerzen, dem zeitlichen Verlauf, der Stärke und auslösender Faktoren auch Wert auf den Charakter der Schmerzen gelegt werden. Die neuropathischen Symptome werden in positive und negative sensorische Symptome unterteilt; sie können gemeinsam und in unterschiedlicher Kombination auftreten (Tab. 2: Typische Symptome neuropathischer Schmerzen).^{4,5} Typische Charakteristika neuropathischer Schmerzen (sogenannte „red flags“) sind: brennende Spontanschmerzen, einschließende Schmerzattacken (häufig nur sekundenlang andauernd, blitzartig) und Schmerzen, die sich durch thermische oder mechanische Reize auslösen bzw. verstärken lassen (sogenannte Hyperalgesie und/oder Allodynie). Häufige Begleitsymptome können Taubheit oder

Parästhesien (wie Kribbeln) sein. Bei der Anamnese können Fragebögen wie beispielsweise der painDETECT® Questionnaire (PDQ) helfen, die gezielt nach dem Vorkommen neuropathischer Symptome fragen.⁶ Ein dezidiertes Erfragen bestehender – nicht nur neurologischer – Vorerkrankungen erleichtert die ätiologische Einordnung der beschriebenen Symptome, da es bestimmte Erkrankungen gibt, welche gehäuft mit neuropathischen Schmerzen einhergehen.

Beispielhaft seien hier aufgeführt:

- Lumbale Radikulopathien (häufigste Ursache)
- Diabetes mellitus (jeder Vierte ist von neuropathischen Schmerzen betroffen)
- Virusinfektionen wie Herpes zoster oder HIV
- PatientInnen nach Chemotherapie
- Periphere Nervenverletzungen/Traumata

Tabelle 2: Typische Symptome neuropathischer Schmerzen.

	Symptom	Definition	Pathomechanismus
Positiv-Symptome	Hyperalgesie	Schmerzhaft Reize werden verstärkt schmerzhaft wahrgenommen	Zentrale Sensibilisierung des somatosensorischen Systems, Dysfunktion der endogenen Schmerzhemmung
	Parästhesie	Empfindungsstörung (z. B. Kribbeln oder „Ameisenlaufen“)	Irritation des somatosensorischen Systems
	Dysästhesie	Schmerzhaft Missempfindung	Irritation des somatosensorischen Systems
	Allodynie	Eigentlich schmerzloser Stimulus wird als schmerzhaft empfunden	Zentrale Sensibilisierung des somatosensorischen Systems, Dysfunktion der endogenen Schmerzhemmung
	Spontane Schmerzattacken	Kurzzeitiges Auftreten, einschließender Charakter (z. B. Trigeminusneuralgie)	Sensibilisierung des somatosensorischen Systems
	Brennender Spontanschmerz	Schmerz wird als brennend beschrieben	Periphere Sensibilisierung der Nervenfasern (zentrale Sensibilisierung des somatosensorischen Systems, Dysfunktion der endogenen Schmerzhemmung)
Negativ-Symptome	Hypalgesie	Reduzierte Schmerzwahrnehmung	Schädigung/Dysfunktion C-Fasern oder deren zentraler Bahnen
	Hypästhesie	Reduzierte Empfindlichkeit auf nicht schmerzhaft Reize	Schädigung/Dysfunktion der A-beta-Fasern oder deren zentraler Bahnen
	Thermhypästhesie	Reduzierte Temperaturwahrnehmung	Schädigung/Dysfunktion der A-delta- oder C-Fasern oder deren zentraler Bahnen
	Pallhypästhesie	Reduziertes Vibrationsempfinden	Schädigung/Dysfunktion der A-beta-Fasern oder deren zentraler Bahnen

Adaptiert an: Baron R et al. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 2010;9(8):807–819
Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. Semin Neurol 2016;36(5):462–468

2.2. LOCATE (lokalisieren) – wo ist der Schmerz und woher kommt er?

Ein weiterer wichtiger Punkt der Anamnese bezieht sich auf die Lokalisation und die Ausbreitung der Schmerzen. Zeigt sich zusätzlich zu einer typischen Anamnese ein anatomisch plausibles Verteilungsmuster (z. B. im Innervationsgebiet eines geschädigten Nervs), ist die Diagnose „neuropathischer Schmerz“ möglich und es sollten weitere Untersuchungen erfolgen (siehe Abb. 1: Diagnosepfad⁷). Um anatomisch plausible Muster zu erkennen, kann es hilfreich sein, die PatientInnen ihre Schmerzen auf einer sogenannten Körperkarte einzeichnen zu lassen. Ein Vergleich der Zeichnung mit einer Dermatom-Karte oder den Versorgungsgebieten peripherer Nerven kann beim Rückschluss auf mögliche Ätiologie der Symptomatik wegweisend sein.

Im zweiten Schritt sollte z. B. mit Bedside-Tests das Vorhandensein positiver und negativer sensorischer Symptome aufgedeckt werden, um einen wahrscheinlichen neuropathischen Schmerz zu diagnostizieren (siehe Tab. 3: Bedside-Test; Abb. 2–9). Wichtig ist hierbei sowohl eine Untersuchung der dickmyelinisierten Nervenfasern, welche das Vibrations- und Berührungsempfinden vermitteln, und der dünn- und nicht-myelinisierten Nervenfasern, die Temperatur- und Schmerzempfinden weiterleiten, da Letztere auch isoliert geschädigt werden können (sogenannte Small-fiber-Neuropathie). Die Berührungsempfindlichkeit der Haut kann durch einfaches Bestreichen mit der Hand, oder auch mit einem Pinsel oder

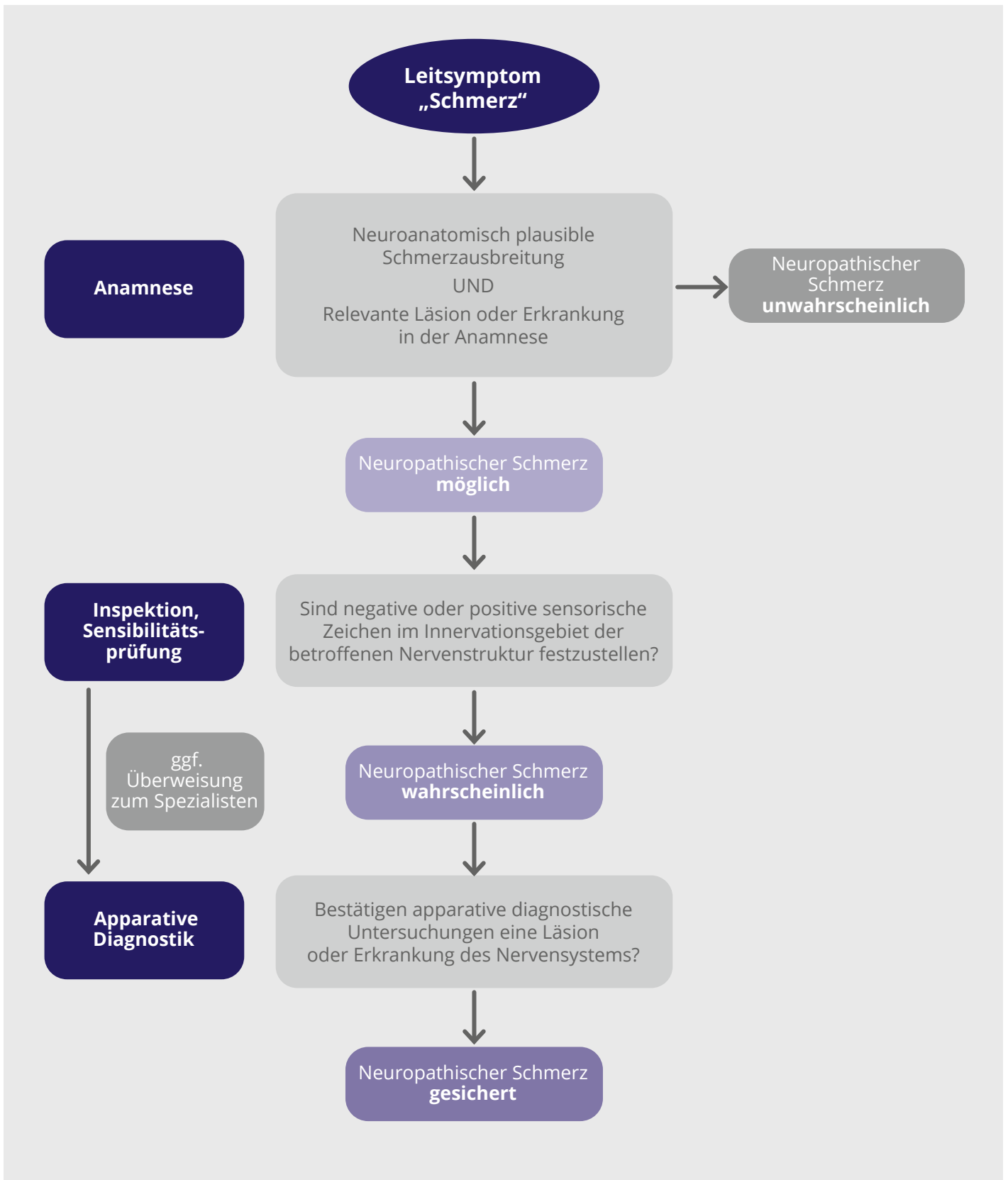
Wattebausch (Abb. 6), getestet werden. Dadurch kann sowohl eine verminderte Berührungsempfindlichkeit als auch das Vorhandensein einer möglichen Allodynie identifiziert werden. Um herauszufinden, ob der/die PatientIn auf leichte Schmerzreize einen inadäquat starken Schmerz empfindet, kann ein leichter Schmerzreiz mithilfe eines spitzen Gegenstands (z. B. Zahnstocher, Abb. 5) oder durch Kneifen (Abb. 8) gesetzt werden. Das Temperaturempfinden kann durch einen heißen oder kalten Gegenstand (Glas mit kaltem/ heißem Wasser, Besprühen mit Desinfektionsmittel, Abb. 2 und 9) überprüft werden.

Auch sollte stets eine vollständige neurologische Untersuchung erfolgen. Bei der Zuordnung zu einem neuroanatomischen Areal kann das Identifizieren von mit dem Schmerz gemeinsam auftretenden Pathologien wie Veränderungen der Muskelkraft (periphere vs. zentrale Parese), der Muskel-eigenreflexe (abgeschwächt vs. gesteigert), des Muskel-tonus (schwach vs. erhöht) oder der Sensorik helfen.

Tabelle 3: Bedside-Test.

Symptom/Befund	Bedside-Test
Hypästhesie/Allodynie	Pinsel (Abb. 6)
	Wattebausch (Abb. 6)
Pallhypästhesie	Stimmgabel (Abb. 7)
Mechanische Hyperalgesie/Hypalgesie	Zahnstocher (Abb. 5)
	Zerbrochener Spatel (Abb. 5)
	Kneifen (Abb. 8)
Thermhypästhesie/Hitze- oder Kältehyperalgesie	Kälte: Metall/Glas (Abb. 3, 4), Desinfektionsmittel (Abb. 9), kaltes Wasser (Abb. 2)
	Wärme: angewärmtes Metall (Abb. 3, 4), warmes Wasser (Abb. 2)

Adaptiert an: S2k-Leitlinien „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“²



Adaptiert an: Finnerup NB, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain 2016;157(8):1599–1606⁷



Abb. 2: Glas Wasser



Abb. 6: Pinsel, Wattebausch



Abb. 3: TipTherm



Abb. 7: Stimmgabel

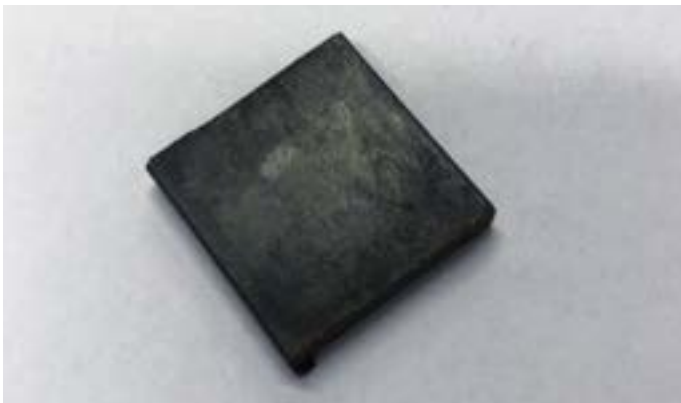


Abb. 4: Metallscheibe



Abb. 8: Kneifen



Abb. 5: Zahnstocher, zerbrochener Spatel



Abb. 9: Desinfektionsmittel

2.3. LOOK (hinsehen) – das Offensichtliche erkennen und das aufspüren, was vielleicht unbemerkt bleibt

Einige Veränderungen des Körpers, welche mit einer Nervenschädigung einhergehen, können auf den ersten Blick erkennbar sein. So kann aufgrund einer Störung der Durchblutungsregulation das Hautkolorit in einem umschriebenen Areal verändert sein. Auch die Schweißbildung und die Tex-

tur der Haut können verändert sein. Unerlässlich ist, sofern möglich, der Vergleich mit einer entsprechenden gesunden Region. So lassen sich z. B. häufig trophische Störungen an den Füßen von Patienten mit diabetischer Polyneuropathie feststellen.

2.4. Diagnose sichern

Ist das Vorliegen von neuropathischen Schmerzen aufgrund von Anamnese und Untersuchung als wahrscheinlich zu erachten, sollte eine apparative Diagnostik zur Sicherung der Diagnose und zur Ermittlung einer möglichen Ätiologie erfolgen (siehe Abb. 1: Diagnosepfad).

In Abhängigkeit von der vermuteten Grunderkrankung spielen hier verschiedenste apparative Untersuchungen wie bildgebende Verfahren, elektrophysiologische Methoden oder Untersuchungen von Blut und Liquor eine Rolle. Hierfür kann eine Überweisung zum Spezialisten notwendig sein.

Insbesondere wenn eine Schädigung der dickmyelinisierten Fasern nicht nachgewiesen werden kann, können die Quantitative Sensorische Testung (QST) sowie weitere spezielle Methoden zum Nachweis einer Schädigung der kleinkalibrigen Nervenfasern (A-delta- und C-Fasern) hilfreich sein. Es werden in Tabelle 4 einige Methoden beispielhaft dargestellt. Weitere diagnostische Verfahren stehen zur Verfügung, für deren Etablierung im klinischen Alltag jedoch die Durchführung weiterer Studien, z. B. zur Erhebung von Referenzdaten, vonnöten ist.

Tabelle 4: Diagnostische Methoden zum Nachweis einer Schädigung des nozizeptiven Systems.

Diagnostik	Erklärung	Empfehlung
Quantitative sensorische Testung (QST)	Erfassung verschiedener thermischer, mechanisch-sensorischer und nozizeptiver Parameter mittels standardisierter Tests	Kann eingesetzt werden (Diagnostik neuropathischer Schmerzen jeder Ursache)
Hautbiopsie	Gewinnung einer Hautstanze zur immunhistochemischen Bestimmung der C-Faser-Dichte	Kann eingesetzt werden (insbesondere bei V. a. Small-Fiber-Neuropathie)
Korneale konfokale Mikroskopie	Quantitative Untersuchung kornealer Nervenfasern des N. ophthalmicus	Kann eingesetzt werden (insbesondere bei V. a. Small-Fiber-Neuropathie)
Laser-evozierte Potenziale (LEP)	Reizung der Nozizeptoren der Epidermis mittels Laser zur objektiven Ermittlung der A-delta-/C-Faser-Antwort	Kann eingesetzt werden (keine Routinediagnostik)

Adaptiert an: S2k-Leitlinien „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“²

Wenn sowohl die verbale Beschreibung der PatientInnen auf neuropathische Schmerzen hindeutet als auch sensorische Zeichen feststellbar sind und eine Läsion des Nervensystems plausibel erscheint, ist die Diagnose neuropathischer Schmerzen wahrscheinlich und eine entsprechende Therapie kann eingeleitet werden.

3. Behandlung von neuropathischen Schmerzen

3.1. Allgemeines

Sobald die Diagnose „Neuropathischer Schmerz“ wahrscheinlich oder gesichert ist, sollte therapeutisch ein multimodaler Therapieansatz verfolgt werden, da zu einer suffizienten Therapie mehr als nur die Linderung von Schmerzen gehört. Nach dem biopsychosozialen Model von Schmerzen sind neben der Behandlung einer möglichen Ursache und der Schmerztherapie auch die Therapie primärer und sekundärer psychischer Begleiterkrankungen und der Erhalt des sozialen Gefüges wichtig. Dazu ist eine Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität und Funktionalität der PatientInnen essenziell. Zudem leiden Patienten mit chronischen Schmerzen häufig auch an Schlafstörungen, die bedingt sind durch die Schmerzen, eine eingeschränkte Beweglichkeit und/oder eine sekundäre Depression. Eine erfolgreiche Therapie ist daher nicht nur durch eine gute Reduktion der Schmerzen, sondern auch durch eine verbesserte Schlafqualität, einen besseren psychischen Allgemeinzustand sowie eine verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit gekennzeichnet. Hierfür kommen neben der medikamentösen Therapie Physiotherapie, Ergotherapie, Akupunktur, transkutane (TENS) oder perkutane (PENS) elektrische Nervensti-

mulation sowie Schmerzbewältigungsprogramme und Psychotherapie infrage.

Zu Beginn einer Schmerztherapie sollten die Patienten stets darauf hingewiesen werden, dass ein realistisches therapeutisches Ziel eine Schmerzreduktion um $\geq 30\%$ ist, nicht jedoch eine gänzliche Schmerzlinderung. Um die bestmögliche Therapie zu gewährleisten, sollte die Auswahl der Medikamente individuell anhand bestehender Vorerkrankungen und Kontraindikationen auf die PatientInnen abgestimmt sein. Weiterhin ist es wichtig, die Präferenzen der PatientInnen in die Entscheidungsfindung mit einzubeziehen, da sich viele Therapien auf das tägliche Leben auswirken und so z. B. eine Einschränkung im Beruf bedeuten können.

In vielen Fällen werden auch heute noch Paracetamol sowie NSARs zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt, obwohl bei neuropathischen Schmerzen keine Evidenz für diese Medikamente vorliegt. Die Wirksamkeit von Co-Analgetika, wie z. B. Antikonvulsiva und Antidepressiva, ist hingegen mehrfach nachgewiesen.

3.2. Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten neuropathischer Schmerzen

Im Folgenden werden die Substanzklassen mit ihren einzelnen Wirkstoffen aufgeführt, die von der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und von einer Metaanalyse der Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study of Pain (IASP) zur Therapie von chronisch-neuropathischen Schmerzen empfohlen werden.^{2,3}

Bei abweichenden Empfehlungen der S2k-Leitlinie von der Metaanalyse wird darauf hingewiesen. Es erfolgt keine Auf-
führung einer Schmerzsyndrom-bezogenen Evidenz, da es

aufgrund der vorliegenden Studienlage nicht sinnvoll erscheint. Die Empfehlungen basieren auf randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien und werden durch neue Studienergebnisse einer Literaturrecherche ergänzt. Die Dosierungsangaben können von den Empfehlungen der Hersteller abweichen und begründen sich auf klinischen Erfahrungen. Hersteller-spezifische Zulassungen werden im Folgenden nicht thematisiert und müssen vor Verordnung geprüft werden.

3.2.1 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Calciumkanäle

Gabapentin

Wirkmechanismus:

Es wird angenommen, dass Gabapentin mit der $\alpha 2$ - δ -Untereinheit von Calciumkanälen interagiert und damit den aktivierenden Calcium-Einstrom an zentralen Nervenzellen verringert.

Dosierung:

Die Anfangsdosis beträgt 100 mg 3 x täglich. Die Dosis kann alle 3 Tage um 3 x 100 mg bis zu einer Tagesdosis von 1200–2400 mg, verteilt auf drei Einzeldosen gesteigert werden. Die maximale Tagesdosis liegt bei 3600 mg. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Medikation angepasst werden.

Empfehlung:

Gabapentin wird in den beiden oben genannten Publikationen als „First line“-Medikament zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen empfohlen.

Pregabalin

Wirkmechanismus:

Pregabalin bindet an die $\alpha 2$ - δ -Untereinheit der Calciumkanäle auf peripheren Nervenzellen und reduziert dadurch den aktivierenden Calcium-Einstrom.

Dosierung:

Die initiale Dosis liegt bei 25 mg, 50 mg, 75 mg 1 x oder 2 x täglich. Die Therapie kann mit 50–75 mg alle 3–4 Tage bis zu einer Maximaldosis von 600 mg/Tag verteilt auf zwei Einzeldosen eskaliert werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz muss die Medikation angepasst werden.

Empfehlung:

Pregabalin wird in den beiden oben genannten Publikationen als „First line“-Medikament zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen empfohlen.

3.2.2 Antikonvulsiva mit einer Wirkung an neuronalen Natriumkanälen

(z. B. Carbamazepin) sind bei der Therapie der Trigeminusneuralgie das Mittel der ersten Wahl. In Studien zur schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie konnten sie hingegen nicht überzeugen, hierfür besteht nur für Carbamazepin eine Zulassung. Bei Versagen von Gabapentin und Prega-

balin kann unter bestimmten Voraussetzungen jedoch ein Off-label-Therapieversuch mit Natriumkanal-abhängigen Antikonvulsiva wie Oxcarbazepin oder Lamotrigin erfolgen, da eine Subgruppe von Patienten eine gute Therapieantwort zeigen kann.

3.2.3 Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TCA) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) haben beide antidepressive und analgetische Effekte. Die Dosierung von TCA zur Behandlung von Schmerzen ist in der Regel niedriger als die effektive Dosis zur Behandlung von Depressionen. Dieses trifft nicht auf die SSNRI zu.

Der analgetische Effekt der Antidepressiva beruht auf einer verstärkten Aktivierung der deszendierenden Schmerzhemmung durch eine präsynaptische Hemmung der Wiederaufnahme der monoaminergen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin. TCA blockieren außerdem spannungsabhängige Natrium-Kanäle und haben sympathikolytische Effekte.

Trizyklische Antidepressiva (TCA)

Dosierung:

Antidepressiva sollten unter Berücksichtigung des Wirkung-/Nebenwirkungsprofils nach individuellem Schema titriert werden. Die initiale Dosis liegt bei 10 mg, 12,5 mg oder 25 mg retardiert zur Nacht bei TCA mit sedierenden Effekten oder morgens bei aktivierenden Substanzen. Alle 3–5 Tage kann eine Erhöhung um 10–25 mg bis zu einer maximalen Tagesdosis von 75 mg/Tag erfolgen. Eine höhere Dosis wird zur analgetischen Therapie nicht empfohlen. Je nach Substanz ist die Einnahme als einmalige retardierte Tagesdosis oder in 2–3 Einzelgaben möglich.

Empfehlung:

TCA werden in Übereinstimmung der Publikationen als „First line“-Medikamente zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen empfohlen.

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI)

Duloxetin

Dosierung:

Zur Anfangsdosis werden 30 mg morgens eingesetzt. Eine weitere Steigerung sollte über einen Zeitraum von 7–14 Tagen erfolgen und eine initiale Zieldosis von 60 mg erreicht werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 120 mg einmal morgens.

Empfehlung:

Duloxetin wird in den beiden oben genannten Publikationen als „First line“-Medikament zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen empfohlen. Es ist in Deutschland zur Therapie der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie zugelassen. Im Gegensatz dazu besteht keine Zulassung für die Anwendung von Venlafaxin zur Therapie von Schmerzen in Deutschland.

Die Dosierungen der TCA zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen liegen in der Regel unterhalb der antidepressiv wirksamen Dosis.

3.2.4 Opiode

Der Einsatz von Opioiden zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen wird teilweise kontrovers in der deutschen S3-Leitlinie „LONTS – Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ diskutiert.⁸

Es wurden folgende Punkte festgehalten (siehe Tab. 5: Einsatz von Opioiden bei chronisch neuropathischen Schmerzen): Die DGN-Leitlinie² stuft niedrigpotente und hochpotente Opiode zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen nur als „Third line“-Medikamente unter bestimmten Bedingungen ein.

Opiode werden zur Therapie chronisch-neuropathischer Schmerzen nur als „Third line“-Medikamente empfohlen.

Tabelle 5: Einsatz von Opioiden bei chronischen neuropathischen Schmerzen.

Schmerzsyndrom	Empfehlung für 4–12 Wochen	Empfehlung für ≥ 13 Wochen
Diabetische Polyneuropathie	Sollen Patienten als Therapieoption empfohlen werden	Können Patienten als Therapieoption empfohlen werden
Post-zoster-Neuralgie	Sollten Patienten als Therapieoption angeboten werden	Können Patienten mit Therapieresponse als Therapieoption empfohlen werden
Phantomschmerz	Sollten Patienten als Therapieoption angeboten werden	Können Patienten mit Therapieresponse als Therapieoption empfohlen werden
Polyneuropathie anderer Ätiologie als Diabetes	Sollten Patienten als Therapieoption empfohlen werden	Können Patienten als individueller Therapieversuch bei Therapieresponse als Therapieoption empfohlen werden
Schmerzhafte Radikulopathie	Können Patienten als individueller Therapieversuch angeboten werden	Können Patienten als individueller Therapieversuch bei Therapieresponse als Therapieoption angeboten werden
Schmerz nach Rückenmarksverletzung	Sollten Patienten <u>nicht</u> als primäre Therapieoption empfohlen werden	Können Patienten als individueller Therapieversuch bei Therapieresponse als Therapieoption angeboten werden

Bedeutung der Empfehlungsgrade:

- „Soll empfohlen werden“ – Hierfür existiert eine starke Empfehlung.
- „Sollte empfohlen werden“ – Hierfür gibt es eine Empfehlung.
- „Kann empfohlen werden“ – Hierzu gibt es eine positive Evidenz für den kurzzeitigen Einsatz, jedoch nicht für einen längerfristigen. Bei Respondern ist aber ein langfristiger Therapieversuch auf der Basis eines klinischen Konsenses möglich.

Adaptiert an: „Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen „LONTS“⁸

Klassische Opioide

Wirkmechanismus:

Opioide wirken primär als Agonist am μ -Rezeptor. Weiterhin werden Opioide nach ihrer intrinsischen Aktivität am Rezeptor in niedrigpotente und hochpotente Opioide differenziert. Tramadol, als niedrigpotentes Opioid, hat zusätzliche Effekte auf die zentrale deszendierende Schmerzhemmung, indem es die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin hemmt.

Therapeutisches Vorgehen:

Nach aktueller Wissenslage ergibt sich keine Empfehlung für den präferenziellen Einsatz von Opioiden.

„Bei Unklarheiten zur Indikation einer Langzeit-Opioid-Therapie (LTOT) kann ein interdisziplinäres Assessment mit anschließender Fallkonferenz erwogen werden.“ Ein Beispiel hierfür könnten nicht kurativ zu behandelnde Schmerzen sein, die unter Therapie von niedrigpotenten Opioiden oder anderen Analgetika keine suffiziente Schmerzlinderung erfahren.⁸

Die niedrigste effektive Dosierung muss durch eine langsame Titration mit Beginn einer geringen Dosis gefunden werden. (Beachte: Für transdermale Applikationsverfahren eignet sich dieses Verfahren nicht für die Dosisfindung.) Der Einsatz von hochpotenten Opioiden sollte für Opioid-naive Patienten vermieden werden. Trotz geringer Organtoxizität werden Laborkontrollen (Leber, Niere) empfohlen. Außerdem besteht auch unter kontrollierter Opioidtherapie die Gefahr, eine physische sowie psychische Abhängigkeit zu entwickeln. Daher sollte eine psychologische Anamnese bei Hinweisen auf eine psychische Erkrankung vor dem Beginn einer Opiattherapie stattfinden.

Empfehlung:

Der effektive Einsatz von Opioiden zur Therapie von chronisch-neuropathischen Schmerzen kann gerechtfertigt sein, wenn andere Substanzklassen keine ausreichende Schmerzreduktion erzielen konnten oder wenn eine schnelle Schmerzreduktion notwendig ist. Bei Beginn einer Opioidtherapie sollten niedrigpotente Opioide bevorzugt werden.

μ -Opioid-Rezeptor-Agonist-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (MOR-NRI)

Wirkmechanismus:

Substanzen dieser Wirkstoffklasse verfügen über einen kombinierten analgetischen Effekt, indem sie zum einen als Agonist am μ -Rezeptor und zum anderen als Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer wirken. Die Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme ist gering.

Empfehlung:

In klinischen Studien mit Tapentadol kam es bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie zu einer signifikant besseren Schmerzreduktion im Vergleich zu Placebo. Außerdem zeigten sich unter der Therapie mit Tapentadol weniger gastrointestinale Nebenwirkungen. Der Einsatz sollte nach den Richtlinien eines hochpotenten Opioids erfolgen.

3.2.5 Topische Therapeutika

Lidocain-Pflaster

Wirkmechanismus:

Lidocain-Pflaster, die zur Schmerztherapie entwickelt wurden, verhindern die pathologische Aktivität nozizeptiver Nervenfasern durch die Blockade von Natriumkanälen.

Dosierung:

Zur initialen Therapie können 1–3 Pflaster (700 mg/Pflaster, 10 x 13 cm) für 12 Stunden auf das schmerzhafte Areal geklebt werden. Danach sollte für 12 Stunden ein applikationsfreies Intervall folgen. Ein Zuschnitt des Pflasters ist bei Bedarf möglich. Die Maximaldosis von 3 Pflastern in 24 Stunden ist bereits bei der ersten Anwendung möglich. Das Pflaster darf nur auf reizloser Haut aufgeklebt werden.

Empfehlung:

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kann das Lidocain-Pflaster bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen empfohlen werden als Medikament der zweiten Wahl. Die Zulassung ist auf Schmerzen bei der postherpetischen Neuralgie beschränkt. Hier ist auch der primäre Einsatz zu erwägen. Die Applikation kann als Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie erfolgen. Nach der Metaanalyse stellt die Therapie mit Lidocain-Pflaster eine „Second line“-Option für schmerzhafte periphere neuropathische Schmerzen dar.³

Hochdosis-Capsaicin-Pflaster

Wirkmechanismus:

Capsaicin wirkt als Agonist am Vanilloid-Rezeptor 1 (TRPV1). Durch eine einmalige Applikation eines Hochdosis-Pflasters (8 %) kommt es zu einer, nach etwa 90 Tagen reversiblen Degeneration von kutanen, nozizeptiven Nervenfasern.

Dosierung:

Es können bis zu 4 Hochdosis-Pflaster (8 %; 179 mg/Pflaster, 14 x 20 cm) bei einer Behandlung zeitgleich für 30–60 min geklebt werden. Die Pflaster sollten direkt auf das schmerzhafte Areal geklebt werden. Nach den Angaben des Herstellers ist eine Anwendung im Bereich des Kopfs und Gesichts sowie auf verletzter Haut nicht möglich. Eine erneute Anwendung sollte erst nach 90 Tagen erfolgen.

Empfehlung:

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kann Capsaicin-8 %-Pflaster zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Es sollte als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist auch der primäre Einsatz zu erwägen. In der Metaanalyse wird der Einsatz von Hochdosis-Pflastern als „Second line“-Option zur Therapie peripherer Schmerzen aufgeführt.³

Einen Überblick über o. g. Therapeutika sowie deren Dosierungen gibt Tabelle 6 (Medikamentöse Therapie).²

Häufig erreicht man mit der maximal tolerierten Dosis einer First-line-Therapie allein keine zufriedenstellende Schmerzlinderung. Mitunter empfiehlt es sich auch, bereits frühzeitig eine Kombinationstherapie zu beginnen, um die Einzeldosierungen zu verringern und so Nebenwirkungen zu reduzieren. Weiterhin ist eine Zusammenstellung aus mehreren Medikamenten häufig wirksamer. Es ist essenziell, dass die jeweiligen Medikamente stets für den von ihnen benötigten Zeitraum gegeben werden, bevor eine Beurteilung des Therapieerfolgs vorgenommen wird.

Tabelle 6: Medikamentöse Therapie.

Medikamentengruppe	Medikament	Startdosis	Erhaltungsdosis (max.)	Klinisch besonders relevante Nebenwirkungen
Antikonvulsiva	Pregabalin	50 – 75 mg 0 – 0 – 1	150 – 250 mg (600 mg) 1 – 0 – 1	Schläfrigkeit, Schwindel, Ödeme
	Gabapentin	100 mg 1 – 1 – 1	1200 – 2400 mg (3600 mg) 1 – 1 – 1	Somnolenz, Schwindel, Ödeme
Antidepressiva	Amitriptylin*	10 – 25 mg 0 – 0 – 1	50 – 75 mg (150 mg) 0 – 0 – 1	Sedierend, AV-Block, Glaukom, Miktionsstörungen, Hypotension, CYP-Interaktionen
	Duloxetin	30 mg 1 – 0 – 0	60 mg (120 mg) 1 – 0 – 0	Antriebssteigernd, Übelkeit, Blutzuckeranstieg, CYP-Interaktionen bei Rauchern
Lokalanästhetika	Lidocain	5 % Pflaster mind. 12 h Pause bis zu 3 Pflaster täglich		Geringe systemische Nebenwirkungen, Hautirritationen
TRPV1-Agonist	Capsaicin	8 % Pflaster 1 × 30 bzw. 60 min bis zu 4 Pflaster		Geringe systemische Nebenwirkungen, Hautirritationen
Opioide	Tramadol retard**	50–100 mg 1 – 0 – 1	Titration (600 mg) 1 – 0 – 1	Opioid-typische Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Übelkeit, Hypotension, Schwindel, Juckreiz, Entzugssymptomatik nach abruptem Absetzen)
	Oxycodon retard***	10 – 20 mg 1 – 0 – 1	Titration (keine) 1 – 0 – 1	Opioid-typische Nebenwirkungen
	Tapentadol retard	50 mg 0 – 0 – 1	Titration (500 mg) 1 – 0 – 1	Opioid-typische Nebenwirkungen

* stellvertretend genannt für trizyklische Antidepressiva

** stellvertretend genannt für niedrigpotente Opioide

*** stellvertretend genannt für hochpotente Opioide

Adaptiert an: S2k-Leitlinien „Diagnose und nichtinterventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“²

4. Fazit für die Praxis

- Bei Diagnose chronisch-neuropathischer Schmerzen sollten zunächst kausale Therapieoptionen geprüft werden. Wenn hierdurch keine ausreichende Therapie zu erzielen ist, sollte frühzeitig eine medikamentöse Therapie begonnen werden.
 - Unter Rücksicht auf die Therapie beeinflussenden Faktoren sollte der Patient über die empfohlene Medikation informiert und aufgeklärt werden.
 - Zu den Medikamenten der ersten Wahl zählen trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, Antikonvulsiva vom Calciumkanal-Typ und unter bestimmten Bedingungen topische Therapeutika.
 - Eine Evaluierung der Medikation ist im Therapieverlauf durchzuführen und eine Dosisreduktion oder ein Therapieende individuell zu entscheiden.
 - Reduktion oder Absetzen der Medikation sollten schrittweise erfolgen.
 - Bei unzureichender Schmerzlinderung sollte eine Second-line-Therapie oder eine Kombinationstherapie eingeleitet werden.
-

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Ralf Baron
Sektion Neurologische Schmerz-
forschung und -therapie,
Klinik für Neurologie,
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Arnold-Heller-Str. 3, Haus D
24105 Kiel, Germany
Tel.: +49 431 500-23911
Fax: +49 431 500-23914
E-Mail: r.baron@neurologie.uni-kiel.de

Literatur

1. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155(4):654–662
2. Schlereth T. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 28.05.2021)
3. 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. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–173
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002
5. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807–819
6. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol* 2018;17(5):456-466
7. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice AS, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016;157(8):1599–1606
8. Häuser W. 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. *Der Schmerz* 2020; 34, in Druck. Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2020-10.pdf (abgerufen am 28.05.2021)

Interessenkonflikte:

Prof. Dr. Ralf Baron erhält finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Pfizer Pharma GmbH, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma Research GmbH und Co. KG., Novartis Pharma GmbH, Alnylam Pharmaceuticals Inc., Zambon GmbH.

Mitglied des EU-Projekts No 633491: DOLORisk. Mitglied der IMI „Europain“ Kollaboration, Industriepartner des Projektes sind: Astra Zeneca, Pfizer, Esteve, UCB-Pharma, Sanofi Aventis, Grünenthal GmbH, Eli Lilly und Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG. Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Verbundprojekt: Frühdetektion von Schmerzchronifizierung (NoChro) (13GW0338C). Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (01EM0903), NoPain system biology (0316177C).

Er wurde für wissenschaftliche Fortbildungen von Pfizer Pharma GmbH, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma, Sanofi Pasteur, Medtronic Inc. Neuromodulation, Eisai Co.Ltd., Lilly GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Astellas Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Teva GmbH, Bayer-Schering, MSD GmbH, Seqirus Australia Pty. Ltd, Novartis Pharma GmbH, TAD Pharma GmbH, Grünenthal SA Portugal, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Agentur Brigitte Süß, Grünenthal Pharma AG Schweiz, Grünenthal B.V. Niederlande honoriert.

Außerdem wurde er für Beratertätigkeiten von Pfizer Pharma GmbH, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma Research GmbH und Co. KG, Allergan, Sanofi Pasteur, Medtronic, Eisai, Lilly GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG, Astellas Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, Biogenidec, AstraZeneca GmbH, Merck, Abbvie, Daiichi Sankyo, Glenmark Pharmaceuticals S.A., Seqirus Australia Pty. Ltd, Teva Pharmaceuticals Europe Niederlande, Teva GmbH, Genentech, Mundipharma International Ltd. UK, Astellas Pharma Ltd. UK, Galapagos NV, Kyowa Kirin GmbH, Vertex Pharmaceuticals Inc., Biotest AG, Celgene GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Regeneron Pharmaceuticals Inc. USA, Theranexus DSV CEA Frankreich, Abbott Products Operations AG Schweiz, Bayer AG, Grünenthal Pharma AG Schweiz, Mundipharma Research Ltd. UK, Akcea Therapeutics Germany GmbH, Asahi Kasei Pharma Corporation, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Air Liquide Sante International Frankreich, Alnylam Germany GmbH, Lateral Pharma Pty Ltd, Hexal AG, Ethos Srl Italien, Janssen honoriert.

Sophie-Charlotte Fabig erhielt ein Vortragshonorar von Grünenthal GmbH.

Prof. Dr. Janne Gierthmühlen wurde für Visitorentätigkeiten für die PainCert GmbH, QST-Zertifizierungsverfahren sowie Vortragstätigkeiten für Fortbildungsveranstaltungen für TAD Pharma, Novartis und Sanofi Genzyme honoriert. Außerdem erhielt sie von Amicus finanzielle Unterstützung zur Teilnahme an Fortbildungsveranstaltungen. Weiterhin erhielt sie finanzielle Zuwendung für Reisekosten von Grünenthal, Novartis, Pfizer, TAD Pharma und Lilly. Immaterielle Interessenkonflikte bestehen in Co-Autorenschaften bei mehreren Lehrbüchern und wissenschaftlichen Fachzeitschriften, Mitarbeit an der Leitlinie „Diagnose und nichtinterventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“. Assoziiertes Vorstandsmitglied im „Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz“.

Josephine Lassen

Keine

Manon Sendel erhielt Speaker Fees: Sanofi Genzyme Deutschland GmbH, Grünenthal GmbH und Consultant (Honorarium): AKCEA Therapeutics Germany GmbH.

Relevant ist der Zeitraum der letzten fünf Jahre vor Einreichen der Fortbildung bzw. CME bei der zuständigen Kammer. Diese Angaben erfolgen selbstverantwortlich durch die Autoren.