



**UNIVERSITÄTS
KLINIKUM** FREIBURG



Jahr des neuropathischen Schmerzes Was gibt es neues?

Dr. med. Peter Behrens

Interdisziplinäres Schmerzzentrum ISZ

Hinweis: Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und der Vervielfältigung der PPT-Folien bzw. der daraus erzeugten PDF-Dateien oder Teilen daraus bleiben Dr. Peter Behrens vorbehalten und sind nur mit schriftlicher Zustimmung durch ihn zulässig. Sie dürfen die PPT-Folien bzw. PDF-Dateien nur zum Zweck der persönlichen Information verwenden und keinesfalls an Dritte weitergeben.

Interessenkonflikte innerhalb der letzten 2 Jahre:

Vortragshonorare von Allergan und Grünenthal

Reisekostenbeihilfen von Astellas, Autonomic technologies

Personalisierte Schmerztherapie
Fibromyalgie: von zentral nach peripher
Vorbeugung Postzosterneuralgie

Medikamente

Metaanalyse Pharmakotherapie 2015

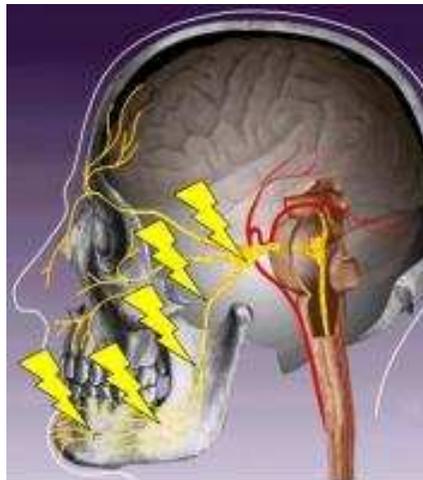
Capsaicin 8% Pflaster

Leitlinie Opiate 2015

Naloxegol



Neuropath. Schmerz: verschiedene Krankheiten



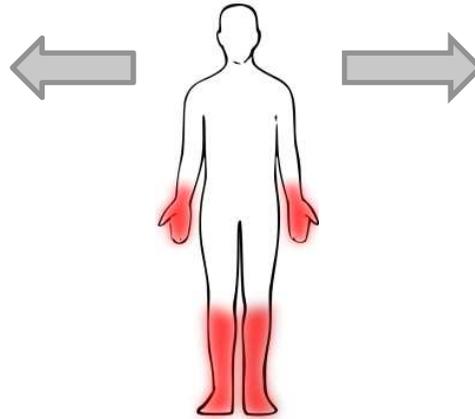
Gleiche Ätiologie: verschiedene Symptome



Thermische
Hyperalgesie



Mechanische
Allodynie



Brennschmerz



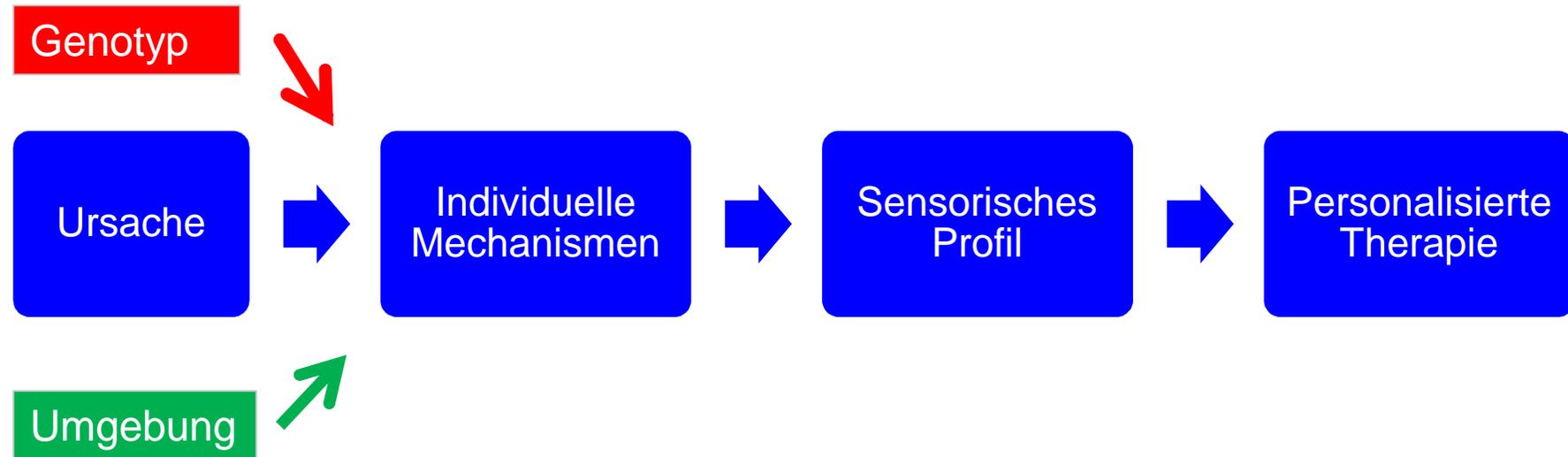
Einschiessender
Schmerz



Taubheitsgefühl



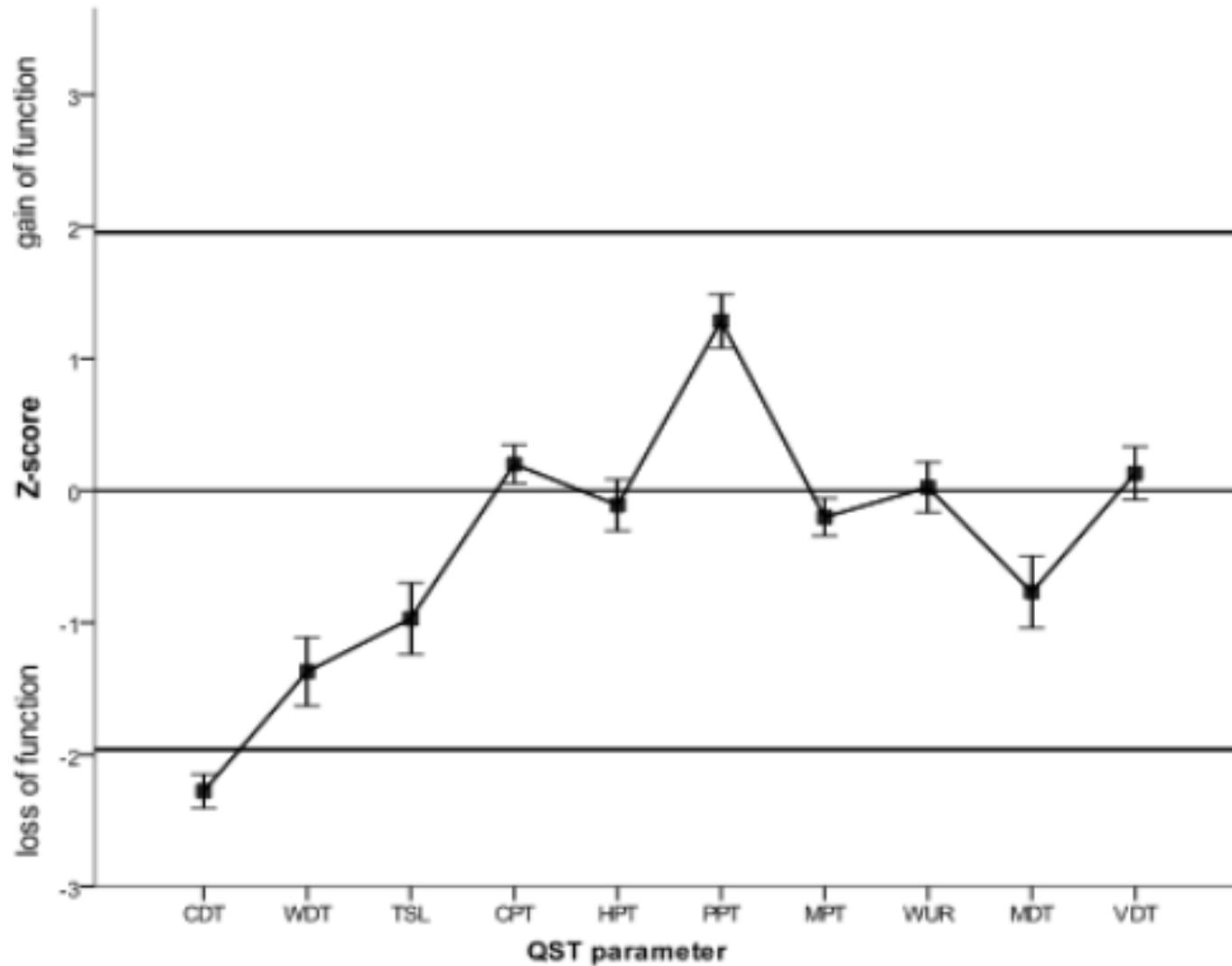
Mechanismen basierte Schmerz-Klassifikation



- Schmerz-Profile entsprechen Pathophysiologie
- Klassifikation nach sensorischem Profil
- Ziel:
 Profil sagt Therapieeffekt voraus

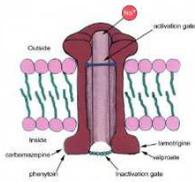
Quantitative sensorische Testung QST

Bestimmung Schädigung einzelner Fasertypen/Systeme



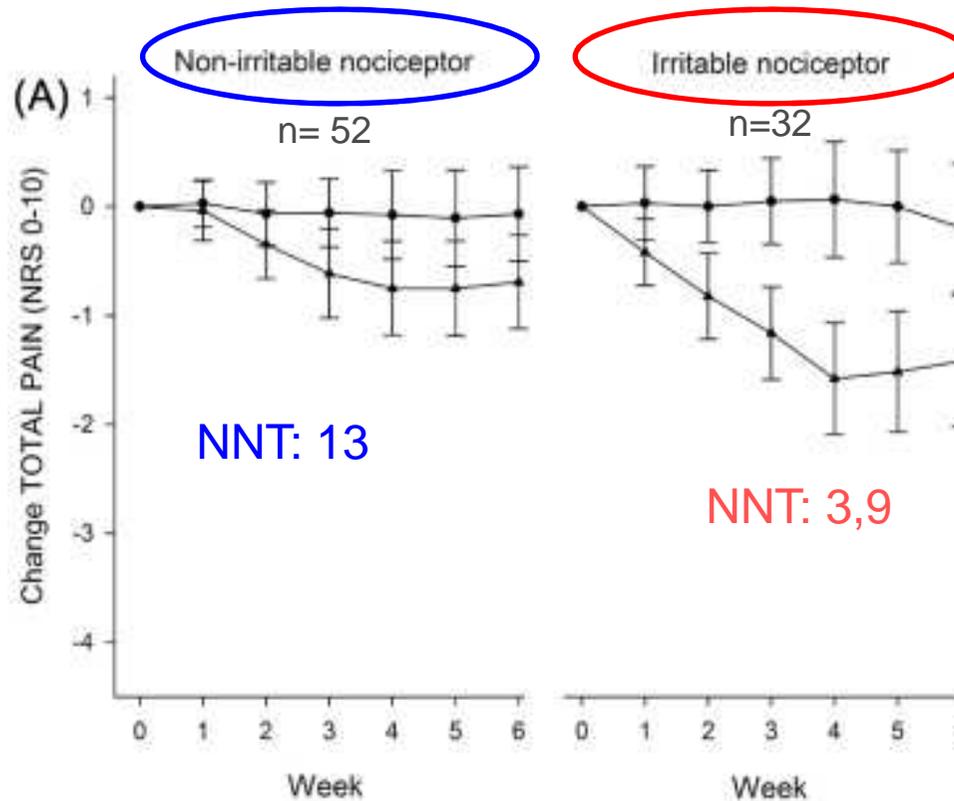
Oxcarbazepin: peripher neuropathischer Schmerz

Enhanced Na⁺ Channel Inactivation



Minussymptom

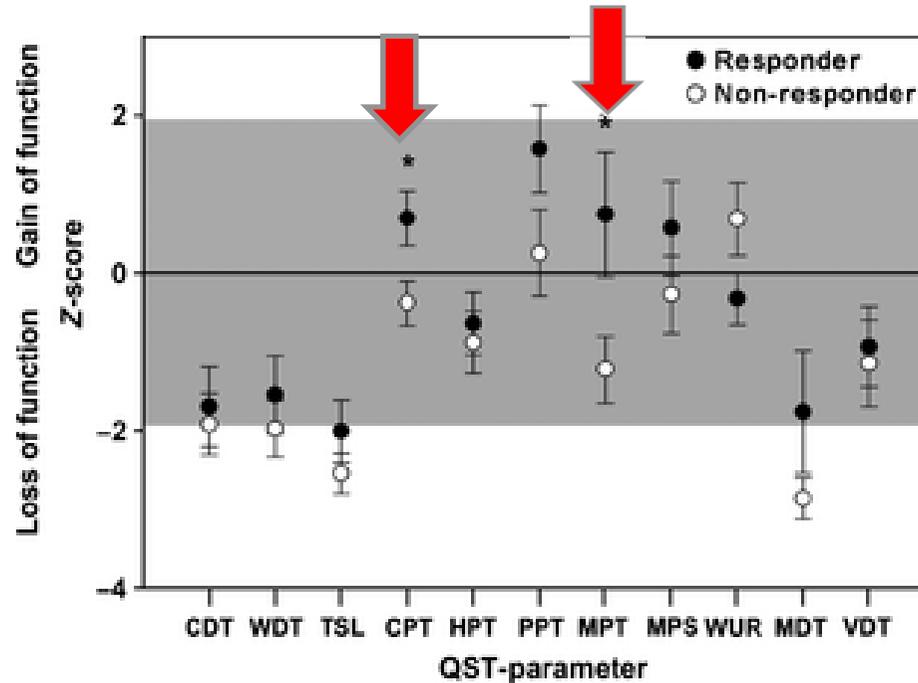
Hypästhesie
Primäre
Deafferenzierung



Plussymptom

Hyperalgesie
Small fiber
Funktion
erhalten

Capsaicin 8%: peripher neuropathischer Schmerz



(n = je 10)

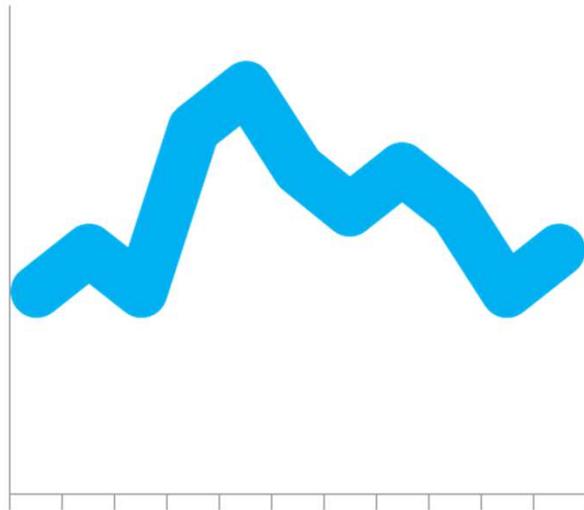
CPT (cold pain threshold) plus MPT (mechanical pain threshold) > 0.8

Vorhersage Therapieeffekt

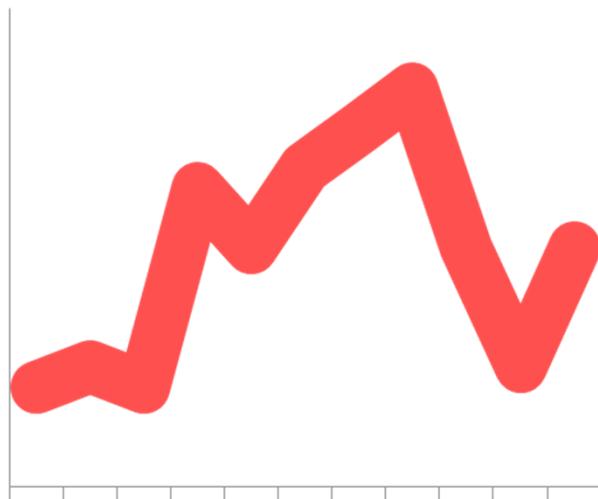
100% Spezifität, 80% Sensitivität



QST „Schlüssel“ der Behandlung



Medikation A Profil

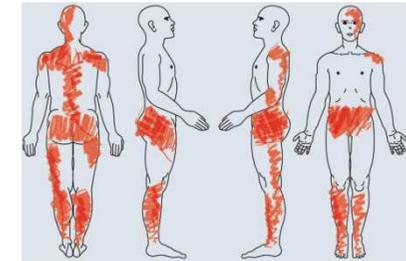
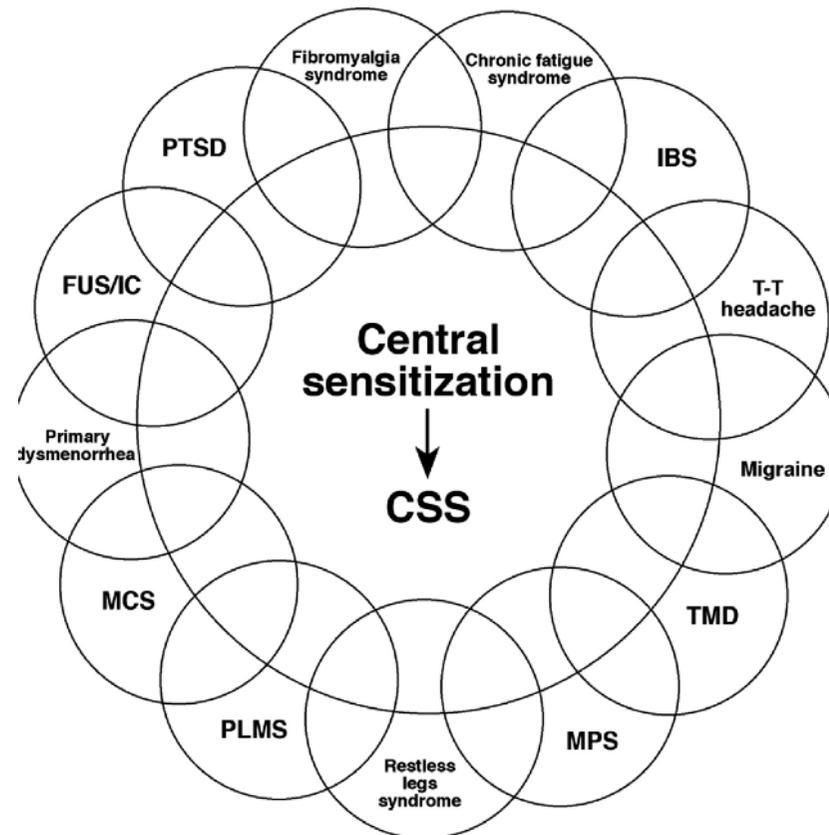


Medikation B Profil



Patienten Profil

Fibromyalgie: von zentral nach peripher?



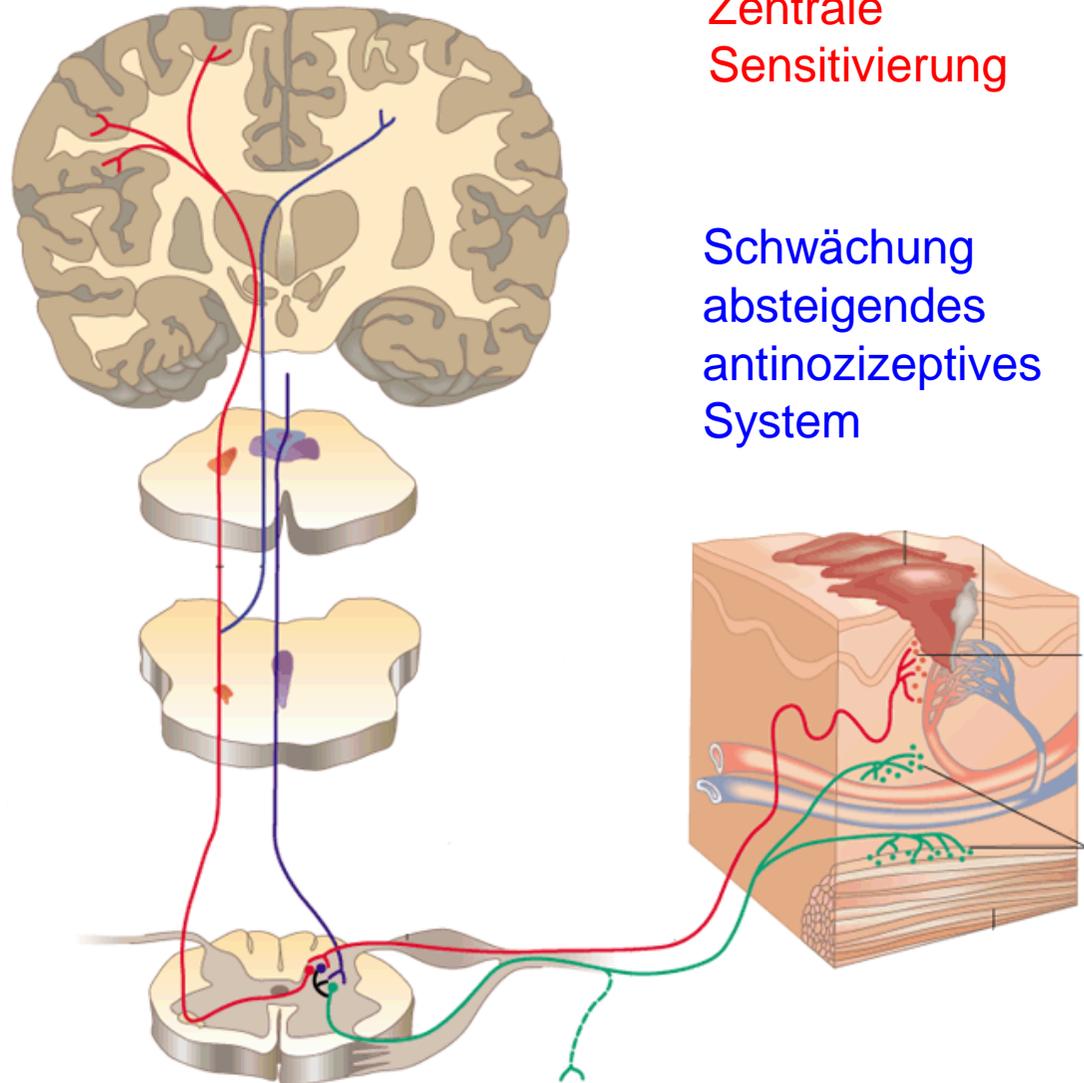
Ulrich T. Egle¹
Marie-Luise Ecker-Egle²
Ralf Nickel¹
Boudewijn van Houdenhove³

Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung

Ein neues biopsychosoziales Krankheitsmodell



Fibromyalgie: Sensitivierung



Zentrale
Sensitivierung

Schwächung
absteigendes
antinozizeptives
System

Stress
Trauma
Viren, Drogen

Genetik
Hormone



Small Fiber Pathologie bei Fibromyalgie

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

RESEARCH ARTICLE

Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome

Nurcan Üçeyler,¹ Daniel Zeller,¹ Ann-Kathrin Kahn,¹ Susanne Kewenig,¹ Sarah Kittel-Schneider,² Annina Schmid,¹ Jordi Casanova-Molla,¹ Karlheinz Reiners¹ and Claudia Sommer¹

Hyperexcitable C Nociceptors in Fibromyalgia

Jordi Serra, MD,^{1,2} Antonio Collado, MD,³ Romà Solà, MD,^{1,2}
Francesca Antonelli, MD,^{1,2} Xavier Torres, MD,³ Monika Salgueiro, MD,³
Cristina Quiles, MD,^{1,2} and Hugh Bostock, PhD, FRS^{1,4}



PAIN® 154 (2013) 2310–2316

PA

www.elsevier.com

Objective: To test the hypothesis that peripheral C nociceptor function may be abnormal in fibromyalgia and that C nociceptor dysfunction may contribute to the symptoms reported by these patients.
Methods: Microneurography was used to record C nociceptors of 30 female patients meeting criteria for fibromyalgia and compared with recordings from 17 female patients with small-fiber neuropathy and 9 female controls.
Results: We obtained stable recordings of 186 C nociceptors in the fibromyalgia group, 114 from small-fiber neuropathy patients, and 66 from controls. The mechanosensitive nociceptors in the fibromyalgia patients behaved normally, but the silent nociceptors in 76.6% of fibromyalgia patients exhibited abnormalities. Spontaneous activity was detected in 31% of silent nociceptors in fibromyalgia, 34% in small-fiber neuropathy, and 2.2% in controls. Sensitization to mechanical stimulation was found in 24.2% of silent nociceptors in fibromyalgia, 22.7% in small-fiber neuropathy, and 3.7% in controls. Abnormally high slowing of conduction velocity when first stimulated at 0.25Hz was more common in fibromyalgia.
Interpretation: We show for the first time that the majority of fibromyalgia patients have abnormal C nociceptors. Many silent nociceptors exhibit hyperexcitability resembling that in small-fiber neuropathy, but high activity-dependent slowing of conduction velocity is more common in fibromyalgia patients, and may constitute a distinguishing feature. We infer that abnormal peripheral C nociceptor ongoing activity and increased mechanical sensitivity could contribute to the pain and tenderness suffered by patients with fibromyalgia.

ANN NEUROL 2014;75:196–208

Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia

Anne Louise Oaklander^{a,b,*}, Zeva Daniela Herzog^a, Heather M. Downs^a, Max M. Klein^a

^a Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

^b Department of Pathology (Neuropathology), Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

Clin Rheumatol (2015) 34:413–417
DOI 10.1007/s10067-014-2850-5

REVIEW ARTICLE

Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients

Todd D. Levine • David S. Saperstein



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns

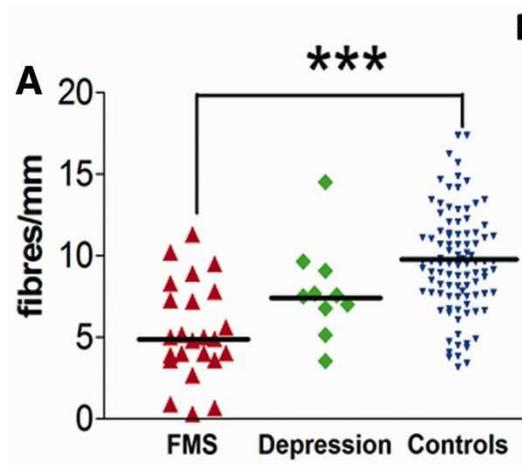
Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: A controlled study[☆]

Michalis L. Kosmidis, Loukia Koutsogeorgopoulou, Harry Alexopoulos, Ioanna Mamali, Panagiotis G. Vlachoyiannopoulos, Michalis Voulgarelis, Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas, Marinou C. Dalakas^{*}

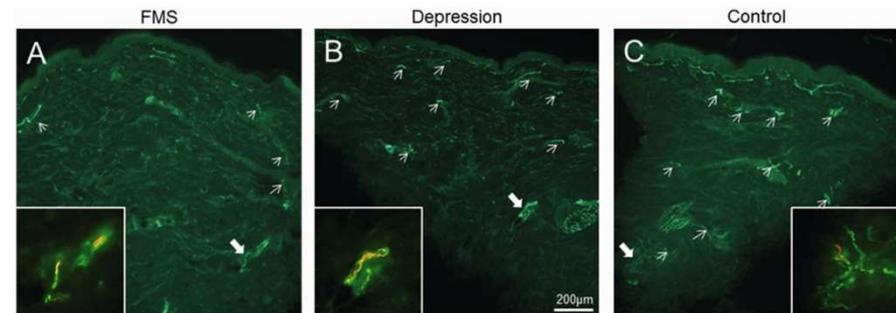
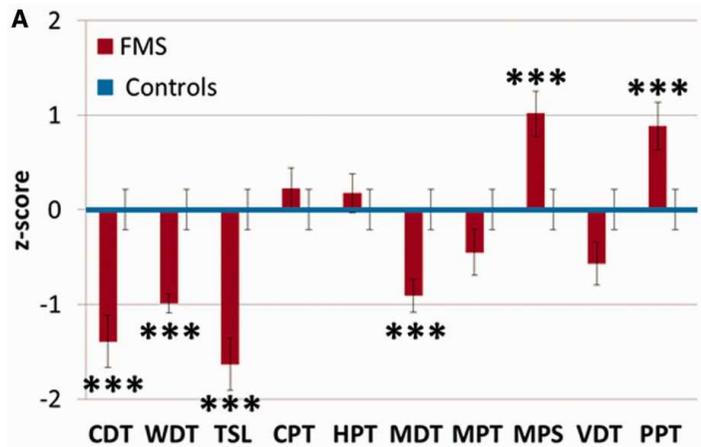
Neuroimmunology Unit, Department of Pathophysiology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece



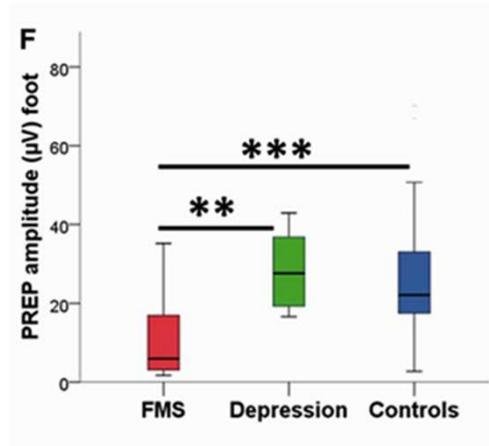
Fibromyalgie: Nervenfaserdichte der Haut reduziert



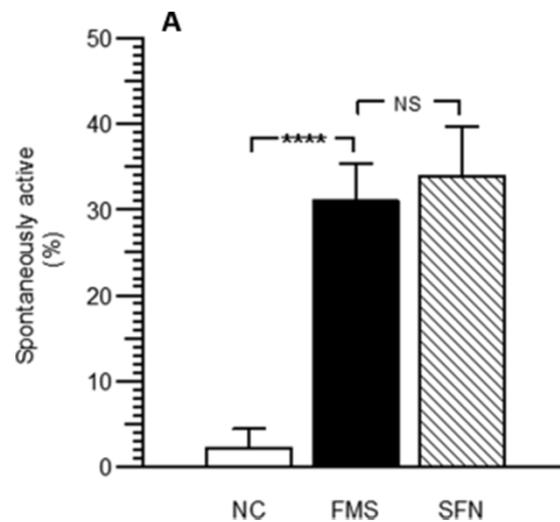
Nervenfaserdichte Unterschenkel



Fibromyalgie: Nervenleitung, Nozizeptoren gestört



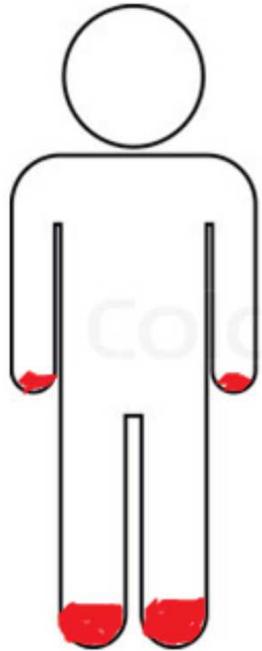
Schmerz evozierte Potentiale:
Amplituden vermindert, Latenzen verlängert



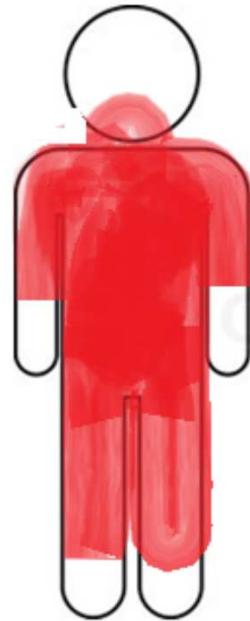
Microneurographie:
Übererregbarkeit von Typ 1B Nozizeptoren



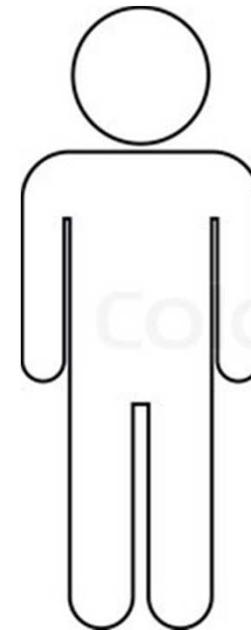
Small Fiber Pathologie ≠ Neuropathie



Small Fiber
Polyneuropathie

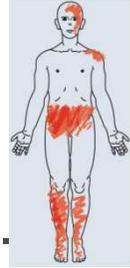


Fibromyalgie-
Syndrom



ALS
Parkinson

Fibromyalgie: Lokalisation Schmerzgenerator?



Pathologische Morphologie und Funktion von A-delta und C-Fasern, analoge Pathologie in Muskel-Afferenzen möglich

Fragen:

ZNS-Befunde: Folge verstärkter Aktivität der Peripherie?

Entscheidet primär ZNS-Modulation über Schmerz?

Neuropathie Folge Dekonditionierung, Neuroplastizität?

Somatische Befunde „zu stark“ für eine Somatoforme Schmerzstörung?

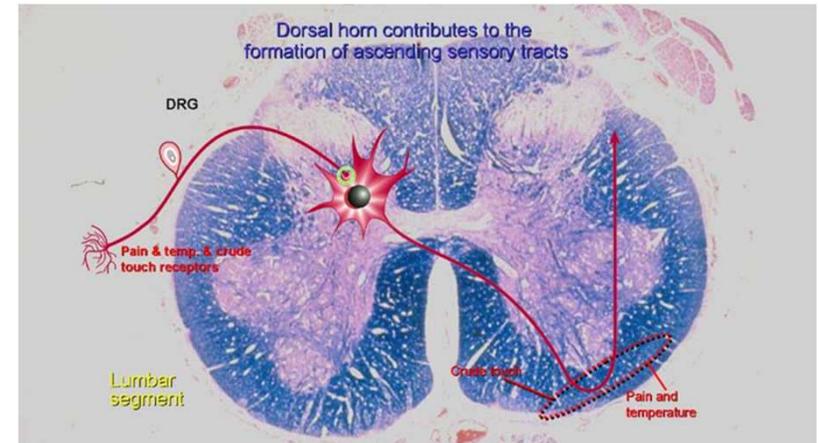
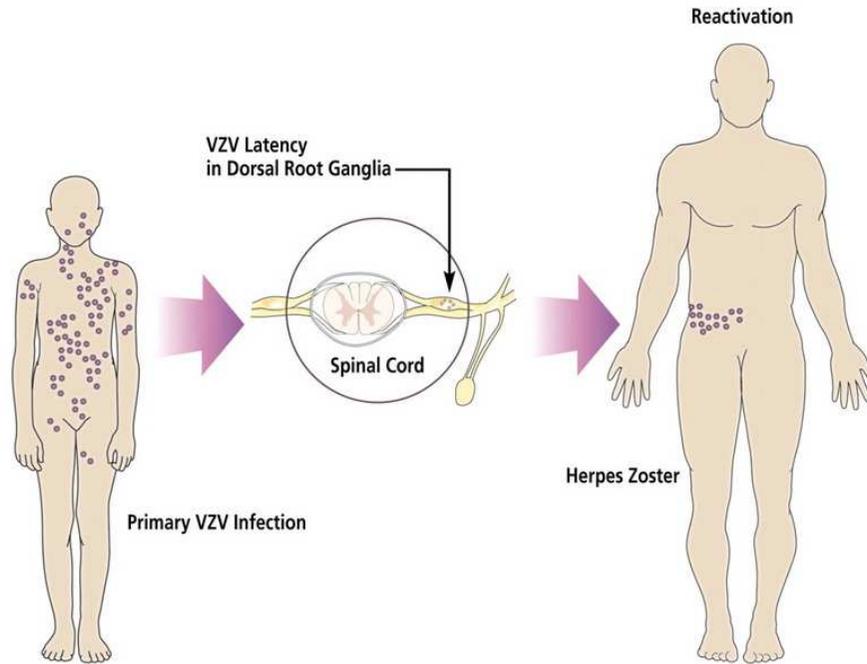


Zoster



	Zoster	Postzosterneuralgie
Lebenszeit-Risiko	bis 30 %	15 %
Bei über 85-Jährigen	> 50%	> 25

Postzosterneuralgie

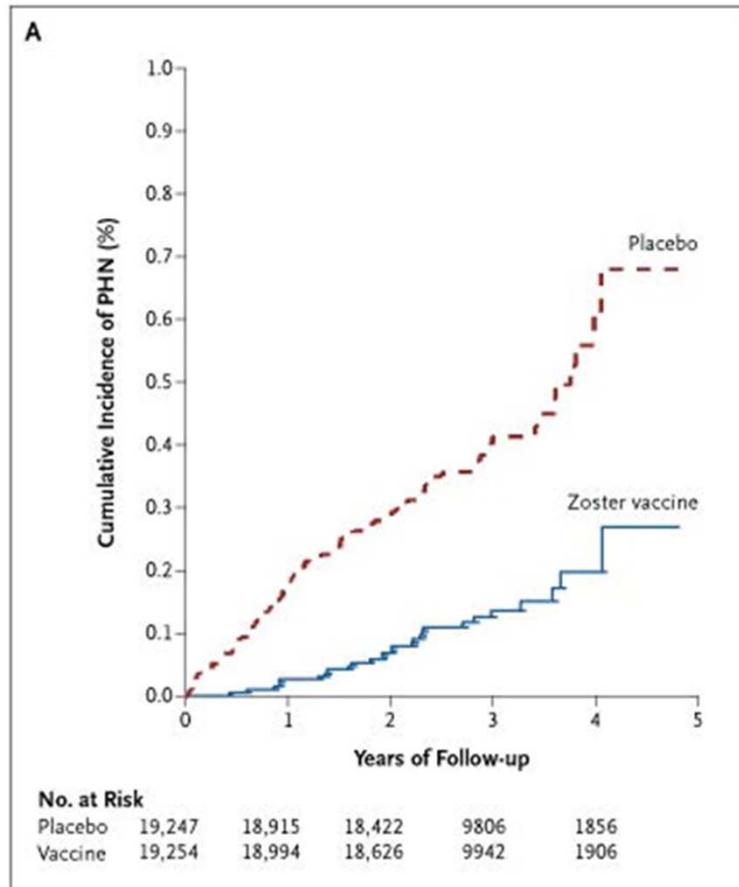


Zoster zerstört Neurone

“hohe Evidenz, das Aciclovir das Auftreten einer postherpetischen Neuralgie **nicht** reduziert”



Vorbeugung Zoster



Impfung: einzige Prävention der Postzosterneuralgie

Zoster Impfempfehlung

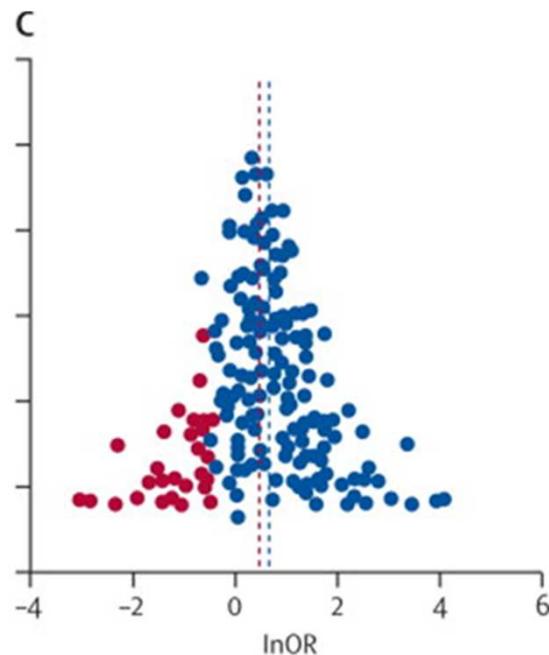
Tabelle 1: Weltweite Impfempfehlungen gegen Zoster (in alphabetischer Reihenfolge; Stand April 2014)

Land	Empfehlung seit	Altersgruppe	Referenz
Australien	März 2008	Ab 60 Jahre, Catch-up 61-79Jahre	[35]
Deutschland (nur Sachsen)	Januar 2010	Über 50 Jahre	[36]
Frankreich	Dezember 2013	65 bis 74 Jahre, Catch-up 75-79 Jahre	[37]
Griechenland	Dezember 2011	Risikopersonen ab 60 Jahre	[38]
Großbritannien	März 2010	Ab 70 Jahre, Catch-up 71-79 Jahre	[39]
Israel	Oktober 2012	Über 60 Jahre	[40]
Kanada	Januar 2010	Über 60 Jahre (50-59 Jahre möglich)	[41]
Österreich	Januar 2007	Über 50 Jahre	[42]
Südkorea	Dezember 2012	Über 60 Jahre	[43]
USA	Oktober 2006	Über 60 Jahre	[6]

Kosten-Nutzen Verhältnis, Lebensqualitätseffekte ungeklärt
STIKO- Empfehlung steht noch aus

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

Nanna B Finnerup*, Nadine Attal*, Simon Haroutounian, Ewan McNicol, Ralf Baron, Robert H Dworkin, Ian Gilron, Maija Haanpää, Per Hansson, Troels S Jensen, Peter R Kamerman, Karen Lund, Andrew Moore, Srinivasa N Raja, Andrew S C Rice, Michael Rowbotham, Emily Sena, Philip Siddall, Blair H Smith, Mark Wallace



229 Studien 1966 – 1/2014

Ausgleich von „publication bias“:
< 10% Ergebnisabweichung

Empfehlungen

Wirkung nicht Dosisabhängig

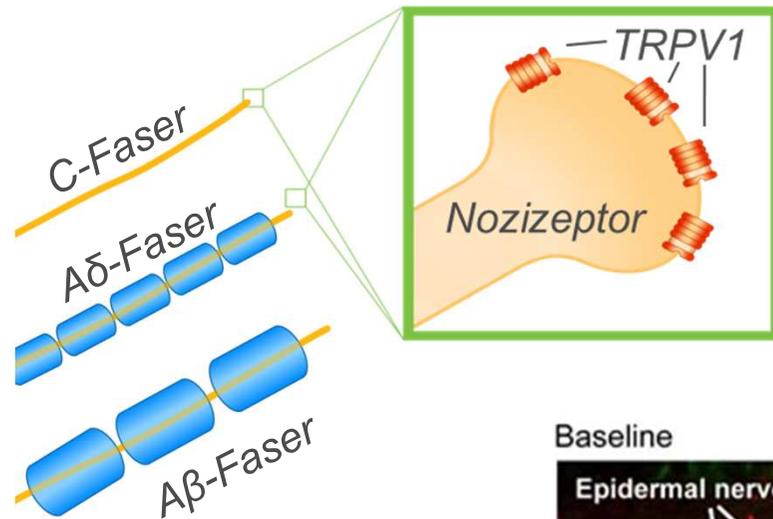


	First-line drugs			Second-line drugs			Third-line drugs	
	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine	Tricyclic antidepressants	Pregabalin, gabapentin, gabapentin extended release or enacarbil	Tramadol	Capsaicin 8% patches	Lidocaine patches	Strong opioids	Botulinum toxin A
Quality of evidence	High	Moderate	High	Moderate	High	Low	Moderate	Moderate
Balance between desirable and undesirable effects								
Effect size	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Low	Unknown	Moderate	Moderate
Tolerability and safety*	Moderate	Low-moderate	Moderate-high	Low-moderate	Moderate-high	High	Low-moderate	High
Values and preferences	Low-moderate	Low-moderate	Low-moderate	Low-moderate	High	High	Low-moderate	High
Cost and resource allocation	Low-moderate	Low	Low-moderate	Low	Moderate-high	Moderate-high	Low-moderate	Moderate-high
Strength of recommendation	Strong	Strong	Strong	Weak	Weak	Weak	Weak	Weak
Neuropathic pain conditions	All	All	All	All	Peripheral	Peripheral	All	Peripheral

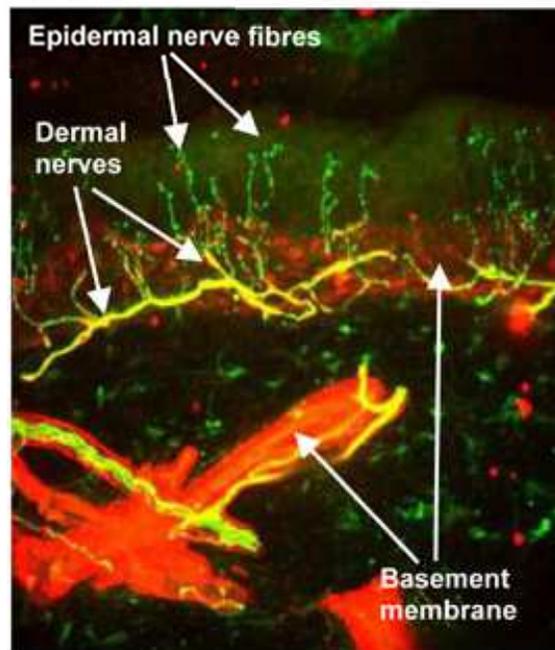
GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (see appendix for details about the GRADE classification). *Common side-effects: antidepressants: somnolence, constipation, dry mouth (particularly with tricyclic antidepressants), and nausea (particularly duloxetine); pregabalin or gabapentin: somnolence, dizziness, and weight gain; opioids (including tramadol): constipation, nausea, vomiting, tiredness, somnolence, dizziness, dry mouth, and itch; lidocaine patches: local irritation; capsaicin patches: local pain, oedema, and erythema; botulinum toxin A: local pain; see the appendix for further information about safety issues.

Table 3: Summary of GRADE recommendations

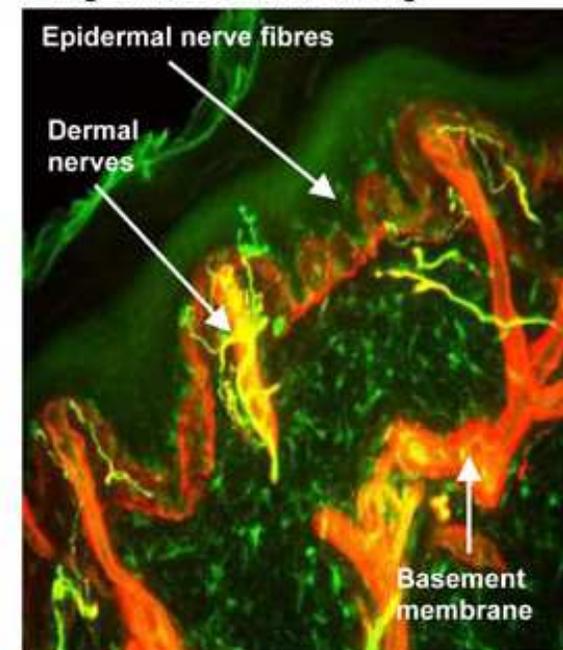
Capsaicin



Baseline



7 Tage nach der Anwendung



Capsaicin 8% 5 Klinische Studien 2013-2015

2 bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie

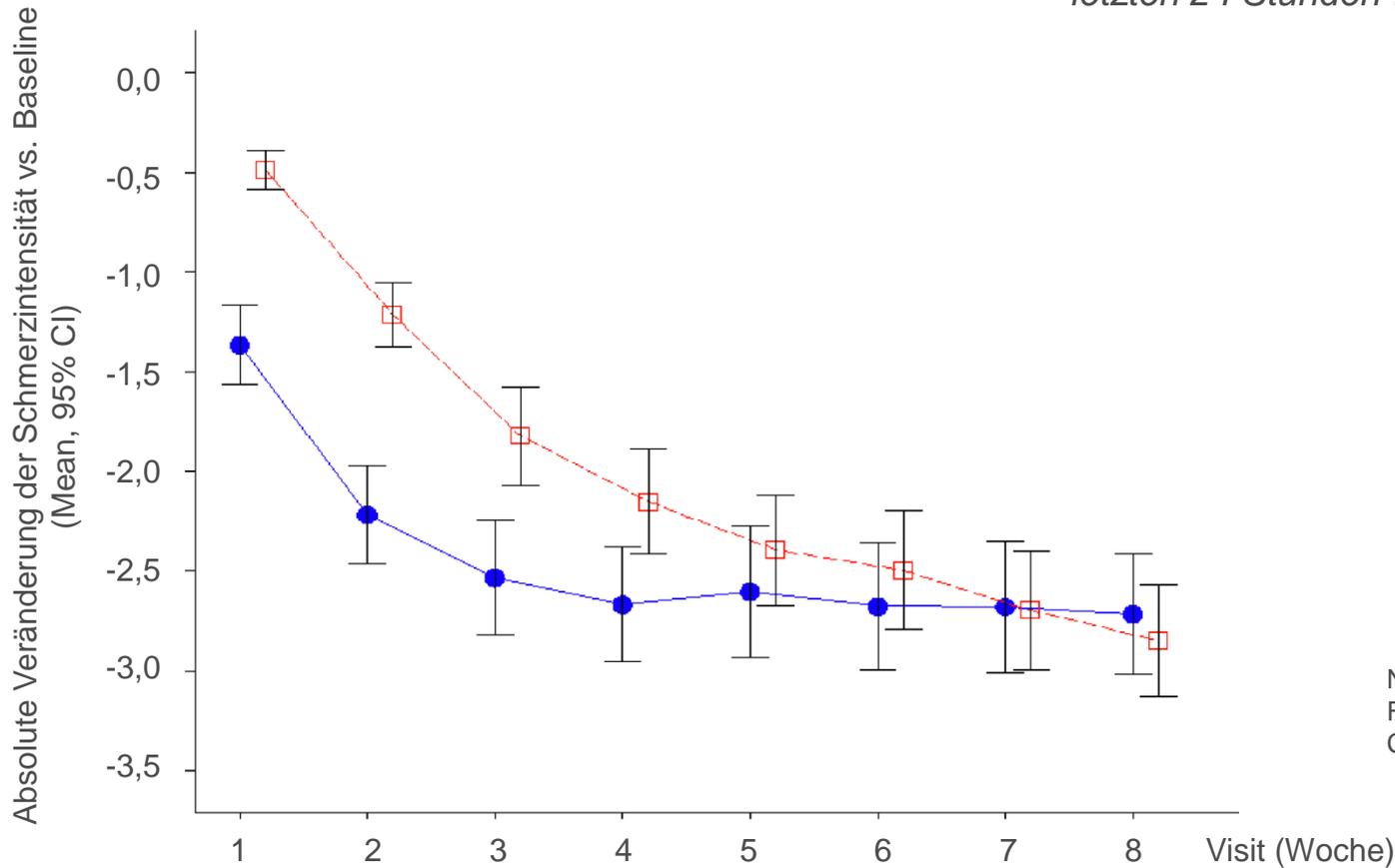


Studienkürzel	PACE	STEP	STRIDE	ELEVATE	ASCEND
Primärer Fokus	Primär: Langzeitsicherheit, -verträglichkeit	Wirksamkeit	Primär: Langzeitsicherheit, -verträglichkeit	Wirksamkeit: Qutenza vs. Pregabalin: Nicht- Unterlegenheit	Wirksamkeit
Sekundär	Langzeit- Wirksamkeit	Verträglichkeit	Langzeit- Wirksamkeit	Verträglichkeit, Sicherheit	Pharmakoökonom- ische Parameter, Verträglichkeit
Population	Nur PDN	Nur PDN	Nicht-diabeti. Pat. mit peripheren neuropath. Schmerzen	Nicht-diabeti. Pat. mit PZN, PNV, POLY-N	Nicht-diabeti. Pat. mit PZN, PNV, LBP, HIV-AN
Anliegen/Ziel	Erweiterte Zulassung	Erweiterte Zulassung	Unbedenklichkeit bei Mehrfachgabe	Vergleich zu Prebabin	Real-World- Daten/Daten zur Wirtschaftlichkeit
Fallzahl	N=486	N=369	N=306	N=559	N=420

Capsaicin – Pregabalin: Schmerzintensität



Parameter: „Durchschnittliche Schmerzintensität der letzten 24 Stunden“, NPRS 0-10



Rot: Pregabalin
Blau: Capsaicin
8% Pflaster

NPRS = Numeric Pain Rating Scale
 FAS = Full Analysis Set
 CI = Konfidenzintervall

Anzahl Patienten	1	2	3	4	5	6	7	8
QUTENZA™	282	280	249	267	239	240	241	269
Pregabalin	277	273	227	226	217	214	209	234

Capsaicin 8% Pflaster



Wirksamkeit bei peripher neuropathischem Schmerz

entspricht der von Pregabalin. Wirkt rascher.

Je früher, je besser.

Sicherheit

Wiederholte Behandlung (1 Jahr):

keine ungünstige Auswirkungen oder Verschlechterung einer (small fiber) Neuropathie

Keine Herabsetzung der Wahrnehmung > 65% der Pat.

Reaktion an Applikationsstelle vergleichbar nicht-Diabetes

Capsaicin 8% Pflaster: Beschränkung entfallen



Neuer Zulassungstext (seit Aug 2015)

periphere neuropathische Schmerzen bei
Erwachsenen,

~~die nicht an Diabetes leiden~~

- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen
Arzneimittel gegen Schmerzen

d.h. *in-label* sind jetzt **auch**:

- **alle Diabetiker** mit peripheren neuropathischen
Schmerzen.
- Alle Patienten mit einer **schmerzhaften diabetischen
Neuropathie**



Opiate bei chronisch neuropathischen Schmerzen

2000 – 2010 Opiatverordnungen in D: 37% ↑

Chronischer Schmerz = biopsychosoziale Erkrankung

Opiate: Toleranz, Abhängigkeit, Missbrauch,
therapiebegrenzende Nebenwirkungen

Wer profitiert?

AWMF-Register-Nr. 145-003

KLINISCHE LEITLINIE

Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen

Winfried Häuser, Fritjof Bock, Peter Engeser, Thomas Töle, Anne Willweber-Strumpf, Frank Petzke



Opioide



Bei chronisch neuropathischen Schmerzen kann bei ausgewählten Patienten eine Kurzzeittherapie mit Opioiden in Betracht gezogen werden.

Es gibt keine Begründung für die Bevorzugung eines Opioids.

In der Kurzzeittherapie (4–12 Wochen) von neuropathischem Schmerz, Kreuz- und Arthroseschmerz sind **Nichtopioidanalgetika** Opioiden in Bezug auf die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit und hinsichtlich der Verträglichkeit überlegen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen nicht für das Konzept eines „opiodpflichtigen“ nicht Tumor-Schmerzes.

LONTS: Opioide für nicht Tumor Schmerzen



Individuelle und realistische **Therapieziele partizipativ** mit Pat. besprechen

Keine alleinige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika: Selbsthilfeangebote und physikalische und/oder physiotherapeutische und/oder psychotherapeutische Verfahren

Immer **Screening auf psychische Störungen**

Dokumentierte mündliche und/oder schriftliche **Aufklärung** inklusive verkehrs- und arbeitsplatzrelevanter Aspekte des Patienten; während der Dosisfindungsphase und bei Dosisänderungen kein Auto fahren.

Höchstdosis von > 120 mg/d orales Morphinäquivalent nur in Ausnahmefällen überschreiten

Therapie > 3 Monate nur bei Therapierespondern

Antiemetische Behandlung kann erfolgen, sollte nach etwa 2–4 Wochen überprüft werden

Behandlung von Obstipation mit Laxantien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Oft dauerhafte Gabe von Laxantien erforderlich

Nach 6 Monaten Therapieresponse prüfen: Dosisreduktion und/oder Auslassversuch ggf. multimodale Therapie

Bei **Langzeittherapie** Überprüfung von NW: Libidoverlust, psychische Veränderungen wie Interesseverlust, Merkfähigkeitsstörungen, Stürze oder Fehlgebrauch



Opioide beim Rückenschmerz?

eTABELLE 2

Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von opioidhaltigen Analgetika im Vergleich zu Placebo am Therapieende (randomisierte doppelblinde Studien, Dauer ≥ 4 Wochen) (13-15)

Chronischer Rückenschmerz – „enriched-enrolment-randomised-withdrawal“ (EERW)-Design* ¹				
Anzahl Studien/ Patienten	Zielvariable	Opioid* ² vs. Placebo (%)	Statistische Maße der Wirksamkeit (95%-Konfidenzintervall)	Number needed to benefit or to harm (95%-Konfidenzintervall)
4/1254	Schmerzintensität		SMD -0,74 (-1,25; -0,22); p = 0,005; I ² = 94 %	3 (2-9)
1/498	mindestens 50 % Schmerzreduktion	49,9 vs. 34,5	RD 0,17 (0,05; 0,29); p = 0,004; I ² = 69 %	6 (5-11)
1/237	deutliche oder sehr deutliche globale Besserung	25,7 vs. 16,1	RD 0,10 (0,03; 0,17); p = 0,008	10 (6-40)
2/825	körperliches Beeinträchtigungserleben		SMD -0,23 (-0,37; -0,10); p = 0,0009 I ² = 0 %	9 (6-21)
6/1 872	Abbruchrate wegen Nebenwirkungen	8,2 vs. 6,7	RD 0,01 (-0,03; 0,04); p = 0,69; I ² = 57 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz
6/1 875	schwere Nebenwirkungen	1,8 vs. 1,5	RD -0,01 (-0,00; 0,02); p = 0,64; I ² = 25 %	nicht berechnet bei fehlender Signifikanz

Von der Deutschen Schmerzgesellschaft e.V. initiierte Leitlinien LONTS



Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Sektion der International Association for the Study of Pain (IASP)

Login Mitglieder Bereich



Die Gesellschaft

Forschung und Förderung

Schmerzfragebogen

Nationaler Aktionsplan

Versorgung

Download

Aus-/Weiter-/Fortbildung

Patienteninformationen - Start

Presse & News



Willkommen im großen Schmerznetzwerk

- [Opioidwechsel](#)
- [Assessmentempfehlungen für Senioren im deutschsprachigen Raum](#)
- [Cytochrom-P-450-assoziierte Interaktionen niederpotenter Opiode](#)
- [Cytochrom-P-450-assoziierte Interaktionen hochpotenter Opiode](#)

Naloxegol



Obstipation häufigste Nebenwirkung der Opiode
Nicht resorbierbarer μ -Rezeptor-Antagonist
wirkt Verstopfung entgegen
keinen Einfluss auf Analgesie

Substrat von CYP3A4

Zulassung 2014, **seit 8/2015 in D verfügbar**

Moventig® 12,5 und 25 mg Filmtabletten **4,16 €**



Naloxegol



Dosierung

morgens nüchtern > 30 Min vor/ 2 h nach Frühstück

12,5 mg/d bei mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz

Mediane **Zeit bis Stuhlgang** 7,6 (versus 41) Stunden

Häufigste unerwünschten Wirkungen

Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen und Flatulenz

Kontraindikationen

Darmverschluss, Risiko einer gastrointestinalen Perforation

Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (Clarithromycin, Ketoconazol, Itraconazol, Telithromycin, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir oder Grapefruitsaft)

Interaktionen

Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren (Carbamazepin, Rifampicin und Johanniskraut) nicht empfohlen

Nicht in Schwangerschaft und Stillzeit

