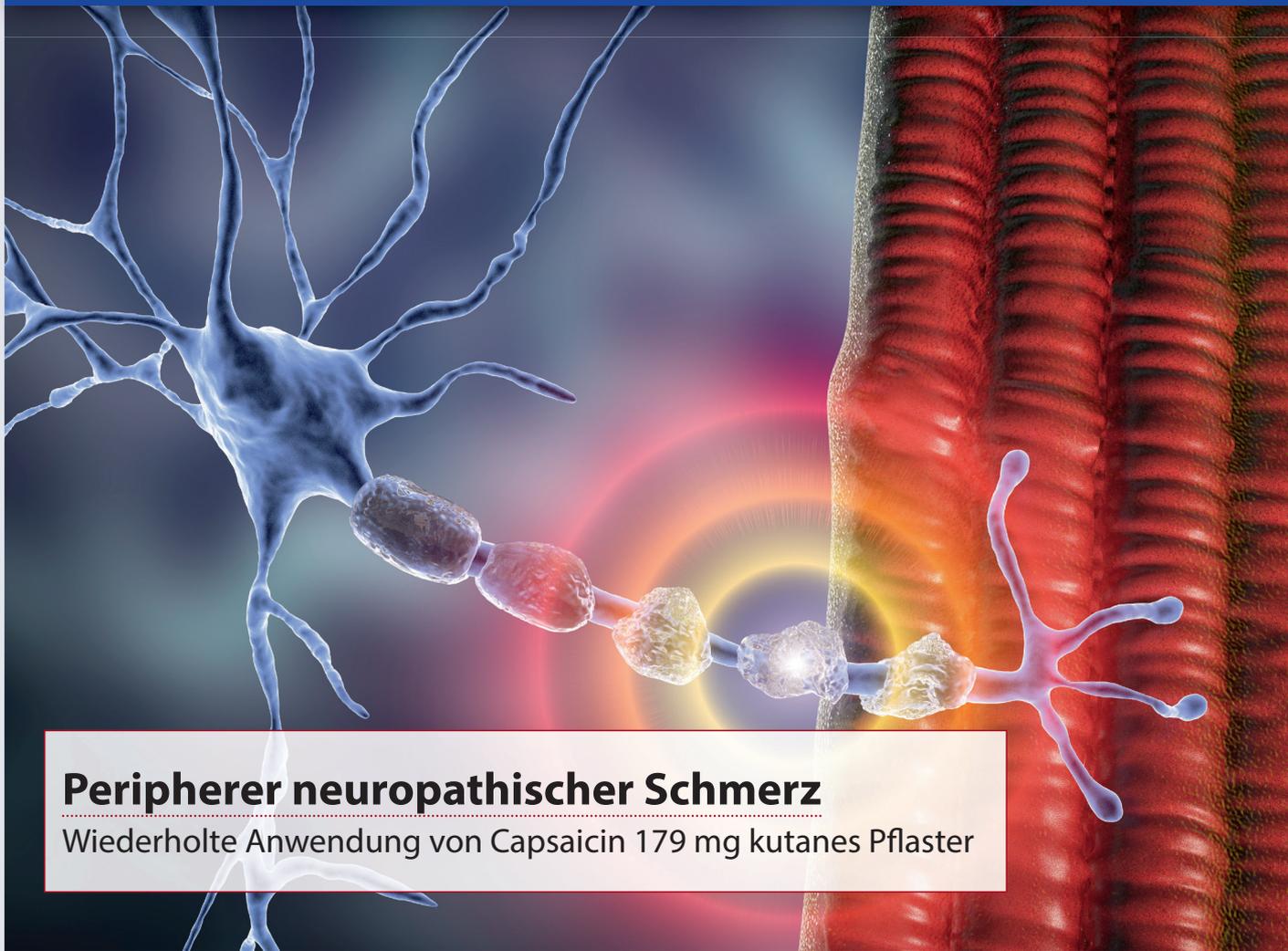


SCHMERZ NACHRICHTEN

Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft



Peripherer neuropathischer Schmerz

Wiederholte Anwendung von Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster

ÖSTERREICHISCHE SCHMERZGESELLSCHAFT

ÖSG

Peripherer neuropathischer Schmerz

Wiederholte Anwendung von Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster

Capsaicin 179 mg (8 %) kutanes Pflaster (Qutenza®) wird zur topischen Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen angewendet. Die erneute Auswertung der Daten von zwei multizentrischen klinischen Studien mit > 600 Patient*innen hat gezeigt, dass bei Patient*innen, die auf die erste Applikation keine ausreichende Reduktion der Schmerzintensität erfahren haben, wiederholte Anwendungen den gewünschten Therapieerfolg bringen können. Eine Gruppe von Expert*innen der Schmerzmedizin spricht daher eine klare Empfehlung für die wiederholte Anwendung von Capsaicin 179 mg Pflaster aus.

Neuropathische Schmerzen werden laut aktueller Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) durch eine Läsion oder Erkrankung des peripheren und/oder zentralen Nervensystems verursacht.¹ In Österreich beträgt die Prävalenz neuropathischer Schmerzen 3,3 %, steigt jedoch in der Altersgruppe der 41- bis 50-Jährigen auf bis zu 26 % an.² Risikofaktoren für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen sind neben den ursächlichen Läsionen oder Erkrankungen des Nervensystems Alter^{2,3}, weibliches Geschlecht^{3,5} oder Schmerzdauer^{3,5}. Leitsymptome neuropathischer Schmerzen sind sensible Defizite („Negativsymptome“) unterschiedlicher nervaler Funktionen und zusätzliche, gleichzeitig oder alternierend auftretende „Positivsymptome“ (siehe **Tab. 1**).^{6,7} Positivsymptome sind besser behandelbar als Negativsymptome, welche sich meist nur wenig oder gar nicht beeinflussen lassen.⁷

Leitliniengerechte Therapie neuropathischer Schmerzen

In der AWMF-Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer

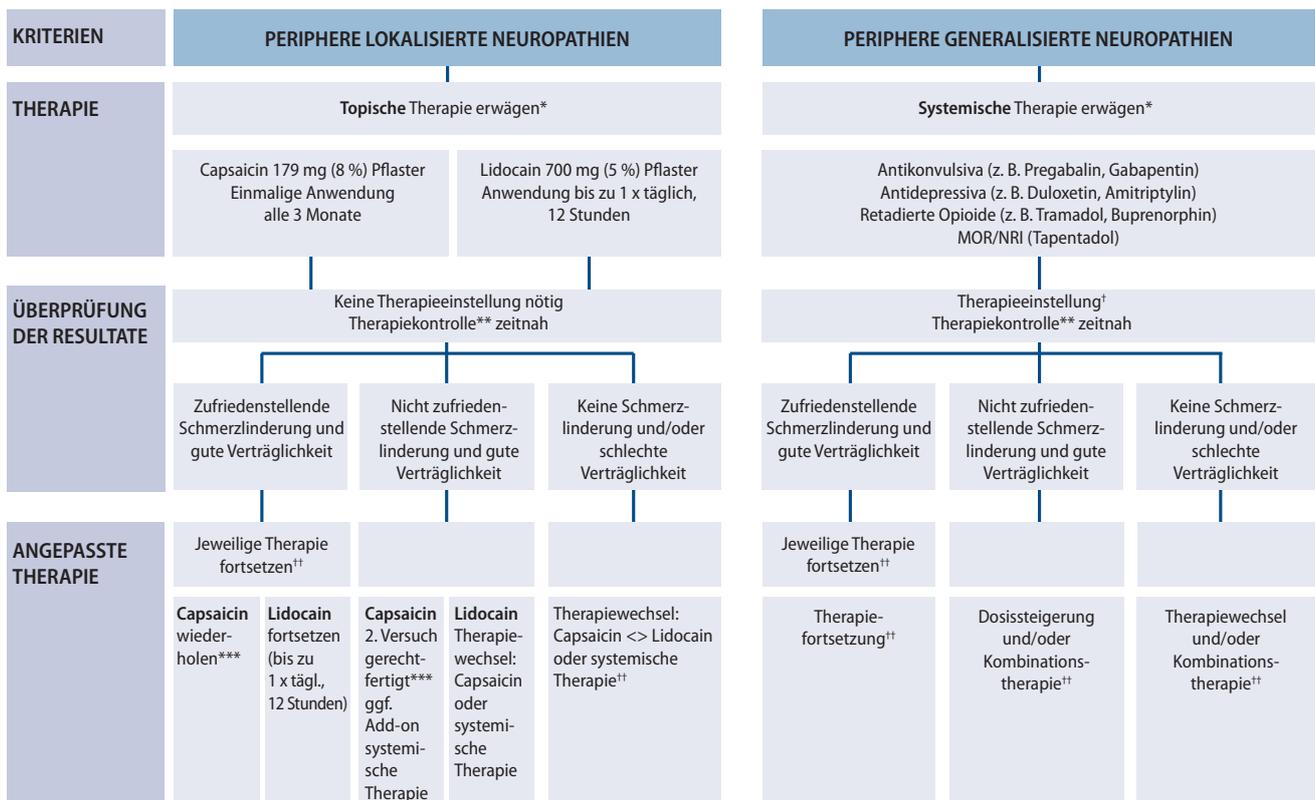
Schmerzen – Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) aus dem Jahr 2019 werden Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin/Pregabalin), tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TCA) sowie der selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) Duloxetine (letzterer allerdings nur zugelassen zur Behandlung der diabetischen Neuropathie) als Medikamenten der ersten Wahl empfohlen.⁷

In der topischen Therapie sind Lidocain 700 mg (5 %) und Capsaicin 179 mg (8 %) Pflaster wirksam und laut Leitlinie bei fokalen Nervenläsionen bei geringeren Nebenwirkungen bevorzugt einzusetzen. Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster kann zur Therapie jeglicher peripherer neuropathischer Schmerzen empfohlen werden. Es sollte gemäß Leitlinie als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden. Bei lokalisierten

neuropathischen Schmerzen ist auch der primäre Einsatz zu erwägen. Der Effekt ist bei guter Verträglichkeit vergleichbar dem etablierter oraler Medikamente.⁷ Auch bei älteren Patient*innen ist der primäre Einsatz zu bevorzugen.⁷

Opioide sind wirksam, wobei aber die Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotenzial beachtet werden sollten.⁷ Sie sind den Expert*innen zufolge als Unterstützung bei der Titration von Antikonvulsiva und Antidepressiva sinnvoll bis ein Wirkeintritt vorhanden ist. Starke Opioide (z. B. Buprenorphin, Oxycodon, Tapentadol) sowie das schwache Opioid Tramadol können als Medikamente der dritten Wahl empfohlen werden.⁷ Tapentadol verfügt ebenfalls über einen dualen Wirkmechanismus aus μ -Opioid-Rezeptor-Agonismus und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmung. Für die Bewertung von Tapentadol in der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist die

Tab. 1 Definition und Untersuchung negativer und positiver Symptome bei neuropathischen Schmerzen ⁶	
SYMPTOM	DEFINITION/UNTERSUCHUNG (BEDSIDE-TEST)
NEGATIVSYMPTOME	
Hypästhesie	Reduzierte Empfindung nicht schmerzhafter Reize (z. B. Pinsel oder Watteträger)
Hypalgesie	Reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize (z. B. Pinprick, Zahnstoßer)
Pallhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes (z. B. Stimmgabel auf Knochen)
Termhypästhesie	Reduzierte Empfindung eines Wärme- oder Kältereizes (z. B. warmer oder kalter Gegenstand)
POSITIVSYMPTOME (SPONTAN ODER EVOZIERT)	
Parästhesie	Missempfindung (z. B. Ameisenlaufen, Stromgefühl)
Dysthesie	Unangenehme Missempfindung
Spontanschmerz	Nicht durch einen Stimulus erzeugt, meist brennend oder elektrisierend
Allodynie	Schmerz als Reaktion auf einen üblicherweise nicht schmerzhaften Reiz (z. B. Pinsel oder Watteträger)
Hyperalgesie	Überschießende Reaktion auf leichten Schmerzreiz (z. B. Pinprick oder scharfer Zahnstoßer, Kälte- oder Wärmereiz)



*) Aktuelle Zulassungsindikationen berücksichtigen; **) Schmerzreduktion, Verträglichkeit, Verbesserung von Schlaf, Funktionalität, Lebensqualität und/oder Compliance; ***) Frühestens nach drei Monaten; †) Intensives Therapiemonitoring über die Einstellungsphase von bis zu vier Wochen; ††) Die Therapie sollte in regelmäßigen Abständen bewertet werden. Außerdem bei systemischer Therapie: kritische Reflexion der Therapie nach drei bis sechs Monaten. Die Abbildung bildet nicht exakt die einzelnen Leitlinienstufen ab.

Abb. 1 ▲ Therapie-Algorithmus für neuropathische Schmerzen

Evidenz aufgrund der begrenzten Datenlage bisher jedoch nicht ausreichend.⁷

Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin werden für neuropathische Schmerzen aufgrund der geringen Evidenz und der häufigen Nebenwirkungen nicht generell empfohlen, können jedoch im Einzelfall (z. B. Trigeminusneuralgie) erwogen werden.⁷ Für die Trigeminusneuralgie (siehe eigene Leitlinie) ist Carbamazepin jedoch weiterhin das Mittel der ersten Wahl.

Die DGN-Leitlinien gehen darüber hinaus auf besondere Situationen ein. Bei starken Schmerzen bzw. der Notwendigkeit eines schnellen Wirkeintritts ist demnach die Indikation für eine zusätzliche Opioid-Gabe zu prüfen. Liegt ein gemischter neuropathischer/nozizeptiver Schmerz (mixed pain)⁸ vor, wird unter Berücksichtigung der vorrangigen Schmerzintensität und -intensität eine Kombinationstherapie von adäquat ausgewähltem Opioid mit TCA, SNRI, Antikonvulsivum – und bei lokalisiertem Schmerz mit topischen Therapien – empfohlen.⁷

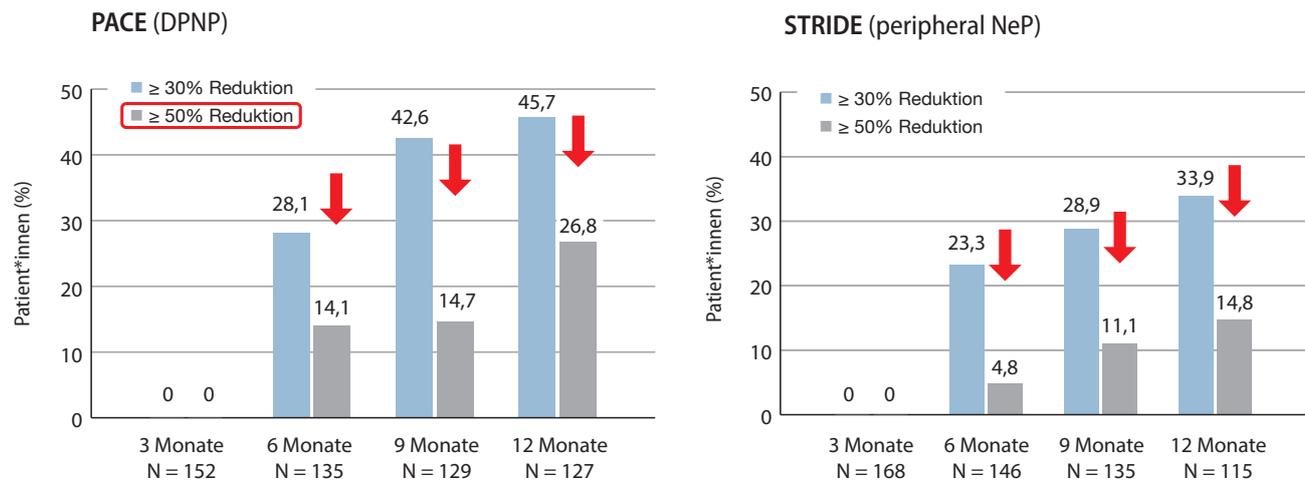
Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster als erste Wahl bei lokalisierten peripheren neuropathischen Schmerzen

Laut einem 2020 publizierten Österreichischen Expertenkonsensus können topische Therapien bei lokalisierten peripheren Neuropathien als erste Wahl erwogen werden (siehe ■ Abb. 1).⁹ Eine Subgruppen-Analyse der nicht-interventionellen QUEPP-Studie hatte gezeigt, dass eine kürzere Schmerzhistorie mit besserer Wirkung von Capsaicin 179 mg Pflaster assoziiert ist.¹⁰ Eine Schmerzdauer von weniger als 2 Monaten erwies sich im Hinblick auf das Therapieergebnis von Vorteil, am besten profitierten Patient*innen mit einer Schmerzdauer von weniger als 6 Monaten.¹⁰ Je früher man also die Behandlung einleitet, desto höher ist die Chance für einen guten Therapieerfolg. Eine effektive lokal-topische Behandlung trägt zu einer geringeren Dosierung antineuropathisch wirksamer Medikamente mit folglich geringeren Nebenwirkungen und somit

auch geringerer Einschränkungen im Alltag bei.

Falls möglich sollten auch Patientenwünsche hinsichtlich der Therapie- und Applikationsform (oral-systemisch oder topisch-lokal) und zu erwartende Nebenwirkungen berücksichtigt werden.¹¹

Weitere Vorteile des Pflasters sind fehlende pharmakologische Interaktionen mit anderen häufig verwendeten Substanzen, insbesondere Antidepressiva und Opioiden. Auch das Vorliegen bestimmter Komorbiditäten spricht für den Erstlinien-Einsatz von Capsaicin 179 mg Pflaster. Dazu zählen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), die mit Schwindel, Sturzneigung und kognitiven Einschränkungen einhergehen, Polyneuropathien mit sensorischem Defizit und Steh- und Gangunsicherheit sowie Sehschwäche, die unter anderem eine zentrale Nebenwirkung verschiedener Analgetika sein kann. Capsaicin 179 mg Pflaster ist in der Dosierung nicht an Organinsuffizienzen (z. B. Leber- und Niereninsuffizienz) anzupassen.



Die Säulen geben den Prozentsatz an Patient*innen mit $\geq 30\%$ - bzw. $\geq 50\%$ -prozentiger Reduktion der Schmerzintensität an, die nach drei Monaten das Ziel einer $\geq 30\%$ -prozentigen Schmerzreduktion noch nicht erreicht hatten.

Abb. 2 ▲ PACE & STRIDE: Post-hoc-Analyse der Responderraten von Patient*innen, die auf die initiale Applikation von Capsaicin 179 mg Pflaster nicht adäquat angesprochen haben ($< 30\%$ Schmerzreduktion vom Ausgangswert) im Verlauf von 12 Monaten.²⁰

Mehrfachapplikation von Capsaicin 179 mg Pflaster

Daten aus randomisierten Studien^{12, 13, 14, 15, 16} und Real-World-Studien^{17, 18, 19} weisen darauf hin, dass die wiederholte Anwendung von Capsaicin 179 mg Pflaster mit anhaltender und sogar ansteigender Wirksamkeit assoziiert sein kann. Eine post-hoc-Analyse der Daten der PACE¹⁵ und der STRIDE-Studie¹⁴ sollte weitere Evidenz für eine wiederholte Applikation des Capsaicin 179 mg Pflasters bringen.²⁰ In die PACE-Studie wurden Patient*innen mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (PDPN) und in die STRIDE-Studie mit nicht diabetischen peripheren neuropathischen Schmerzindikationen wie neuropathischem Schmerz nach Herpes Zoster, HIV oder Operationen/Traumata eingeschlossen. In beiden Studien wurde Capsaicin 179 mg Pflaster gut vertragen und es traten nur geringfügige sensible Irritationen auf. Die durchschnittliche Schmerzintensität nahm während des gesamten Beobachtungszeitraums ab, was auf eine progressive Therapieantwort hindeutet. Darüber hinaus war die Applikation von Capsaicin 179 mg Pflaster mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.

In der post-hoc-Analyse wurden die Daten jener Patient*innen, die auf die erste Applikation keine Schmerzlinderung von

$\geq 30\%$ erzielt hatten hinsichtlich der Response nach weiteren Applikationen ausgewertet. Diese Patient*innen erhielten im Abstand von ≥ 8 Wochen (PACE) bzw. 9-12 Wochen (STRIDE) weitere mindestens vier Applikationen über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Auswertung der Daten der PACE-Studie, in die Patient*innen mit DPNP eingeschlossen wurden, zeigt, dass nach 6 Monaten bereits 28,1 % der ursprünglichen Non-Responder eine Reduktion der Schmerzintensität von $\geq 30\%$ und 14,1 % von $\geq 50\%$ hatten. Nach 12 Monaten mit mindestens vier Applikationen hatten 45,7 % der Patient*innen eine Schmerzlinderung $\geq 30\%$ und 26,8 % $\geq 50\%$ (siehe **Abb. 2**).²⁰ Auch in der STRIDE-Studie, in die Patient*innen mit peripheren neuropathischen Schmerzen verschiedener Ätiologien eingeschlossen wurden, brachten die wiederholte Applikation von Capsaicin 179 mg Pflaster für rund ein Drittel der Patient*innen nach einem Jahr eine mindestens 30-prozentige Reduktion der Schmerzintensität (siehe **Abb. 2**). Die Schmerzreduktion ging bei den Respondern auch mit einer Verbesserung des Schlafs einher. Antikonvulsiva wurden in allen Response-Gruppen häufiger abgesetzt, jedoch wurde von den Respondern nach der 1. und 2. Applikation häufiger mit der Einnahme von Opioiden begonnen.

Fazit:

- Mehr als ein Drittel der initialen Non-Responder werden bei wiederholter Anwendung von Capsaicin 179 mg Pflaster Responder und erreichen eine mit primären Respondern vergleichbare Verbesserung verschiedener Endpunkte.
- Nach 12 Monaten lag die Responderrate bei jenen, die initial nicht angesprochen hatten, etwa 10 % unter der Responderrate der gesamten Studienpopulation.
- Damit gibt es eine Rationale, bei initialen Non-Respondern weitere Applikationen durchzuführen.²⁰

Mögliche Krankheitsmodifikation

Capsaicin ist ein selektiver Agonist des TRPV1-Rezeptors (Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V Subtyp 1), der nach Applikation des Capsaicin 179 mg Pflasters zu einer langfristigen reversiblen Defunktionalisierung nozizeptiver Afferenzen in der Haut führt.¹⁰ Nach 24 Wochen ist die Epidermis nahezu vollständig re-innerviert und die Funktion der Nozizeptoren wiederhergestellt.²¹

Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Effekt von Capsaicin ergibt sich aus der Studie von Anand et al., wonach durch das sogenannte „Pruning“ – das „Zurückschnei-

den“ – der pathologischen Nervenfasern, eine Regeneration und Sanierung der Nervenfasern induziert wird.²² In dieser Studie wurde anhand von Hautbiopsien gezeigt, dass es bei Patient*innen mit Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie (CIPN) im Vergleich zu gesunden Kontrollen zu einer Reduktion der intra- und subepidermalen Nervenfaserdichte kommt. Drei Monate nach Applikation von Capsaicin 179 mg zeigten die Hautbiopsien gemessen an verschiedenen neuronalen Markern (PGP9.5, TRPV1, GAP43) einen deutlichen Anstieg und damit eine Normalisierung der intra- und sub-epidermalen Nervenfaserdichte. Auch die Level an neurotrophen Faktoren (NGF, NT3) normalisierten sich als Hinweis auf eine Nervenregeneration. Die Autor*innen werten dies als Hinweis auf einen krankheitsmodifizierenden Effekt von Capsaicin 179 mg Pflaster.

Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie an Patient*innen mit Polyneuropathien aufgrund von Erfrierungen bestätigt. Auch in dieser Indikation zeigte sich nach Applikation von Capsaicin 179 mg Pflaster, dass neue Fasern aussprossen, was in einer Reduktion der Schmerzintensität über längere Zeit resultierte.²³

Empfehlungen der Expertengruppe für die Anwendung von Capsaicin 179 mg Pflaster

Wie bereits in den Empfehlungen aus dem Jahr 2020 unterstreicht die Expertengruppe, dass bei lokalisierten peripheren neuropathischen Schmerzen der primäre Einsatz der topischen Therapieoptionen vorteilhaft sein kann.⁹ Aufgrund des geringen Risikos für systemische und insbesondere zentralnervöse Nebenwirkungen und Medikamentenwechselwirkungen sollte der primäre Einsatz vor allem bei älteren Patient*innen, multimorbiden Personen und Menschen unter Polymedikation und/oder mit eingeschränkter Organfunktion erfolgen. Auch die Präferenz der Patient*innen, die Compliance sowie die Dringlichkeit einer wirksamen therapeutischen Intervention sollten in die Entscheidung für einen möglichen primären Einsatz einfließen. Für den Erfolg der topischen Therapie ist eine kurze Schmerzhisto-

rie und demnach ein frühzeitiger Start der Anwendung von Vorteil.¹⁰

Wie die post-hoc-Analyse der PACE- und STRIDE-Studie gezeigt hat, spricht ein Teil der Patient*innen erst auf eine zweite oder dritte Applikation an,²⁰ so dass es sinnvoll erscheint, bei Patient*innen, die nach der ersten Applikation von Capsaicin 179 mg Pflaster keine ausreichende Schmerzreduktion erreichen, weitere Therapieversuche vorzunehmen. Die Entscheidung über eine Weiterbehandlung sollte möglicherweise erst nach der zweiten oder dritten Anwendung getroffen werden.

Gute Kommunikation und Aufklärung der Patient*innen darüber, dass ein früherer oder späterer Behandlungserfolg möglich ist und daher zwei oder mehrere Applikationen nötig sein könnten, fördert das Vertrauen und kann Enttäuschungen, sollte der erste Therapieversuch nicht den erwünschten Erfolg zeigen, vermeiden. Zur Überbrückung der Zeit bis zum Wirkeintritt einer topischen Therapie können systemische Therapien in Erwägung gezogen werden. Die Auswahl der Medikamente sollte gemäß den aktuellen Leitlinien⁷ sowie unter Berücksichtigung von Komedikation und Kontraindikationen erfolgen und am

zugrundeliegenden Krankheitsbild, dem Nebenwirkungsprofil und den Komorbiditäten ausgerichtet sein.

Im Zusammenhang mit den Daten zur Mehrfachapplikation des Capsaicin 179 mg Pflaster wurde von den Expert*innen auch der Begriff „Non-Responder“ diskutiert. Letztlich einigte man sich darauf, in Zukunft vorwiegend von „Late-Respondern“ zu sprechen, da eine Response bei initialem Nicht-Ansprechen möglich ist. Dieser Unterschied ist vor allem für die Patient*innenkommunikation von Bedeutung, denn im Sinne der notwendigen Compliance stellt es für die behandelnde Ärztin/den behandelnden Arzt eine Herausforderung dar, Patient*innen bei einer vorerst unzureichend wirksamen Therapie für weitere Applikationen zu motivieren.

Laut Fachinformationen zum Capsaicin 179 mg Pflaster (Qutenza®) kann die Behandlung alle 90 Tage wiederholt werden, falls die Schmerzen persistieren oder wiederkehren.²⁴ Eine erneute Behandlung nach weniger als 90 Tagen kann für einzelne Patient*innen nur nach sorgfältiger Beurteilung durch die Ärztin/den Arzt in Betracht gezogen werden. Zwischen den Behand-

Fakten

- Capsaicin 179 mg Pflaster stellt eine einfach anzuwendende topische Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen dar.
- Je früher mit der Behandlung des peripheren neuropathischen Schmerzes mit Capsaicin 179 mg Pflaster begonnen wird, desto höher ist die Chance für einen guten Therapieerfolg.
- Ziel der Behandlung ist eine zumindest 30-prozentige Reduktion der Schmerzintensität.
- Capsaicin 179 mg Pflaster kann bei peripheren lokalisierten Neuropathien bereits in der Erstlinie eingesetzt werden.
- Capsaicin 179 mg Pflaster weist keine pharmakologischen Interaktionen mit anderen Medikamenten auf und kann uneingeschränkt mit einer systemisch wirkenden Medikation kombiniert werden.
- Bei nicht adäquatem Ansprechen auf die erste Behandlung bestehen gute Chancen, durch erneute Applikation die gewünschte Schmerzlinderung zu erzielen.
- Der Begriff „Non-Responder“ für Patient*innen, die auf eine erste Applikation von Capsaicin 179 mg Pflaster nicht adäquat ansprechen, sollte in der Kommunikation mit den Patient*innen durch „Late-Responder“ ersetzt werden, da dieser die Chance auf ein späteres Ansprechen beinhaltet.
- Zwischen den Applikationen muss ein Abstand von mindestens 60 Tagen eingehalten werden.

Peripherer neuropathischer Schmerz

lungen ist aber immer ein Mindestintervall von 60 Tagen einzuhalten.

Nach der Applikation von Capsaicin 179 mg Pflasters wird von den Expert*innen empfohlen, Patient*innen nach 14 Tagen wieder einzubestellen, um die Wirkung der Behandlung zu evaluieren.

Bei unklarer Diagnose sowie Nichtansprechen auf die indizierte Therapie sollte eine Überweisung zu Schmerzspezialist*innen oder an eine Schmerzambulanz/Schmerzambulanz erfolgen, wo gegebenenfalls weitere Untersuchungen durchgeführt werden können.

*Quelle: Qutenza® Expert*innenmeeting: Wiederholte Anwendung von Capsaicin 179 mg Pflaster bei peripheren neuropathischen Schmerzen. 30. Mai 2022*

Teilnehmer*innen



© Krankenhaus-Tutzing

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Freynhagen, DEAA, Schmerzzentrum Starnberger See, Feldafing/Tutzing, Deutschland



© Centrum-Mediqua

OÄ Dr. Gabriele Graggober, Klinische Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum St. Pölten



© Oliver-Miller-Alchholz

OÄ Dr. Gabriele Grögl-Aringer, Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinik Landstraße, Wien



© Foto Wille

Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Gustorff, Vorstand der Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerzmedizin, Klinik Ottakring, Wien



© BBK-APA-Reither

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc, Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und LKH Wolfsberg, Lehrstuhl für Palliativmedizin an der Sigmund Freud Privatuniversität



© Anna Rauchenberger

Prim. PD Dr. Nenad Mitrovic, Leiter der Abteilung für Neurologie, Salzkammergut-Klinikum, Vöcklabruck



© privat

Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator, Interim Leiterin der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin an der Universitätsklinik für Anästhesie, Allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie der MedUni Wien/AKH Wien



© Monica Friedmann

OÄ Dr. Waltraud Stromer, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landesklinikum Horn

Literatur

1. IASP Task Force on Taxonomy 2017. Stand Dezember 2017. Abrufbar unter: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#pain>; abgerufen am 28. 8. 2022
2. Gustorff B et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008 Jan;52(1):132–136.
3. Torrance N et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7(4):281–291.
4. Opstelten W et al. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract.* 2002 Oct;19(5):471–475.
5. Dieleman JP et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain.* 2008 Jul 31;137(3):681–688.
6. Baron et al. Diagnostik neuropathischer Schmerzen. In: Diener HC (Hg.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5. Aufl., Thieme 2012
7. Schlereth T et al., Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <https://dgn.org/leitlinien/II-030-114-diagnose-und-nicht-interventionelle-therapie-neuropathischer-schmerzen-2019/>; abgerufen am: 28. 8. 2022
8. Freynhagen R et al., Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* 2019 Jun;35(6):1011–1018.
9. ÖSG: Chronische periphere neuropathische Schmerzen: Diagnose und Therapie in der Praxis. *Schmerz Nachrichten* 2020;1d:ISSN 2076-7625
10. Maihöfner CG, M-L S Heskamp M-LS., Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain.* 2014 May;18(5):671–9.
11. Schubert T et al., Oral or Topical Pain Therapy-How Would Patients Decide? A Discrete Choice Experiment in Patients with Peripheral Neuropathic Pain. *Pain Pract.* 2021 Jun;21(5):536–546.
12. Backonja MM et al., NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, double-blind, controlled study with an open-label extension. *Pain Med* 2010;11(4):600–8.
13. Simpson DM et al., NGX-4010 C107 Study Group. NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: Results of a 52-week open-label study. *Clin J Pain* 2014;30(2):134–42.
14. Gálvez R, et al., Capsaicin 8% patch repeat treatment in nondiabetic peripheral neuropathic pain: A 52-week, open-label, single-arm, safety study. *Clin J Pain* 2017;33(10):921–31.
15. Vinik Alet al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol* 2016;16(1):251.
16. Vinik Alet al., Repeat treatment with capsaicin 8% patch (179mg capsaicin cutaneous patch): Effects on pain, quality of life, and patient satisfaction in painful diabetic peripheral neuropathy: An open-label, randomized controlled clinical trial. *J Curr Med Res Opin* 2019;2:388–401.
17. Mankowski C et al., Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: The ASCEND study. *BMC Neurol* 2017;17(1):80.
18. Hansson P et al., Pain-relieving effectiveness, quality of life and tolerability of repeated capsaicin 8% patch treatment of peripheral neuropathic pain in Scandinavian clinical practice. *Eur J Pain* 2018;22(5):941–50.
19. Lantéri-Minet M, Perrot S., QAPSA: Post-marketing surveillance of capsaicin 8% patch for long-term use in patients with peripheral neuropathic pain in France. *Curr Med Res Opin* 2019;35(3):417–26.
20. Freynhagen R et al., Progressive Response to Repeat Application of Capsaicin 179 mg (8% w/w) Cutaneous Patch with Peripheral Neuropathic Pain: Comprehensive New Analysis and Clinical Implications. *Pain Med.* 2021 Oct 8;22(10):2324–2336.
21. Kennedy WR et al., A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain.* 2010 Jun;11(6):579–87.
22. Anand P et al., Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res.* 2019 Jul 3;12:2039–2052.
23. Anand P et al., Capsaicin 8% Patch Treatment in Non-Freezing Cold Injury: Evidence for Pain Relief and Nerve Regeneration. *Front Neurol.* 2021 Aug 19;12:722875.
24. Qutenza® Fachinformation. Stand 01/2021.

