

**Diplomarbeit**

**Schmerztherapie lokal mit Topika - eine Übersicht**

eingereicht von

**Denis Kicin**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesiologie, Schmerz-  
und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Andreas Sandner-Kiesling**

und

**Univ.-FÄ. Dr. med. univ. Larissa Sampl**

Graz, am 30. November 2021

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 30. November 2021*

*Denis Kicin eh*

## **Danksagungen**

Mein größter Dank gilt an erster Stelle meinem Mentor, Herrn Univ.-Prof. Dr. Andreas Sandner-Kiesling, der mich beim Erstellen dieser Diplomarbeit stets unkompliziert und geduldig unterstützt hat. Ohne diese Hilfestellung wäre diese wissenschaftliche Arbeit nicht zu meistern gewesen. Ebenso möchte ich meiner Zweitbetreuerin, Univ.-FÄ. Dr. med. univ. Larissa Sampl, herzlich danken.

Meinen Eltern und Geschwistern möchte ich ebenfalls für die langjährige Unterstützung und Geduld danken, da sie zu jedem Zeitpunkt an meiner Seite standen.

Gleichermaßen gilt größter Dank meiner treuen Begleiterin Iris durch das Leben. Ohne deine Unterstützung und dein Lachen hätte ich dieses Ziel meines Lebens wohl nicht so glücklich erreicht.

Zuletzt möchte ich auch der Medizinischen Universität Graz und ihren Mitarbeitern für die gesamte Betreuung während meiner Studienzeit danken, die mir den Weg zu meinem größten Traum bereiteten.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	II
Inhaltsverzeichnis .....	III
Glossar und Abkürzungen .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VI
Zusammenfassung .....	VII
Abstract .....	VIII
<b>1 Allgemeiner Teil - die Übersicht .....</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung .....	1
1.2 Ziele .....	2
1.3 Definition der lokalen Schmerztherapie .....	2
1.4 Einteilung der lokalen Schmerztherapeutika .....	3
1.5 Indikationen und Kontraindikationen .....	4
1.6 Stellenwert und Studienlage .....	5
<b>2 Spezieller Teil - der Vergleich .....</b>	<b>6</b>
2.1 Material und Methoden .....	6
2.2 Ergebnisse .....	7
2.2.1 Gele und Salben .....	10
2.2.1.1 Clonidin Gel .....	10
2.2.1.2 Morphin Salbe .....	11
2.2.1.3 Menthol Gel .....	13
2.2.1.4 Nitroglycerin Salbe .....	14
2.2.2 Cremes .....	17
2.2.3 Pflaster und weitere Applikationsformen .....	18
2.2.3.1 Lidocain-Pflaster .....	18
2.2.3.2 Capsaicin-Pflaster .....	20
2.2.3.3 Diclofenac-Pflaster .....	23
2.2.3.4 Diclofenac Lösung.....	24
2.2.3.5 CBD Öl.....	26
2.3 Diskussion und Schlussfolgerung.....	28
2.3.1 Anwendungsgebiete .....	28
2.3.2 Klassische Analgetika und Anästhetika .....	29
2.3.3 Antihypertensiva .....	31
2.3.4 Natürliche Wirkstoffe .....	33

2.3.5 Weitere Wirkstoffe .....	35
2.3.6 Limitationen .....	37
2.3.7 Conclusio .....	38
Appendix .....	39
Literaturverzeichnis	

## Glossar und Abkürzungen

Ca <sup>+</sup>	Calcium
CB	Cannabinoid
CBD	Cannabidiol
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
K <sup>+</sup>	Kalium
N.	Nervus
Na <sup>+</sup>	Natrium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRS	numerische Rating Skala
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NTG	Nitroglycerin
NW	Nebenwirkungen
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses
PZN	Post-Zoster-Neuralgie
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studien
Syst.	Systemisch
THC	Tetrahydrocannabinol
TRPM	transient receptor potential channels melastatin
TRPV	transient receptor potential channels vanilloid
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organization

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Evidenzlevel und Aufbau der Studien .....	5
Tabelle 2: Empfehlungsstärke .....	5
Tabelle 3: Ergebnisse der Literaturrecherche im Überblick .....	8
Tabelle 4: Wirkstoffe mit Evidenzlevel .....	9
Tabelle 5: Empfehlungsgrad für die vorgestellten Wirkstoffe .....	9
Tabelle 6: Weitere Anwendungsgebiete der vorgestellten Topika .....	28

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Schmerzen gehören zu den häufigsten Symptomen, die sich in der Bevölkerung präsentieren und gehen meist mit erheblichen Lebenseinschränkungen einher. Dies stellt eine hohe psychische und physische Belastung dar. Obwohl das Thema der Schmerzmedizin in der Forschung einen hohen Stellenwert genießt, birgt die systemische Therapie mit Nicht-Opioide-Analgetika und Opioiden eine nicht zu unterschätzende Anzahl an Nebenwirkungen. Weitere Probleme stellt die pharmakodynamische Toleranzentwicklung dar, die nicht nur die Gefahr der Suchtentwicklung mit sich bringt, sondern auch unerwünschte systemische Wirkungen. Das Ziel dieser Arbeit ist es, topische Wirkstoffe aufzuzeigen, die mit einer geringeren Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen, kein Suchtpotenzial aufweisen und keine oder nur eine vernachlässigbare systemische Wirkung entfalten.

**Methode:** Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche, die mit Hilfe der Meta-Datenbank PubMed und dem Verzeichnis elektronischer Zeitschriften (Directory Of Open Access Journals) erstellt wurde. Um eine ausreichende Übersicht der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe zu gewährleisten, wurden 38 Artikel aus dem Zeitraum von 1997 bis 2021 ausgewählt.

**Ergebnisse:** Zusammenfassend bieten die in dieser Arbeit präsentierten Wirkstoffe eine geringe bis gute Schmerzlinderung bei Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Schmerzen. Lidocain, Clonidin, Morphin, Menthol, Nitroglycerin, Capsaicin, Diclofenac und Cannabidiol konnten eine signifikante Schmerzlinderung erzielen, wobei die Wirkung von Clonidin und Menthol als gering betrachtet wird. Ketamin, Loperamid, Amitriptylin und Ambroxol erwiesen sich ebenso in den Fallstudien als schmerzlindernd. Aufgrund des Studiendesigns war eine statistische Beurteilung jedoch nicht möglich.

**Diskussion:** Die im Rahmen dieser Diplomarbeit vorgestellten Wirkstoffe stellen eine weitere Alternative im klinischen Alltag dar. Die topische Schmerztherapie ist eine risikoarme und einfache Therapieform, die relativ wenige Nebenwirkungen aufweist und keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten verursacht. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien sind nötig, um eine wissenschaftliche Basis für die Anwendung dieser Topika in der Klinik zu schaffen.

## **Abstract**

**Background:** Pain is one of the most frequent symptoms presenting in the population and it commonly causes serious limitations to life, which can lead to a severe physical and psychological burden. Although research places a significant value on investigating the field of Pain Medicine, systemic therapy with non-opioid analgesics and opioids is still accompanied by several side effects that should not be underestimated. Other problems that can occur are the pharmacodynamic development of tolerance, involving the danger of addiction, as well as adverse systemic reactions. The objective of this thesis is to demonstrate topic agents, that are associated with a small number of adverse effects, showing no potential for addiction and developing no or an insignificant systemic effect, but exhibiting a positive effect on pain management.

**Methods:** This systemic literature review used the meta-database PubMed and the Directory of Open Access Journals. To offer an adequate overview of available topical agents, 38 articles published between 1997 and 2021 were used.

**Results:** Overall, the agents mentioned in this thesis show a low to moderate pain relief in patients with acute and chronic pain. Lidocaine, Clonidine, Morphine, Menthol, Nitroglycerine, Capsaicin, Diclofenac and Cannabidiol were able to offer a significant pain reduction, whereby the effect of Clonidine and Menthol was slight.

Ketamine, Loperamide, Amitriptyline and Ambroxol were also able to reduce pain. However, since the results were only reported in case studies, no statistic evaluation was possible.

**Discussion:** Summing up, the agents discussed here can offer an alternative to oral medication in everyday clinical practice. The subject pain still represents a big challenge for medical doctors, and even more for affected patients. The topical application of pain medication is a simple and low-risk form of therapy, accompanied by hardly any side effects and no interactions with other drugs. Further randomized control studies are needed to create a scientific basis for the use of these topical agents in clinical practice.

# 1 Allgemeiner Teil

## 1.1 Einleitung

**„Sagen sie, was sie wollen, aber eines der schönsten Dinge im Leben ist, wenn ein Schmerz nachlässt!“**

Wolfgang J. Reus (1959 - 2006), deutscher Journalist, Satiriker, Aphoristiker und Lyriker

Schmerzen und Schmerztherapie sind nach wie vor ein zentraler Bestandteil des klinischen Alltags und stellen ärztliches Fachpersonal auch heutzutage noch vor große Herausforderungen. Dies trifft vor allem auf chronische Schmerzen, die meist von zahlreichen nicht erfolgreichen Therapieansätzen begleitet werden, zu. Laut der World Health Organization (WHO) und der österreichischen Schmerzgesellschaft liegen chronische Schmerzen vor, wenn diese über drei Monate bestehen oder immer wiederkehren und über das Maß der normalen Heilungszeit verbleiben.

Chronische Schmerzen stellen ebenso eine erhebliche Belastung für das Wohlbefinden und die psychische Gesundheit dar. Außerdem führen Schmerzen zu einer starken Einschränkung des Alltags und bei besonders starker Ausprägung zur Arbeitsunfähigkeit, was betroffene Menschen in soziale Notlagen bringen kann.

Obwohl die Schmerztherapie eine beispiellose Entwicklung durchgemacht hat und zahlreiche Wirkstoffgruppen zur Verfügung stehen, stellen unerwünschte Nebenwirkungen noch immer einen häufigen Grund für Therapieabbrüche dar. (1)

In durchgeführten Umfragen zeigt sich, dass 1,5 Millionen Menschen in Österreich an chronischen Schmerzen leiden und mehr als die Hälfte davon mit den Therapieansätzen unzufrieden sind. (2)

Zu den gängigen Therapieansätzen zählen Schmerzmittel nach dem Stufenplan der WHO wie Nichtopioid- und Opioid-Analgetika, eine begleitende Physio- oder Ergotherapie, eine Betreuung im Rahmen des biopsychosozialen Modells und invasive Verfahren, die jedoch nicht immer den Ansprüchen der Patientinnen und Patienten entsprechen.

## ***1.2 Ziel***

Das Ziel dieser Arbeit ist es, topische Wirkstoffe aufzuzeigen, die mit einer geringeren Anzahl an unerwünschten Nebenwirkungen einhergehen, kein Suchtpotenzial aufweisen und keine oder nur eine vernachlässigbare systemische Wirkung entfalten, jedoch eine positive Auswirkung auf das Schmerzempfinden haben.

Ebenso soll die Art der Applikation einfach, schnell und unkompliziert erfolgen, sowie selbstständig von den Patientinnen und Patienten durchführbar sein, um somit eine hohe Compliance zu gewährleisten.

## ***1.3 Definition der lokalen Schmerztherapie***

Als lokale Schmerztherapie bezeichnet man eine Behandlung, die nur in einem bestimmten Körperareal eine Schmerzreduktion verursacht. Zu den lokalen Therapieformen zählen Injektionen analgetisch oder anästhetisch wirksamer Substanzen, Thermotherapie, physiotherapeutische Maßnahmen, Elektrotherapie, Akupunktur aber auch topisch applizierbare Wirkstoffe, die nur auf dem Applikationsort ihre Wirkung entfalten und keine systemischen Effekte bewirken. Im Gegensatz dazu stehen transdermale Therapieformen, die zwar lokal auf die Haut aufgetragen werden, jedoch systemisch wirksam sind.

Topisch applizierbare Wirkstoffe durchdringen die Haut mittels passiver Diffusion und entfalten ihre Wirkung an der Epidermis, subkutanem Gewebe oder peripheren Nerven. Somit werden die Absorption im gastrointestinalen Trakt und der First-Pass-Metabolismus umgangen und dementsprechend können mit geringen Dosen hohe lokale Wirkspiegel erreicht werden. (3, 4)

## ***1.4 Einteilung lokal wirksamer Schmerztherapeutika***

Die Galenik der Arzneimittel im Rahmen der topischen Therapie spielt eine entscheidende Rolle in der Einteilung von Schmerztherapeutika, da die Wahrnehmung des Pharmakons und zum Teil auch die Wirksamkeit durch das Vehikel bestimmt werden.

Zu topischen Schmerztherapeutika gehören Wirkstoffklassen, die auch im Rahmen der peroralen oder invasiven Schmerztherapie verwendet werden und sie bieten zusätzlich durch Substanzen wie Capsaicin, Nitroglycerin, Clonidin oder Menthol weitere Therapieansätze, die peroral keine analgetische Wirkung entfalten oder andere Wirkmechanismen, die die analgetische Potenz deutlich übertreffen.

Vehikel sind Trägersubstanzen, die durch ihre physikalischen Eigenschaften kühlend, befeuchtend, trocknend oder okkludierend wirken können und die Wirkstofffreigabe und Permeation in die Haut maßgeblich beeinflussen. Die richtige Auswahl eines Vehikels hängt von Faktoren wie der Löslichkeit des Arzneimittels im Vehikel, der Hautbeschaffenheit, der Erkrankung und den gewünschten physikalischen Effekten des Vehikels ab. Zu den häufigsten verwendeten Vehikeln zählen Gele, Salben, Pflaster und Cremes. (5)

Gele sind heterogene Stoffgemische, die sowohl elastische als auch zähflüssige Eigenschaften besitzen. Sie finden häufig Einsatz bei akut auftretenden muskuloskelettalen Verletzungen, Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, da es zu einer schnellen Penetration der Haut und einem kühlenden Effekt kommt. (6)

Salben sind einphasige Systeme und basieren auf einer Fettgrundlage, die hauptsächlich bei trockener Haut Anwendung findet. Aufgrund der halbfesten und streichfähigen Konsistenz ziehen Salben langsamer ein, schützen die Haut und geben Wirkstoffe langsamer ab.

Pflaster finden häufig Anwendung, wenn eine Wirkstofffreigabe über einen längeren Zeitraum erwünscht ist. Im Rahmen der topischen Therapie werden Arzneipflaster eingesetzt, die über keine systemische Wirkung verfügen. Im Gegensatz dazu stehen

transdermale Pflaster, die nach Applikation den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum in das Blutgefäßsystem freisetzen.

### ***1.5 Indikationen und Kontraindikationen***

Die Indikationen für eine topische Schmerztherapie sind mannigfaltig. Chronische Schmerzsyndrome erfordern meist eine Kombination von verschiedenen Wirkstoffen, um eine gewünschte Schmerzreduktion zu erreichen. Hier würden sich topische Präparate gut eignen, um Interaktionen zwischen den einzelnen Substanzen zu vermeiden und die Compliance der Patientinnen und Patienten zu erhöhen. (7)

Ein weiterer wichtiger Aspekt sind unerwünschte Nebenwirkungen bei oral zugeführten Wirkstoffen. Besonders prominent sind Nichtopioid-Analgetika, die rezeptfrei zu erhalten sind und organotoxische Eigenschaften besitzen. (1)

Opioid-Analgetika hingegen haben sowohl eine zentralnervöse als auch periphere Wirkung. Die analgetische Wirkung ist deutlich stärker, jedoch stellen unerwünschte Nebenwirkungen die Patientinnen und Patienten häufig vor Probleme. Außerdem kann es bei längerer Einnahme von Opioiden, zu einer Suchtentwicklung kommen. (1)

Antikonvulsiva, die bei neuropathischen Schmerzen zum Einsatz kommen, können ebenfalls zentralnervöse Nebenwirkungen auslösen. Häufige Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Schwindel und Übelkeit. (1, 8)

Gerade bei multimorbiden Patientinnen und Patienten stellt sich das Problem der Polypharmazie dar. Fast 50% der älteren Bevölkerung nehmen zumindest ein Medikament ohne ausreichende Indikation ein. Dies kann zu zahlreichen Problemen führen wie steigende Gesundheitskosten, unerwünschte Nebenwirkungen, medikamentöse Wechselwirkungen und erhöhter Mortalität. (9)

Kontraindikationen der topischen Schmerztherapie sind allergische Reaktionen auf den Wirkstoff und lokal auftretende Nebenwirkungen wie Pruritus, Rötungen und Schmerzen.

## 1.6 Stellenwert und Studienlage

Um den wissenschaftlichen Stellenwert der vorgestellten Publikationen darzustellen, wurden sämtliche Studien mit Hilfe des Evidenzgrades beurteilt. Die einzelnen Evidenzklassen beschreiben somit die Qualität der klinischen Studien und können, wenn eine ausreichend hohe Evidenz erwiesen ist, auch als Therapieempfehlung dienen. Den Goldstandard stellen randomisiert-kontrollierte Studien und Metaanalysen dar. Dennoch können auch andere Studiendesigns für Therapiekonzepte im Rahmen der evidenzbasierten Medizin verwendet werden. Um das Evidenzlevel und den Empfehlungsgrad darzustellen, werden diese nachfolgend in einer Tabelle angeführt.

**Tabelle 1:** Evidenzlevel und Aufbau der Studien

Evidenzlevel:	Typ der Studie:
I	Metaanalysen gut geplanter RCTs und hochwertige RCTs
II	Hochwertige Studie ohne Randomisierung und RCTs mit geringer Power
III	Gut geplante, quasiexperimentelle Studie
IV	Gut geplante, nichtexperimentelle Studie
V	Expertenmeinung

**Tabelle 2:** Empfehlungsstärke

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Evidenz
A	Starke Empfehlung	Mindestens eine randomisiert-kontrollierte Studie von guter Qualität und Konsistenz
B	Empfehlung	Gut durchgeführte klinische Studien aber keine randomisierten Studien
C	Empfehlung offen	Evidenzkategorie III, IV und V, Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung

## **2 Spezieller Teil - der Vergleich**

### ***2.1 Material und Methoden***

Bei der vorliegenden Diplomarbeit handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche, die mit Hilfe der PRISMA-Checkliste erstellt wurde. Als Informationsquellen dienten Online-Datenbanken (Directory of Open Access Journals, Europe PubMed Central, PubMed Central, Google Scholar, The Cochrane Library, UpToDate und Open Access Publikationen der Medizinischen Universität Graz), Fachliteratur und Fachzeitschriften sowie die Internet-Suchmaschine „Google“.

Es wurden nur Studien in deutscher sowie englischer Sprache in der Suche berücksichtigt, ebenso wurden nur Arbeiten eingeschlossen, die im Volltext verfügbar waren. Es wurden nur Studien am Menschen inkludiert, wobei Alter und Geschlecht der teilnehmenden Personen keine Ausschlusskriterien darstellten. Das Publikationsdatum war kein Ausschlusskriterium, wobei darauf Wert gelegt wurde, dass es sich bei den ausgewählten Studien um rezente Studien handelt.

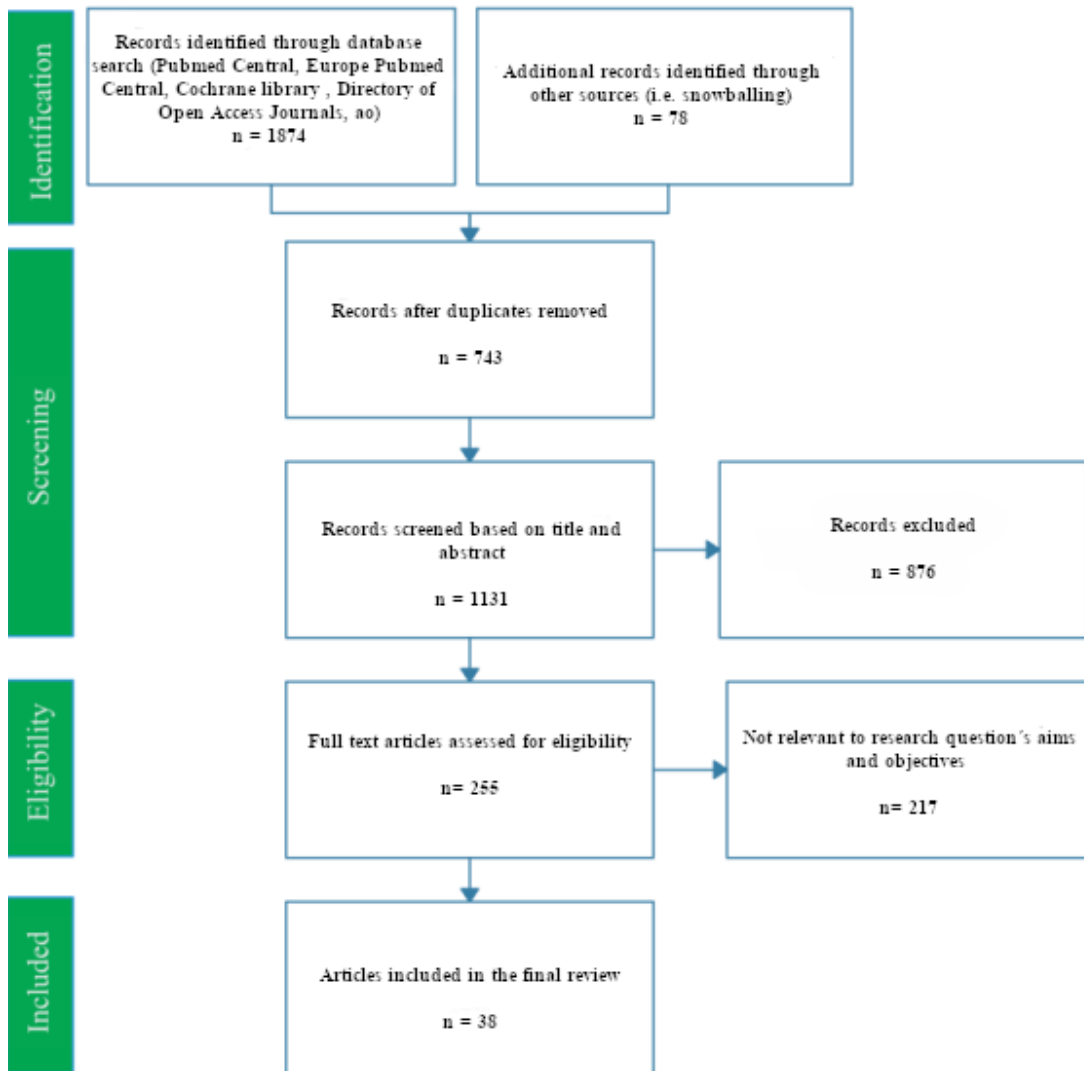
Für die Suche in den oben genannten Online-Datenbanken wurden folgende Termini verwendet: „topical anesthesia“, „topical pain management“, „topical pain therapy“, „pain“, „chronic pain“ und „neuropathic pain“. Außerdem erfolgte eine detailliertere Suche mit den genannten Termini in Kombination mit den Wirkstoffen, die in dieser Literaturrecherche erwähnt werden.

Die Auswahl der Studien erfolgte nur, wenn die angegebenen Wirkstoffe topisch applizierbar waren und einen maßgeblichen Anteil an der Therapie hatten. Ebenso wichtig war, dass es sich bei den angewandten Wirkstoffen um Präparate handelt, die zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit keine etablierten Therapieformen im klinischen Alltag darstellen und mittels randomisierter Studien auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit geprüft wurden.

## 2.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden von 1131 Studien Titel und Abstract gescreent, wobei 1093 Studien nicht der Kernfrage oder der Zielsetzung dieser Literaturrecherche entsprachen und deshalb wieder verworfen werden mussten.

In den vorgestellten Studien werden 12 verschiedene Substanzklassen zur Behandlung von Schmerzsyndromen verwendet. Der Großteil (n=7) der beschriebenen Substanzen werden zur Behandlung der chronischen Polyneuropathie eingesetzt. Neun Präparate werden in randomisierten, kontrollierten Studien auf ihre Wirksamkeit untersucht, während die verbleibenden vier Präparate im Rahmen von Fallberichten und Fallserien beschrieben wurden.



In der nachfolgenden Tabelle werden die Ergebnisse in einer kurzen Übersicht dargestellt.

**Tabelle 3:** Ergebnisse der Literaturrecherche im Überblick

Wirkstoff:	Kernaussage:	Literatur:
Clonidin	signifikante Schmerzreduktion, gute Verträglichkeit	[10-11]
Morphin	77% der Personen mit klinisch signifikanter Wirkung	[12-15]
Menthol	geringfügig signifikante Wirkung, gute Verträglichkeit	[16-22]
Nitroglycerin	signifikante Schmerzreduktion, milde Nebenwirkungen	[23-28]
Ketamin	Schmerzreduktion um 50%, Fallbericht, keine syst. NW	[29]
Loperamid	deutliche Schmerzreduktion, Fallbericht	[30, 81, 82]
Amitriptylin	deutliche Schmerzreduktion, zwei Fallbericht, milde NW	[31, 32]
Ambroxol	gute Schmerzreduktion, sieben Fallberichte, keine syst. NW	[45, 46]
Lidocain	vergleichbare Wirkung wie Naproxen, gute Verträglichkeit	[47-51]
Capsaicin	signifikante Schmerzreduktion, milde lokale NW	[52-59]
Diclofenac (Pflaster)	signifikante Schmerzreduktion, gute Verträglichkeit	[60, 61]
Diclofenac (Lösung)	gleiche Wirkung wie orale Präparate, weniger syst. NW	[62-64]
Cannabidiol	signifikante Schmerzreduktion, gute Verträglichkeit	[65]

Um aus den Ergebnissen Empfehlungen für den klinischen Alltag zu erstellen, wurden die einzelnen Studien auf ihr Evidenzlevel überprüft und entsprechend kategorisiert.

**Tabelle 4:** Wirkstoffe mit Evidenzlevel

Wirkstoffe:	Evidenzlevel:
Clonidin Gel	I-II
Morphin Salbe	I-II
Menthol Gel	I-II
Nitroglycerin Salbe	I-II
Lidocain Pflaster	I-II
Capsaicin Pflaster	I-II
Diclofenac-Lösung	I-II
Diclofenac-Pflaster	I-II
CBD - Öl	I-II
Ambroxol Creme	V
Amitriptylin Creme	V
Ketamin Creme	V
Loperamid Creme	V

**Tabelle 5:** Empfehlungsgrad für die vorgestellten Wirkstoffe

Wirkstoffe:	Empfehlungsgrad:
Clonidin Gel	Starke Empfehlung
Morphin Salbe	Starke Empfehlung
Menthol Gel	Starke Empfehlung
Nitroglycerin Salbe	Starke Empfehlung
Lidocain Pflaster	Starke Empfehlung
Capsaicin Pflaster	Starke Empfehlung
Diclofenac-Lösung	Starke Empfehlung
Diclofenac-Pflaster	Starke Empfehlung
CBD - Öl	Starke Empfehlung
Ambroxol Creme	Empfehlung offen
Amitriptylin Creme	Empfehlung offen
Ketamin Creme	Empfehlung offen
Loperamid Creme	Empfehlung offen

## 2.2.1 Gele und Salben

### 2.2.1.1 Clonidin-Gel

Campbell et al. führten 2012 eine randomisierte, doppelblinde sowie placebokontrollierte Studie an mehreren Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika durch. In dieser Studie wurden teilnehmenden Personen eingeschlossen mit einer schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie in den Beinen, die einen täglichen durchschnittlichen Schmerzreiz von  $\geq 4$  auf einer numerischen Rating-Skala (0-10) hatten sowie zumindest 6 Monate aber nicht mehr als fünf Jahre an einer Polyneuropathie litten. Nach gründlichem Screening 28 Tage vor Behandlungsbeginn erfolgte eine doppelblinde Behandlung über 12 Wochen mit darauffolgender Follow-up Phase, die sich über 4 Wochen erstreckte. (10)

Insgesamt wurden 464 teilnehmenden Personen gescreent, 182 nahmen randomisiert an dieser Studie teil. Nach Therapiebeginn fielen 3 weitere teilnehmenden Personen aus der Studie, womit 90 teilnehmenden Personen ein Placebo-Gel und 89 ein 0,1%iges Clonidin-Gel erhielten. (10)

Laut der Studie kam es nach 12 Wochen zu einer statistisch signifikanten Schmerzreduktion in der Clonidin-Gruppe (-2,3; NRS) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (-1,7; NRS). (10)

Insgesamt gab es keine schweren Nebenwirkungen in der Clonidin-Gruppe und milde Hautreaktionen wurden nur in der Placebo-Gruppe festgestellt. Ebenso konnte man keine systemische Wirkung von Clonidin ausmachen und die kardiovaskulären Parameter wiesen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf. (10)

Eine interessante Erkenntnis der Studie ist, dass die Anzahl der Nozizeptoren ein entscheidender Faktor bezüglich der Wirksamkeit des Clonidin-Gels darstellt. Dies beruht auf der Tatsache, dass Clonidin als Agonist über den  $\alpha_2$ -Adrenozeptor seine Wirkung entfaltet. (10)

Weitere wissenschaftliche Arbeiten bestätigen die Effektivität von topischem Clonidin zur Schmerzlinderung. Kiani et al. veröffentlichten 2015 eine randomisierte Studie an der 139 Patientinnen und Patienten mit schmerzhaften diabetischen Polyneuropathien teilnahmen. Während des Untersuchungszeitraums von 12 Wochen wurde die schmerzlindernde Effektivität von 0,1%igem Clonidin-Gel mit der einer 0,75%igen Capsaicin-Creme verglichen. Laut den Autoren und Autorinnen dieser Arbeit konnten beide Wirkstoffe eine signifikante Schmerzlinderung nach 12 Wochen erzielen. Dermatologische Nebenwirkungen gehörten zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, diese traten jedoch vergleichsweise öfter in der Capsaicin-Gruppe auf. (11)

### **2.2.1.2 Morphin-Salbe & Morphin-Gel**

Im Jahr 2019 führten Ciałkowska-Rysz A et al. eine randomisiert-kontrollierte Studie im Crossover-Design an erwachsenen teilnehmenden Personen mit lokalisierten karzinombedingten Schmerzen durch. Probanden und Probandinnen mit Schleimhautläsionen erhielten ein 0,2%iges Morphin-Gel, während Hautläsionen mit einer 0,2%igen Morphin-Salbe behandelt wurden. (12)

Einschlusskriterien waren lokale karzinombedingte Schmerzen von  $\geq 4$  auf einer numerischen Rating-Skala (0-10), ein Mindestalter von 18 Jahren sowie eine unveränderte Schmerztherapie in den letzten sieben Tagen, während lokale Infektionen, kürzlich durchgeführte Chemo- oder Radiotherapien und lokale unerwünschte Nebenwirkungen durch den Wirkstoff zu den Ausschlusskriterien gehörten. (12)

Insgesamt nahmen 35 Probanden und Probandinnen an der Studie teil, die in eine Morphin-Gruppe (17) und eine Placebo-Gruppe (18) aufgeteilt wurden. 22 (63%) teilnehmenden Personen litten an Hautläsionen, während der Rest (37%) Haut- und Schleimhautläsionen aufzeigte. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 14 Tage, wobei es nach sieben Tagen zum Tausch der Behandlung innerhalb der Gruppen kam. (12)

Zu Therapiebeginn wiesen beide Gruppen ein durchschnittliches Schmerzempfinden von 5,9 auf der numerischen Rating-Skala (0-10) auf ( $p = 0,99$ ). Am 7. und am 14. Tag der Studie kam es zu erneuten Beurteilungen des Schmerzempfindens. In der Morphin-Gruppe zeigten 27 (77%) der teilnehmenden Personen eine statistisch signifikante Schmerzreduktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Insgesamt fiel das Schmerzempfinden von 5,9 auf 2,5 (NRS), was als hervorragendes klinisches Ergebnis interpretiert wurde. (12)

Alle 35 teilnehmenden Personen konnte die Studie ohne schwere systemische oder schwere lokale Nebenwirkungen beenden. Zwei Probanden und Probandinnen gaben nach 14 Tagen einen milden Pruritus, der mit der Applikation von topischem Morphin in Verbindung gebracht wurde. (12)

Zaslansky et al. testeten 2014 ein Morphin-Gel bei Läsionen nach Hauttransplantationen. An dieser randomisierten Studie nahmen insgesamt 44 Patientinnen und Patienten teil, die ein Morphin-Gel (0,25mg, 0,75mg oder 1,25 mg/100 cm<sup>2</sup>) oder ein Placebo-Gel erhielten. Laut den Autoren und Autorinnen konnte keine signifikante Schmerzreduktion in der Morphin-Gruppe erzielt werden. (13)

In zwei randomisierten Studien wurde die Effektivität von topischem Morphin bei Ulcera cruris infolge eines arteriellen Gefäßverschlusses untersucht. Jansen et al. und Bastami et al. konnten keine signifikante Schmerzlinderung durch Morphin-Gel nachweisen.(14, 15)

### 2.2.1.3 Menthol-Gel

Sundstrup et al. veröffentlichten 2014 eine randomisierte, placebokontrollierte und dreifachblinde Studie im Crossover-Design, die die unmittelbaren Auswirkungen von topisch appliziertem Menthol-Gel bei teilnehmenden Personen mit einem Karpaltunnelsyndrom aufzeigte. Der Wirkmechanismus beruht hier auf der Aktivierung der TRPM8 Kanäle, die ein kühlendes Gefühl und milde Analgesie verursachen. (16)

Zu den Einschlusskriterien zählte unter anderem eine Arbeitszeit von zumindest 30 Stunden pro Woche in einem Schlachthof, Schmerzen in den Gelenken der oberen Extremität sowie Werte von  $\geq 3$  auf einer visuellen Analogskala für mindestens drei Monate, nächtliche Taubheit der Hand, Parästhesien im Versorgungsgebiet des Nervus medianus, ein positiver Phalen-Test und ein positives Hoffmann-Tinel-Zeichen über dem Karpaltunnel. (17)

Insgesamt nahmen zehn Probanden und Probandinnen an der Studie teil, die via Zufallszuteilung in zwei Gruppen unterteilt wurden, wobei eine Gruppe topisches Menthol (Biofreeze©) und die andere Gruppe ein Placebo-Gel (Gel mit Menthol Duft) erhielt. Durch das Crossover-Design war ein Wechsel der Behandlungsart nach 48 Stunden vorgesehen. (17) Die Präparate wurden durch Studienassistenten in der empfohlenen Dosis von 2,5 ml pro 500 cm<sup>2</sup> topisch appliziert. Das Schmerzempfinden wurde unmittelbar vor der Applikation sowie in der ersten, zweiten und dritten Stunde nach Verabreichung ermittelt. (17, 18)

Das Ergebnis der Studie erbrachte eine Schmerzreduktion um 31% (-1,3 auf einer visuellen Analogskala), was laut Dworkin et al. eine geringfügig signifikante Schmerzlinderung für Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen bedeuten würde. (17, 19)

Zhang et al. kombinierten das Menthol-Gel mit chiropraktischen Behandlungen bei akuter Lumbalgie. An dieser randomisierten Studie nahmen insgesamt 36 Patientinnen und Patienten teil und der Therapieansatz erstreckte sich über vier Wochen. Die Kontrollgruppe, die nur eine chiropraktische Behandlung erhielt, konnte laut den Autoren und Autorinnen keine signifikante Schmerzlinderung erzielen, während die

Menthol-Gruppe die durchschnittliche Schmerzintensität im Untersuchungszeitraum signifikant reduzieren konnte. (20)

In einer randomisierten Studie von Topp et al. aus dem Jahr 2017 wurde topisches Menthol in der Behandlung von mechanischen Nackenschmerzen im Vergleich zu einem Placebo-Gel untersucht. Die Autoren und Autorinnen berichteten von einer signifikanten Schmerzlinderung im Untersuchungszeitraum von 30 Minuten nach der Applikation des Menthol-Gels. (21)

Eine weitere Studie deutet ebenfalls auf einen positiven Effekt von Menthol bei muskulären Verletzungen hin, jedoch handelt es sich in der Studie von Higashi et al. nicht um ein reines Menthol-Präparat. (22)

#### **2.2.1.4 Nitroglycerin-Salbe**

2013 wurde eine Studie von Berry et al. in den USA veröffentlicht, die eine erfolgreiche Behandlung von chronischen Analfissuren mithilfe einer 0,4%igen Nitroglycerin-Salbe belegen soll. Diese wurde randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt, wobei als Endpunkt der Studie die Schmerzlinderung im Vordergrund stand. Insgesamt nahmen 247 Probanden und Probandinnen an dieser Studie teil, die an 45 Standorten in den USA, Argentinien, Brasilien und Mexiko durchgeführt wurde. (23)

Einschlusskriterien waren eine einzelne, chronische Analfissur der hinteren Kommissur des Analkanals sowie chronische anale Schmerzen sechs Wochen vor dem Beginn des Auswahlverfahrens. Ebenso gehörte die durchschnittliche Schmerzintensität von  $\geq 50$  mm (auf einer visuellen Analogskala von 0 - 100 mm) zu den Einschlusskriterien, um zu gewährleisten, dass die teilnehmenden Personen an milden bis schweren analen Schmerzen litten. Die Probanden und Probandinnen wurden ebenso aufgefordert, die Einnahme von NSAR, Acetylsalicylsäure (mit Ausnahme in geringen Dosen von 162mg/Tag), Paracetamol und weiteren Analgetika, die zur Behandlung von Schmerzen dienen, zu unterlassen oder zu beenden. (23)

Ausschlusskriterien waren das Vorhandensein von mehreren Analfissuren, analen Abszessen sowie eine zurückliegende Operation im Analbereich. Weitere wichtige Ausschlussfaktoren stellten chronische Kopfschmerzen, rezente Migräneanfälle, Hypotension und Medikamente, die zu einem Blutdruckabfall in Kombination mit Nitroglycerin führen können, dar. (23)

Das Therapieschema umfasste eine Applikation der Nitroglycerin-Salbe (375mg, 0,4%) zweimal täglich, wobei es keine Unterschiede zwischen den Kontrollgruppen gab. Die Compliance der teilnehmenden Personen wurde mithilfe des Gewichtes der Tuben überprüft. Alle Probanden und Probandinnen mussten außerdem 30 Minuten vor der Applikation der Salbe eine Dosis Paracetamol 650mg einnehmen, um eine ausreichende Prophylaxe für Kopfschmerzen zu garantieren. (23)

Die Nitroglycerin-Gruppe umfasste 123 Personen, wobei 106 (86%) die Studie erfolgreich beendeten, während in der Placebo-Gruppe 113 (91%) von 124 Personen teilnahmen. Die Aufteilung der Probanden und Probandinnen erfolgte unter Beachtung des Geschlechts, Alters sowie bestehender durchschnittlicher Schmerzintensität. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 21 Tage, währenddessen die Personen die empfundene Schmerzintensität jeweils am Abend eines jeden Tages dokumentieren mussten. Zusätzlich erfolgten routinemäßige klinische Untersuchungen während des Screenings und an den Tagen 0, 7, 14 und 21 der Studie. (23)

Der erste Vergleich (Tag 14-18) mittels absoluter Linderung der Schmerzintensität über 24 Stunden ergab keine ausreichende Signifikanz ( $P = 0,118$ ), die eine positive Wirkung von NTG belegen würden. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zeigte sich hingegen eine signifikante Linderung der Schmerzintensität der NTG-Gruppe vom Ausgangswert ( $-13,8, -0,6; P = 0,033$ ). (23)

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen, Schwindel, Diarrhoe und Übelkeit. Insgesamt mussten 5,7% der Probanden und Probandinnen der NTG-Gruppe und 0,8% der Placebo-Gruppe die Studie aufgrund aufgetretener Kopfschmerzen vorzeitig beenden. Nur drei Probanden und Probandinnen berichteten über sehr schwere Nebenwirkungen, die jedoch nicht in Zusammenhang mit der Studie gebracht werden konnten. (23)

Insgesamt kommt die Studie zu dem Erkenntnis, dass die Nitroglycerin-Salbe eine kostengünstige, risikoarme und schmerzlindernde Alternative in der Behandlung von milden bis schweren Analfissuren darstellt. (23)

Eine randomisierte Studie aus dem Jahr 2005 von Mishra et al. vergleicht die analgetische Wirkung von topischem NTG und der lateralen Sphinkterotomie bei chronischen Analfissuren. Laut den Autoren und Autorinnen sind die Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe deutlich früher schmerzfrei, jedoch zeigen sich nach vier Wochen vergleichbare Ergebnisse zwischen NTG und der chirurgischen Intervention. (24)

Zu einem anderen Ergebnis kommen Karamanlis et al. in 2010. In dieser klinischen Studie mit 90 Patientinnen und Patienten wurden drei Therapiekonzepte in der Behandlung von chronischen Analfissuren über zwei Monate miteinander verglichen. Gruppe A erhielt topisches NTG, Gruppe B wurde einer chirurgischen Intervention mittels Sphinkterotomie unterzogen und Gruppe C wurde mit Hilfe von topischem Xylocain und oraler Lactulose therapiert. Laut den Autoren und Autorinnen ist die Sphinkterotomie der Goldstandard in der Therapie von chronischen Analfissuren, jedoch konnte in der NTG-Gruppe bei 60% der Patientinnen und Patienten eine vollständige Schmerzfreiheit und bei 20% eine klinisch relevante Schmerzreduktion erreicht werden. (25)

Acar et al. veröffentlichten 2020 eine randomisierte klinische Studie mit ähnlichen Ergebnissen. In dieser großangelegten Studie mit 550 Patientinnen und Patienten wurden vier Therapieformen verglichen. Neben der Sphinkterotomie und partiellen Sphinkterotomie erhielten die restlichen zwei Gruppen eine NTG-Salbe oder eine Diltiazem-Salbe. Der Behandlungszeitraum mit den topischen Präparaten umfasste einen Zeitraum von acht Wochen. Laut den Autoren und Autorinnen stellt auch hier die chirurgische Intervention den Goldstandard dar aber aufgrund von zufriedenstellenden Ergebnissen der topischen Therapieformen können diese als Erstlinientherapie bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die einen operativen Eingriff ablehnen. (26)

Eine rezente Studie aus dem Jahr 2020 von Emile et al. untersucht die Wirksamkeit einer 0,2%igen NTG-Creme und einem 5%igen Minoxidil-Gel bei chronischen Analfissuren. Insgesamt wurden 62 Patientinnen und Patienten randomisiert und über einen Zeitraum von sechs Wochen mit den Wirkstoffen behandelt. Laut den Autoren und Autorinnen der Studie trat die Rückbildung der Analfissuren in der Minoxidil-Gruppe früher und häufiger auf. Die NTG-Creme hingegen konnte die Schmerzintensität signifikanter im Vergleich zu Minoxidil reduzieren. (27)

Gambito et al. publizierten 2010 eine Metaanalyse zur Behandlung von Tendinopathien mit Hilfe von NTG. Insgesamt wurden sieben randomisierte Studien mit 446 Patientinnen und Patienten in diese Arbeit aufgenommen. Laut den Autoren und Autorinnen konnte topisches NTG in fünf Studien eine signifikante Schmerzreduktion herbeiführen. Aufgrund der vorliegenden Daten betrachten Gambito et al. topisches NTG als guten Wirkstoff zur Behandlung von chronischen Tendinopathien, jedoch müssen die Nebenwirkungen von NTG vor Behandlungsbeginn in Betracht gezogen werden. (28)

### **2.2.2 Cremes**

Aufgrund der vorliegenden Studienlage der ausgewählten Wirkstoffe konnten diese kein ausreichendes Evidenzlevel bieten, um eine klare Therapieempfehlung zu stellen. Somit werden die Wirkstoffe Ambroxol, Amitriptylin, Loperamid und Ketamin nicht in den Ergebnissen vorgestellt, sondern in der Diskussion dieser Arbeit genannt. (29–46)

## **2.2.3 Pflaster und weitere Applikationsformen**

### **2.2.3.1 Lidocain-Pflaster**

Nalamanchu et al. veröffentlichten 2006 eine Studie zur Behandlung des Karpaltunnelsyndroms mit Hilfe eines 5%igen Lidocain-Pflasters. Diese randomisiert-kontrollierte Studie verlief über sechs Wochen. Während eine Patientengruppe ein Lidocain-Pflaster erhielt, wurden den restlichen teilnehmenden Patientinnen und Patienten Naproxen 500mg verordnet. Insgesamt nahmen 100 Patientinnen und Patienten teil, wobei 52 der betroffenen Personen das Pflaster erhielten und 48 Naproxen. (47)

Im Rahmen der Behandlung erhielt die Naproxen-Gruppe jeweils zweimal täglich 500mg Naproxen, während das Pflaster alle 24 Stunden appliziert wurde. Zusätzliche Schmerzmedikation war während der Teilnahme untersagt, jedoch war die Medikamenteneinnahme zur Behandlung sekundärer Erkrankungen erlaubt. An der Studie nahmen Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren teil, die bereits ein bestätigtes Karpaltunnelsyndrom hatten. Um die Behandlungsverläufe zu dokumentieren, wurden Behandlungsgespräche am ersten Tag sowie der ersten, dritten und sechsten Woche durchgeführt. (47)

Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass das Lidocain-Pflaster eine signifikante Schmerzreduktion herbeiführen konnte. Es gab aber keine signifikanten Unterschiede im Vergleich mit der Naproxen-Gruppe. Ebenso gaben 71,8% der Patientinnen und Patienten der Lidocain-Gruppe an, sehr zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung zu sein. In der Vergleichsgruppe lag die Zufriedenheit bei 63,2%. (47)

Während der Studie beendeten fünf Patientinnen und Patienten die Teilnahme aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen. Insgesamt berichteten 25% der Patientinnen und Patienten der Lidocain-Gruppe über unerwünschte Nebenwirkungen, während 27,1% in der Vergleichsgruppe ebenso unerwünschte Nebenwirkungen angaben. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren mild bis moderat und schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. (47)

Die Autoren und Autorinnen der Studie geben an, dass das Lidocain-Pflaster eine effektive Behandlung von milden bis moderaten Schmerzen bei einem Karpaltunnelsyndrom darstellt. Weiters ermöglicht es eine nicht-invasive lokale Therapie und systemische Nebenwirkungen, wie sie bei nicht-steroidalen Analgetika vorkommen, wurden nicht festgestellt. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien sind jedoch unabdingbar, um die Effektivität und Sicherheit zu bestätigen. (47)

In weiteren Studien konnten ähnliche Ergebnisse verzeichnet werden. 2009 erfolgte eine Phase-III-Studie mit insgesamt 249 Probanden und Probandinnen, die sich über zwölf Monate erstreckte. Im Rahmen dieser Studie wurde die Effektivität des Lidocain-Pflasters bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen untersucht. Die Autoren und Autorinnen der Studie geben an, dass topisch appliziertes Lidocain die Schmerzintensität verringern und der Therapieerfolg über einen längeren Zeitraum beibehalten werden kann. (48)

Finnerup et al. publizierten 2015 eine Metaanalyse zur pharmakologischen Behandlung bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen. Laut den Autoren und Autorinnen zeigt sich in den ausgewerteten Studien, dass das 5%ige Lidocain-Pflaster zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen als Zweitlinientherapie geeignet ist. Sollte eine Erstlinientherapie jedoch nicht durchführbar sein, können Lidocain-Pflaster als Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden. Dies lässt sich auf das hervorragende Nebenwirkungsprofil und gute Verträglichkeit zurückführen. (49)

Im Jahr 2010 wurde eine Metaanalyse von Wolff et al. zur Behandlung von postherpetischen Neuralgien mit Hilfe eines 5%igen Lidocain-Pflasters veröffentlicht. Insgesamt wurden 20 randomisierte Studien in dieser Metaanalyse zusammengefasst und die Effektivität von Lidocain mit Placebo oder oralen Wirkstoffen verglichen. Die Autoren und Autorinnen dieser Arbeit berichten, dass Lidocain eine vergleichbare Analgesie bei postherpetischen Schmerzen wie orales Pregabalin erreicht und somit Lidocain als Erstlinientherapie bei dieser Form von Schmerzen in Betracht gezogen werden kann. (50)

Eine rezente systematische Übersichtsarbeit von Moisset et al. für die „Revue neurologique“ aus dem Jahr 2020 kommt nach Durchsicht der vorliegenden Studien zum Entschluss, dass für eine starke Empfehlung von Lidocain bei fokalen peripheren polyneuropathischen Schmerzen weitere gut geplante Studien notwendig sind. Aufgrund des sehr guten Nebenwirkungsprofils können die Autoren und Autorinnen dieser Studien eine schwache Empfehlung für die Nutzung als Erstlinientherapie geben. (51)

### **2.2.3.2 Capsaicin-Pflaster**

Simpson et al. führten 2017 eine Phase-III-Studie zur Behandlung der schmerzhaften peripheren diabetischen Neuropathie mit Hilfe von Qutenza®-Pflaster (8%) durch. An dieser großangelegten Studie nahmen 761 Patientinnen und Patienten teil, wobei 369 nach dem Screening-Prozess randomisiert wurden. Der Zeitraum der Behandlung erstreckte sich von Februar 2012 bis Februar 2014 und fand an 29 klinischen Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika statt. (52)

An dieser Studie nahmen ausschließlich volljährige Patientinnen und Patienten teil, die seit mindestens einem Jahr an einer peripheren diabetischen Neuropathie aufgrund eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 leiden. Zu den weiteren Einschlusskriterien zählten ein HbA1c < 11 % (96,7 mmol/mol) drei bis sechs Monate vor dem Screening und zum Zeitpunkt des Screenings, eine HbA1c Schwankung von < 1% vor und zum Zeitpunkt des Screenings, eine durchschnittliche Schmerzintensität von > 4 laut numerischer Schmerzskala während des Screening-Prozesses und eine gleichbleibende Schmerztherapie für mindestens vier Wochen vor Behandlungsbeginn. Die Verwendung von bis zu zwei oralen Schmerzmedikamenten, die einer anderen Substanzklasse angehörten, war zugelassen. Ausschlussfaktoren stellten primäre Schmerzsyndrome in Verbindung mit einer peripheren diabetischen Neuropathie, vor- oder zurückliegende Ulcera cruris, kardiovaskuläre Erkrankungen in den letzten sechs Monaten, Opioidaufnahme sieben Tage vor Applikation sowie jegliche topische Applikation von Schmerzmitteln auf die schmerzhafteste Stelle sieben Tage vor Therapiebeginn dar. (52)

Nach dem Screening erfolgte eine Randomisierung der teilnehmenden Probanden und Probandinnen sowie eine einmalige Applikation des Qutenza®-Pflaster oder des identischen Placebo-Pflasters für 30 Minuten. Die durchschnittliche Schmerzintensität wurde zum Zeitpunkt des Screenings sowie in regelmäßigen Abständen (Woche 2, 4, 8 und 12) nach Applikation des Schmerzpfisters oder des Placebo-Pflasters im Rahmen von klinischen Aufenthalten erhoben. (52)

Insgesamt erhielten 186 Patientinnen und Patienten das Capsaicin-Pflaster und 183 wurden der Placebo-Gruppe zugeteilt. Von den teilnehmenden Personen schieden 17 nach Therapiebeginn aus, hier gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. (52)

Die Ergebnisse der Studie zeigten eine leichte signifikante Schmerzlinderung in den Wochen zwei bis acht in der Capsaicin-Gruppe im Vergleich mit der Placebo-Gruppe. Im Mittel konnte die durchschnittliche tägliche Schmerzintensität um 27,4% gemindert werden, während die Schmerzreduktion in der Placebo-Gruppe bei 20,9% lag. Dieser Therapieerfolg setzte sich auch bis zur 12. Woche fort. Ebenso ergaben Analysen, dass in der Capsaicin-Gruppe mehr Responder waren als bei den Patientinnen und Patienten, die das Placebo-Pflaster erhielten. Außerdem wies die Capsaicin-Gruppe weniger Schlafstörungen in Verbindung mit Schmerzen im Rahmen der gesamten Studie auf. (52)

Unerwünschte Nebenwirkungen traten häufiger in der Capsaicin-Gruppe auf und waren zum großen Teil mild bis moderat. Nur drei Patientinnen und Patienten berichteten über schwere Nebenwirkungen, jedoch gab es dadurch keinen dokumentierten Studienabbruch. (52)

Die Autoren und Autorinnen der Studie geben an, dass die Therapie mit dem Qutenza®-Pflaster ähnliche Ergebnisse, im Vergleich zu anderen Therapieformen bei neuropathischen Schmerzen, erbringt. Zusätzlich war das Pflaster gut verträglich und zeigte keine systemischen Nebenwirkungen. (52)

Haanpää et al. publizierten 2016 eine randomisierte Studie mit 559 teilnehmenden Personen zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen. Im Rahmen der

Studie wurde die Effektivität von topischem Capsaicin und oralem Pregabalin über acht Wochen untersucht. Laut den Autoren und Autorinnen weisen beide Wirkstoffe eine vergleichbare Schmerzlinderung auf, wobei der Wirkungseintritt im Rahmen der Behandlung mit dem Capsaicin-Pflaster deutlich früher eintritt. Ebenso ist das Nebenwirkungsprofil von Capsaicin deutlich günstiger und führte zu keinen Studienabbrüchen. (53)

In einer Metaanalyse von van Nooten et al. aus dem Jahr 2017 wurde die Effektivität des 8%igen Capsaicin-Pflasters in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie untersucht. Ziel dieser Arbeit war es, die analgetische Potenz von Capsaicin mit oralen Wirkstoffen wie Pregabalin, Gabapentin, Duloxetin und Amitriptylin zu vergleichen. Die Autoren und Autorinnen der Studie geben an, dass topisches Capsaicin eine vergleichbare analgetische Wirkung wie Pregabalin, Gabapentin und Duloxetin erreichen kann. Ein wissenschaftlich fundierter Vergleich mit Amitriptylin war aufgrund mangelnder Literatur nicht möglich. (54)

Mou et al. publizierten 2014 eine Metaanalyse zur Behandlung von postherpetischen Neuralgien und HIV-assoziierten Polyneuropathien. In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden der Wirkungseintritt, die Wirkungsdauer und die Effektivität multipler Therapieversuche genauer untersucht. Insgesamt wurden die Daten von 2114 Patientinnen und Patienten gesammelt und ausgewertet. Der mittlere Wirkungseintritt von Capsaicin erfolgt nach 3,4 Tagen und führte bei 44% der Patientinnen und Patienten mit postherpetischen Neuralgien zu einer Schmerzreduktion von zumindest 30%. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch bei Patientinnen und Patienten mit HIV-assoziierten Polyneuropathien festgestellt. Laut den Autoren und Autorinnen konnte die mittlere Wirkungsdauer nicht eindeutig bestimmt werden, da die analgetische Wirkung von Capsaicin zum Zeitpunkt der Beendigung der Studien noch nicht abgeklungen war. Responder auf Capsaicin profitieren demnach zumindest für 12 Wochen von der Wirkung des Pflasters. Nach weiteren Analysen wurden ungefähr fünf Monate für die mittlere Wirkungsdauer errechnet. Eine weitere interessante Erkenntnis ist, dass wiederholte Applikationen zu einer besseren Verträglichkeit führen. (55)

Weitere randomisierte Studien bestätigen die Effektivität des 8%igen Capsaicin-Pflasters in der Behandlung der postherpetischen Neuralgie. Laut den Autoren und

Autorinnen stellt Capsaicin eine vielversprechende Therapieform dar. (56, 57)

Der Wirkmechanismus von Capsaicin ist auf eine agonistische Wirkung an TRPV1 Kanälen zurückzuführen, die eine bedeutende Rolle in der Schmerzempfindung spielen. In weiterer Folge kommt es zu einer verminderten Funktion nozizeptiver Rezeptoren und somit zu einer Schmerzlinderung. (58, 59)

### **2.2.3.3 Diclofenac-Pflaster**

Im Jahr 2004 führten Predel et al. eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Behandlung von akuten Weichteilverletzungen durch. Insgesamt nahmen 120 Patientinnen und Patienten an dieser Studie teil, die an vier klinischen Standorten in Deutschland durchgeführt wurde. (60)

Einschlusskriterien dieser Studie waren ein Alter zwischen 18 und 60 Jahren, eine rezente traumatische stumpfe Weichteilverletzung, Prellungen und ein Behandlungsbeginn innerhalb der ersten drei Stunden nach der Verletzung. Ausgeschlossen wurden schwangere Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine effektive Kontrazeption verwendeten, sowie Patientinnen und Patienten mit Allergien gegen Diclofenac. Ebenso war die Einnahme von Analgetika und anderen schmerzmodulierenden Medikamenten untersagt. (60)

Im Rahmen der Behandlung wurde 140 mg Diclofenac-Natrium zweimal täglich in Pflasterform appliziert. Die Placebo-Gruppe erhielt ebenso Pflaster, die optisch ident mit dem Diclofenac-Pflaster waren. Die Schmerzintensität wurde in den ersten drei Tagen zweimal täglich und am siebten Tag tonometrisch dokumentiert. (60)

Die Behandlung mit Diclofenac zeigte eine signifikante Schmerzlinderung im Vergleich mit der Placebo-Gruppe. 73,3% der Patientinnen und Patienten in der Diclofenac-Gruppe waren am siebten Tag schmerzfrei, während in der Placebo-Gruppe nur 6,7% diesen Zustand erreichten. Auch bei den restlichen Patientinnen und Patienten zeigte die Diclofenac-Gruppe eine signifikante Schmerzlinderung im Vergleich zur Kontrollgruppe. (60)

Insgesamt beklagten 12 Patientinnen und Patienten milde unerwünschte Nebenwirkungen, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab. Die Autoren und Autorinnen der Studie gaben an, dass das Diclofenac-Pflaster in der Behandlung von Weichteilverletzungen eine gute Alternative sein kann, die nur wenige unerwünschte Nebenwirkungen mit sich bringt. (60)

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Wiffen PJ und Xia J aus dem Jahr 2020 wurde die Wirksamkeit von topischem Diclofenac bei akuten und chronischen Schmerzen untersucht. Insgesamt wurden 21 Studien zu chronischen Schmerzen in diese Arbeit aufgenommen. Der Großteil dieser Studien bezieht sich auf die Behandlung der Osteoarthritis des Knies und hier bietet sich topisches Diclofenac als Therapieform an. Zur Behandlung von akuten Schmerzen konnten 23 Studien zusammengefasst und ausgewertet werden. Die analgetische Wirkung von topischem Diclofenac lässt sich laut den Autoren und Autorinnen mit der Effektivität von oralen NSAR vergleichen und soll aufgrund des hervorragenden Nebenwirkungsprofils als Erstlinientherapie bei muskuloskelettalen Verletzungen in Betracht gezogen werden. (61)

#### **2.2.3.4 Diclofenac-Lösung**

Roth et al. haben 2011 die Wirkung von topischem Diclofenac in einer randomisierten, doppelblinden, „double-dummy“ Studie mit der oralen Darreichungsform verglichen. Hierbei erfolgte ein Vergleich von zwei Studien, die eine ähnliche Methodik, jedoch unterschiedliche Ergebnisse erbrachten. Diese Studien zur Behandlung einer Osteoarthritis im Knie erstreckten sich über einen Zeitraum von 12 Wochen. An den Studien nahmen Patientinnen und Patienten im Alter von 40 bis 85 Jahren teil. (62)

Tugwell et al. behandelten ihre Patientinnen und Patienten mit einer topischen Diclofenac-Lösung (1,5% Diclofenac-Natrium und 45% Dimethylsulfoxid) und oralen Placebo-Kapseln, sowie 50mg Diclofenac-Kapseln und einer Placebo-Lösung (2,3% Dimethylsulfoxid). Die Lösung wurde dreimal täglich zu je 40 Tropfen auf das betroffene Knie aufgetragen und täglich wurde eine Kapsel verabreicht. (63)

Simon et al. verabreichten fünf verschiedene Therapieformen. Eine Patientengruppe erhielt eine topische Diclofenac-Lösung (1,5% Diclofenac Natrium und 45% Dimethylsulfoxid) mit oralem Placebo, die zweite eine Lösung ohne Diclofenac (45% Dimethylsulfoxid) mit oralem Placebo, die dritte eine Lösung ohne Diclofenac (2,3% Dimethylsulfoxid) mit oralem Placebo, die vierte eine Placebo-Lösung mit Diclofenac 100mg Tabletten und die fünfte eine Diclofenac-Lösung mit oralem Diclofenac. Die Lösung wurde viermal täglich auf das betroffene Knie appliziert und eine Tablette wurde täglich eingenommen. (64)

Insgesamt nahmen 927 Patientinnen und Patienten an dieser Studie teil, wobei 465 topisches Diclofenac und 462 orales Diclofenac erhielten. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Zusammensetzung der Patientinnen und Patienten in beiden Studien. (62)

Beide Studien kamen zum Schluss, dass die topische Darreichungsform eine ähnliche Wirkung wie die orale Darreichungsform erreicht. Eine weitere interessante Erkenntnis dieses Vergleiches waren die unerwünschten Nebenwirkungen, die durch die Therapieart entstanden sind. (63,64)

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten signifikant häufiger in der oralen Diclofenac-Gruppe auf (39% zu 25,4%). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Dyspepsie, Diarrhoe, abdominelle Distension und epigastrische Schmerzen. 64 Patientinnen und Patienten der oralen Gruppe mussten die Studien vorzeitig aufgrund von Nebenwirkungen beenden, während in der topischen Gruppe diese Zahl bei 27 Patientinnen und Patienten liegt. Es kam zu einer schweren gastrointestinalen Nebenwirkung in der oralen Gruppe. (62)

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen traten insgesamt gesehen nur rar auf, wurden jedoch häufiger in der oralen Gruppe festgestellt (3,5% zu 1,5%), was jedoch keine statistische Signifikanz darstellt. In der oralen Gruppe erlitten zwei Patientinnen und Patienten schwere Nebenwirkungen. (62)

Nebenwirkungen, die sich auf dem Applikationsort manifestieren, waren in der topischen Gruppe signifikant höher (29,0% zu 6,1%). Zu den häufigsten

Nebenwirkungen zählen trockene Haut, Pruritus und Kontaktdermatitis. Es wurden keine schweren Nebenwirkungen festgestellt. (62)

In der oralen Gruppe gab es signifikante Erhöhungen der Leberenzyme und des Kreatinins sowie eine erniedrigte Kreatinin-Clearance und erniedrigtes Hämoglobin. (62)

Die Autoren und Autorinnen der Studie kamen zu dem Erkenntnis, dass die Schmerzlinderung des topischen Diclofenac vergleichbar mit oralem Diclofenac ist und die topische Darreichungsform weniger Nebenwirkungen hat und daher besser verträglich ist. Daher bietet sich topisches Diclofenac als gute Alternative im klinischen Gebrauch an, vor allem bei Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden und höherem Alter. (62)

#### **2.2.3.5 CBD-Öl**

Xu et al. führten 2020 eine randomisiert-kontrollierte, doppelblinde Studie zur Behandlung von peripheren polyneuropathischen Schmerzen an 29 Patientinnen und Patienten durch. In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde die analgetische Wirkung von topisch appliziertem CBD (Cannabidiol) genauer untersucht. Der Therapiezeitraum erstreckte sich über vier Wochen. Zu den Einschlusskriterien zählten ein Mindestalter von 18 Jahren und periphere polyneuropathische Schmerzen, die seit mindestens drei Monaten bestehen. Zum Studienausschluss führten Fibromyalgie, CRPS, chronische Depression, schizoaffektive Erkrankungen, Psychosen, Demenz, Schwangerschaft und stillende Mütter. (65)

Im Rahmen des Studienbeginns erfolgte eine genaue Beurteilung der Schmerzintensität und des Schmerzcharakters sowie eine systematische körperliche Untersuchung zur Beurteilung der vorliegenden Polyneuropathie. Mittels der Skala „Neuropathy Pain Scale“ wurden einzelne Schmerzcharakter nach Intensität beschrieben, wozu stechende, brennende, diffuse, kühlende, sensible und kratzende Schmerzen zählten. Diese Werte wurden zu Studienbeginn, in der zweiten und vierten Woche nach Behandlungsbeginn erhoben. (65)

Zu Studienbeginn befanden sich 15 (51,7%) der teilnehmenden Personen in der CBD-Gruppe, während 14 (48,3%) ein Placebo-Öl erhielten. Im Laufe der Behandlung konnte eine signifikante Schmerzlinderung für stechende, kratzende und kalte Schmerzen erreicht werden. Es ergab sich keine signifikante Schmerzlinderung für diffuse Schmerzen ( $p = 0,064$ ). Für brennende Schmerzen konnte keine statistisch signifikante Schmerzreduktion erreicht werden. Es wurden keine systemischen oder lokalen Nebenwirkungen dokumentiert. (65)

Laut den Autoren und Autorinnen rückt die Schmerztherapie mit Cannabinoiden immer mehr in den Vordergrund, wobei keine Studien für CBD als Monotherapie gefunden wurden. Die überwiegende Anzahl der Studien befasst sich mit THC (Tetrahydrocannabinol) oder THC in Kombination mit CBD. (65)

Insgesamt betrachtet bietet CBD, laut den Autoren und Autorinnen, eine klinische Alternative für komplexe Schmerzen bei Patientinnen und Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen, wobei ebenso angemerkt wird, dass weitere qualitative Studien nötig sind, um topisches CBD-Öl im klinischen Alltag zu etablieren. (65)

Der Wirkmechanismus von topisch appliziertem CBD wird in mehreren Studien beschrieben. Der Cannabinoid-Rezeptor 1 ist vor allem im zentralen Nervensystem exprimiert, während man im peripheren Nervensystem CB 2 – Rezeptoren auffindet. Weitere Studien geben Hinweise, dass sowohl CB 1 – und CB 2 – Rezeptoren in der Epidermis vorhanden sind. (66–68)

## 2.3 Diskussion und Schlussfolgerung

### 2.3.1 Anwendungsgebiete

Topika bieten ein breites Therapiespektrum bei akuten und chronischen Schmerzen. Sieben Wirkstoffe (Capsaicin, Lidocain, Cannabidiol, Clonidin, Loperamid, Amitriptylin und Ambroxol) wurden zu Behandlung der peripheren Polyneuropathie erfolgreich eingesetzt. Während die meisten Studien ausschließlich die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie untersuchten, konnten in drei Studien auch Polyneuropathien anderer Genesen erfolgreich behandelt werden. Darunter fallen neben der alkoholischen Polyneuropathie und idiopathischen Polyneuropathie, die posttherpetische Neuralgie, Mononeuropathia multiplex, chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie und eine durch Syphilis verursachte Polyneuropathie. Fokale polyneuropathische Schmerzen lassen sich erfolgreich mit den genannten Wirkstoffen therapieren, während zu generalisierten Schmerzen keine ausreichende Evidenz oder Therapieerfolg vorliegt.

**Tabelle 6:** Weitere Anwendungsgebiete der vorgestellten Topika

Wirkstoff:	Schmerzsyndrom:
Lidocain	Karpaltunnelsyndrom
Diclofenac	Muskuloskelettale Verletzungen, Osteoarthritis
Morphin	Haut- und Schleimhautläsionen, Ulcera cruris
Menthol	Karpaltunnelsyndrom
Nitroglycerin	Chronische Analfissuren, Tendinopathien
Ketamin	CRPS Typ I
Ambroxol	Phantomschmerzen

### 2.3.2 Klassische Analgetika und Anästhetika

Morphin, Lidocain, Diclofenac und Ketamin gehören schon seit geraumer Zeit zur etablierten Schmerztherapie, finden jedoch kaum Anwendung in topischer Darreichungsform. Obwohl die Effektivität von Nichtopioid- und Opioid-Analgetika unbestritten ist, geht der Einsatz dieser Präparate auch mit zum Teil schweren unerwünschten Nebenwirkungen einher. Lidocain und Ketamin werden in der Notfallmedizin und im klinischen Bereich intravenös verabreicht und finden bis auf wenige Ausnahmen keine topische Anwendung.

Das Morphin-Gel und die Morphin-Salbe erzielten hervorragende klinische Ergebnisse in der Behandlung von karzinombedingten Haut- und Schleimhautläsionen. Die schmerzlindernde Wirkung erfolgte rasch und konnte über mehrere Wochen erhalten werden. (12, 69)

Im Gegensatz dazu konnten Zaslansky et al. keine signifikante Schmerzlinderung bei Patientinnen und Patienten nach Spalthautentnahme feststellen. (13) Jansen et al. und Bastami et al. konnten ebenso keine signifikante Schmerzlinderung bei Ulcera cruris durch arterielle Gefäßverschlüsse nachweisen. (14, 15)

Der Einsatz von Morphin scheint auf inflammatorische Schmerzen beschränkt zu sein, da keine Wirkung bei oberflächlichen Verbrennungen, neuropathischen Schmerzen oder ischämischen Schmerzen nachgewiesen wurde. Weitere randomisierte Studien mit hoher Power sind nötig, um die Wirksamkeit, Sicherheit und das Indikationsfeld von topischem Morphin zu untersuchen. (12)

Lidocain konnte in zwei Studien eine gleichwertige Schmerzlinderung wie Naproxen und Pregabalin erzielen. Laut einer Studie von Pirmohamed et al. gehört die Medikamentengruppe der NSAR zu den häufigsten Ursachen für medikamenteninduzierte Hospitalisierungen. (70) Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen unter anderem gastrointestinale Blutungen, Diarrhoe, Bauchschmerzen, kardiovaskuläre Ereignisse und renale Schädigung. (70, 71)

Weitere Studien belegen die Effektivität von Lidocain im Vergleich zu oralen Präparaten oder Placebo und befürworten den Einsatz bei fokalen polyneuropathischen Schmerzen als Erst- und Zweitlinientherapie. (47–51)

Aufgrund der vorliegenden Datenlage kann eine starke Empfehlung für den Einsatz von Lidocain bei fokalen neuropathischen Schmerzen ausgesprochen werden. Dies beruht auch auf der Tatsache, dass Lidocain eine kostengünstige, effektive und nebenwirkungsarme Therapie bietet.

Studien zu Diclofenac zeigen eine signifikante Schmerzlinderung bei stumpfen Weichteilverletzungen. Außerdem erreichte die Diclofenac-Gruppe Schmerzfreiheit deutlich früher als die Placebo-Gruppe. Lokale Nebenwirkungen treten insgesamt selten auf und sind nur leicht ausgeprägt. (60, 61) Laut Wiffen et al. kann topisches Diclofenac als Erstlinientherapie in der Behandlung von muskuloskelettalen Schmerzen in Betracht gezogen werden, da vergleichbare schmerzlindernde Effekte wie mit oralen NSAR erreicht werden aber keine systemischen Nebenwirkungen festgestellt werden konnten. (61)

Auch in anderen Studien zeigt Diclofenac eine schmerzlindernde Wirkung. (6, 72) Derry et al. geben aber an, dass verschiedene Diclofenac-Pflaster zum Teil deutlich unterschiedliche Wirkungen aufzeigen. (6) Diclofenac (Olfen©-Patch) kann bei muskuloskelettalen Schmerzen nach stumpfen Verletzungen ausdrücklich empfohlen werden.

Tugwell et al. und Simon et al. konnten in der Therapie der Osteoarthritis im Knie keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen topischem Diclofenac (Pennsaid©-Lösung) und oralem Diclofenac feststellen. Unter topischem Diclofenac kam es allerdings deutlich seltener zu systemischen Nebenwirkungen. (63, 64)

Diese Resultate werden auch in anderen Studien beschrieben. Die Osteoarthritis Research Society International (OARSI) empfiehlt die Nutzung von topischen NSAR bei Osteoarthritis im Knie ohne und mit Komorbidität. Für die Behandlung bei multiplem Gelenksbefall zeigt sich hingegen keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung zu stellen. (73)

Keppel Hesselink JM und Kopsky DJ beschreiben eine Kombinationstherapie von Ketamin-Creme und Palmitoylethanolamid in einem Fallbericht bei CRPS Typ I. Das angewendete Therapieschema führte nach einem Monat zu einer Schmerzreduktion von 50%, ermöglichte wieder selbstständiges Gehen und verbesserte die Lebensqualität deutlich. (29)

Die Therapie des CRPS umfasst neben Physio- und Ergotherapie auch den Einsatz von Kortison und Neuroleptika. Trotzdem kann ein Fortschreiten der Erkrankung nicht immer ausreichend verhindert werden. Topisches Ketamin könnte eine weitere Therapieoption darstellen, die sich durch ein gutes Nebenwirkungsprofil und einfache Applikation auszeichnet. (74)

Weitere randomisierte Studien sind nötig, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Ketamin-Creme in Kombination mit Palmitoylethanolamid zu untersuchen.

### **2.3.3 Antihypertensiva**

Nitroglycerin zählt zu den Wirkstoffen, die in der Therapie der hypertensiven Krise eingesetzt werden. Im Rahmen der Behandlung von chronischen Analfissuren gewinnt die Anwendung von topischem Nitroglycerin immer mehr an Bedeutung. Das hängt auch mit der Tatsache zusammen, dass eine große Anzahl an Patientinnen und Patienten eine gleichwertige nichtinvasive Therapie einem operativen Eingriff vorziehen würde.

Die analgetische Wirkung von Nitroglycerin erweist sich als überlegen oder gleichwertig verglichen mit anderen topischen Wirkstoffen (Xylocain, Diltiazem, Minoxidil, Lidocain und Botulinumtoxin). Den Goldstandard in der Behandlung von chronischen Analfissuren stellt jedoch weiterhin die Sphinkterotomie dar, die insgesamt betrachtet die besten Resultate erreichen konnte. (75)

Nitroglycerin kann als Erstlinientherapie in moderaten bis schweren Fällen von chronischen Analfissuren in Betracht gezogen werden, wenn eine operative Therapie aus medizinischen Gründen nicht infrage kommt oder die betroffene Person sich gegen einen operativen Eingriff entscheidet.

Laut Gambito et al. zeigt Nitroglycerin auch eine schmerzlindernde Wirkung bei chronischen Tendinopathien. Aufgrund von einfacher und unkomplizierter Applikation und gutem Therapieerfolg zeigen die Patientinnen und Patienten eine hohe Compliance. Ein Kritikpunkt dieser Metaanalyse stellt jedoch das inhomogene Studiendesign dar, das eine korrekte Auswertung der Daten erschwert. Weitere randomisierte Studien mit hoher Power und ähnlichem Studienaufbau sind nötig, um die Effektivität von NTG bei chronischen Tendinopathien beurteilen zu können. (28)

Erwähnenswert ist ebenso, dass Nitroglycerin im Vergleich zu anderen topischen Wirkstoffen neben lokalen auch systemische Nebenwirkungen verursachen kann. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Schwindel und Diarrhoe, die jedoch insgesamt nur zu wenigen Studienabbrüchen führten. (23)

Clonidin gehört zur Gruppe der Imidazoline und wird zur Behandlung der arteriellen Hypertonie verwendet. Bei intrathekalen Applikation erzeugt Clonidin auch analgetische Effekte bei akuten und chronischen Schmerzen. (10)

Campbell et al. und Kiani et al. konnten eine schmerzlindernde Wirkung nach topischer Applikation von 0,1%igem Clonidin-Gel bei diabetischer Polyneuropathie nachweisen. Während die Schmerzlinderung durch Clonidin in der Studie von Campbell et al. im Vergleich zur Placebo-Gruppe nur geringfügig größer war, zeigten die Ergebnisse von Kiani et al. eine signifikante Reduktion der Schmerzintensität, die sich mit der Wirksamkeit einer 0,75%igen Capsaicin-Creme vergleichen lässt. (10, 11)

Nebenwirkungen traten nur lokalisiert auf und waren leicht bis moderat, was einen Vorteil im Vergleich zu Antikonvulsiva und Antidepressiva darstellt, die zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie eingesetzt werden. (10, 11, 76, 77)

Weitere randomisierte Studien mit hoher Power, ähnlichem Studienaufbau und einem längeren Untersuchungszeitraum sind nötig, um die Wirksamkeit und Sicherheit von topischem Clonidin zu bestätigen. Laut Dworkin et al. sollten Behandlungsergebnisse im Rahmen der Therapie von chronischen Schmerzen mittels einheitlicher Methoden bestimmt werden, um eine statistische Beurteilung zu erleichtern und mögliche Bias zu beseitigen. (19)

### 2.3.4 Natürliche Wirkstoffe

Menthol ist ein häufig eingesetzter Wirkstoff im Sport, um akut auftretende Verletzungen zu kühlen und die Schmerzintensität zu verringern. Zu den weiteren Einsatzgebieten zählen juckende Hauterkrankungen und Erkältungsbeschwerden.

In der Studie von Sundstrup et al. wurden hingegen chronische Schmerzen, die im Rahmen eines Karpaltunnelsyndroms entstanden sind, behandelt. Die Autoren und Autorinnen berichten von einer moderaten Schmerzlinderung über drei Stunden. (17) Zhang et al. stellten eine signifikante analgetische Wirkung bei lokalem Lumbalsyndrom fest. (20) Auch in der Behandlung von mechanischen Nackenschmerzen konnte laut Topp et al. eine signifikante schmerzlindernde Wirkung nachgewiesen werden. (21)

Topisches Menthol zeigt analgetische Wirksamkeit bei muskuloskelettalen Schmerzen und kann mit ergänzender Physio- und Ergotherapie auch Bewegungseinschränkungen durch Schmerzen deutlich reduzieren. In den durchgeführten Studien konnten keine systemischen Nebenwirkungen festgestellt werden. (17, 20)

Van der Gaag et al. untersuchten zum Vergleich die Wirksamkeit von häufig verordneten NSAR bei lokalem Lumbalsyndrom. In der durchgeführten Studie zeigte sich nur eine minimale Schmerzlinderung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten abdominelle Schmerzen, Nausea und Diarrhoe. (78)

Weitere randomisierte Studien sind nötig, um die Effektivität, Wirkungsdauer und Sicherheit zu bestätigen und eine klare Empfehlung für die Anwendung von topischem Menthol im klinischen Alltag abgeben zu können.

Capsaicin ist ein in verschiedenen Paprika-Arten vorkommender Wirkstoff, der bereits häufig Anwendung in der Schmerzmedizin findet. Aufgrund durchblutungsfördernder und wärmender Wirkungsweise eignet sich Capsaicin besonders gut für die Behandlung von Schmerzen unterschiedlicher Genese.

Capsaicin konnte in mehreren qualitativ hochwertigen Studien eine signifikante Schmerzlinderung bewirken. Finnerup et al. empfehlen Capsaicinpflaster als Zweitlinientherapie in der Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen. (49) Simpson et al. beschreiben ebenso eine signifikante Schmerzlinderung, eine ähnliche Effektivität wie bei anderen etablierten medikamentösen Therapien bei peripheren neuropathischen Schmerzen und keine systemischen Nebenwirkungen. (52)

Haanpää et al. untersuchten die Wirksamkeit von Capsaicin im Vergleich zu Pregabalin. In dieser Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Capsaicin und Pregabalin in ihrer Potenz Schmerzen zu lindern festgestellt werden. Eine weitere interessante Erkenntnis dieser Studie war es, dass Capsaicin eine raschere Schmerzlinderung, weniger Studienabbrüche durch Nebenwirkungen und eine größere Zufriedenheit mit der Therapie erzielen konnte. (53)

Capsaicin bietet eine mit etablierten Therapieformen bei neuropathischen Schmerzen vergleichbare Wirkung und kann laut Mou et al. auch eine Schmerzlinderung von einigen Monaten aufrechterhalten. In der Behandlung von komplexen Schmerzsyndromen ist das Capsaicin-Pflaster eine einfache und wirksame Therapieform, von der viele Patientinnen und Patienten maßgeblich profitieren könnten. Aufgrund der Anzahl der Studien und der wissenschaftlich hochwertigen Ergebnisse kann das Capsaicin-Pflaster als Erstlinientherapie bei fokalen neuropathischen Schmerzen betrachtet werden. (55)

Hanf wird von der Menschheit bereits seit Jahrtausenden als Nutzpflanze und rekreative Droge genutzt. Die analgetische Wirksamkeit von Tetrahydrocannabinol findet heutzutage auch in der modernen Medizin immer mehr Gebrauch, wobei die Nebenwirkungen des psychoaktiven Wirkstoffes nicht immer von allen Patientinnen und Patienten toleriert werden.

In der Studie von Xu et al. wurde die Effektivität von Cannabidiol als Monotherapie bei neuropathischen Schmerzen untersucht. Laut den Autoren und Autorinnen konnten eine signifikante schmerzlindernde Wirkung für einige Schmerzqualitäten erzielt werden. (65) Die potenzielle analgetische Effektivität von CBD wird auch in Tierversuchen beschrieben. (79, 80)

CBD kann eine wertvolle Alternative in der Schmerzmedizin werden, jedoch gab es zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Arbeit lediglich eine Studie zu CBD als Monotherapie. Weitere randomisierte Studien sind nötig, um Effektivität und Sicherheit zu gewährleisten.

### **2.3.5 Weitere Wirkstoffe**

Aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Evidenz konnten einige Wirkstoffe nicht in den Ergebnissen präsentiert werden. Jedoch werden in mehreren Fallberichten Therapieansätze mit topisch wirksamen Analgetika beschrieben.

Die 5%ige Loperamid-Creme zeigt laut Kopsky et al. einen schnellen Wirkungseintritt und kann Schmerzen ausgelöst durch eine chronisch inflammatorische Polyneuropathie für einige Stunden lindern. Erwähnenswert ist die Reduktion der Opioidaufnahme um bis zu 50%. Laut den Autoren und Autorinnen konnten keine weiteren Studien über Loperamid gefunden werden, weshalb es sich mit höchster Wahrscheinlichkeit um eine Erstbeschreibung handelt. (30)

Zwei Tierversuche an Ratten zeigen ebenso die Potenz von Loperamid in der Behandlung von Schmerzen nach Verbrennungen. (81, 82)

Aufgrund des Studiendesigns mit geringer Power kann Loperamid nicht für den klinischen Gebrauch empfohlen werden. Die Verwendung von Loperamid kann jedoch bei Nichtansprechen herkömmlicher medikamentöser Therapien von Experten in Erwägung gezogen werden, da keine systemischen oder lokalen Nebenwirkungen festgestellt wurden. Weitere randomisierte Studien sind nötig, um die Rolle von Loperamid in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen zu untersuchen und eine sichere Anwendung zu gewährleisten.

Laut Kopsky et al. zeigt eine 10%ige Amitriptylin-Creme in zwei Fallberichten Wirksamkeit in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen. In beiden Fällen konnte Amitriptylin eine deutliche Schmerzlinderung bewirken. (31) Weitere Studien bestätigen die potenzielle Wirksamkeit von Amitriptylin bei Schmerzen. (32, 33, 83, 84)

Ho et al. konnten keine ausreichend schmerzlindernde Wirkung mithilfe einer 5%igen Amitriptylin-Creme nachweisen, was sich auch in anderen Studien widerspiegelt.

(85)

Der genaue Wirkmechanismus von Amitriptylin im Rahmen der topischen Schmerztherapie ist noch ungeklärt und bietet zahlreiche Möglichkeiten. In Studien wird berichtet, dass Amitriptylin als Antagonist an  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren, spannungsgesteuerten Ionenkanälen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ ), Opioid-, Histamin-, NMDA- und Nikotin-Rezeptoren wirkt. (34-44)

Um die Effektivität, mögliche Nebenwirkungen und die optimale Dosierung zu bestimmen, sind weitere randomisierte Studien dringend nötig.

Ambroxol erreicht in der Studie von Kern et al. eine klinisch relevante Schmerzlinderung in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Genese. In sieben Case Reports berichten die Autoren und Autorinnen über einen schnellen Wirkungseintritt und anhaltende Schmerzlinderung durch die Ambroxol-Creme. (45) Aufgrund der sehr hohen Potenz zur Natriumkanalblockade ist Ambroxol ein interessanter Wirkstoff in der Behandlung von neuropathischen Schmerzen. (86)

Weitere Studien sehen die selektive Blockade des Nav1.8-Kanal durch Ambroxol als Vorteil, da Wirkstoffe wie Amitriptylin und Carbamazepin dazu nicht in der Lage sind. (46, 87)

Aufgrund der guten Verträglichkeit, der guten Schmerzlinderung und des Fehlens von systemischen und lokalen Nebenwirkungen sollten weitere randomisierte Studien zu Ambroxol durchgeführt werden und bei hoher Schmerzbelastung durch unzureichenden Therapieerfolg von Experten angewendet werden.

### 2.3.6 Limitationen

Es ist nicht auszuschließen, dass im Rahmen der Suche und des Screenings relevante Studien nicht in diese Arbeit aufgenommen wurden.

Einige der ausgewählten Studien weisen aufgrund der geringen Anzahl an Teilnehmern und des Studiendesigns potenzielle Limitationen auf. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, müssen weitere randomisierte Studien von guter Qualität und Konsistenz stattfinden.

Ebenso stellt die fehlende Homogenität im Aufbau der Studien ein Problem für die Auswertung und den Vergleich dar. Um wissenschaftlich relevante Aussagen treffen zu können, müssen die Therapieindikationen strenger gefasst werden. Da neuropathische Schmerzen eine Vielzahl an unterschiedlichen Genesen haben können, lassen sich Bias in den Studien somit nicht vermeiden.

Potenzielle Limitationen treten auch aufgrund der Therapiekonzepte innerhalb der Studien auf. Während in einigen Studien zusätzliche Analgetika erlaubt waren, wurden andere Wirkstoffe als Monotherapie eingesetzt. Somit lässt sich die exakte Wirksamkeit der vorgestellten Wirkstoffe nicht eindeutig feststellen.

Eine weitere Limitation stellt die Beurteilung der Schmerzintensität dar. Um Therapieerfolge richtig zu deuten, sind einheitliche Schmerzmessungen unabdingbar. In den besprochenen Studien werden numerische Ratingskalen, visuelle Analogskalen und auch einfache Prozentangaben benutzt, um Schmerzen und Schmerzlinderung zu beschreiben. Dies lässt keinen zufriedenstellenden Vergleich unter Substanzklassen zu.

Ebenso limitiert die geringe Anzahl an Studien zum Thema der topischen Schmerztherapie diese Arbeit. Damit einhergehend kann man nicht ausschließen, dass andere Vehikel für einzelne Wirkstoffe besser geeignet wären als die verwendeten. Die Herstellung der Präparate ist ebenso ein komplexer Vorgang, der zumeist nur in größeren klinischen Zentren durchführbar ist.

### **2.3.7 Conclusio**

Chronische Schmerzen stellen für medizinisches Personal und betroffene Personen nach wie vor eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar. Im Verlauf kommt es dabei häufig zur Adaptierung der Therapie aufgrund unzureichender Schmerzlinderung oder unerwünschter Nebenwirkungen. Diese treten besonders häufig bei komplexen Schmerzsyndromen wie neuropathischen Schmerzen auf, die mithilfe von Antidepressiva, Neuroleptika und häufig initial mit Opioiden behandelt werden. Die im Rahmen dieses systematischen Reviews vorgestellten Wirkstoffe stellen eine Alternative zur Behandlung von Schmerzen dar, da sie eine vergleichbare Wirkung wie etablierte Therapieoptionen erreichen. Das Anwendungsgebiet der Topika beschränkt sich jedoch nicht ausschließlich auf chronische Schmerzen, sondern eröffnet auch weitere Möglichkeiten bei akut auftretenden Schmerzen. Im Vergleich zu peroralen Wirkstoffen gab es alles in allem weniger Studienabbrüche, weniger systematische Nebenwirkungen, keine nachgewiesenen Arzneimittelinteraktionen und daraus resultierend eine gute Compliance der teilnehmenden Personen. Hervorzuheben ist, dass sich sämtliche Wirkstoffe ebenso als additive Schmerztherapie eignen, da eine systemische Absorption, mit Ausnahme von Nitroglycerin, nur marginal stattfindet. Somit können Dosierungen und Einnahmeintervalle von nebenwirkungsreichen Medikamenten bei einer erfolglosen Monotherapie zumindest reduziert werden, was einen enormen Vorteil für Betroffene darstellt.

## Appendix

Nachfolgend werden nun die Zusammensetzungen der Präparate aufgelistet oder eine Alternative, wenn in den Studien die genaue Zusammensetzung nicht genannt wurde. Bei Präparaten mit Handelsnamen wird auf die Rezeptur verzichtet.

### **AMBROXOL 20%-Creme**

Ambroxol	10,0 g (20%)
Dimethylsulfoxid	5,0 g (10%)
Linola©-Creme	Ad 50,0 g

### **MENTHOL 5%-Salbe**

L-Menthol	5,0 g
Paraffinum	15,0 g
Eucerinum anhydricum	40,0 g
Aqua purificata	40,0 g

### **BIOFREEZE© (= Menthol4%-Gel)**

### **NITROGLYCERIN-Salbe (Analfissuren)**

Glyceryltrinitrat 0,2% Salbe	1 Teil
Weißes, weiches Paraffin	4 Teile

**Alternativ:** Minoxidil 5%-Gel

### **MORPHIN 0,1% Gel**

Morphin-HCL	0,6 g
Natrium EDTA	0,6 g
Carbopol 980	5 g
Trometamol (Tris)	6 g
Nipagin-M(M-p-Hydroxy.benz)	0,9 g
Propylenglykol	5,1 g
Aqua bidest Ecotainer	580,8 g

### **MORPHIN 0,2%-Salbe**

Morphinsulfat	0,2 g
Glycerol	3,0 g
Eucerin©	bis zu 100,0 g

### **Glandomed Mundspülung© + Morphin 0,2%**

Glandomed Mundspülung©	100 ml
Acid Hydrochloricum 20% ÖAB	0,1 ml
Morphinum hydrochloricum	0,2 g

### **KETAMIN-Creme:**

PeaPure©	1200mg
Racemisches Ketamin 10%	

## Literaturverzeichnis

1. Greul F, Zimmer A, Meißner W. Nebenwirkungen der Schmerztherapie: Suffiziente Analgesie mit vermeidbaren Komplikationen. *Urol.* April 2017;56(4):480–5.
2. Sendera M, Sendera A. Epidemiologie. In: Chronischer Schmerz [Internet]. Vienna: Springer Vienna; 2015 [zitiert 14. April 2021]. S. 23–4. Verfügbar unter: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1841-2\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-7091-1841-2_4)
3. Stanos SP. Topical Agents for the Management of Musculoskeletal Pain. *J Pain Symptom Manage.* März 2007;33(3):342–55.
4. Leppert W, Malec–Milewska M, Zajaczkowska R, Wordliczek J. Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules.* 17. März 2018;23(3):681.
5. Lourenco Jorge L, Campelo Feres C, Telles-Dias P. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res.* Dezember 2010;11.
6. Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, Herausgeber. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15. Juni 2015 [zitiert 13. Oktober 2021]; Verfügbar unter: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007402.pub3>
7. Braune S. [Evidence-based pharmacotherapy of neuropathic pain syndromes]. *MMW Fortschr Med.* 9. Dezember 2004;146(50):49–51.
8. Enke O, New HA, New CH, Mathieson S, McLachlan AJ, Latimer J, u. a. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 3. Juli 2018;190(26):E786–93.
9. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* Januar 2014;13(1):57–65.
10. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, Brady KL, Kelly M, Schmidt WK, u. a. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain.* September 2012;153(9):1815–23.
11. Kiani J, Sajedi F, Nasrollahi SA, Esna-Ashari F. A randomized clinical trial of efficacy and safety of the topical clonidine and capsaicin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* April 2015;20(4):359–63.
12. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Topical morphine for treatment of cancer-related painful mucosal and cutaneous lesions: a double-blind, placebo-controlled cross-over clinical trial. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):146–51.

13. Zaslansky R, Ben-Nun O, Ben-Shitrit S, Ullmann Y, Kopf A, Stein C. A randomized, controlled, clinical pilot study assessing the analgesic effect of morphine applied topically onto split-thickness skin wounds. *J Pharm Pharmacol*. 16. Oktober 2014;66(11):1559–66.
14. Jansen MM, van der Horst JC, van der Valk PG, Kuks PF, Zylicz Z, van Sorge AA. Pain-relieving properties of topically applied morphine on arterial leg ulcers: a pilot study. *J Wound Care*. Juli 2009;18(7):306–11.
15. Bastami S, Frödin T, Ahlner J, Uppugunduri S. Topical morphine gel in the treatment of painful leg ulcers, a double-blind, placebo-controlled clinical trial: a pilot study. *Int Wound J*. August 2012;9(4):419–27.
16. Vennekens R, Vriens J, Nilius B. Herbal Compounds and Toxins Modulating TRP Channels. *Curr Neuropharmacol*. 1. März 2008;6(1):79–96.
17. Sundstrup E, Jakobsen MD, Brandt M, Jay K, Colado JC, Wang Y, u. a. Acute Effect of Topical Menthol on Chronic Pain in Slaughterhouse Workers with Carpal Tunnel Syndrome: Triple-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Rehabil Res Pract*. 2014;2014:1–7.
18. Olive JL, Hollis B, Mattson E, Topp R. Vascular conductance is reduced after menthol or cold application. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. September 2010;20(5):372–6.
19. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, u. a. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. Dezember 2009;146(3):238–44.
20. Zhang J, Enix D, Snyder B, Giggey K, Tepe R. Effects of Biofreeze and chiropractic adjustments on acute low back pain: a pilot study. *J Chiropr Med*. Juni 2008;7(2):59–65.
21. Topp R, Solem K, Etnoyer-Slaski J, Bishop B. Topical Menthol Gel Versus a Placebo Gel on Postmanipulation Pain and Range of Motion in Patients With Mechanical Neck Pain. *JPHR J Perform Health Res [Internet]*. 5. Juni 2017 [zitiert 8. August 2021];1(2). Verfügbar unter: <http://www.performancehealthresearch.com/article/3119>
22. Higashi Y, Kiuchi T, Furuta K. Efficacy and safety profile of a topical methyl salicylate and menthol patch in adult patients with mild to moderate muscle strain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther*. Januar 2010;32(1):34–43.
23. Berry SM, Barish CF, Bhandari R, Clark G, Collins GV, Howell J, u. a. Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol*. Dezember 2013;13(1):106.

24. Mishra R, Thomas S, Maan MS, Hadke NS. Topical nitroglycerin versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *ANZ J Surg.* Dezember 2005;75(12):1032–5.
25. Karamanlis E, Michalopoulos A, Papadopoulos V, Mekras A, Panagiotou D, Ioannidis A, u. a. Prospective clinical trial comparing sphincterotomy, nitroglycerin ointment and xylocaine/lactulose combination for the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctology.* November 2010;14(S1):21–3.
26. Acar T, Acar N, Güngör F, Kamer E, Genç H, Atahan K, u. a. Comparative efficacy of medical treatment versus surgical sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure. *Niger J Clin Pract.* April 2020;23(4):539–44.
27. Emile SH, Abdel-Razik MA, Elshobaky A, Elbaz SA, Khafagy W, Shalaby M. Topical 5% minoxidil versus topical 0.2% glyceryl trinitrate in treatment of chronic anal fissure: A randomized clinical trial. *Int J Surg.* März 2020;75:152–8.
28. Gambito ED, Gonzalez-Suarez CB, Oquiñena TI, Agbayani RB. Evidence on the Effectiveness of Topical Nitroglycerin in the Treatment of Tendinopathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* August 2010;91(8):1291–305.
29. Kopsky D, Keppel Hesselink J. Treatment of chronic regional pain syndrome type 1 with palmitoylethanolamide and topical ketamine cream: modulation of nonneuronal cells. *J Pain Res.* März 2013;239.
30. Kopsky D, Bhaskar A, Zonneveldt H, Keppel Hesselink J. Topical loperamide for the treatment of localized neuropathic pain: a case report and literature review. *J Pain Res.* April 2019;Volume 12:1189–92.
31. Kopsky DJ, Keppel Hesselink JM. High Doses of Topical Amitriptyline in Neuropathic Pain: Two Cases and Literature Review: Topical Amitriptyline in Neuropathic Pain. *Pain Pract.* Februar 2012;12(2):148–53.
32. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. A Pilot Study Examining Topical Amitriptyline, Ketamine, and a Combination of Both in the Treatment of Neuropathic Pain: *Clin J Pain.* September 2003;19(5):323–8.
33. Haderer A, Gerner P, Kao G, Srinivasa V, Wang GK. Cutaneous Analgesia After Transdermal Application of Amitriptyline Versus Lidocaine in Rats: *Anesth Analg.* Juni 2003;1707–10.
34. Pancrazio JJ, Kamatchi GL, Roscoe AK, Lynch C 3rd. Inhibition of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* Januar 1998;284(1):208–14.
35. Casis O, Sánchez-Chapula JA. Mechanism of Block of Cardiac Transient Outward K<sup>+</sup> Current (I<sub>to</sub>) by Antidepressant Drugs: *J Cardiovasc Pharmacol.* Oktober 1998;32(4):527–34.

36. Joshi PG, Singh A, Ravichandra B. High concentrations of tricyclic antidepressants increase intracellular Ca<sup>2+</sup> in cultured neural cells. *Neurochem Res.* 1999;24(3):391–8.
37. Gray AM, Pache DM, Sewell RDE. Do  $\alpha$ 2-adrenoceptors play an integral role in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds? *Eur J Pharmacol.* August 1999;378(2):161–8.
38. Park TJ, Shin SY, Suh BC, Suh EK, Lee IS, Kim YS, u. a. Differential inhibition of catecholamine secretion by amitriptyline through blockage of nicotinic receptors, sodium channels, and calcium channels in bovine adrenal chromaffin cells. *Synapse N Y N.* Juli 1998;29(3):248–56.
39. Kelley BM, Porter JH. The Role of Muscarinic Cholinergic Receptors in the Discriminative Stimulus Properties of Clozapine in Rats. *Pharmacol Biochem Behav.* August 1997;57(4):707–19.
40. Eisenach JC, Gebhart GF. Intrathecal amitriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. *Anesthesiology.* November 1995;83(5):1046–54.
41. Traiffort E, Pollard H, Moreau J, Ruat M, Schwartz JC, Martinez-Mir MI, u. a. Pharmacological Characterization and Autoradiographic Localization of Histamine H<sub>2</sub> Receptors in Human Brain Identified with [<sup>125</sup>I]Iodoaminopotentidine. *J Neurochem.* Juli 1992;59(1):290–9.
42. Sawynok J. Topical and Peripherally Acting Analgesics. *Pharmacol Rev.* 1. März 2003;55(1):1–20.
43. Gray AM, Spencer PSJ, Sewell RDE. The involvement of the opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds: Endogenous opioids and antidepressants. *Br J Pharmacol.* Juni 1998;124(4):669–74.
44. Sawynok J, Reid AR, Esser MJ. Peripheral antinociceptive action of amitriptyline in the rat formalin test: involvement of adenosine. *Pain.* 1. März 1999;80(1):45–55.
45. Kern K-U, Weiser T. Topisches Ambroxol zur Behandlung neuropathischer Schmerzen: Eine erste klinische Beobachtung. *Schmerz.* Dezember 2015;29(6):632–40.
46. Leffler A, Reckzeh J, Nau C. Block of sensory neuronal Na<sup>+</sup> channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol.* März 2010;630(1–3):19–28.
47. Nalamachu S, Crockett RS, Gammaitoni AR, Gould EM. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study. *MedGenMed Medscape Gen Med.* 9. August 2006;8(3):33.

48. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesl I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin.* Mai 2009;25(5):1295–305.
49. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, u. a. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Februar 2015;14(2):162–73.
50. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review. *Swiss Med Wkly.* 29. Mai 2010;140(21–22):297–306.
51. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, u. a. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris).* Mai 2020;176(5):325–52.
52. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, u. a. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain.* 1. Januar 2017;18(1):42–53.
53. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelarad A, Bosilkov A, u. a. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain.* Februar 2016;20(2):316–28.
54. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* April 2017;39(4):787-803.e18.
55. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Qutenza (Capsaicin) 8% Patch Onset and Duration of Response and Effects of Multiple Treatments in Neuropathic Pain Patients. *Clin J Pain.* April 2014;30(4):286–94.
56. Irving GA, Backonja MM, Dunteman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu S-P, u. a. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med Malden Mass.* Januar 2011;12(1):99–109.
57. Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF, Tobias JK, C102/106 Study Group. 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 Malden Mass.* April 2010;11(4):600–8.
58. Jara-Oseguera A, Simon SA, Rosenbaum T. TRPV1: on the road to pain relief. *Curr Mol Pharmacol.* November 2008;1(3):255–69.

59. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S, Tobias J, Bley KR, Walk D, u. a. 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*. Juni 2010;11(6):579–87.
60. Predel HG, Koll R, Pabst H, Dieter R, Gallacchi G, Giannetti B, u. a. Diclofenac patch for topical treatment of acute impact injuries: a randomised, double blind, placebo controlled, multicentre study. *Br J Sports Med*. 1. Juni 2004;38(3):318–23.
61. Wiffen PJ, Xia J. Systematic review of topical diclofenac for the treatment of acute and chronic musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin*. 2. April 2020;36(4):637–50.
62. Roth S, Fuller P. Diclofenac topical solution compared with oral diclofenac: a pooled safety analysis. *J Pain Res*. Juni 2011;159.
63. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. Oktober 2004;31(10):2002–12.
64. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AAM, Shainhouse ZJ. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. Juni 2009;143(3):238–45.
65. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of Topical Cannabidiol Oil in Symptomatic Relief of Peripheral Neuropathy of the Lower Extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390–402.
66. Maccarrone M, Di Rienzo M, Battista N, Gasperi V, Guerrieri P, Rossi A, u. a. The Endocannabinoid System in Human Keratinocytes. *J Biol Chem*. September 2003;278(36):33896–903.
67. Paradisi A, Pasquariello N, Barcaroli D, Maccarrone M. Anandamide Regulates Keratinocyte Differentiation by Inducing DNA Methylation in a CB1 Receptor-dependent Manner. *J Biol Chem*. März 2008;283(10):6005–12.
68. Ständer S, Schmelz M, Metze D, Luger T, Rukwied R. Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci*. Juni 2005;38(3):177–88.
69. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MDC. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage*. Juni 2003;25(6):555–8.
70. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, u. a. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 3. Juli 2004;329(7456):15–9.

71. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract.* April 2016;66(645):172–3.
72. Mueller EA, Kirch W, Reiter S. Extent and time course of pain intensity upon treatment with a topical diclofenac sodium patch versus placebo in acute traumatic injury based on a validated end point: *post hoc* analysis of a randomized placebo-controlled trial. *Expert Opin Pharmacother.* März 2010;11(4):493–8.
73. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, u. a. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* März 2014;22(3):363–88.
74. Cossins L, Okell RW, Cameron H, Simpson B, Poole HM, Goebel A. Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain Lond Engl.* Februar 2013;17(2):158–73.
75. Nelson R. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev.* 18. Oktober 2006;(4):CD003431.
76. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain Lond Engl.* Februar 2008;12(2):203–13.
77. Wernicke JF, Pritchett YL, D’Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, u. a. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 24. Oktober 2006;67(8):1411–20.
78. van der Gaag WH, Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Back and Neck Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 16. April 2020 [zitiert 1. Juli 2021]; Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD013581>
79. Mlost J, Bryk M, Starowicz K. Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 23. November 2020;21(22):8870.
80. Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen S-R, Willenbring D, u. a. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting  $\alpha 3$  glycine receptors. *J Exp Med.* 4. Juni 2012;209(6):1121–34.
81. Junger H, Moore AC, Sorkin LS. Effects of full-thickness burns on nociceptor sensitization in anesthetized rats. *Burns J Int Soc Burn Inj.* Dezember 2002;28(8):772–7.

82. Nozaki-Taguchi N, Yaksh TL. Characterization of the antihyperalgesic action of a novel peripheral mu-opioid receptor agonist--loperamide. *Anesthesiology*. Januar 1999;90(1):225–34.
83. Kopsky DJ, Liebrechts R, Keppel Hesselink JM. Central neuropathic pain in a patient with multiple sclerosis treated successfully with topical amitriptyline. *Case Rep Med*. 2012;2012:471835.
84. Genevois A-L, Ruel J, Penalba V, Hatton S, Petitfils C, Ducrocq M, u. a. Analgesic Effects of Topical Amitriptyline in Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Mechanistic Insights From Studies in Mice. *J Pain*. April 2021;22(4):440–53.
85. Ho K-Y, Huh BK, White WD, Yeh C-C, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. Januar 2008;24(1):51–5.
86. Farrar JT, Pritchett YL, Robinson M, Prakash A, Chappell A. The Clinical Importance of Changes in the 0 to 10 Numeric Rating Scale for Worst, Least, and Average Pain Intensity: Analyses of Data from Clinical Trials of Duloxetine in Pain Disorders. *J Pain*. Februar 2010;11(2):109–18.
87. Weiser T. Nav1.8 channel blockade as an approach to the treatment of neuropathic pain. *Drugs Future*. 2006;31(7):597.