

AUS DER KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Schmucker

**Lidocain-Pflaster 5% zur topischen Therapie
fokaler peripherer neuropathischer Schmerzen**

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Markus Faust
aus Pretoria

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Schmucker
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Dirk Hermes

Tag der mündlichen Prüfung: 08.05.2008

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08.05.2008

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	6
2. Material und Methoden	15
2.1 Patientengut	15
2.2 Ein- und Ausschlußkriterien	15
2.3 Untersuchungsplan	17
2.4 Studienmedikation	18
2.4.1 Lidocain-Pflaster	18
2.4.2 Placebo-Pflaster	20
2.5 Verwendete Untersuchungsverfahren	21
2.5.1 Verfahren zur Erfassung der Wirksamkeitsparameter (abhängige Variablen)	21
2.5.2 Somatisch abhängige Variablen	25
2.5.3 Verfahren zur Erfassung der Schmerzchronifizierung	25
2.6 Untersuchungsablauf	26
2.7 Auswertung	28
3. Ergebnisse	30
3.1 Stichprobenbeschreibung	30
3.1.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe	30
3.1.2 Beschreibung der Teilstichprobe nicht-zosterischer Neuropathien	34
3.2 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo auf die Dauerschmerzstärke bei der Gesamtstichprobe	34
3.3 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo auf die Allodynie bei der Gesamtstichprobe	36
3.4 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo auf die korrespondierenden Faktoren bei der Gesamtstichprobe	38
3.4.1 Schmerzempfinden (SES affektiv und sensorisch)	38
3.4.2 Allgemeine und körperliche Beschwerden (BL)	39

3.4.3	Depressivität (ADS)	40
3.4.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	41
3.5	Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo bei der Teilgruppe der nicht-zosterischen Neuropathien	41
3.5.1	Dauerschmerzstärke (VAS)	41
3.5.2	Intensität der Allodynie (VAS)	41
3.6	Unerwünschte Wirkungen unter der Studienmedikation	42
3.7	Somatische Variablen	43
3.7.1	Vitalparameter und laborchemische Untersuchungen	43
3.7.2	EKG	43
4.	Diskussion	44
4.1	Diskussion zu den verwendeten Messverfahren und Wirksamkeitsparametern	45
4.2	Diskussion zum Patientenkollektiv	48
4.3	Diskussion zum Stichprobenumfang	50
4.4	Diskussion zur Studienmedikation	52
4.5	Schlussfolgerungen	57
5.	Zusammenfassung	59
6.	Literaturverzeichnis	61
7.	Anhang	68
8.	Danksagung	85
9.	Lebenslauf	86

Abkürzungen

ADS	Allgemeine Depressions Skala
AL	Ausgangslage
allg.	allgemein
BL	Beschwerden-Liste
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CRPS	Komplexes regionales Schmerzsyndrom
DGSS	Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes
DSF	Deutscher Schmerzfragebogen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EMLA	Eutectic mixture of lokal anesthetics
ES	Effektstärke
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GGT	Gammaglutamyltransferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Human immunodeficiency virus
IASP	International Association for the Study of Pain
IBSA	Institut Biochimique S.A.
max	maximal
min	minimal
MPSS	Mainz Pain Staging System Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung
M	Mittelwert
n	Anzahl
NNT	Number needed to treat
NPS	Neuropathic pain scale
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
p	Signifikanz
PZN	Post-Zoster-Neuropathie
RL	Reaktionslage
SD	Standardabweichung
SES	Schmerzempfindungs-Skala
SES-aff	Schmerzempfindungs-Skala affektiv
SES-sen	Schmerzempfindungs-Skala sensorisch
SF-36	Short-Form-36
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
VAS	Visuelle Analog Skala
vs	versus
Σ	Summe

1. Einleitung und Fragestellung

Die Wahrnehmung von Schmerz ist ein Bewusstseinsvorgang, der von den physiologischen Vorgängen einer schädlichen Reizung unterschieden wird, diese jedoch voraussetzt. Im Gehirn werden die aus der Peripherie eintreffenden nervalen Impulse zu einem Schmerzerlebnis verarbeitet. Das heißt, neben physiologischen Vorgängen umfasst der Schmerz auch emotionale und verhaltensbestimmte Aspekte. Dies hat in die Definition des Schmerzes der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) Eingang gefunden:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit den Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird. Entstehen die Schmerzen durch primäre Läsionen oder Dysfunktionen des Nervensystems, so werden sie als neuropathische Schmerzen definiert“ (Bonica, 1990).

Diese Definition wird dahingehend präzisiert, dass neuropathischer Schmerz durch Läsionen des peripheren oder zentralen Nervensystems verursacht wird und sich mit sensorischen Symptomen manifestiert (Backonja, 2003a).

Je nach Lokalisation der Nervenschädigung sind zentrale neuropathische Schmerzen von peripheren zu differenzieren (Serra, 1999). In Abhängigkeit der Anzahl befallener Nerven werden Polyneuropathien mit einem bilateralen und diffusen Befall mehrerer Nerven oder Nervenwurzeln von fokalen Neuropathien mit dem Befall eines (Mononeuropathien) bzw. einzelner (Mononeuropathie multiplex) Nerven unterschieden (Bonica, 1990).

Als Ursachen peripherer neuropathischer Schmerzen können mechanische (z.B. traumatische Schädigung, Meralgia paraesthetica), metabolische (z.B. Diabetes mellitus, Alkoholabusus), toxische (z.B. Metronidazol, Vincristin) oder entzündliche Prozesse (z.B. Herpes Zoster, HIV-Infektion) verantwortlich gemacht werden (Baron, 2000a).

Das klinische Bild schmerzhafter peripherer Neuropathien stellt sich sehr vielseitig dar. Die sensorischen Phänomene lassen sich in eine Minus- und eine

Plussymptomatik unterteilen. Durch den Ausfall einer sensorischen Qualität kommt es je nach betroffenem Nervensystem zur Hypästhesie, Hypalgesie oder Thermhypästhesie, also einer verminderten Wahrnehmung von Berührung, Schmerz oder Temperatur (Minus-Symptomatik). Positive sensorische Phänomene wie Parästhesien (Kribbeln, Ameisenlaufen) und Dysästhesien (unangenehme Parästhesien) können ebenso wie Schmerzen evoziert oder spontan auftreten. Neben blitzartig einschießenden Schmerzattacken treten brennende Dauerschmerzen sowie Hyperalgesie und Allodynie (Berührungsschmerz) auf. Die Allodynie wird durch einen normalerweise nicht schmerzhaften Reiz wie zum Beispiel den Kontakt mit Kleidung ausgelöst. Je nach auslösendem Reiz wird die Allodynie in eine mechanisch dynamische, mechanisch statische und thermische Form differenziert. Darüber hinaus kann es zu motorischen Defiziten und Ausfallserscheinungen und wie beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) durch die Beteiligung des autonomen Nervensystems zu einer gestörten Hauttrophik oder Ödembildung kommen (Serra, 1999; Baron und Jänig, 2001). Die verschiedenen Schmerzformen und Symptome können zeitlich unabhängig voneinander und in unterschiedlicher Konstellation und Intensität bei ein und demselben Patienten auftreten (Baron, 2000a).

Die Diagnostik neuropathischer Schmerzen stützt sich mangels spezifischer Tests und Untersuchungsmethoden vor allem auf die allgemeine und spezielle Anamnese sowie auf eine ausführliche körperliche und neurologische Untersuchung. Ergänzend können Blut- und Serumuntersuchungen, bildgebende und elektrophysiologische Verfahren sowie in ausgewählten Fällen Nerven- oder Hautbiopsien hinzugezogen werden (Dworkin et al., 2003).

Unter physiologischen Bedingungen entstehen Schmerzen durch die Aktivierung spezieller Schmerzrezeptoren, so genannter Nozizeptoren. Die Impulsweiterleitung erfolgt über dünn myelinisierte A- δ Fasern (scharfer, lanzierender, gut lokalisierbarer Schmerz) und unmyelinisierte C-Fasern (schlecht lokalisierbarer, diffuser, brennender Schmerz). Im Hinterhorn des Rückenmarks, wo ebenfalls die A- β Berührungsafferenzen enden, werden die Impulse auf zentrale Afferenzen umgeschaltet (Treede, 2001).

Im Unterschied zu viszerale oder somatische Schmerzen sind neuropathische Schmerzen nicht immer das Ergebnis einer fortbestehenden Gewebeschädigung.

Für die Entstehung und Aufrechterhaltung neuropathischer Schmerzen sind, basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen, eine Vielzahl pathophysiologischer Prozesse verantwortlich (Baron, 2000a). Unterschiedliche, sowohl periphere als auch zentralnervöse Entstehungsmechanismen, die zum Teil interagieren, werden diskutiert. Hierzu zählen lokale Entzündungsreaktionen im Bereich der peripheren Nerven sowie die Entstehung ektooper, das heißt nicht vom Schmerzrezeptor ausgehender Nervenimpulse sowohl am Ort der Läsion als auch weiter entfernt im Spinalganglion. Weiter kann es durch Veränderungen bei der Expression von Ionenkanälen, durch pathologische Interaktionen der Axone untereinander (Ephapse) oder durch Aussprossung und Kollateralenbildung afferenter Neurone zur Entstehung neuropathischer Schmerzen kommen. Periphere Nervenläsionen können außerdem eine pathologische Interaktion zwischen dem nozizeptiven System und dem efferenten sympathischen System induzieren (sympathisch-afferente Kopplung). Neben der Sensibilisierung peripherer nozizeptiver Fasern können auch zentrale nozizeptive Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks im Rahmen neuroplastischer Veränderungen sensibilisiert werden. In der Folge sind diese Neurone übererregbar und können nun durch niederschwellige Mechano- und evtl. Kältrezeptoren erregt werden. Insbesondere nach schweren Läsionen peripherer Nerven kann eine Neuorganisation synaptischer Strukturen im Hinterhorn des Rückenmarks stattfinden. Nach Degeneration peripherer Nerven bilden intakte Berührungsaferenzen durch Fehlverschaltungen neue Verbindungen mit zentralen nozizeptiven Neuronen aus. Die Aktivität in Berührungsaferenzen wird so zu Schmerz (Baron, 2000a; Carter und Galer, 2001).

Die verschiedenen Pathomechanismen sind nicht krankheitsspezifisch und können sogar bei einem Patienten in beliebiger Kombination koexistieren. Diese Heterogenität mag mit dafür verantwortlich sein, dass nur jeweils ein Teil einer Diagnosegruppe auf eine bestimmte therapeutische Maßnahme anspricht (Baron, 2000a; Carter und Galer, 2001; Galer, 1995).

Entsprechend vielfältig zeigen sich auch die Behandlungsansätze peripherer neuropathischer Schmerzen, die, neben der kausalen Therapie der Grunderkrankung, im Wesentlichen aus drei Therapieoptionen bestehen: Der

systemischen Pharmakotherapie, invasiven Methoden sowie der Anwendung topischer Substanzen.

Die Empfehlungen im Rahmen der systemischen Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen beruhen auf den Ergebnissen zahlreicher randomisierter klinisch kontrollierter Studien. Die folgenden Substanzklassen gelten als Mittel der ersten Wahl: Antikonvulsiva, Antidepressiva und Opiode (Dworkin et al., 2003).

Die Wirkung von Antikonvulsiva beruht auf verschiedenen Mechanismen und ist nicht restlos geklärt. In der Therapie neuropathischer Schmerzen bedeutsam ist zum Beispiel die Beeinflussung spannungsabhängiger Natriumkanäle durch Carbamazepin bzw. von Calcium-Kanälen durch das mit der Gammaaminobuttersäure strukturverwandte Gabapentin (Rice et al., 2001). Die Effektivität dieser Substanzen zur Therapie neuropathischer Schmerzen belegte Backonja in einer umfangreichen Übersichtsarbeit (Backonja, 2003b). Die Therapie erfordert eine mitunter mehrwöchige Titration bis mit einer möglichen Wirkung gerechnet werden kann. Zu den unerwünschten Wirkungen zählen zentralnervöse Störungen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Ataxie (Mutschler et al., 2001e).

Aus der Gruppe der Antidepressiva werden insbesondere trizyklische Antidepressiva zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt, welche über eine Blockade von Natriumkanälen wirken (McQuay, 1996; Sindrup und Jensen, 1999). Die therapeutischen Dosierungen liegen hierbei deutlich unter denen einer antidepressiven Therapie, weswegen der Schmerzreduktion offensichtlich keine antidepressive Wirkung zugrunde liegt (Baron, 2000b). Wie bei den Antikonvulsiva ist eine individuelle Titration in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen erforderlich. Aufgrund der anticholinergen Wirkung können neben Obstipation und Mundtrockenheit kardiovaskuläre Störungen wie Blutdruckabfall, Tachykardie und, durch die Natriumkanalblockade bedingt, kardiale Überleitungsstörungen auftreten. Weiterhin sind zentralnervöse und Leberfunktionsstörungen möglich. Sie dürfen bei Patienten mit Glaukom, Harnentleerungsstörungen oder Blockierung der atrio-ventrikulären Überleitung nicht angewendet werden (Mutschler et al., 2001b).

Opioide wirken über periphere und zentrale Opioid-Rezeptoren (μ -, δ - und κ -Rezeptoren). Tramadol entfaltet darüber hinaus eine analgetische Wirkung durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin. Unter der Therapie treten vor allem Übelkeit, Müdigkeit sowie Obstipation auf (Mutschler et al., 2001c). Die analgetische Wirkung der Opioide bei neuropathischen Schmerzen wurde in verschiedenen Untersuchungen belegt (Watson und Babul, 1998; Sindrup und Jensen, 1999; Boureau et al., 2003).

Häufig leiden ältere, teils multimorbide Patienten unter neuropathischen Schmerzen wie der Post-Zoster-Neuropathie (Basler et al., 2003). Bei diesen Schmerzpatienten sind neben Analgetika oft Medikationen für Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen indiziert, so dass die Gefahr von Medikamenteninteraktionen besteht. Zudem erhöhen die Notwendigkeit der Titration und die Vielzahl einzunehmender Medikamente das Risiko mangelnder Compliance. Diese Faktoren sowie Kontraindikationen, Nebenwirkungen und nicht zuletzt ein hohes Alter der Patienten stellen häufig limitierende Faktoren einer erfolgreichen systemischen Schmerztherapie dar.

Zu den invasiven Methoden der Schmerztherapie bei peripheren Neuropathien zählen Nervenblockaden, intrathekale Steroidapplikation oder die Implantation eines Nervenstimulators (Wolfe und Barohn, 2002). Diese Verfahren wurden bisher in wenigen Studien unter klinisch kontrollierten Bedingungen untersucht. Kotani et al. zeigten bei 270 Patienten mit PZN eine gute Schmerzreduktion durch die intrathekale Steroidapplikation (Kotani et al., 2000). Die Techniken sind zum Teil sehr aufwendig, kostenintensiv und risikoreich. Häufig gewähren sie den Patienten keinen dauerhaften Erfolg (Kumar et al., 1996).

Eine dritte Therapieoption bei fokalen peripheren schmerzhaften Neuropathien besteht in der Anwendung topischer Substanzen. Wie bei transdermalen Pflastern darf auch die Anwendung topischer Substanzen nicht auf erkrankter oder verletzter Haut erfolgen. Bei beiden Verabreichungsformen wird die Wirksubstanz über die Haut aufgenommen. Transdermale Medikamente wirken über einen systemischen Plasmaspiegel mit ähnlichen Nebenwirkungen und Pharmakointeraktionen wie bei einer oralen Therapie und sind schlecht steuerbar. Topisch verabreichte Medikamente dagegen wirken nach Resorption über die

Haut mittels lokaler Effekte. Es werden keine oder nur sehr niedrige systemische Plasmaspiegel erreicht. Klinisch relevante Interaktionen mit anderen Medikamenten und systemische Wirkungen sind nahezu ausgeschlossen. Studien zeigten eine hohe Patientenakzeptanz und Anwendungs-Compliance der Lokalthapeutika (Likar und Sittl, 2002). Der Einsatz topisch applizierbarer Substanzen, die direkt auf das schmerzhaftes Areal aufgetragen werden und dort ihre Wirkung entfalten, scheint daher viel versprechend.

Zahlreiche Substanzen wie Capsaicin, EMLA (Eutectic mixture of lokal anesthetics, Lidocain 2,5% und Prilocain 2,5%), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Lidocain wurden bisher in verschiedenen nur zum Teil placebokontrollierten Studien untersucht. Die Ergebnisse für Capsaicin, EMLA oder NSAR sind uneinheitlich und zeigen günstigenfalls eine geringe oder tendenzielle Schmerzreduktion (Kingery, 1997; Attal et al., 1999; Carter, 2001).

Lidocain zählt zu der pharmakologischen Gruppe der Lokalanästhetika. Sie bewirken eine lokale und reversible Schmerzausschaltung durch die Blockade des schnellen Natriumeinstroms in die Nervenzellmembran. Lidocain findet als Lokalanästhetikum Anwendung zur Anästhesie bei peripheren und zentralen Nervenblockaden, zur Oberflächenanästhesie von Schleimhäuten und bei der Infiltrationsanästhesie. Darüber hinaus wird Lidocain in der Therapie kardialer Rhythmusstörungen eingesetzt (Büch und Rummel, 2001).

Am pathologisch veränderten Nerven kommt es zur Unterdrückung spontaner Aktivitäten in den geschädigten peripheren Neuronen (Comer und Lamb, 2000; Bräu et al., 2001). Es ist anzunehmen, dass bei topischer Applikation von Lidocain, im Vergleich zur systemischen Anwendung, eine Wirkung auf periphere Nervenfasern bei wesentlich niedrigeren Blutplasmaspiegeln und ohne systemische Wirkungen bzw. Nebenwirkungen erreicht werden kann.

Die topische Anwendung von Lidocain als Gel, Salbe oder Mixtur zur Schmerzbehandlung, insbesondere bei der Post-Zoster-Neuropathie, wurde während der letzten Jahre in mehreren Studien mit viel versprechenden Ergebnissen untersucht, nachdem durch intravenöse Infusionen, periphere Nervenblockaden oder direkte subcutane Infiltrationen positive, aber nur vorübergehende Wirkungen erzielt wurden (Riopelle et al., 1994; Rowbotham und

Fields, 1989; Rowbotham et al., 1995). Über die Anwendung als Lidocain-Pflaster, welches direkt auf das schmerzhafte Areal geklebt wird, gab es einige neuere Untersuchungen. Bei diesem Pflaster handelt es sich um ein weiches und anschmiegsames Polyestervlies, auf welches die den Wirkstoff enthaltende Klebersubstanz mittels eines speziellen Verfahrens aufgebracht ist.

Rowbotham und Galer untersuchten Wirkung und Verträglichkeit von Lidocain-Pflaster 5% in mehreren placebokontrollierten Studien bei Patienten mit schmerzhafter postherpetischer Neuropathie und kamen zu dem Ergebnis, dass Lidocain-Pflaster 5% eine effektive und einfach anzuwendende Therapiemöglichkeit postherpetischer Schmerzen ohne systemische Nebenwirkungen ist (Rowbotham et al., 1996; Galer et al., 1999).

Diese klinisch kontrollierten Studien untersuchten Lidocain ausschließlich bei Patienten mit Schmerzen postzosterischer Neuropathien. Es existierten jedoch keine klinisch kontrollierten Studien über die Anwendung bei Patienten mit ätiologisch heterogenen Neuropathien. Devers und Galer konnten in einer offenen prospektiven Untersuchung bei 16 Patienten mit nicht herpetischen neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie bei 81% eine mindestens moderate Schmerzreduktion feststellen (Devers und Galer, 2000). Kontrollierte Untersuchungen, ob eine topische Therapie mit Lidocain-Pflaster 5% bei chronischen peripheren Neuropathien unterschiedlicher Ätiologie zu einer Reduktion der Schmerzintensität führt, fehlten bisher. Insbesondere wurden bisher keine Studien durchgeführt, welche neben der Schmerzbeeinflussung korrespondierende Aspekte des psychischen Befindens im Therapieverlauf untersuchen.

Wie eingangs erwähnt, beschränken sich die Auswirkungen von Schmerzen nicht allein auf physische Aspekte, sondern Schmerz wird heute als ein multidimensionales Geschehen angesehen (Galer et al., 2002). Dabei wird zunehmend auf eine zeitlich scharfe Trennung zwischen akutem und chronischem Schmerz verzichtet. Die bisherigen, von einem statischen Konzept ausgehenden Klassifikationssysteme nennen einen zeitlichen Fixpunkt zwischen einem und sechs Monaten für den Übergang des akuten in den chronischen Schmerz (Bonica, 1990). Nach neueren Konzepten wird der Entwicklungsprozeß vom

akuten zum chronischen Schmerz im Sinne eines multiaxialen und dynamischen Geschehens betrachtet (Pfingsten et al., 2000).

Vor allem chronische Schmerzen wiederum können massive Auswirkungen auf die verschiedenen Bereiche des psychischen Befindens haben und umgekehrt können diese psychischen Auswirkungen ihrerseits in erheblichem Ausmaß zur Verschlechterung des körperlichen Zustands und Befindens und damit zu weiteren Schmerzen beitragen (Geissner, 1992). Dadurch, dass Schmerzen häufig mit körperlicher Einschränkung, Verlust der Unabhängigkeit und Verminderung der Lebensqualität verbunden sind, sind Faktoren wie die Depressivität in die Entwicklung und das Fortbestehen chronischer Schmerzen involviert (Herr und Mobily, 1992). Die Angaben über das gemeinsame Auftreten von Schmerz und Depression variieren stark. Reaktive depressive Symptome auf Grund chronischer Schmerzen treten, je nach Untersuchung, bei 10 bis 100% der Schmerzpatienten auf (Kautzsch und Kopf, 2000). Zur Erfassung reaktiver psychischer Veränderungen kommen spezielle Testverfahren zum Einsatz.

Der aus der Soziologie stammende Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, durch den speziell auf Gesundheit bezogene Aspekte des menschlichen Erlebens und Verhaltens repräsentiert werden sollen, wurde Ende der sechziger Jahre in der Medizin eingeführt (Bullinger, 1997). Neben der Analyse des Gesundheitszustandes der Bevölkerung und unterschiedlicher Krankheitsgruppen wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität zunehmend als relevantes Evaluationskriterium im Rahmen klinisch kontrollierter Studien zu Therapiebewertungen in der Medizin akzeptiert (Boureau et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; Backonja und Serra, 2004). Periphere neuropathische Schmerzen, die über einen längeren Zeitraum bestehen und ihre Funktion als Warnsignal für den Organismus verloren haben, können die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen (Galer et al., 2000; Meyer-Rosberg et al., 2001; Haythornthwaite, 2000).

Bisher konnte in klinisch kontrollierten Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Lidocain-Pflaster 5% nur bei Schmerzen postherpetischen Ursprungs nachgewiesen werden. Nachdem erste offene Untersuchungen bei neuropathischen Schmerzen anderer Ätiologie viel versprechende Tendenzen

zeigten, soll in dieser Untersuchung die Wirksamkeit von Lidocain-Pflaster 5% bei peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie unter klinisch kontrollierten Bedingungen untersucht werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden daher die folgenden Hypothesen formuliert:

1. Lidocain-Pflaster 5% reduziert bei peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie die Schmerzstärke.
2. Lidocain-Pflaster 5% reduziert bei peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie die Allodynie.
3. Lidocain-Pflaster 5% hat bei Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie einen positiven Effekt auf die korrespondierenden Faktoren gesundheitsbezogene Lebensqualität und Depressivität.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut

In die hier dargestellte Untersuchung gingen die Daten von 28 Patientinnen und Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen ein, die der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, überwiesen worden waren oder sich dort in Behandlung befanden. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich auf die Zeit vom 26.01.1999 bis 08.08.2000. Nach Genehmigung der Studie durch die örtliche Ethikkommission am 10.11.1998 (Aktenzeichen 98-108) wurden die Patienten durch schriftliche und mündliche Information für die Teilnahme an der Studie gewonnen. Die Patienten nahmen freiwillig daran teil und konnten die Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Auswirkungen auf eine weiterführende Behandlung in der Schmerzambulanz abbrechen. Vor Studienteilnahme unterschrieben sie eine entsprechende Einwilligungserklärung (siehe Anhang).

2.2 Ein- und Ausschlußkriterien

Die folgenden Kriterien wurden für einen möglichen Einschluss in die Studie formuliert:

- Der Patient war älter als 21 Jahre.
- Es konnte die Diagnose einer schmerzhaften peripheren Neuropathie gestellt werden.

Die Diagnose basierte auf der Anamnese und einer eingehenden klinischen Untersuchung durch den Autor dieser Arbeit und wurde durch einen Arzt und ausgebildeten Schmerztherapeuten der Klinik für Anästhesiologie überprüft.

- Die Intensität der Dauerschmerzen war im Mittel größer als 40 mm auf der Visuellen Analog Skala (s.u. 2.5.1.).

Dies bezog sich zunächst auf die vom Patienten gemachten und geschätzten Angaben für die letzten Wochen vor Studienbeginn und wurde im Folgenden mittels der viertägigen Vorbehandlungsphase zu Studienbeginn überprüft. Schmerzintensitäten von 40 mm bis 50 mm auf der VAS gelten als mittelstarke Schmerzen. Intensitäten von 30 mm und weniger werden als leichte Schmerzen eingestuft. Eine Schmerzreduktion wäre bei geringen Ausgangsintensitäten auf Grund der geringen Änderungsbreite schlechter fassbar. Ein Wert von über 40 mm auf der VAS gilt bei zahlreichen internationalen Schmerzstudien als Einschlusskriterium (Farrar et al., 2001).

- Der Schmerz beschränkte sich auf einen umschriebenen Hautbereich.
Bei der Studienmedikation handelte es sich um ein intracutanes Therapeutikum ohne transdermale systemische Wirkung. Bei der Behandlung mehrerer betroffener Bereiche wären eine Vergleichbarkeit sowie eine gesicherte Datenerhebung nicht möglich gewesen.
- Bereits vor Studienbeginn regelmäßige Einnahme einer oralen Schmerzmedikation.
Der Patient sollte mit seiner Medikation vertraut sein und die Möglichkeit haben, gegebenenfalls auf eine Bedarfsmedikation zurückgreifen zu können.
- Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme.

Als Ausschlusskriterien galten das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden Merkmale:

- Vorhandensein eines zusätzlichen Schmerzes anderer Ursache, der von gleicher oder stärkerer Intensität als der Schmerz der peripheren Neuropathie war.
Hierdurch wäre die Beurteilung sowie eine Schmerzintensitätsänderung der neuropathischen Schmerzen erschwert bzw. verfälscht worden.
- Der Patient hatte sich einer Nervenblockade, Neurolyse oder einem operativen Eingriff zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes unterzogen.

Es handelt sich um Maßnahmen höherer Invasivität bei denen mit Langzeitwirkungen gerechnet werden muss. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurden diese ausgeschlossen.

- Im Bereich des zu behandelnden Hautareals befanden sich Verletzungen oder Entzündungen.

Hierdurch hätte es zu einer gestörten bzw. erhöhten Resorption der Wirksubstanz, zu einer Reizung der Haut oder zu einer Heilungsverzögerung durch die Studienmedikation kommen können.

- Eine bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie des Patienten auf Pflaster oder Lidocain bzw. andere lokale Anästhetika des Amid-Typs.
- Der Patient war, nach Einschätzung des Untersuchers, nicht in der Lage, den Anweisungen des Protokolls zu folgen (z.B. auf Grund zerebraler Erkrankungen oder unzureichender Kenntnisse der deutschen Sprache).
- Der Patient verwendete zur Behandlung der Schmerzen neben der Prüfmedikation weitere topische Medikamente.

Hierdurch konnte die Wirksamkeit der Prüfmedikation positiv oder negativ beeinflusst werden.

2.3 Untersuchungsplan

Bei der vorliegenden Untersuchung handelte es sich um eine prospektive, placebokontrollierte und randomisierte Doppelblind-Studie im Cross-over-Design* mit einem 2-fach abgestuften Präparatefaktor (Lidocain-Pflaster 5%, Placebo-Pflaster). Sie war Teil einer Multicenter-Studie. Der Randomisierungsplan wurde von dem pharmazeutischen Hersteller IBSA (Institut Biochimique S.A., Pambio-Noranco, Schweiz) erstellt. Dort erfolgte auch die Verblindung der Studienmedikation durch Bereitstellung identisch aussehender Pflaster für die Verum- und Placebo-Bedingungen.

* *Mehrgruppenversuchsplan mit systematischem Austausch der unabhängigen Variablen zur Ausschaltung der unspezifischen Aspekte (Häcker und Stapf, 1998).*

2.4 Studienmedikation

Bei dem Prüfsubstanzträger handelte sich um ein 10x14 cm² großes und 1-2 mm dickes, dehnbares und selbstklebendes Pflaster aus nicht gewebtem Polyester (Hersteller: IBSA). Das weiche Polyestervlies war mit einem transparenten Kleber beschichtet, welcher gegebenenfalls die Wirksubstanz Lidocain enthielt. Weitere Bestandteile der Klebersubstanz waren: gereinigtes Wasser, Glycerin, D-Sorbitol, Natrium-Polyacrylat, Natrium-Carboxymethylcellulose, Propylenglycol, Harnstoff, Polyacrylsäure, Kaolin, Weinsäure, Gelatine, Polyvinylalkohol, Dihydroxy-Aluminium-Aminoacetat, Dinatrium-EDTA, Methylparaben und Propylparaben. Eine schmerzreduzierende Wirkung der Klebersubstanz oder einzelner Bestandteile war nicht bekannt. Das Pflaster war zum Einmalgebrauch bestimmt und ließ sich rückstandslos von der Haut entfernen.

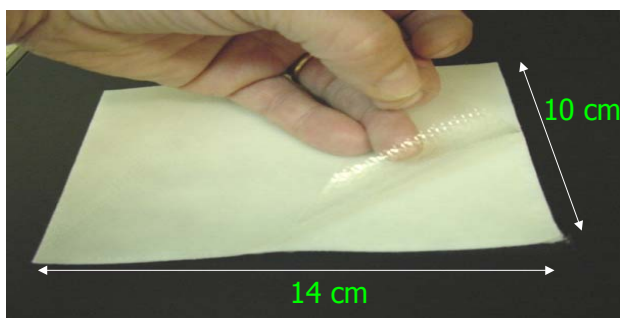


Abb. 1 (oben): Studienmedikation (Foto: IBSA)



Abb. 2 (rechts): Studienmedikation bei einem Patienten mit postherpetischer Neuropathie (Foto: Faust)

2.4.1 Lidocain-Pflaster

Das Verum-Pflaster enthielt in der Klebersubstanz den Wirkstoff Lidocain (Diethylaminoacetyl-2,6-Xylidin) als wässrige Base in einer Gesamtmenge von 700

mg (50 mg Lidocain/g Klebersubstanz entsprechend einer 5%-igen Konzentration = 0,1 g/cm²). Es ist in den USA und der Schweiz zur Behandlung der Schmerzen bei Post-Zoster-Neuropathien zugelassen.

Lidocain zählt zur Gruppe der Lokalanästhetika. Sie leiten sich von dem ursprünglich aus den Blättern des Cocabaumes gewonnenem Alkaloid Kokain ab, welches erstmals 1884 durch Koller zur Durchführung ophthalmologischer Operationen in Lokalanästhesie eine klinisch effektive Anwendung fand. Durch die Synthese von Lidocain (Abbildung 3), dem ersten Aminoalkylamid, gelang Lofegren 1943 ein weiterer großer Fortschritt (Mutschler, 2001d).

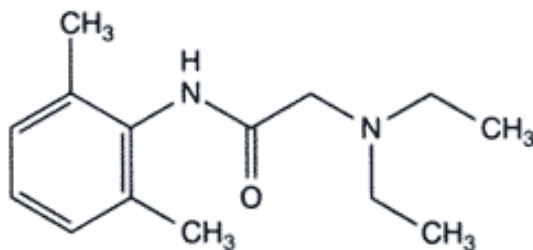


Abb. 3: Strukturformel Lidocain

Lokalanästhetika wie Lidocain blockieren als so genannte Natrium-Kanalblocker an der Membrannenseite durch Verhinderung der Kanalöffnung reversibel den schnellen Natriumeinstrom durch die Zellmembran in die Nervenzelle. Dadurch wird die Erregbarkeit der Membran unterdrückt und die Erregungsleitung am Nerven unterbrochen, so dass die Fortleitung des Aktionspotentials über die Nervenfasern verhindert wird (Büch und Rummel, 2001).

Die Empfindlichkeit der einzelnen Nervenfasertypen gegenüber der blockierenden Wirkung von Lokalanästhetika ist unterschiedlich. Die für die Schmerzweiterleitung verantwortlichen dünnen A δ - und nicht myelinisierten C-Fasern werden bei geringeren Konzentrationen und zudem schneller blockiert als dicke oder myelinisierte Nervenfasern (Larsen, 2001). Die von der Prüfsubstanz abgegebene Menge an Lidocain ist ausreichend um analgetisch zu wirken, jedoch zu gering um einen vollständigen sensorischen Block zu erreichen.

Lidocain besitzt eine gute Gewebepenetration und – Ausbreitung, kann jedoch nur als Base die lediglich eine langsame Resorption aufweisende Cutis überwinden. Saure Bedingungen, wie in infiziertem Gewebe, vermindern den Anteil der Base und somit die Wirksamkeit des Lokalanästhetikums.

Der Metabolismus der Lokalanästhetika vom Säureamidtyp findet in den Mikrosomen der Leber statt. Die Elimination erfolgt zum überwiegenden Teil über die Nieren, wobei weniger als 10% von Lidocain unverändert ausgeschieden werden (Büch und Rummel, 2001).

Unter der topischen Anwendung von Lidocain-Pflaster 5% werden Plasmakonzentrationen erreicht, die deutlich unter den für systemische Wirkungen notwendigen Blutplasmaspiegeln liegen. Aufgrund der geringen Resorptionsmenge von ungefähr $3\% \pm 2\%$ aus dem Lidocain-Pflaster 5% kann eine Analgesie erreicht werden, ohne dass es zu einer Anästhesie kommt. Temperatur und Tastempfindung werden nicht vermindert und es tritt kein Taubheitsgefühl ein (Gammaitoni und Davis, 2002). Die maximal gemessene Blutkonzentration von Lidocain nach Applikation von bis zu drei Pflastern pro Tag über mehrere Wochen lag bei $0,13 \mu\text{g/ml}$ (Comer und Lamb, 2000). Vergleichbare Höchstkonzentrationen wurden auch nach der Anwendung von bis zu vier Pflastern gemessen (Gammaitoni und Davis, 2002). Diese Werte entsprechen $1/10$ der therapeutischen Konzentration, die für die Behandlung von Herzrhythmusstörungen (therapeutischer Plasmaspiegelbereich: $1,2\text{-}5 \mu\text{g/ml}$) angegeben wird (Mutschler, 2001a). Mit ersten zentralnervösen Symptomen wie Muskelzittern, verwaschener Sprache oder metallischem Geschmack als präkonvulsive Warnzeichen ist ab einer Schwellenkonzentration von $4\text{-}6 \mu\text{g/ml}$ Lidocain im Blutplasma (=subkonvulsive Blutspiegel) zu rechnen (Larsen, 2001).

2.4.2 Placebo-Pflaster

Bei der Herstellung des Placebo-Pflasters wurde auf die Beigabe des Wirkstoffes Lidocain zur Klebersubstanz verzichtet, so dass sich beide Pflaster äußerlich nicht unterscheiden ließen.

2.5 Verwendete Untersuchungsverfahren

2.5.1 Verfahren zur Erfassung der Wirksamkeitsparameter (abhängige Variablen)

Die Wirksamkeitsvariablen Dauerschmerzstärke und Allodynie wurden mittels Visueller Analog Skala erhoben.

■ Messung der Dauerschmerzstärke mittels Visueller Analog Skala (VAS)

Zur täglichen Messung der Dauerschmerzstärke wurde die eindimensionale Visuelle Analog Skala (Scott und Huskisson, 1976) verwendet. Sie zeichnet sich durch ihre Einfachheit, eine hohe Validität und die Möglichkeit einer zeitnahen Erfassung sowie der Fremd- als auch Selbstbeurteilung aus. Zudem verzichtet sie auf Begrifflichkeiten. Auf einer 10 cm langen waagrechten Linie wird mittels eines senkrechten Striches die momentane Schmerzintensität dargestellt. Dabei entspricht der linke Rand dem Wert Null = kein Schmerz, der rechte Rand dem Wert 100 = stärkster vorstellbarer Schmerz (Abbildung 4).



Abb. 4: Beispiel einer Visuellen Analog Skala

■ Messung der Allodynie mittels Visueller Analog Skala

Die Intensität der Allodynie wurde durch mehrmaliges leichtes Bestreichen der betroffenen Hautfläche mit einem Tupfer analog der Dauerschmerzstärke mit der VAS gemessen (mechanisch-dynamische Allodynie).

Weitere Wirksamkeitsvariablen waren die folgenden, zur differenzierteren Beschreibung der Schmerzen und ihrer korrespondierenden Aspekte verwendeten Messinstrumente. Zur Erfassung wurden die folgenden vier Fragebögen eingesetzt:

- Schmerzempfindungs-Skala
- Beschwerden-Liste
- Allgemeine Depressions Skala
- Short-Form-36

Zur Erfassung und Quantifizierung des Schmerzempfindens wurde das folgende Verfahren eingesetzt:

- Die Schmerzempfindungs-Skala (SES)

Zur genaueren Erfassung des Schmerzerlebens wurden so genannte Adjektivlisten konstruiert, in denen die Patienten angeben, inwieweit aufgeführte Adjektive (z.B. brennend, quälend) ihre persönliche Schmerzempfindung am besten beschreiben. Die SES verfügt über eine Adjektivliste aus 24 Items zur Charakterisierung des Schmerzes (z.B.: "Ich empfinde meinen Schmerz als quälend"). Anhand einer 4-stufigen Skala (trifft genau zu, trifft weitgehend zu, trifft ein wenig zu, trifft nicht zu) beurteilt der Patient, inwieweit diese Aussage den empfundenen Schmerz beschreibt. Die Items der SES sind den beiden Globaldimensionen "affektive Schmerzempfindung" (SES-aff, 14 Items) und "sensorische Schmerzempfindung" (SES-sen, 10 Items) zugeordnet, für die entsprechend zwei Messwerte ermittelt wurden (Geissner, 1995; Geissner, 1996). Die Auswertung folgte den Anweisungen nach Geissner (Geissner, 1996). In der Subskala affektives Schmerzempfinden können Punktwerte von 14 bis 56, in der Subskala sensorisches Schmerzempfinden Werte von 10 bis 40 erreicht werden. Die Interpretation dieser Rohwerte bezieht sich auf das Verhältnis des für einen Patienten erhaltenen Wert zu einer Referenzstichprobe (n=1048) aus Schmerzpatienten (Geissner, 1996).

Zur quantitativen Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung wurde das folgende Verfahren angewandt:

■ Die Beschwerden-Liste (BL)

In der Beschwerden-Liste nach von Zerssen werden überwiegend körperliche und Allgemeinbeschwerden erfasst (z.B. Schwächegefühl, Übelkeit). Sie gibt Aufschluss, inwieweit sich ein Patient subjektiv beeinträchtigt fühlt. Die BL besteht aus 24 Items für deren Beantwortung, entsprechend der Stärke der Beschwerden, vier Möglichkeiten zur Verfügung stehen (trifft gar nicht, kaum, mäßig oder stark zu). Die Auswertung erfolgte entsprechend den Anweisungen nach von Zerssen. Somit können Punktsammenwerte von 0 bis 72 erreicht werden, wobei Werte zwischen 22 und 27 als grenzwertig und solche von über 27 als sicher abnorm gelten (von Zerssen, 1976).

Zur Erfassung depressiver Symptome als häufigste Komorbidität bei Schmerzen wurde das folgende Messinstrument angewandt.

■ Allgemeine Depressions Skala (ADS)

Der Fragebogen enthält 20 Aussagen zur Beschreibung des subjektiven Befindens, zu deren Beantwortung vier Möglichkeiten zur Verfügung stehen (trifft selten, manchmal, öfters oder meistens zu). Die Auswertung erfolgte entsprechend den Vorgaben von Hautzinger und Bailer (Hautzinger und Bailer, 1993). Fragebögen, die das Plausibilitätskriterium nicht erfüllten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Der Sinn bestand darin, auszuschließen, dass immer hohe oder niedrige Werte angekreuzt wurden. So ließen sich bei der Auswertung einseitige, itemunabhängige Zustimmungstendenzen verifizieren, die von den Testautoren als Lügenkriterium verwandt wurden. Das Vorliegen eines zu kleinen Summenwertes führte zum Ausschluss der Probanden und war definiert als: Σ positiv gepolte Items minus vier $\times$ Σ negativ gepolte Items. Als kritischer Wert für das Vorliegen einer depressiven Störung wurde der von Hautzinger vorgeschlagene ADS-Summenwert von 23 übernommen.

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das folgende Instrument angewandt.

■ Short-Form-36 Health Survey (SF-36)

Beim SF-36 handelt es sich um ein standardisiertes und krankheitsübergreifendes Verfahren zur Selbsteinschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Ellert und Bellach, 1999; Bullinger und Kirchberger, 1998). Er besteht aus 36 Fragen, die zu acht Subskalen zusammengefasst werden und umfasst die folgenden Dimensionen:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit: Die Fähigkeit zum Ausführen täglicher Aktivitäten wie z.B. Körperpflege, Treppen steigen
2. Körperliche Rollenfunktion: Einschränkungen in der Arbeitsfähigkeit oder bei der Ausübung von Freizeitaktivitäten
3. Körperliche Schmerzen: Schmerzintensität und Ausmaß schmerzbedingter Einschränkungen im Alltag
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Bewertung des persönlichen allgemeinen Gesundheitszustandes durch den Patienten einschließlich der momentanen Situation und der Zukunftsaussichten
5. Vitalität: hierzu zählen Motivation, Lebensenergie und Lebenskraft
6. Soziale Funktionsfähigkeit: Ausmaß der Beeinträchtigung sozialer Aktivitäten durch körperliche oder emotionale Probleme
7. Emotionale Rollenfunktion: Erfassung von emotional-psychischer Beeinträchtigung in Beruf und Freizeit
8. Psychisches Wohlbefinden: Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Angst, Depression, Selbstkontrolle

Die Auswertung erfolgte nach den Richtlinien der Fragebogen-Anleitungen (Bullinger und Kirchberger, 1998). Die Items sind derart skaliert, dass ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

2.5.2 Somatisch abhängige Variablen

An jedem Untersuchungstermin wurden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz halbmanuell-palpatorisch gemessen. Zusätzlich erfolgte am ersten Untersuchungstermin eine laborchemische Blutanalyse sowie die Ableitung eines 12-Kanal-EKG's (Liste der erhobenen Parameter im Anhang). Diese Untersuchungen wurden vom Autor der vorliegenden Arbeit durchgeführt. Die Ergebnisse bzw. Befunde dienten als Ausgangslage bei eventuell auftretenden Komplikationen im Studienverlauf sowie als allgemeine Kontrolle. Der verantwortliche Studienarzt bewertete die pathologischen Befunde und entschied, ob die Teilnahme dieser Patienten an der Untersuchung zu verantworten war.

2.5.3 Verfahren zur Erfassung der Schmerzchronifizierung

Die Bestimmung des Chronifizierungsgrades erfolgte anhand des Mainzer Stadienmodells der Schmerzchronifizierung (Gerbershagen, 1986). Nach diesem Modell werden Schmerzen im Sinne eines multiaxialen Geschehens betrachtet und durch 10 Items bewertet, die sich vier Achsen zuordnen lassen. Aus den Achsenstadien lässt sich ein Gesamtchronifizierungsstadium bestimmen. Als wesentliche Determinanten der Chronifizierung werden in diesem Konzept zeitliche und räumliche Aspekte des Schmerzes, das Medikamenteneinnahmeverhalten sowie die Beanspruchung des Gesundheitswesens (Patientenkarriere) angesehen.

Gerbershagen teilt die Schmerzchronifizierung in drei Stadien ein:

- I. Stadium der leichten Chronifizierung: Unter diese Gruppe fallen subakute und remittierende Schmerzen mit keinen oder wenigen begleitenden oder komplizierenden Faktoren.
- II. Stadium der mittelschweren Chronifizierung: Schmerzsyndrome mit mehreren komplizierenden Faktoren wie Multilokalisation, Polytherapien und häufiger Medikamenteneinnahme.

III. Stadium der schweren Chronifizierung: Schmerzsyndrome mit zahlreichen komplizierenden Faktoren, so etwa Dauerschmerzen, unklare Schmerzlokalisierung, langjähriger Medikamentenmissbrauch und langjährige Patientenkarriere.

Die Erhebung des Chronifizierungsstadiums erfolgte durch den Untersucher zu Studienbeginn.

2.6 Untersuchungsablauf

Die Studie wurde in Kooperation mit den drei teilnehmenden Untersuchungszentren entwickelt (Universitätsklinikum Lausanne, Schweiz, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und Campus Lübeck).

Der Untersuchungsablauf bestand aus vier Abschnitten: Einer viertägigen Eingangsphase, der ersten Behandlungswoche, einer ein- bis zweiwöchigen Zwischenphase und einer zweiten Behandlungswoche (Abbildung 5).

Aufnahme Visite 0	Randomisierung Visite 1	Kontrolle Visite 2	Kontrolle Visite 3	Abschluss Visite 4
Vorbehandlung	Behandlung 1	Zwischenphase	Behandlung 2	
Keine Studien- medikation	Lidocain	Keine Studien- medikation	Placebo	<i>Gruppe 1</i>
	Placebo		Lidocain	<i>Gruppe 2</i>

Abb. 5: Untersuchungsablauf

Nach Vorstellung des Patienten in der Schmerzambulanz erfolgte die Diagnosestellung einer schmerzhaften peripheren Neuropathie an Hand der Anamnese und einer körperlichen Untersuchung. Die Überprüfung und Bestätigung der Diagnose nahm ein Facharzt der Klinik für Anästhesiologie mit der Zusatzqualifikation spezielle Schmerztherapie vor. Die gesamte weitere

Untersuchung führte wiederum der Autor dieser Arbeit durch. Der Patient wurde ausführlich über die Studie aufgeklärt und das schriftliche Einverständnis eingeholt. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte die Erhebung der allgemeinen Anamnese des Patienten sowie die Dokumentation der aktuellen Medikation. Die Größe des schmerzhaften Areals wurde näherungsweise mittels eines Maßbandes bestimmt. Es wurden eine Blutprobe entnommen, ein EKG abgeleitet und wie bei den folgenden Terminen die Vitalparameter gemessen. Nach ausführlicher Erläuterung des Studienablaufs folgten eine Einweisung des Patienten in die Handhabung des Schmerztagebuches und Messung der mechanischen Allodynie. Der Patient erhielt das Schmerztagebuch zur täglichen Dokumentation seiner Schmerzstärken sowie ein Fragebogenset zu den korrespondierenden Schmerzfaktoren, welches am Ende der jeweiligen Studienwoche auszufüllen war. Bei Vorliegen der Laborergebnisse fand vier Tage nach Studienaufnahme die Randomisierung statt und der Patient erhielt seine Studienmedikation für die erste Behandlungswoche (Abbildung 5). Die Patienten applizierten nach vorheriger Anleitung die Pflaster täglich selbst direkt auf das schmerzhafteste Hautareal. Gemäß Studienprotokoll konnten gleichzeitig bis zu vier Pflaster für genau zwölf Stunden täglich aufgeklebt werden (maximal 560 cm²). Den täglichen Zeitraum der Anwendung (tags oder nachts) konnte der Patient vor der erstmaligen Applikation frei wählen. Dieser musste für den gesamten Studienzeitraum beibehalten werden. Ebenso war die Veränderung einer bestehenden regelmäßigen Schmerzmedikation während der Studiendauer nicht zulässig. Bereits verordnete Bedarfsmedikamente gegen Schmerzen wurden weitergeführt und bei Einnahme vom Patienten im Tagebuch notiert.

An den Studienterminen erfolgten die Vitalparameterkontrolle, eine aktuelle Befragung zu Schmerzintensitäten, Verträglichkeit der Studienmedikation und etwaigen Nebenwirkungen sowie eine Begutachtung des schmerzhaften Areals.

Vor Ausgabe der Prüfmedikation für die zweite Behandlungswoche wurde zunächst vom Untersucher anhand der Dokumentation im Patientenschmerztagebuch geprüft, ob die Schmerzintensität wieder das Schmerzausgangsniveau erreicht hatte ($\pm 20\%$). War dies auch nach einer

zweiten behandlungsfreien Woche nicht der Fall, beendete der Patient die Studie. Dadurch sollte für beide Behandlungswochen ein annähernd gleiches Schmerzausgangsniveau erreicht werden, um Carry-over Effekte zu verhindern.

Die Dokumentation der Dauerschmerzstärke sowie der Allodynie erfolgte durch den Patienten einmal täglich auf der VAS im Patiententagebuch nach Entfernen der Pflaster bzw. während der behandlungsfreien Zeit zu dem entsprechenden Zeitpunkt. Die Fragebögen (BL, SES, ADS, SF-36) wurden von den Patienten vor sowie am Ende einer jeden Behandlungswoche ausgefüllt.

2.7 Auswertung

Die in der Einleitung aufgestellten Hypothesen 1 und 2 wurden anhand der Variablen Dauerschmerzstärke und Allodynie, gemessen auf der VAS, überprüft. In die Berechnung der Schmerzstärken gingen ausschließlich die vom Patienten im Schmerztagebuch dokumentierten Werte ein. Die Ausgangslagen der Schmerzstärken für die statistische Analyse errechneten sich aus dem arithmetischen Mittel der jeweils beiden letzten Tage vor einer Behandlungswoche. Die Schmerzangaben der ersten beiden Studientage gingen nicht in die Berechnung ein, da hier von einer Gewöhnungsphase mit reaktiver Wirkung auszugehen war. Die Werte der Reaktionslage ergaben sich aus dem arithmetischen Mittel der jeweiligen Behandlungswoche ohne den ersten Behandlungstag. Grund hierfür war eine im Studienprotokoll vorgesehene zweistündige Schmerzbewertung an diesem Tag, weswegen auch hier eine hohe Selbstbeobachtung anzunehmen war.

Die Prüfung der Hypothesen bezog sich auf den Gruppenvergleich der Differenzwerte (Lidocain vs. Placebo) und erfolgte nichtparametrisch (Wilcoxon-Test). Für die Auswertung wurden Veränderungswerte in Form einfacher Differenzwerte gebildet (Reaktionslage minus Ausgangslage). Die zwei Gruppen wurden nichtparametrisch bezüglich ihrer Ausgangswerte und Veränderungswerte verglichen (Wilcoxon-Test). Der Vergleich der Veränderungswerte wurde in der Regel einseitig vorgenommen, da davon ausgegangen wurde, dass Lidocain-Pflaster 5% das Outcome positiv beeinflusst. Des Weiteren erfolgte getrennt für

die Verum- und Placebobedingung ein statistischer Vergleich der Ausgangslage mit den Werten nach Behandlung (Reaktionslage)(Wilcoxon-Test).

Für einzelne Outcome-Parameter wurden zum Vergleich des Therapieerfolges Effektstärken (ES) berechnet. Die Effektstärke ist ein standardisiertes Mittelwert-Differenzmaß und erlaubt Aussagen zur Größe des Therapieeffektes (Glass, 1976). Die Berechnung der Effektstärken erfolgte nach der Formel für abhängige Gruppen von Hartmann et al. (Abbildung 6) (Hartmann und Herzog, 1995).

$$ES = \frac{MW_{t1} - MW_{t2}}{\sqrt{\frac{(N_{t1} - 1)s_1^2 + (N_{t2} - 1)s_2^2}{N_{t1} + N_{t2} - 2}}}$$

Abb. 6: Formel zur Berechnung von ES nach Hartmann et al.

Inkomplette Datensätze aufgrund eines vorzeitigen Studienendes gingen nicht in die Auswertung ein. In den Fragebögen fehlende Itemwerte wurden, sofern dies die Auswertungsvorschriften zuließen, gemäß diesen berechnet und ersetzt.

Das Signifikanzniveau lag bei $p \leq 0,05$. Signifikante Ergebnisse wurden durch einen Stern * gekennzeichnet.

Die grafische Darstellung einiger Ergebnisse erfolgte durch Boxplots. Diese kennzeichnen jeweils das 10., 25., 50., 75. und 90. Perzentil der Verteilung.

Zur Datenerfassung und Bearbeitung sowie für deren Auswertung wurden die Programme Windows XP, SPSS für Windows 10.0 sowie das Grafikprogramm Sigma Plot 7.0 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

In die Auswertung gingen die Daten von 19 Patientinnen und Patienten ein. Es wurden die Daten von 12 Frauen und sieben Männern ausgewertet, was einer prozentualen Verteilung von 63 % Frauen und 36 % Männer entspricht. Das Alter der Studienteilnehmer reichte von 40 bis 82 Jahren, das mittlere Alter lag bei $M=61,33$ Jahren ($SD=9,96$). Das durchschnittliche Gewicht der Frauen betrug $M=70,08$ kg ($SD=10,91$), das der Männer $M=77,71$ kg ($SD=14,80$). Die durchschnittliche Größe der Frauen betrug $M=164,83$ cm ($SD=6,13$), die der Männer $M=172,57$ cm ($SD=9,29$).

Neun weitere Patienten wurden in die Untersuchung aufgenommen. Die Daten dieser Patienten gingen jedoch nicht in die statistische Auswertung ein. In drei Fällen führte die Verletzung des Studienprotokolls zum nachträglichen Ausschluss, zwei Patienten mussten wegen mangelnder Compliance ausgeschlossen werden, in einem Fall führte eine lokale Unverträglichkeitsreaktion zum vorzeitigen Studienende auf Wunsch des Patienten und drei weitere Patienten brachen die Studie wegen zu großer zeitlicher Belastung ab. Der Drop-out lag mit $n=9$ bei einem prozentualen Anteil von 32 % (Abbildung 7).

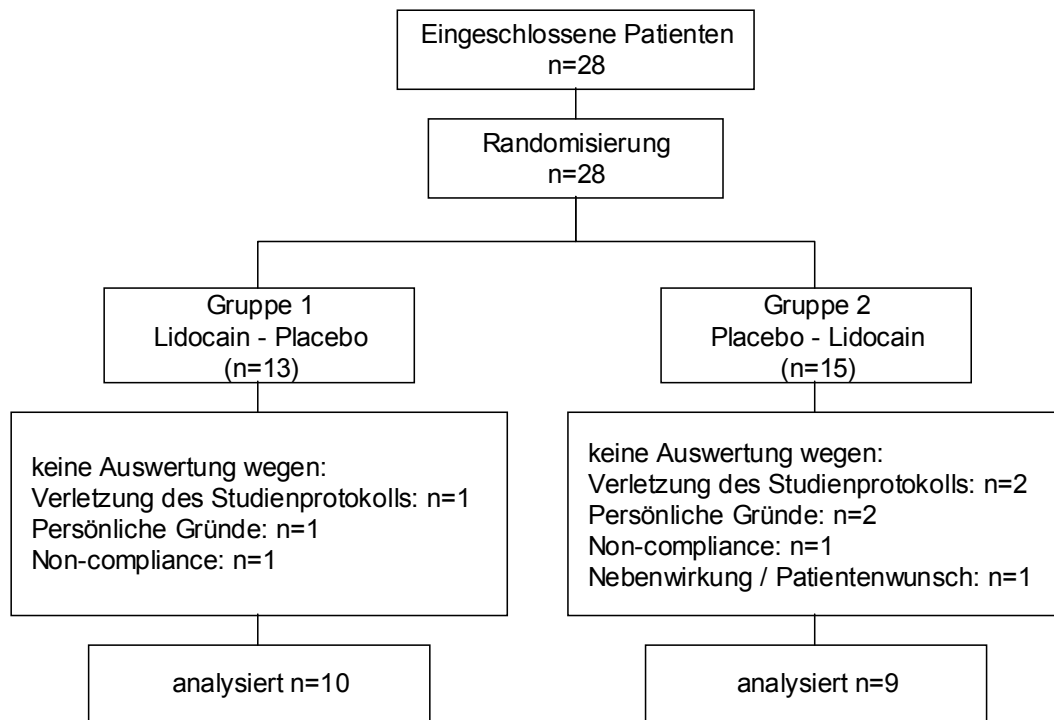


Abb. 7: Patientenverteilung

Die Mehrzahl der Patienten litt unter einer postzosterischen (n=7) oder posttraumatischen (n=8) Neuropathie, war dem Schmerzchronifizierungsstadium II nach dem Mainzer Stadienmodell (n=16) zuzuordnen und hatte zusätzliche Begleiterkrankungen (n=17). Die Tabellen 1 bis 4 fassen die allgemeinen und schmerzbedingten Merkmale der Gesamtstichprobe zusammen.

Tab. 1: Schmerzbedingte Merkmale der Gesamtstichprobe: Historie und Lokalisation

Merkmal	Merkmalsausprägungen	Anzahl n Häufigkeit in %
Schmerzdiagnose	PZN posttraumatische Neuropathie Meralgia paresthetica andere schmerzhaftige Neuropathie	n=7 (36,8%) n=8 (42,1%) n=2 (10,5%) n=2 (10,5%)
Schmerz- chronifizierungs- stadium	I II III	n=2 (10,5%) n=16 (84,2%) n=1 (5,3%)
Schmerzdauer	≥ 3 Monate	n=16 (84,2%)
Schmerzmedikation	feste Schmerzmedikation Bedarfsmedikation beide Therapieformen	n=15 (78,95%) n=4 (21,05%) n=7 (36,84%)
Begleiterkrankungen	insgesamt Zweitschmerz andere Erkrankung	n=17 (89,5%) n=5 (26,3%) n=16 (84,2%)
Schmerzlokalisation	Rumpf Extremitäten Kopf/Hals (Mehrfachnennungen möglich)	n=14 n=7 n=2

Tab. 2: Schmerzbedingte Merkmale der Gesamtstichprobe: Dimensionen

Merkmal	M	SD	Range
Schmerzdauer	2,64 Jahre (32 Monate)	3,63 Jahre	1 Monat - 14,25 Jahre
Schmerzfläche	233,47 cm ²	242,94 cm ²	4,00 - 875,00 cm ²
Allodyniefäche	295,32 cm ²	261,53 cm ²	4,00 - 1000,00 cm ²

Die Untersuchung der Gesamtstichprobe mittels mehrdimensionaler Messverfahren in Bezug auf korrespondierende Effekte des Schmerzgeschehens zeigte, dass die Ausgangslagen in den sensorischen und affektiven Teilsummen der SES einer durchschnittlichen Schmerzausprägung entsprachen. Für die BL ergab sich ein fraglich pathologischer Wert und nach der Auswertung der Depressivität (ADS) waren n=3 Patienten als depressiv einzustufen (ADS-Wert > 23).

Tab. 3: Mehrdimensionale Messverfahren zur Beschreibung der Gesamtstichprobe

Messinstrument	n	M	SD	Range
SES-aff ⁽¹⁾	18	32,93	12,32	15,00-51,00
SES-sen ⁽¹⁾	18	22,21	7,21	11,00-34,00
BL	19	27,79	9,37	13,00-45,00
ADS ⁽²⁾	17	17,52	9,17	4,00-37,00

⁽¹⁾ n=18 Reduktion durch fehlende Werte

⁽²⁾ n=17 Reduktion nach Erfüllen des Lügenkriteriums von n=2 Patienten

Die Auswertung des SF-36 zu Studienbeginn ergab in sieben der acht Subskalen signifikante Unterschiede zur Vergleichsgruppe (Stichprobe aus 6964 Probanden im Alter zwischen 18 und 80 Jahren aus der Bundesrepublik Deutschland, erhoben im Rahmen des Bundes-Gesundheitssurvey 1998; Ellert und Bellach, 1999). In diesen Skalen wiesen die Patienten deutlich niedrigere und damit eine schlechtere Beschreibung ihrer Gesundheit auf. Lediglich in der Skala "emotionale Rollenfunktion" lag ein nicht signifikant niedriger Punktwert vor (Tabelle 4).

Tab. 4: Short-Form-36, Beschreibung der Gesamtstichprobe

Subtests SF-36		Untersuchungs- gruppe	Vergleichs- gruppe	Signifikanz p
Körperliche Funktionsfähigkeit	M	43,89	76,89	<0,001
	SD	21,46	7,12	
Körperliche Rollenfunktion	M	14,47	74,46	<0,001
	SD	25,43	5,99	
Körperliche Schmerzen	M	21,45	62,02	<0,001
	SD	15,45	3,55	
Allg. Gesundheits- wahrnehmung	M	39,36	61,25	<0,001
	SD	16,30	2,69	
Vitalität	M	35,79	59,70	<0,001
	SD	18,83	2,67	
Soziale Funktionsfähigkeit	M	61,18	84,99	<0,001
	SD	24,61	2,49	
Emotionale Rollenfunktion	M	49,12	86,97	0,172
	SD	44,95	3,11	
Psychisches Wohlbefinden	M	49,26	71,75	<0,001
	SD	19,73	3,03	

3.1.2 Beschreibung der Teilstichprobe nicht-zosterischer Neuropathien

Im Rahmen der Frage nach der Wirksamkeit von Lidocain-Pflaster 5% bei neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie wurde eine Patientengruppe mit schmerzhaften peripheren Neuropathien nicht-zosterischen Ursprungs untersucht. Diese Gruppe bestand aus insgesamt 12 Patienten, davon acht Frauen (67 %) und vier Männer (33 %).

Das Alter reichte von 41 Jahren bis 82 Jahren (M=60,01 J., SD=11,99 J.). Das durchschnittliche Gewicht der Frauen betrug M=70,13 kg (SD=12,78), das der Männer M=72,75 kg (SD=14,31). Die durchschnittliche Größe der Frauen betrug M=165,63 cm (SD=7,52), die der Männer M=167,00 cm (SD=7,70).

Tab. 5: Schmerzbedingte Merkmale der Teilstichprobe (n=12)

Merkmal	M	SD	Range
Schmerzdauer	3,67 Jahre (44 Monate)	4,25 Jahre	5 Monate - 14,25 Jahre
Schmerzfläche	195,08 cm ²	255,30 cm ²	4,00 - 875,00 cm ²
Allodyniefäche	242,08 cm ²	282,43 cm ²	4,00 - 1000,00 cm ²

3.2 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo auf die Dauerschmerzstärke bei der Gesamtstichprobe

Vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo waren die Gruppen hinsichtlich der Beurteilung der Dauerschmerzintensität vergleichbar ($p=0,728$).

Unter beiden Behandlungsformen reduzierte sich die Dauerschmerzstärke signifikant, $p=0,006$ für Lidocain und $p=0,004$ für Placebo. Der Unterschied der Veränderungen war nicht signifikant ($p=0,247$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Die Abbildungen 8 und 9 veranschaulichen die Veränderungen der Schmerzstärke unter beiden Behandlungsformen.

Tab. 6: Dauerschmerzstärke der Gesamtstichprobe (VAS)

	AL		RL		Differenz RL-AL		AL vs. RL p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Lidocain	59,16	20,51	48,79	20,12	-10,37	12,86	0,006**
Placebo	59,66	18,80	51,52	19,75	-8,14	9,59	0,004**
p	0,728				0,247⁽¹⁾		
ES					0,20		

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat); ES: Effektstärke

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

(*): $p < 0,10$; *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

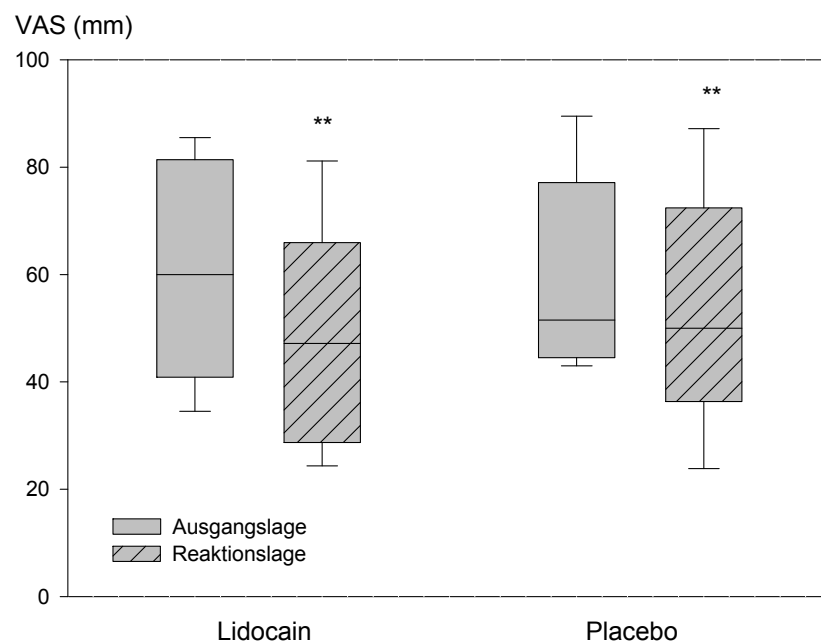


Abb. 8: Veränderung der Dauerschmerzen unter Lidocain- bzw. Placebothherapie

** : $p \leq 0,01$

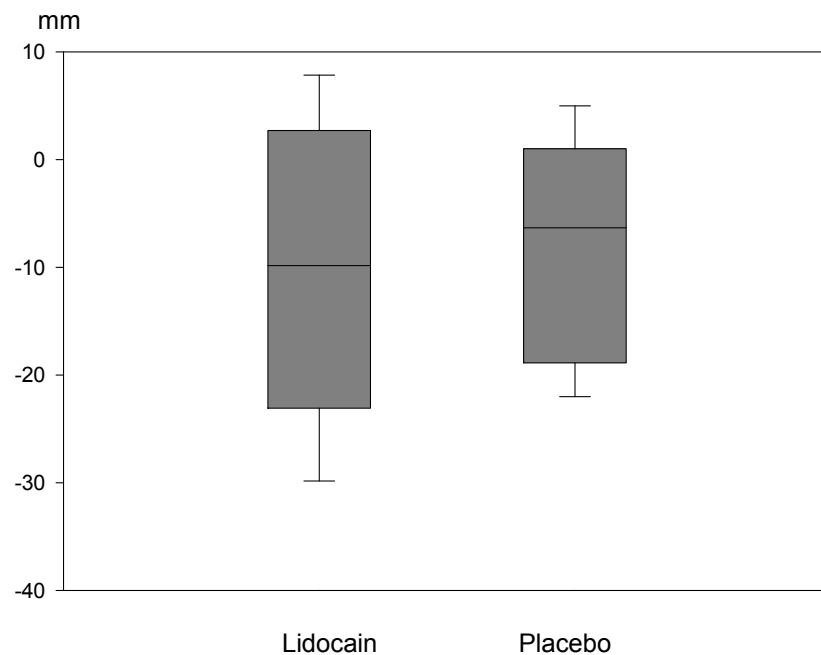


Abb. 9: Differenzwerte der Dauerschmerzen

3.3 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo auf die Allodynie bei der Gesamtstichprobe

Beide Gruppen waren vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo hinsichtlich der Beurteilung der Intensität der Allodynie vergleichbar ($p=0,494$).

Unter der Behandlung mit Lidocain kam es zu einer signifikanten Reduktion der Allodynie ($p=0,010$). Diese war auch gegenüber der Reduktion unter Placebobehandlung signifikant ($p=0,042$) (Tabelle 7). Die Veränderungen der allodynischen Schmerzen sind in den Abbildungen 10 und 11 grafisch dargestellt.

Tab. 7: Intensität der Allodynie der Gesamtstichprobe (VAS)

	AL		RL		Differenz RL-AL		AL vs. RL p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Lidocain	51,89	24,31	41,81	21,52	-10,09	15,64	0,010**
Placebo	53,18	24,67	47,48	21,23	-5,70	15,12	0,178
p	0,494				0,042* ⁽¹⁾		
ES					0,29		

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat); ES: Effektstärke

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

(*): $p < 0,10$; *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

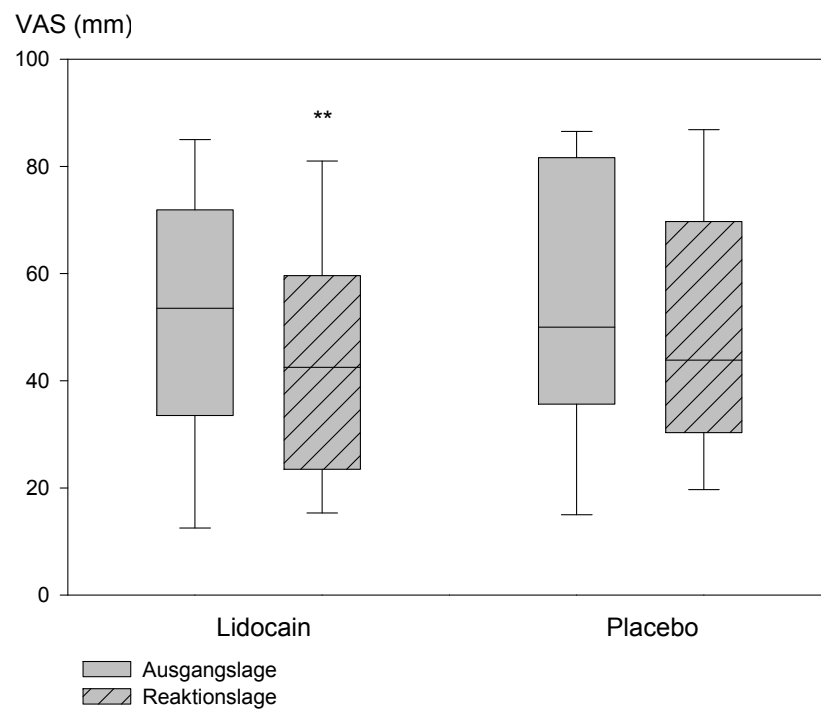


Abb. 10: Veränderung der Allodynie unter Lidocain- bzw. Placebothherapie

** : $p \leq 0,01$

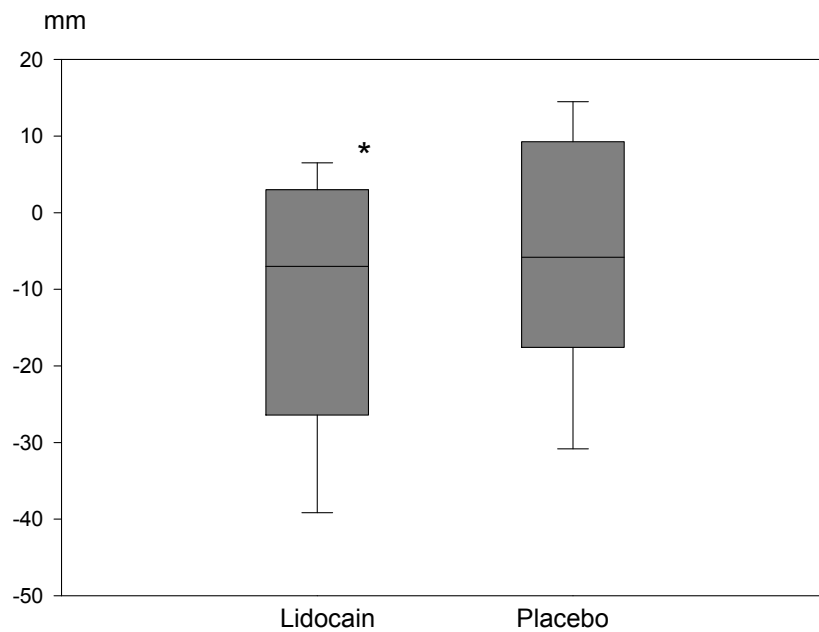


Abb. 11: Differenzwerte der Allodynie

*: $p \leq 0,05$

3.4 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo auf die korrespondierenden Faktoren bei der Gesamtstichprobe

3.4.1 Schmerzempfinden (SES affektiv und sensorisch)

Hinsichtlich der Beurteilung des affektiven und sensorischen Schmerzempfindens unterschieden sich beide Gruppen vor der Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo nicht ($p=0,368$ für SES-aff und $p=0,379$ für SES-sen).

Affektives Schmerzempfinden

Unter der Behandlung mit Lidocain kam es zu keiner signifikanten Reduktion der Werte für das affektive Schmerzempfinden ($p=0,154$), unter Placebobehandlung zeigte sich eine tendenziell signifikante Reduktion ($p=0,069$). Der Unterschied der Veränderungen war nicht signifikant ($p=0,443$) (Tabelle 8).

Sensorisches Schmerzempfinden

Unter der Behandlung mit Lidocain kam es zu einer signifikanten Reduktion der Werte für das sensorische Schmerzempfinden ($p=0,033$), welche gegenüber der Veränderung unter Placebobehandlung nicht signifikant war ($p=0,175$) (Tabelle 8).

Tab. 8: Affektives und sensorisches Schmerzempfinden der Gesamtstichprobe (SES-aff und SES-sen)

	AL		RL		Differenz RL-AL		AL vs. RL p
	M	SD	M	SD	M	SD	
SES affektiv							
Lidocain ⁽²⁾	30,75	13,01	29,73	13,10	-0,51	10,37	0,154
Placebo ⁽²⁾	29,53	11,03	27,11	10,49	-2,42	5,56	0,069(*)
p	0,368				0,222 ⁽¹⁾		
SES sensorisch							
Lidocain ⁽²⁾	20,89	7,26	19,96	7,27	-0,98	8,41	0,033*
Placebo ⁽²⁾	19,13	6,55	19,17	6,39	0,04	4,86	0,776
p	0,379				0,175 ⁽¹⁾		

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat)

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

⁽²⁾ n=18; Reduktion gegenüber der Gesamtstichprobe n=19 durch fehlende Werte

(*): $p < 0,10$; *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

3.4.2 Allgemeine und körperliche Beschwerden (BL)

Beide Gruppen waren vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo hinsichtlich der Beurteilung der allgemeinen Beschwerden vergleichbar ($p=0,747$).

Unter beiden Behandlungsformen reduzierte sich der Punktwert der Beschwerden-Liste nicht signifikant (Lidocain: $p=0,129$; Placebo: $p=0,602$). Der Unterschied der Veränderungen war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,204$) (Tabelle 9).

Tab 9: Allgemeine und körperliche Beschwerden der Gesamtstichprobe (BL)

	AL		RL		Differenz RL-AL		AL vs. RL p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Lidocain ⁽²⁾	25,53	10,90	23,58	12,12	-2,15	5,47	0,129
Placebo ⁽²⁾	25,60	11,08	24,44	11,19	-1,47	5,99	0,602
P	0,747				0,204 ⁽¹⁾		

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat)

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

⁽²⁾ n=18; Reduktion gegenüber der Gesamtgruppe n=19 durch fehlende Werte

(*): p<0,10; *: p≤0,05; **: p≤0,01; ***: p≤0,001

3.4.3 Depressivität (ADS)

Vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo waren die Gruppen hinsichtlich der Beurteilung der Depressivität vergleichbar (p=0,422).

Unter beiden Behandlungsformen reduzierte sich der Punktwert der Allgemeinen Depressions Skala. Unter Lidocain ergab sich eine signifikante Abnahme (p=0,050), die im Vergleich zu Placebo nicht signifikant war (p=0,173) (Tabelle 10).

Tab. 10: Depressivität der Gesamtstichprobe (ADS)

	AL		RL		Differenz RL-AL		AL vs. RL p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Lidocain ⁽²⁾	16,40	9,08	14,27	8,83	-2,13	4,01	0,050*
Placebo ⁽³⁾	15,69	8,91	14,69	7,42	-1,00	3,81	0,413
p	0,422				0,173 ⁽¹⁾		

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat)

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

⁽²⁾ n=15; ⁽³⁾ n=16; Reduktion gegenüber der Gesamtgruppe n=19 durch fehlende Werte

(*): p<0,10; *: p≤0,05; **: p≤0,01; ***: p≤0,001

3.4.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)

In allen acht Subtests waren die Gruppen vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo vergleichbar ($p > 0,05$).

Unter der Behandlung mit Lidocain zeigte sich in keiner der acht Subskalen eine signifikante Veränderung der Punktwerte. Unter Placebobehandlung kam es zu einer signifikanten Zunahme des Punktwertes für die Skala „Psychisches Wohlbefinden“ ($p = 0,010$). In allen anderen Subskalen wie auch im Vergleich beider Behandlungsformen zeigten sich keine signifikanten Änderungen (Anhang Tabelle 1).

3.5 Wirkung von Lidocain im Vergleich zu Placebo bei der Teilgruppe der nicht-zosterischen Neuropathien

3.5.1 Dauerschmerzstärke (VAS)

Vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo waren die Gruppen hinsichtlich der Beurteilung der Schmerzintensität vergleichbar ($p = 0,347$). Unter beiden Behandlungsformen reduzierte sich die Schmerzintensität signifikant ($p = 0,005$ für Lidocain, $p = 0,019$ für Placebo). Es ergab sich ein tendenziell signifikanter Unterschied der Veränderungen ($p = 0,091$) (Tabelle 12).

3.5.2 Intensität der Allodynie (VAS)

Beide Gruppen waren vor Behandlung mit Lidocain bzw. Placebo hinsichtlich der Beurteilung des Ausmaßes der Allodynie vergleichbar ($p = 0,638$). Unter Verumbehandlung kam es zu einer signifikanten Reduktion der allodynischen Schmerzen ($p = 0,028$), welche auch gegenüber den Veränderungen unter Placebobehandlung signifikant war ($p = 0,036$) (Tabelle 12).

Tab. 12: Dauerschmerzstärke und Intensität der Allodynie bei nicht-zosterischen Neuropathien (n=12) (VAS)

	AL		RL		Differenz RL-AL		AL vs. RL p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Dauerschmerz							
Lidocain	62,29	16,52	47,49	15,92	-14,81	12,29	0,005**
Placebo	58,00	16,22	49,25	19,68	-8,75	9,43	0,019*
p	0,347				0,091(*) ⁽¹⁾		
ES					0,55		
Allodynie							
Lidocain	49,63	25,43	36,90	19,93	-12,72	17,35	0,028*
Placebo	49,58	24,77	44,52	21,91	-5,07	17,39	0,456
p	0,638				0,036* ⁽¹⁾		
ES					0,44		

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat); ES: Effektstärke

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

(*): $p < 0,10$; *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

3.6 Unerwünschte Wirkungen unter der Studienmedikation

Bei den während der gesamten Studiendauer beobachteten Nebenwirkungen der ausgewerteten Stichprobe (n=19) handelte es sich um Reaktionen der beklebten Hautareale (Tabelle 13). Systemische Nebenwirkungen traten nicht auf. Die Schwere der Nebenwirkungen wurde auf einer dreistufigen Skala (gering, mittel, schwerwiegend) sowohl von den Patienten als auch vom Untersucher in allen Fällen als gering beurteilt. Während des gesamten Behandlungszeitraumes traten bei sieben Patienten unter Verum und bei sieben Patienten unter Placebo Nebenwirkungen auf. Diese unerwünschten Wirkungen traten nur während den Behandlungszeiträumen auf und bildeten sich nach ein bis zwei Stunden, spätestens jedoch innerhalb von 12 Stunden nach Abnahme des Pflasters zurück. Eine Therapie war in keinem der Fälle notwendig.

In einem Fall führte das Auftreten von Nebenwirkungen zum vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation. Dieser Patient reagierte in der ersten Behandlungswoche lokal mit leichter Rötung, Brennen und Juckreiz auf das Pflaster. Nach Besserung der Symptome in der behandlungsfreien Zeit traten am ersten Behandlungstag der zweiten Woche, diesmal unter Lidocain-Pflastertherapie, dieselben Symptome erneut auf, sodass der Patient die Weiterbehandlung abbrach. Das schmerzhaft

Hautareal befand sich im Bereich der rechten Leiste, die der Patient zuvor rasiert hatte. Der Patient stellte sich in der dermatologischen Klinik des UK S-H, Campus Lübeck, vor, wo eine ekzematisierte Follikulitis diagnostiziert wurde. Nach einigen Tagen waren die Symptome abgeheilt. Die Daten dieses Patienten gingen aufgrund der Unvollständigkeit nicht in die statistische Auswertung ein.

Tab. 13: Verteilung unerwünschter Wirkungen

Symptom	Lidocain n=8	Placebo n=11
Brennen	1	5
Juckreiz	1	2
Kribbeln	1	1
Rötung	3	2
Schwellung	0	0
Wärmegefühl	2	0
Wundgefühl	0	1

3.7 Somatische Variablen

3.7.1 Vitalparameter und laborchemische Untersuchungen

Die Messung der Vitalparameter sowie die laborchemische Untersuchung der Blutproben ergab keine studienrelevanten Normabweichungen. Die Ergebnisse sind im Anhang in den Tabellen 1 bis 4 dargestellt.

3.7.2 EKG

In 14 Fällen zeigte das EKG keine pathologischen Veränderungen. Ein EKG war nicht auswertbar. Bei vier Patienten zeigte das EKG Veränderungen, die in geringem Maße von einem Normalbefund abwichen. Es handelte sich hierbei um einzelne supraventrikuläre Extrasystolen, EKG mit Nieder-Voltage sowie überdrehte Links- bzw. Rechtslagetypen. Ein EKG wies das Bild eines Linksschenkelblocks auf.

4. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung ging der Frage nach, ob Lidocain-Pflaster 5% ein geeignetes Medikament zur Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie ist. Ziel war die Reduktion von Dauerschmerz und Allodynie. Zu den weiteren Zielvariablen zählten die Auswirkungen auf korrespondierende Aspekte des Schmerzgeschehens wie somatische, soziale und psychische Faktoren.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde die Therapie mit Lidocain-Pflaster 5% in einer doppelblinden, randomisierten und klinisch kontrollierten Studie im Cross-Over-Design mit Placebo verglichen. Unter der Anwendung mit Lidocain-Pflaster 5% sollte es zu einer Reduktion der Schmerzsymptomatik wie auch einer Verbesserung der korrespondierenden Faktoren kommen. Die beiden Gruppen (1.Verum-Placebo, 2.Placebo-Verum) waren hinsichtlich der Ausgangslagen in den verwendeten Messinstrumenten vergleichbar.

Die Patienten beschrieben unter der siebentägigen Therapie mit Lidocain-Pflaster 5% eine numerisch geringfügig größere Reduktion der Schmerzintensität als unter Placebobehandlung. Gegenüber den Ausgangslagen war diese Schmerzverringerung unter beiden Präparatebedingungen signifikant. Der Effekt zwischen den beiden Therapieformen Verum und Placebo unterschritt allerdings nicht die fünfprozentige Irrtumswahrscheinlichkeit und war somit nicht signifikant. Demgegenüber zeigte sich für die allodynische Komponente des Schmerzes, dass nur durch den Zusatz von Lidocain eine signifikante Schmerzreduktion erreicht werden konnte. Es trat kein signifikanter Placeboeffekt auf. Der Unterschied beider Behandlungsformen unterschritt eine fünfprozentige Irrtumswahrscheinlichkeit.

Die Analyse der mehrdimensionalen Messverfahren ergab in der Subskala „Sensorik“ der SES sowie in der Allgemeinen Depressions Skala ausschließlich eine signifikante Reduktion und damit Verbesserung der Punktwerte unter Verumbehandlung.

Es stellt sich die Frage, womit sich diese, eine positive Tendenz aufweisenden Befunde begründen lassen, und ob Lidocain-Pflaster 5% nach den erhobenen Daten zur Therapie peripherer neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie empfohlen werden kann.

4.1 Diskussion zu den verwendeten Messverfahren und Wirksamkeitsparametern

Ein erster Grund für die geringen Gruppenunterschiede könnte in der Wahl ungeeigneter Messverfahren zur Abbildung der analgetischen Effekte gelegen haben.

Von uns wurden hierfür die Visuelle Analog Skala, die Schmerzempfindungs-Skala nach Geissner, die Beschwerden-Liste nach von Zerssen sowie die Allgemeine Depressions Skala von Hautzinger und Bailer und der Short-Form-36 zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.

Bei der Visuellen Analog Skala (Scott und Huskisson, 1976) handelt es sich um ein einfach anzuwendendes, vielfach erprobtes und valides Instrument in der Schmerzmessung. Es besteht die Möglichkeit der zeitnahen Schmerzerfassung was insofern von Bedeutung ist, da Schmerzen rückblickend nur schwer richtig eingeschätzt werden können (Eich et al., 1985). Sie zählt zu einem der, auch international, am häufigsten verwendeten Verfahren der subjektiven Algesiometrie (Donner et al., 2001). Auch Rowbotham und Galer verwendeten in ihren Studien zur Therapie neuropathischer Schmerzen die VAS. In der vorliegenden Untersuchung wurde jedoch zwischen Dauerschmerz und Berührungsschmerz (Allodynie) differenziert. Erst in wenigen aktuellen Studien kommt ein neues Instrument speziell zur Schmerzmessung bei Neuropathien zum Einsatz, welches diese Einteilung aufgreift und weiter differenziert. Bei der von Galer und Jensen entwickelten „Neuropathic Pain Scale“ (NPS) handelt es sich, verglichen mit bisherigen eindimensionalen Verfahren, um ein sensitiveres Instrument zur Messung von Behandlungseffekten speziell bei neuropathischen Schmerzen (Galer und Jensen, 1997). Die NPS fragt acht verschiedene, für neuropathische Schmerzen typische, Schmerzqualitäten ab. Die Erhebung dieser verschiedenen Qualitäten kann für therapeutische Studien dahingehend entscheidend sein, da

auf eine bestimmte Therapie eine oder mehrere Schmerzqualitäten ansprechen können, andere Komponenten wiederum möglicherweise nicht beeinflusst werden.

Ergänzend zu diesem eindimensionalen Messverfahren kamen zur differenzierteren Schmerzmessung die SES und die BL zum Einsatz.

Zur genaueren Erfassung der unterschiedlichen Anteile des Schmerzerlebens wurden so genannte Adjektivlisten konstruiert. In Anlehnung an eine Adjektivliste, die sich auf den McGill-Pain-Questionnaire des kanadischen Schmerzforschers Melzack bezieht, wurde in mehreren Schritten die Schmerzempfindungs-Skala als deutschsprachiges Instrument zur Schmerzdiagnostik entwickelt. Untersuchungen zu Validität, Reliabilität und Sensitivität bestätigten eine hinreichende Testgüte des Verfahrens (Geissner, 1995). Sie ist das im deutschsprachigen Raum hinsichtlich Testgüte und empirischer Überprüfung am besten geeignete Instrument zur Erfassung der Qualität des Schmerzempfindens und gilt als geeignetes Maß, die Effizienz medizinischer Behandlungen zu kontrollieren. Die SES ist von der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (DGSS) als ein Basisinstrument zur Qualitätssicherung ausgewählt und empfohlen und Bestandteil des Deutschen Schmerzfragebogens (DSF) (Geissner, 1995; Nagel et al., 2002).

Die von von Zerssen Anfang der siebziger Jahre entwickelte Beschwerden-Liste erfasst die subjektive Beeinträchtigung durch überwiegend körperliche und Allgemeinbeschwerden per Selbstbeurteilung. Die Reliabilität wurde in Studien nachgewiesen (Baumann, 1972; Zerssen v., 1976). Sie war Bestandteil des DSF, ist jedoch auf Grund der Ergebnisse neuerer Untersuchungen, die keinen weiteren Informationsgewinn der BL insbesondere gegenüber dem ADS ergaben, in der neuen Version des DSF nicht mehr enthalten (Nagel et al., 2002).

Die Überprüfung der Effektivität einer schmerztherapeutischen Behandlung sollte sich auf Grund der Multidimensionalität des chronischen Schmerzes nicht ausschließlich auf Schmerzintensität und Qualität beschränken. Psychisches Befinden und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind weitere zentrale Outcome-Variablen. Das Vorhandensein einer depressiven Symptomatik bei chronischen Schmerzen ist für den weiteren Erkrankungsverlauf ein prognostisch

ungünstiger Faktor. Testverfahren, die zur psychiatrischen Abklärung von Depressionen eingesetzt werden, sind für die Evaluation von Schmerzpatienten weniger geeignet, da diese bei Schmerzpatienten häufig auf Ablehnung stoßen. Die Allgemeine Depressions Skala wurde ausdrücklich für epidemiologische Studien in der Normalbevölkerung konstruiert und weist gerade im Bereich leichter depressiver Ausprägungen eine gute Diskriminationsfähigkeit auf. Zudem ist sie gut geeignet relativ kurzfristige Stimmungen zu erfassen und kann daher in der Verlaufsmessung sinnvoll eingesetzt werden (Nagel et al., 2002). Es werden das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, motorische Hemmungen sowie negative Denkmuster erfragt. Die Gütekriterien sind sehr zufrieden stellend und über verschiedene Länder und unterschiedlichste Stichproben hinweg konsistent. Für Schmerzpatienten liegen Reliabilitätskennwerte vor (Hautzinger und Bailer, 1993).

Beim SF-36 zur krankheitsübergreifenden Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich ebenfalls um ein international anerkanntes und standardisiertes Instrument. Er ist in der Lage physische, mentale und psychische Aspekte der Schmerzerkrankung abzubilden (Bullinger, 1996; Bullinger und Kirchberger, 1998). Der SF-36 stellt die gekürzte Version eines in der Medical Outcome Study entwickelten Messinstrumentes dar. Die Übersetzung ins Deutsche sowie die psychometrische Testung des SF-36 erfolgten im Rahmen des IQOLA-Projektes (International Quality of Life Assessment) (Bullinger, 1995; Gandek et al., 1998). Die deutsche Version des SF-36 ist ebenfalls Bestandteil des DSF und gilt als psychometrisch zufrieden stellendes Verfahren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Gerbershagen et al. kamen nach einer großen Untersuchung Ende der neunziger Jahre zu dem Schluss, dass der SF-36 das am besten geeignete Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Schmerzpatienten ist (Gerbershagen et al., 2002). In internationalen klinischen Untersuchungen wird der SF-36 als Instrument zur Überprüfung der Wirksamkeit in der Schmerztherapie, auch bei neuropathischen Schmerzen, eingesetzt (Serpell, 2002).

Bei den in dieser Untersuchung verwendeten Messinstrumenten kann von Verfahren mit hinreichender Testgüte ausgegangen werden, die sensitiv genug

sind, analgetische Effekte abzubilden. Durch den Einsatz neuerer Messinstrumente wie der NPS könnte das Ansprechen einzelner Schmerzkomponenten exakter herausgearbeitet werden. Dies kann gerade bei neuropathischen Schmerzen vorteilhaft sein.

Die Verwendung der Beschwerden-Liste brachte auch in dieser Studie keine weiterführenden Erkenntnisse, so dass auf ihre Anwendung, insbesondere im Hinblick auf die zu beantwortende Fragenanzahl durch den Patienten, verzichtet werden kann.

4.2 Diskussion zum Patientenkollektiv

In die vorliegende Untersuchung gingen Patienten mit neuropathischen Schmerzen ein, die sich in schmerztherapeutischer Behandlung in der Schmerzambulanz des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, befanden oder an diese von externen Einrichtungen überwiesen worden waren. Entsprechend den Einschlusskriterien lag die durchschnittliche Schmerzintensität jedes Patienten bei wenigstens 40 mm auf der VAS. Zudem bestand bereits vor Studienbeginn bei allen Patienten eine orale Schmerzmedikation zur Behandlung der neuropathischen Schmerzen, die diesen jedoch keine ausreichende Linderung verschaffte (Studienmedikation als „add-on Therapie“). Die Patienten hatten bereits eine oder mehrere frustrane Therapien zur Schmerzbehandlung durchlaufen. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen des aus dem Mainzer Pain Staging System errechneten Chronifizierungsgrades, nach dem 89% der Patienten (n=17) wenigstens ein mittleres (II) Chronifizierungsstadium erreicht hatten. Zudem bestanden die Schmerzen bei 84% der Patienten (n=16) bereits über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten.

Die sensorischen und affektiven Teilsummen der SES zu Studienbeginn entsprachen einer durchschnittlichen Schmerzausprägung (Tabelle 14). Diese Interpretation bezieht sich auf die von Geissner untersuchte Referenzstichprobe aus überwiegend chronischen Schmerzpatienten (n=1048), nicht auf die Schmerzausprägung in der Gesamtbevölkerung (Geissner, 1996). Im Vergleich zu

dieser wären vermutlich alle, sogar die niedrigen Ausprägungen noch als überdurchschnittlich zu bezeichnen.

Tab. 14: Schmerzausprägung der Untersuchungsgruppe (n=19) (SES)

Schmerzausprägung	Rohwerte		Untersuchungsgruppe M (SD)	
Subskala	Affektiv	Sensorisch	Affektiv	Sensorisch
Unterdurchschnittlich	14-21	10-11		
Durchschnittlich	22-44	12-25	32,93 (12,32)	22,21 (7,21)
Überdurchschnittlich	45-54	26-31		
Weit überdurchschnittlich	55-56	32-40		

Die Auswertung der Beschwerden-Liste zu Studienbeginn ergab einen im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhten und als gerade noch fraglich pathologisch einzustufenden Wert ($M=27,79$, $SD=9,37$; Rohwerte von 22-28 gelten als fraglich pathologisch, >28 als sicher pathologisch; v. Zerssen, 1976).

Die Ausprägung einer depressiven Symptomatik zu Studienbeginn entsprach derjenigen von vergleichbaren Stichprobenuntersuchungen bei chronischen Schmerzpatienten und ist damit größer als bei einer von Hautzinger und Bailer angegebenen Normstichprobe, welche sich aus zufällig ausgewählten Personen aller Altersgruppen der Bevölkerung rekrutierte (n=1306, ausgewertete Fälle: n=1298) (Hautzinger und Bailer, 1993). Danach sind n=3 Patienten als depressiv einzustufen (Tabelle 15).

Tab. 15: Mittelwerte der ADS nach Probandengruppen

	n	M	SD
Normstichprobe	1205	14,33	9,66
Kontrollgruppe Schmerz	60	17,80	8,99
Untersuchungsgruppe ⁽¹⁾	17	17,23	9,17

⁽¹⁾ n=17; Reduktion durch Erfüllen des Lügenkriteriums in n=2 Fällen

Gegenüber einem Querschnitt der deutschen Gesamtbevölkerung waren die erhobenen Scores des SF-36 mit Ausnahme der Subskala „Emotionale Rollenfunktion“ („Einfluss emotionaler Probleme auf tägliche Arbeit und Aktivitäten“) pathologisch erniedrigt und bestätigten hiermit die Ergebnisse von Meyer-Rosberg et al., dass Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen eine multidimensionale Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität aufweisen (Meyer-Rosberg et al., 2001).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier untersuchte Patientenstichprobe in ihrer Schmerzausprägung, subjektiven Beeinträchtigung, depressiven Symptomatik sowie den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität denen vergleichbarer Schmerzpatienten entsprach und überwiegend einen mittleren Chronifizierungsgrad aufwies. Die Beeinflussung der korrespondierenden Aspekte durch die Studienmedikation zeigte Tendenzen zu Gunsten einer Therapie mit Lidocain-Pflaster 5%, erbrachte in dieser Untersuchung jedoch keine weiterführenden Erkenntnisse. Erklärt werden könnte dies durch den begrenzten Untersuchungszeitraum bei ausgeprägter Chronifizierung der Patienten, wodurch eine signifikante Verbesserung multidimensionaler körperlicher, psychischer und sozialer Symptome grundsätzlich erschwert ist (Meyer-Rosberg et al., 2001).

4.3 Diskussion zum Stichprobenumfang

Eine weitere Erklärung für die erreichten Ergebnisse mag im Stichprobenumfang liegen. Damit werden methodische Aspekte im engeren Sinn angesprochen. Bei $n=28$ eingeschlossenen Probanden konnten wir die Daten von $n=19$ Patienten auswerten. Wir beobachteten einen Gruppenunterschied für den Dauerschmerz mit einer Effektstärke von $ES=0,20$ was höchstens ein schwacher Effekt ist. Nach der Einteilung von Cohen ist eine $ES \geq 0,2$ und $< 0,5$ als schwach, eine $ES \geq 0,5$ und $< 0,8$ als mittel und eine $ES \geq 0,8$ als groß anzusehen (Cohen, 1988). Legt man die Wirkung von Lidocain mit dieser ES zu Grunde, so wäre zur Absicherung eines Effektes mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit und einer 80% Power des Tests (beta-Fehler = 20%) eine Gruppengröße von $n=156$ im Messwiederholungsdesign

notwendig (einseitige Hypothesenprüfung). Bei einer Effektstärke von $ES=0,29$ für den allodynschen Schmerz ergibt sich entsprechend eine Gruppengröße von $n=75$ Patienten.

Stärkere Effekte in dieser Untersuchung zeigten sich bei der Patientengruppe mit nicht-herpetischen neuropathischen Schmerzen ($n=12$). Hier beobachteten wir für die Dauerschmerzen mit einer Effektstärke von $ES=0,55$ mittelstarke Effekte bei ebenfalls schwachen Effekten für die Allodynie ($ES=0,44$). Die zur Absicherung eines Effektes mit 5% Irrtumswahrscheinlichkeit notwendigen Gruppengrößen für diese Teilgruppe liegen ebenfalls über unserem Stichprobenumfang (Dauerschmerz $n=22$; Allodynie $n=34$). Daraus wird deutlich, dass der Stichprobenumfang für Untersuchungen der gezeigten Art größer zu wählen ist als bei uns geschehen.

Neben dem Stichprobenumfang ist anzumerken, dass die Studie im Cross-over Design realisiert wurde. Dies taten wir, da bei fehlenden Carry-over Effekten letztlich nur ein Drittel Probanden notwendig ist, also aus ökonomischen Gründen. Obwohl wir in unseren Prüfungen Carry-over Effekte statistisch ausschließen konnten (Daten nicht gezeigt, siehe auch 2.6), bleibt doch der Bedarf des Nachweises der Wirksamkeit vorhanden, Lidocain in einem unabhängigen Gruppendedesign zu untersuchen. Dies ist auf Grund des notwendigen Stichprobenumfangs für ausgewählte Patientengruppen letztlich nur als Multicenter-Studie zu realisieren. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass die untersuchten Daten Teil einer multizentrischen Studie sind. Gemeinsam mit je einem weiteren Zentrum aus Kiel und Lausanne (Schweiz) wurden insgesamt 58 Patienten randomisiert, von denen $n=40$ in die statistische Auswertung eingingen (Meier et al., 2003). Die Auswertung sowohl der ersten acht Behandlungsstunden als auch der gesamten Behandlungswoche zeigte in dieser Gruppe eine signifikante Reduktion der Dauerschmerzen sowie der Allodynie unter Lidocain im Vergleich zu Placebo (Area under curve: $p=0,017$ bzw. $p=0,018$). Die weiteren von uns verwendeten Wirksamkeitsparameter kamen in dieser Untersuchung jedoch nicht zum Einsatz.

4.4 Diskussion zur Studienmedikation

Letztlich stellt sich die inhaltliche Frage, ob Lidocain eine suffiziente analgetische Substanz ist. In zahlreichen Untersuchungen konnte die analgetische Wirksamkeit von Lidocain belegt werden. Toleranzentwicklungen wurden bisher nicht festgestellt (Baranowski et al., 1999; Argoff, 2000; Comer und Lamb, 2000). Die nach systemischer Applikation erzielte Wirkung durch Blockade von Natrium-Kanälen wurde in Untersuchungen mit Tiermodellen nachgewiesen. Danach entfaltet Lidocain seine analgetische Wirkung zum einen durch die selektive Unterdrückung evozierter Aktivitäten in afferenten C-Fasern des Rückenmarks, zum anderen durch die Unterdrückung spontaner Aktivitäten geschädigter peripherer Neurone (Comer und Lamb, 2000; Bräu et al., 2001). Im Rahmen der Schmerztherapie gibt es bereits seit den sechziger Jahren Untersuchungen mit positiven Ergebnissen über die systemische intravenöse Anwendung von Lidocain (Mao und Chen, 2000). Kalso et al. werten in einer Übersichtsarbeit über die systemische Gabe lokalanästhetika-ähnlicher Substanzen bei chronischen Schmerzen zehn Studien zu intravenös verabreichtem Lidocain und vier Studien zur oralen Gabe von Mexiliten aus (Kalso et al., 1998). Bei nicht tumorbedingten peripheren neuropathischen Schmerzen wurde eine effektive Schmerzlinderung erreicht. Durch die intravenöse Therapie konnte jedoch nur eine tageweise Behandlung der Schmerzen erreicht werden, kontrollierte Ergebnisse über Langzeitanwendungen fehlen. Gleiches gilt für die ersten Untersuchungen zu einer topischen Anwendung von Lidocain in Form von Salbe und Gel (Riopelle et al., 1994). Zudem scheint die Applikationsform ebenso entscheidend zu sein wie die pharmakologische Substanz an sich. So kann das Medium für eine inadäquate Abgabe und Diffusion der Wirksubstanz durch die Haut verantwortlich sein und damit zu niedrige bzw. zu hohe Wirkspiegel mit systemischen Wirkungen und unerwünschten Nebenwirkungen bewirken (Devers und Galer, 2000).

Zu Untersuchungsbeginn lagen über die Anwendung als Lidocain-Pflaster 5% zwei Studien mit positiven Ergebnissen bei Patienten mit postherpetischen neuropathischen Schmerzen vor (Rowbotham et al., 1996; Galer et al., 1999). Diese Ergebnisse wurden in klinischen Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen erhoben. Über die Wirksamkeit von Lidocain-Pflaster 5% bei

Patienten mit neuropathischen Schmerzen nicht-herpetischen Ursprungs lagen lediglich Daten aus zwei kleinen offenen Untersuchungen an 16 bzw. 25 Patienten vor, in denen über 80% der Patienten mit chronischen therapierefraktären Schmerzen von einer Therapie mit Lidocain-Pflaster 5% profitierten (Devors und Galer, 2000; Likar und Sittl, 2002). Das gemeinsame Kennzeichen dieser positiven Ergebnisse ist, dass sie in Anordnungen erzielt wurden, die den methodischen Anforderungen an eine wissenschaftliche Phase III Pharmakoprüfung nicht entsprachen. In keiner dieser Studien wurde eine Placebo-Bedingung realisiert und in keiner dieser Studien war der Untersucher verblindet. Wir realisierten demgegenüber eine Placebobedingung und das Prinzip der Verblindung. Dabei bringt die Analyse den Befund schwächerer Effekte als in den unzureichend kontrollierten Vorstudien erreicht wurde.

Eine weitere Erklärung hierfür könnte im Placeboeffekt liegen. Sowohl bei der Gesamtgruppe als auch in der Subgruppenanalyse kam es unter Anwendung des Placebo-Pflasters zu einer signifikanten, wenn auch im Vergleich zu Lidocain geringeren Abnahme der Dauerschmerzen. Die Allodynie hingegen wurde in beiden Gruppen nur unter Lidocain-Pflaster 5% signifikant reduziert. Erklärungen können in der weichen, dehnbaren Beschaffenheit und der mechanischen Protektion des betroffenen Hautsegments durch das Pflaster liegen. Diesen Effekt beschrieben auch schon Rowbotham et al. in einer ersten klinisch kontrollierten Studie zu Lidocain-Pflaster 5% bei postherpetischen Neuropathien (Rowbotham et al., 1996). Dabei zeigte sich, dass Lidocain-Pflaster gegenüber der Beobachtungsgruppe (ohne Pflasterapplikation) zu allen sechs Zeitpunkten und gegenüber Placebo zu vier Zeitpunkten überlegen war. Placebo-Pflaster erreichte zu zwei Zeitpunkten eine im Vergleich zur Beobachtungsgruppe signifikante Schmerzreduktion. Vase et al. untersuchten in einer Metaanalyse die mögliche analgetische Wirkung einer Placebothherapie (Vase et al., 2002). Ausgewertet wurden 23 klinische Studien zur Schmerztherapie, in denen Placebo als Kontrolle eingesetzt worden war. Für Placebo ergab sich eine schmerzreduzierende Wirkung mit einer sehr geringen Effektstärke von $ES=0,15$ (range $-0,95$ bis $0,57$). Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Hróbjartsson und Gøtzsche in ihrer Metaanalyse mit 29 klinischen Studien zur Schmerztherapie ($ES: MW=0,27$, range $-0,95$ bis $0,57$) (Hróbjartsson und Gøtzsche, 2001).

Es zeigt sich, dass, insbesondere auf Grund der großen Spannbreite, Placeboeffekte zumindest nicht völlig ausgeschlossen werden können.

In Bezug auf die Prüfmedikation stellt sich zudem die Frage der ausreichenden Dosierung. Die zeitgleich maximal zu verwendende Pflasteranzahl erhöhten wir in dieser Untersuchung gegenüber den Vorstudien von drei auf vier Pflaster. Dem lagen pharmakologische Berechnungen des Herstellers zu Grunde, die die Unbedenklichkeit absicherten (IBSA, 1999). Bei $n=2$ bzw. $n=3$ Patienten konnte jedoch auch mit vier Pflastern die Fläche des Dauerschmerzes bzw. der Allodynie nicht vollständig abgedeckt werden, so dass es die Möglichkeit einer weiteren Erhöhung der zulässigen Pflasterzahl zu überprüfen gilt. Außerdem sollte eine zeitliche, über 12 Stunden hinausgehende Ausdehnung der Anwendung in Betracht gezogen werden, um eine länger anhaltende und kontinuierliche Schmerzreduktion zu gewährleisten. Hierzu liegt eine Untersuchung von Gammaitoni und Davis aus dem Jahr 2002 (Gammaitoni und Davis, 2002) vor. Sie untersuchten im Rahmen einer offenen Studie bei 20 gesunden Probanden die Verträglichkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von Lidocain bei Anwendung von vier Lidocain-Pflaster 5% über 18 Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen. Die Ergebnisse dieser prospektiven Untersuchung zeigen, dass auch nach Applikation über einen längeren Zeitraum eine nur unwesentlich höhere mittlere maximale Blutplasmakonzentration von Lidocain erreicht wurde (153,8 ng/ml vs 130 ng/ml). Diese lag noch immer deutlich unter dem Wert, ab dem kardiale oder zentralnervöse Wirkungen zu erwarten sind. Hinsichtlich Verträglichkeit und Sicherheit traten keine weiteren unerwünschten Wirkungen auf.

Die in der vorliegenden Untersuchung aufgetretenen Nebenwirkungen wie Rötung, Jucken oder Brennen traten unter beiden Pflasterformen in gleicher Verteilung auf und waren von geringem Ausmaß. Systemische Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Bedeutung, dass bei der betroffenen Patientengruppe meist verschiedenste Vorerkrankungen mit entsprechenden medikamentösen Therapien bestehen.

Anzumerken ist, dass eine Wirkung des Lidocain-Pflasters 5% nur bei ausreichendem und kontinuierlichem Hautkontakt möglich ist. Im Bereich von

Gelenken löste sich das Pflaster, ebenso wie bei starkem Schwitzen oder faltiger Haut, häufig frühzeitig. In diesen Fällen waren zusätzliche Fixierungen notwendig (Abbildung 12).



Abb. 12: Lidocain Pflaster 5% bei einem Patienten mit posttraumatischen neuropathischen Schmerzen (Foto: IBSA)

Problematisch kann die Anbringung des Pflasters im Bereich des Rückens bei eingeschränkter Mobilität des Patienten sein, so dass hierfür eine Hilfsperson notwendig ist. Gegenüber anderen lokalen Verabreichungsformen wie EMLA-Creme bieten die Pflaster jedoch den

Vorteil der einfachen, sauberen und kontinuierlichen Applikation über einen Zeitraum von wenigstens 12 Stunden sowie der rückstandslosen Entfernung der Wirksubstanz. Bei kleineren Schmerzarealen können die Pflaster dem Bedarf entsprechend zugeschnitten werden. Im Vergleich zur Capsaicin-Therapie ist die Anwendung vollkommen schmerzfrei (Rains und Bryson, 1995).

Ein weiterer Aspekt in Bezug auf die Prüfmedikation betrifft die Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen. Wie eingangs erwähnt können unterschiedliche Pathomechanismen bei einer Krankheitsentität variieren, es können sogar bei einem einzigen Patienten mehrere dieser Mechanismen für die Schmerzentstehung verantwortlich sein. Sowohl periphere als auch zentrale Mechanismen, die zum Teil interagieren, werden diskutiert. Der aus den Pflastern abgegebene Wirkstoff Lidocain verhindert durch eine unselektive Blockade von Natrium-Kanälen die Impulsweiterleitung in den betroffenen peripheren Nerven. Auf zentrale Mechanismen, die unabhängig von peripheren Vorgängen ablaufen, kann die Therapie mit Lidocain-Pflaster keine Wirkung haben. Die Frage auf welche Nervenfasern genau Lidocain-Pflaster 5% wirkt, konnte bisher nicht

ausreichend beantwortet werden (Wasner, 2005). Die verschiedenen, mit neuropathischen Schmerzen verbundenen Symptome lassen nur in begrenztem Umfang Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen zu (Baron, 2000b). Aufgrund deren Vielzahl ist es wahrscheinlich, dass nur ein Teil aller Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen auf eine topische Therapie anspricht und viele eine Kombinationsbehandlung von analgetischen Medikamenten erfordern. In einer ersten offenen Untersuchung konnten White et al. durch die zusätzliche Therapie mit Lidocain-Pflaster 5% bei bestehender, aber unzureichender Therapie mit Gabapentin, eine zusätzliche Schmerzlinderung nachweisen (White et al., 2003).

Zu bedenken ist, dass es sich bei der hier vorliegenden Untersuchung um eine Anwendung der Studienmedikation als Zusatzmedikation bei bereits bestehender Schmerzmedikation handelt („add-on Therapie“). Diese medikamentöse Kombinationstherapie kann durch unterschiedliche Wirkweisen vorteilhaft sein, da additive oder synergistische Effekte erreicht werden können. Inwieweit dies jedoch Einfluss auf das Ergebnis hat und ob Lidocain-Pflaster 5% als „first-line“-Medikation bei günstigem Nebenwirkungsprofil deutlichere Ergebnisse erzielt, könnte ebenfalls Bestandteil weiterführender Untersuchungen sein.

In anderen therapeutischen Studien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zum Beispiel mit Gabapentin (Rowbotham et al., 1998) oder Oxycodon (Watson und Babul, 1998) wurden Effektstärken bis $ES=0,78$ erreicht. Werte also, die deutlich über den hier erreichten Ergebnissen liegen. Meist wird in aktuellen klinischen Untersuchungen heute zur Einschätzung der Effektivität einer Behandlung die Number needed to treat (NNT) angegeben. Die NNT gibt die Zahl der insgesamt zu behandelnden Patienten an, um bei einem Patienten ein definiertes Behandlungsziel zu erreichen. Die NNT ist immer auf eine Vergleichsgruppe, wie hier Placebo, und auf eine bestimmte Behandlungsdauer bezogen. Nach Farrar ist bereits ab einer Reduktion der Schmerzen um 30% von einer klinisch sehr deutlichen Verbesserung zu sprechen (Farrar et al., 2001). Hiernach ergab sich für die Gesamtgruppe der vorliegenden Untersuchung eine NNT des Dauerschmerzes von $NNT=6,3$ und für die Allodynie von $NNT=9,5$. In der Teilstichprobe der nicht-herpetischen Neuropathien ergab sich sowohl für den

Dauerschmerz als auch die Allodynie eine $NNT=6,0$. Die Untersuchung von Meier et al., in die die hier dargestellten Ergebnisse eingingen, zeigte mit einer $NNT=3,6$ für Dauerschmerzen und einer $NNT=5,0$ für die Allodynie bessere Werte. Die meisten Autoren gehen bei „respondern“ von einer Schmerzreduktion um mindestens 50% aus, welche bei den hier untersuchten Patienten nur in einem einzigen Fall für den Dauerschmerz erreicht wurde. Meier et al. erreichten Werte von $NNT=4,4$ und $NNT=8,4$ für den Dauerschmerz bzw. die Allodynie (Meier et al. 2003). In vergleichbaren Studien ergaben sich bei postzosterischen Neuropathien Werte von $NNT=2,7$ für Opioide (Raja et al., 2002), $NNT=3,2$ für Gabapentin (Rowbotham et al., 1998) oder $NNT=5,3$ für Capsaicin (Sindrup und Jensen, 1999).

In der Subgruppenanalyse der nicht-herpetischen Neuropathien kommt es unter Lidocain-Pflaster 5% zu einer signifikanten Reduktion der Allodynie gegenüber Placebo sowie zu einer tendenziell signifikanten Abnahme der Dauerschmerzen. Die übrigen Ergebnisse laufen im Wesentlichen mit denen der Gesamtgruppe konform (Meier et al., 2004). Auf Grund der kleinen Gruppengröße von $n=12$ kann dieses positive Ergebnis jedoch nur eingeschränkt bewertet werden.

4.5 Schlussfolgerungen

Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen positive Tendenzen von Lidocain-Pflaster 5% in der Therapie neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie. Das Studienziel einer Reduktion der Dauerschmerzen konnte in dieser Untersuchung unter klinisch kontrollierten Bedingungen nicht belegt werden. Auswirkungen auf die Aspekte Depressivität und Lebensqualität zeigten sich auch durch den Einsatz valider und sensitiver Messinstrumente nicht.

Unter methodischen Aspekten sind der Stichprobenumfang sowie der mittlere Chronifizierungsgrad der Patienten und der kurze Behandlungszeitraum, welche sich nachteilig auf das Ergebnis ausgewirkt haben mögen, zu berücksichtigen. Zwar handelt es sich bei Lidocain um eine analgetisch wirksame Substanz, dennoch kann durch die vorliegende Darreichungsform der Einfluss eines Placeboeffektes nicht ausgeschlossen werden.

Es konnte jedoch auch gezeigt werden, dass einzelne Schmerzqualitäten wie der allodynische Schmerz durch die zusätzliche Therapie mit Lidocain-Pflaster 5% profitieren. Dies gibt insbesondere vor dem Hintergrund und den aktuellen Erkenntnissen, dass verschiedene Pathomechanismen bei einer Krankheitsentität unterschiedliche Symptome hervorrufen können Anlass zu weiteren Untersuchungen. Zur detaillierteren Erfassung möglicher Auswirkungen der Prüfmedikation auf die verschiedenen Schmerzen empfiehlt sich die Anwendung neuerer Testverfahren wie der Neuropathic Pain Scale. Die Prüfmedikation Lidocain-Pflaster 5% sollte an verschiedenen und größeren Patientenkollektiven, die wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils möglich sind, unter variierten Studienbedingungen wie einer längeren täglichen Applikationszeit, einer höheren maximalen Pflasterzahl und einem längeren Untersuchungszeitraum sowohl als first-line Medikation als auch als Zusatztherapie untersucht werden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende randomisierte, placebokontrollierte Doppelblind-Studie im Cross-over-Design untersuchte die Wirksamkeit von Lidocain-Pflaster 5% bei Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie. Ziel war die Reduktion der Dauerschmerzstärke und Allodynie.

An der Untersuchung nahmen 28 Patienten teil, die über die Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, rekrutiert wurden. Die Daten von 19 Patienten gingen in die Auswertung ein. Die Patienten hatten eine durchschnittliche Schmerzstärke von über 40 mm auf der Visuellen Analog Skala (VAS) und eine orale medikamentöse Schmerztherapie. Bis zu vier Lidocain-Pflaster 5% bzw. Placebo-Pflaster konnten durch den Patienten für 12 konsekutive Stunden täglich für je eine Behandlungswoche auf das schmerzhafte Areal appliziert werden. Die Dokumentation der Dauerschmerzstärke und der Allodynie erfolgte täglich auf der VAS nach Pflasterapplikation. Jeweils vor und nach einer Behandlungswoche wurden korrespondierende Aspekte der Schmerzen erfasst. Mittels mehrdimensionaler Messverfahren wurde die Beeinflussung somatischer, sozialer und psychischer Faktoren während der Therapie untersucht. Alle verwendeten Messverfahren wiesen hinreichende Testgütekriterien auf.

Statistisch ließ sich für die Gesamtstichprobe bei einer Reduktion der Dauerschmerzen unter beiden Pflasterformen keine Wirkung von Lidocain gegenüber Placebo absichern. Demgegenüber ergab die Analyse, dass für die allodynische Komponente des Schmerzes nur durch den Zusatz von Lidocain eine Schmerzreduktion erreicht werden konnte. Ebenso zeigte die Subgruppenanalyse nicht-herpetischer neuropathischer Schmerzen eine tendenzielle Reduktion des Dauerschmerzes unter Lidocain-Pflaster 5% sowie eine statistisch gesicherte Reduktion der Allodynie. Die Beeinflussung der korrespondierenden Aspekte zeigte Tendenzen zu Gunsten einer Therapie mit Lidocain-Pflaster, erbrachte in dieser Untersuchung aber keine weiterführenden Erkenntnisse. Unerwünschte

Wirkungen traten unter beiden Pflasterformen nur in geringem Umfang in Form lokaler Hautirritationen auf.

Die Befunde legen die Schlussfolgerung nahe, dass Lidocain-Pflaster 5% bei peripheren neuropathischen Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie zur Therapie einzelner Schmerzqualitäten als nebenwirkungsarme Therapieoption in Betracht gezogen werden kann.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Argoff CE: New analgesics for neuropathic pain: The lidocaine patch. The Clinical Journal of Pain 16, Suppl., 62-66 (2000)

Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D: Effects of a single and repeated application of an eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA®) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. Pain 81, 203-209 (1999)

Backonja MM: Defining neuropathic pain. Anesthesia & Analgesia 97, 785-790 (2003a)

Backonja MM: Anticonvulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes. Current Pain and Headache Reports 7, 39-42 (2003b)

Backonja MM, Serra J: Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. Pain Medicine 5, Suppl. 1, 28-47 (2004)

Baron R: Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. The Clinical Journal of Pain 16, S12-S20 (2000a)

Baron R: Neuropathische Schmerzen – Der lange Weg vom Mechanismus zur mechanismenorientierten Therapie. Anaesthesist 49, 373-386 (2000b)

Baron R, Jänig W: Neuropathische Schmerzen. In: Zenz M und Jurna I: Lehrbuch der Schmerztherapie, 2.Aufl., Kapitel 4, 65-88, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2001)

Baranowski AP, De Courcey J, Bonell E: A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. Journal of Pain and Symptom Management 17, 429-433 (1999)

Basler HD, Hesselbarth S, Kaluza G, Schuler M, Sohn W, Nikolaus T: Komorbidität, Multimedikation und Befinden bei älteren Patienten mit chronischen Schmerzen. Schmerz 17, 252-260 (2003)

Baumann U: Eine Kontrolluntersuchung zur Beschwerdenliste. Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten 216, 153-161 (1972)

Bonica JJ: Definitions and taxonomy of pain. In: Bonica JJ: The management of pain. Band 1, 2.Aufl., 18-27, Lea & Febiger, Philadelphia (1990)

Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M: Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 104, 323-331 (2003)

- Bräu ME, Dreimann M, Olschewski A, Vogel W, Hempelmann G: Effect of drugs used for neuropathic pain management on tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents in rat sensory neurons. *Anesthesiology* 94, 137-144 (2001)
- Büch HP, Rummel W: Lokalanästhesie. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Kapitel 8, 267-275, Urban und Fischer Verlag, München (2001)
- Bullinger M: German translation and psychometric testing of the SF-36 health survey: Preliminary results from the IQOLA project. *Social science and medicine* 41, 1359-1366 (1995)
- Bullinger M: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Die Rehabilitation* 35, 17-30 (1996)
- Bullinger M: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 47, 76-91 (1997)
- Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung, Hogrefe-Verlag, Göttingen (1998)
- Carter GT, Galer BS: Advances in the management of neuropathic pain. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 12, 447-459 (2001)
- Cohen J: Statistical power analysis for behavioral sciences. 2. Aufl., Lawrence Earlbaum Associates, Hillsdale (1988)
- Comer AM, Lamb HM: Lidocaine patch 5%. *Drugs* 59, 245-249 (2000)
- Devers A, Galer BS: Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open label study. *The Clinical Journal of Pain* 16, 205-208 (2000)
- Donner B, Willweber-Strumpf A, Zenz M: Schmerzmessung. In: Zenz M und Jurna I: Lehrbuch der Schmerztherapie. 2.Aufl., Kapitel 6, 109-126, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2001)
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell C, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM: Advances in neuropathic pain. *Archives of Neurology* 60, 1524-1534 (2003)
- Eich E, Reeves JL, Jäger B, Graff-Radford SB: Memory for pain: relation between past and present pain intensity. *Pain* 23, 375-380 (1985)
- Ellert U, Bellach BM: Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey – Beschreibung einer aktuellen Normstichprobe. *Das Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2, S184-S190 (1999)

Farrar JT, Young JP Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM: Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94, 149-158 (2001)

Galer BS: Neuropathic pain of peripheral origin: Advances in pharmacologic treatment. *Neurology* 45, Suppl. 9, S17-S25 (1995)

Galer BS, Jensen MP: Development and preliminary validation of a measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 48, 332-338 (1997)

Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedmann E: Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 80, 533-538 (1999)

Galer BS, Gianas A, Jensen MP: Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description and quality of life. *Diabetes Research and Clinical Practise* 47, 123-128 (2000)

Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC: The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clinical Journal of Pain* 18, 297-301 (2002)

Gammaitoni AR, Davis MW: Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *The Annals of Pharmacotherapy* 36, 236-240 (2002)

Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, Brazier J, Bullinger M, Fukuhara S, Kaasa S, Lepke A, Sullivan M: Test of data quality, scaling assumptions and reliability of the SF-36 in eleven countries: Results from the IQOLA project. *Journal of Clinical Epidemiology* 51, 1149-1158 (1998)

Geissner E: Psychologische Modelle des Schmerzes und der Schmerzverarbeitung. In: Geissner E und Jungnitsch G: *Psychologie des Schmerzes*. 1.Aufl., Kapitel 2, 25-43, Psychologie Verlags Union, Weinheim (1992)

Geissner E: Die Schmerzempfindungsskala SES – Ein differenziertes und veränderungssensitives Verfahren zur Erfassung chronischer und akuter Schmerzen. *Die Rehabilitation* 34, 35-43 (1995)

Geissner E: *Die Schmerzempfindungs-Skala (SES), Handanweisung*, 1.Aufl., Hogrefe-Verlag, Göttingen (1996)

Gerbershagen HU: Organisierte Schmerzbehandlung. *Internist* 27, 459-469 (1986)

Gerbershagen HU, Lindena G, Korb J, Kramer S: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Schmerzen. *Schmerz* 16, 271-284 (2002)

- Glass GV: Primary, secondary and meta-analysis of research. Educational Researcher 5, 3-8 (1976)
- Häcker H, Stapf KH: Dorsch Psychologisches Wörterbuch, 13. Aufl., 161, Verlag Hans Huber, Bern (1998)
- Hartmann A, Herzog T: Varianten der Effektstärkenberechnung in Meta-Analysen: Kommt es zu variablen Ergebnissen? Zeitschrift für Klinische Psychologie 24, 337-343 (1995)
- Hautzinger M, Bailer M: Allgemeine Depressions Skala, Manual, Beltz Test GmbH, Weinheim (1993)
- Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM: Psychological aspects of neuropathic pain. The Clinical Journal of Pain, Suppl.16, 101-105 (2000)
- Herr KA, Mobily PR: Geriatric mental health – chronic pain and depression. Journal of Psychosocial Nursing 30, 7-12 (1992)
- Hróbjartsson A, Gøtzsche PC: Is the placebo effect powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with non-treatment. New England Journal of Medicine 344, 1594-1602 (2001)
- IBSA: Clinical study of the analgesic effect and tolerability of lidocaine patches (5% lidocaine) in the treatment of pain associated with localized dysaesthesia of peripheral origin. Protocol Nr. 97 CH/Nt01 (1999)
- Kalso E, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA: Systemic local-anaesthetic-type drugs in chronic pain: a systemic review. European Journal of Pain 2, 3-14, (1998)
- Kautzsch K, Kopf A: Differentialdiagnostik des Schmerzerlebens. Fortschritte der Medizin, Originalien 118. Jg., Nr.IV, 153-156 (2000)
- Kingery WS: A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. Pain 73, 123-139 (1997)
- Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M, Asai M, Matsuki A: Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. The New England Journal of Medicine 343, 1514-1519 (2000)
- Kumar K, Toth C, Nath RK: Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. Surgical Neurology 46, 363-369 (1996)
- Larsen R: Lokalanästhesie. In: Larsen R: Anästhesie, 7. Aufl., Kapitel 8, 158-186, Urban und Fischer Verlag, München - Jena (2001)
- Likar R, Sittl R: Topische Schmerztherapie. In: Likar R und Sittl R: Praxis der transdermalen Schmerztherapie. 1. Aufl., Kapitel 9, 115-125, Uni-Med Verlag, Bremen (2002)

Mao J, Chen LL: Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. Pain 87, 7-17 (2000)

McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA: A systemic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 68, 217-227 (1996)

Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hüppe M, Bogousslavsky J, Baron R: Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Pain 106, 151-158 (2003)

Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P: Reduktion chronischer Schmerzen bei nicht-postherpetischen peripheren Neuropathien nach topischer Behandlung mit Lidocainpflaster. Schmerz 18, 172-178 (2004)

Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, Gordh T, Nordfors LO, Kristofferson A: peripheral neuropathic pain – a multidimensional burden for patients. European Journal of Pain 5, 379-389 (2001)

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Populationskinetik. In: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Teil A, Kapitel 2.6.9, 55, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001a)

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Die Psyche beeinflussende Pharmaka. In: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Teil B, Kapitel 1.2.3, 171-180, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001b)

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Analgetika. In: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Teil B, Kapitel 1.5.2, 214-222, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001c)

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Lokalanästhetika. In: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Teil B, Kapitel 1.6, 267-273, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001d)

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M: Epilepsien und Antiepileptika. In: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. Aufl., Teil B, Kapitel 1.9, 299-310, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2001e)

Nagel B, Gerbershagen HU, Linden G, Pfingsten M: Entwicklung und empirische Überprüfung des Deutschen Schmerzfragebogens der DGSS. Schmerz 16, 263-270 (2002)

Pfingsten M, Schöps P, Wille T, Terp L, Hildebrandt J: Chronifizierungsausmaß von Schmerzerkrankungen. Schmerz 14, 10-17 (2000)

Rains C, Bryson HM: Topical capsaicin. *Drugs and Aging* 7, 317-328 (1995)

Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB: Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 59, 1015-1021 (2002)

Rice ASC, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group: Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 94, 215-224 (2001)

Riopelle J, Lopez-Anaya A, Cork RC, Heitler D, Eyrich J, Dunston A, Riopelle AJ, Johnson W, Ragan A, Naraghi M: Treatment of the cutaneous pain of acute herpes zoster with 9% lidocaine (base) in petrolatum/paraffin ointment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 30, 757-767 (1994)

Rowbotham MC, Fields HL: Topical lidocaine reduces pain in post-herpetic neuralgia. *Pain* 38, 297-301 (1989)

Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL: Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Annals of Neurology* 37, 246-253 (1995)

Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS: Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 65, 39-44 (1996)

Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 280, 1837-1842 (1998)

Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, the 1008-045 Study Group: Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 109, 26-35 (2004)

Scott J, Huskisson EC: Graphic representation of pain. *Pain* 2, 175-184 (1976)

Serra J: Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica*, Suppl. 173, 7-11 (1999)

Serpell MG, Neuropathic Pain Study Group: Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 99, 557-566 (2002)

Sindrup S, Jensen TS: Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 83, 389-400 (1999)

Treede RD: Physiologische Grundlagen der Schmerzentstehung und Schmerztherapie. In: Zenz M und Jurna I, *Lehrbuch der Schmerztherapie*, 2.Aufl., Kapitel 3, 39-63, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart (2001)

Vase L, Riley JL, Price DD: A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain* 99, 443-452 (2002)

Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R: Postherpetic neuralgia: Topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *Journal of Neurology* 252, 677-686 (2005)

Watson CPN, Babul N: Efficacy of oxycodon in neuropathic pain. *Neurology* 50, 1837-1841 (1998)

White WT, Patel N, Drass M, Nalamachu S: Lidocaine patch 5% with systemic analgesics such as gabapentin: A rational polypharmacy approach for the treatment of chronic pain. *Pain Medicine* 4, 321-330 (2003)

Wolfe GI, Barohn RJ: Painful peripheral neuropathy. *Current Treatment Options in Neurology* 4, 177-188 (2002)

Zersen v. D: Die Beschwerden-Liste, Manual, Beltz-Test, Weinheim (1976)

7. Anhang

Anhang Tab. 1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Gesamtstichprobe (SF-36)

	AL	RL	Differenz RL-AL	AL vs. RL p
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Körperliche Funktionsfähigkeit				
Lidocain	48,68 (24,66)	50,20 (24,17)	1,52 (10,23)	0,795
Placebo ⁽²⁾	48,89 (21,86)	50,83 (24,44)	1,70 (9,43)	0,486
p	0,938		0,295 ⁽¹⁾	
Körperliche Rollenfunktion				
Lidocain	17,11 (32,33)	19,74 (34,94)	2,63 (14,18)	0,414
Placebo ⁽²⁾	18,05 (32,99)	20,83 (30,01)	2,78 (16,47)	0,705
p	0,861		0,279 ⁽¹⁾	
Körperliche Schmerzen				
Lidocain	27,58 (14,57)	30,84 (14,08)	3,26 (14,39)	0,501
Placebo ⁽²⁾	24,06 (14,92)	28,64 (9,27)	3,58 (11,29)	0,233
p	0,878		0,464 ⁽¹⁾	
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung				
Lidocain ⁽²⁾	40,61 (14,93)	42,33 (17,34)	2,81 (10,59)	0,208
Placebo ⁽²⁾	41,57 (15,54)	45,00 (16,89)	3,43 (21,09)	0,432
p	0,602		0,428 ⁽¹⁾	
Vitalität				
Lidocain ⁽²⁾	37,11 (18,13)	39,17 (20,88)	1,94 (9,87)	0,259
Placebo ⁽²⁾	39,21 (18,69)	38,89 (20,11)	-0,83 (8,22)	0,677
p	0,232		0,200 ⁽¹⁾	
Soziale Funktionsfähigkeit				
Lidocain	63,16 (24,82)	66,45 (22,84)	3,28 (13,72)	0,334
Placebo ⁽²⁾	70,39 (25,07)	71,53 (27,39)	1,14 (16,60)	0,917
p	0,136		0,186 ⁽¹⁾	
Emotionale Rollenfunktion				
Lidocain	47,37 (44,88)	47,37 (44,88)	0,00 (49,69)	0,959
Placebo ⁽²⁾	42,59 (49,58)	45,10 (48,51)	2,51 (42,16)	1,000
p	0,680		0,172 ⁽¹⁾	
Psychisches Wohlbefinden				
Lidocain ⁽²⁾	52,84 (20,72)	53,83 (19,20)	0,72 (9,52)	0,958
Placebo ⁽²⁾	55,79 (16,19)	62,22 (15,23)	5,78 (8,70)	0,010**
p	0,500		0,110 ⁽¹⁾	

AL: Ausgangslage (vor Präparat), RL: Reaktionslage (nach Präparat)

⁽¹⁾ p nach einseitiger Prüfung

⁽²⁾ n=18; Reduktion gegenüber der Gesamtgruppe n=19 durch fehlende Werte

(*): p<0,10; *: p≤0,05; **: p≤0,01; ***: p≤0,001

Laborwerte

Anhang Tab. 2: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung, Männer (n=7)

	Min	Max	MW	SD	Normbereich
Hämoglobin	147	154	150,67	3,51	140 - 180 g/l
Hämatokrit	0,43	0,47	0,45	0,20	0,42 - 0,52
Erythrozyten	4,8	5,2	5,33	0,21	4,5 - 5,5 /pl
Leukozyten	7,23	8,60	8,00	0,70	4,0 - 9,0 / nl
Thrombozyten	227	343	283,33	58,07	150 - 400 / nl
CRP	1,0	2,0	1,40	0,53	< 5 mg/l
GGT	12	35	21,33	12,10	< 28 U/l
GOT	11	24	16,33	6,81	< 18 U/l
GPT	17	40	26,00	12,29	< 22 U/l
Harnstoff	3,0	5,8	4,56	1,77	1,7 - 8,3 mmol/l
Kreatinin	66	110	83,67	23,25	45 - 104 µmol/l

Anhang Tab. 3: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung, Frauen (n=12)

	Min	max	MW	SD	Normbereich
Hämoglobin	98	147	127,40	17,95	120 - 160 g/l
Hämatokrit	0,32	0,42	0,37	0,04	0,38 - 0,46
Erythrozyten	3,9	4,7	4,32	0,30	4,0 - 5,0 /pl
Leukozyten	4,1	11,1	6,43	2,72	4,0 - 9,0 / nl
Thrombozyten	176	422	266,40	93,93	150 - 400 / nl
CRP	1,0	12,0	5,82	5,29	< 5 mg/l
GGT	24	99	57,20	27,70	< 18 U/l
GOT	4	33	16,00	11,96	< 15 U/l
GPT	4	64	25,00	25,85	< 17 U/l
Harnstoff	3,3	5,0	4,48	0,79	1,7 - 8,3 mmol/l
Kreatinin	59	82	67,80	9,28	40 - 84 µmol/l

Somatische Variablen

Anhang Tab. 4: Vitalparameter Gruppe 1 (Lidocain – Placebo) (n=11)

		Visite 0	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Blutdruck systolisch (mmHg)	MW	139,55	135,00	129,09	137,27
	SD	18,50	16,5	16,25	20,05
Blutdruck diastolisch (mmHg)	MW	84,09	82,73	83,27	81,82
	SD	12,00	11,04	9,69	7,51
Herzfrequenz (min⁻¹)	MW	79,64	83,64	81,20	87,45
	SD	8,09	10,35	7,79	14,37

Anhang Tab. 5: Vitalparameter Gruppe 2 (Placebo – Lidocain) (n=8)

		Visite 0	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Blutdruck systolisch (mmHg)	MW	147,50	141,25	136,25	136,67
	SD	21,38	16,42	16,85	19,66
Blutdruck diastolisch (mmHg)	MW	90,00	81,25	84,50	85,00
	SD	13,09	9,54	11,30	12,25
Herzfrequenz (min⁻¹)	MW	80,88	78,88	75,50	80,86
	SD	16,23	13,60	8,12	20,02

Patientenaufklärung

Klinische Studie über die analgetische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Lidocain-Pflaster 5% zur Schmerztherapie bei peripheren Neuropathien

Ziel und Nutzen dieser Studie:

Verschiedene Nervenerkrankungen können mit unangenehmen Gefühlsstörungen und chronischen Schmerzen verbunden sein. Die Verringerung dieser Schmerzen wird meistens durch die Einnahme von Medikamenten erreicht, die jedoch unerwünschte Nebenwirkungen haben können.

Das Ziel dieser Untersuchung ist die Bewertung einer neuen Schmerztherapie mit einem Pflaster, welches mit einem örtlichen Betäubungsmittel (Lidocain 5%) beschichtet ist.

Lidocain ist ein seit vielen Jahren bekanntes und gut untersuchtes Medikament, welches neben seiner intravenösen Anwendung auch zur örtlichen Behandlung von Sonnenbrand, Insektenstichen und anderen wenig schmerzhaften Hautirritationen teilweise rezeptfrei verwendet wird. Bisher wurde dieses Medikament selten zur örtlichen Behandlung von chronischen Schmerzen eingesetzt. Bei diesem hier untersuchten Medikament wird das Lidocain in Pflasterform direkt auf die schmerzhafteste Hautzone aufgetragen.

Als beteiligter Patient an dieser Studie kann es zu einer Verringerung Ihrer Schmerzen kommen. Aber es ist auch möglich, daß es zu keiner, oder nur einer leichten Reduktion Ihrer schmerzhaften Gefühlsstörung kommt. Die aus Ihrer Erfahrung hervorgehenden Resultate können für die zukünftige Behandlung von örtlichen Schmerzsyndromen nützlich sein und zu einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten führen.

Studienablauf:

Kontrolluntersuchung 1, Vorbehandlungsphase (Tag -3)

Nach Aufklärung über die Studie besteht die Möglichkeit noch offene Fragen zu klären. Sie werden gebeten, die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Anschließend wird eine medizinische Untersuchung vorgenommen und Ihre Krankengeschichte in einer Patientenkartei erfaßt. Hierbei wird besonders auf Ihre Schmerzen und unangenehmen Gefühlsstörungen der Haut eingegangen.

Der Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie Ihr persönliches Patiententagebuch ausfüllen. Dieses beinhaltet die tägliche Bewertung Ihrer Schmerzen und Gefühlsstörungen mit der „visuellen Analogskala“ (VAS). Bei dieser Untersuchung werden, wie auch bei allen weiteren, eine Blutprobe (15ml) sowie eine Urinprobe für Routine -untersuchungen entnommen und es wird ein 12-Kanal- EKG geschrieben.

Außerdem werden Sie gebeten, verschiedene Fragebögen zu Ihren Schmerzen und Ihrem körperlichen Befinden auszufüllen.

Die Medikamente, die Sie gewöhnlich und regelmäßig einnehmen, sind während der gesamten Studiendauer erlaubt. Hingegen dürfen Sie keine anderen Salben, Pasten oder Cremes zur örtlichen Anwendung auf das schmerzhafte Areal auftragen. Nichttherapeutische Lotionen, wie z.B. Hydratate auf Aloe-Basis, sind erlaubt. Ferner dürfen Sie nicht mit einer neuen oralen Medikation beginnen.

Kontrolluntersuchung 2, Phase 1 (Tag 0)

Am Tag 0 werden Sie gebeten, Ihr Patiententagebuch ordnungsgemäß ausgefüllt mitzubringen. An diesem Tag werden Sie die Pflasterbehandlung gemäß den Anweisungen des untersuchenden Arztes beginnen. Die Studie beinhaltet zwei Behandlungsphasen. Während der ersten Phase wird man Sie mit einem Pflaster behandeln, das entweder den aktiven Bestandteil (Lidocain 5%) enthält oder mit einem nicht aktiven Bestandteil (Placebo) beschichtet ist. Um falsche Ergebnisinterpretationen zu vermeiden, werden weder Sie noch der Arzt wissen, ob Sie das Lidocain-Pflaster oder das Placebo-Pflaster erhalten haben.

Sie dürfen pro Tag maximal 4 Pflaster anwenden und diese höchstens 12 Stunden auf der Haut belassen. Je nach Vorliebe können Sie die Pflaster tagsüber oder nachts, jedoch immer zur gleichen Zeit, verwenden.

Im Falle von Nebenwirkungen müssen Sie dieses in Ihrer persönlichen Akte vermerken und sich mit den Ärzten unserer Schmerzzambulanz in Verbindung setzen (Schmerzzambulanz der Universitätsklinik zu Lübeck, Klinik für Anästhesiologie, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck; Tel.: 0451-500-3286 7.00 bis 15.00 Uhr, Freitag 7.00 bis 14.00).

Am Ende der ersten Behandlungsphase (nach einer Woche) kommen Sie in unsere Schmerzzambulanz zur Kontrolluntersuchung 3.

Kontrolluntersuchung 3, Phase der Nichtbehandlung (7. Tag)

Am zuvor festgelegten Tag der Kontrolle Nr.3 bringen Sie bitte Ihr Patiententagebuch sowie alle nicht benutzten Pflaster der Phase 1 mit. Für die folgende Woche (8.-14. Tag) müssen Sie ebenfalls Ihr Tagebuch ausfüllen, obwohl sie keine Pflaster bekommen. Am Ende dieser Woche lassen Sie den Ärzten der Schmerzzambulanz Ihr Tagebuch zukommen.

Der Arzt wird Sie dann informieren, ob Sie jetzt oder erst in einer Woche die zweite Studienphase beginnen.

Während dieser zweiten Studienphase erhalten Sie wieder die Pflaster, mit denen Sie sich, wie schon in der ersten Woche, behandeln.

Kontrolluntersuchung 4, Phase 11 (14. Oder 21 .Tag)

Bei diesem Termin wird Ihnen der untersuchende Arzt die Pflaster für die Zweite Behandlungswoche mitgeben. Wenn Sie während der Phase 1 mit einem aktiven Pflaster behandelt wurden, werden Sie jetzt mit einem Placebo-Pflaster behandelt, wurden sie während der Phase 1 mit einem Placebo-Pflaster behandelt, werden Sie jetzt mit einem aktiven Pflaster behandelt.

Sie müssen Ihre Akte täglich, ca. um 9.00 Uhr abends (oder morgens, wenn Sie die Pflaster während der Nacht anwenden) ausfüllen und alle Fragen über den Zeitplan und die Anwendung der Pflaster beantworten: das Schmerzniveau, ungewöhnliche Empfindungen, die Empfindlichkeit der Haut und die Qualität des Schlafes. Wenn unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, müssen Sie dies in Ihrer Akte notieren und sich an unsere Klinik wenden.

Am letzten Behandlungstag der Phase II kommen Sie wieder in unsere Schmerzzambulanz zur Abschlußuntersuchung.

Kontrolluntersuchung 5; Ende der Studie (21 .oder 28. Tag)

Zu diesem letzten Termin bringen Sie bitte Ihr komplett ausgefülltes Patiententagebuch sowie alle nicht benutzten Pflaster in die Schmerzzambulanz mit. Der Arzt wird Sie bitten, die beiden Phasen der Studie zu bewerten und zu vergleichen.

Risiken und Nebenwirkungen

Auf der Haut angewandt, kann Lidocain eine leichte Rötung oder allergische Reaktion verursachen, z.B. Hautquaddeln, eine Erhöhung des Schmerzes, ein Brennen oder Schwellungen. Das getestete Medikament kann unangenehme oder selbst gefährliche Nebenwirkungen hervorrufen, wenn es in großer Menge absorbiert wird: Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Unruhe, Schwindel, Ohrensausen und Herzrhythmusstörungen. Das Auftreten dieser Nebenwirkungen ist jedoch fast nicht möglich, da die Menge des Lidocains, die ins Blut übergeht, in dieser klinischen Untersuchung sehr begrenzt ist. In den bisher zahlreich durchgeführten Studien wurde bis jetzt nicht von einer einzigen schweren Nebenwirkung berichtet. In den Blutuntersuchungen dieser Studien wurden nur geringe Mengen von Lidocain nachgewiesen. Diese Werte lagen deutlich unter dem für oben genannte Wirkungen nötigen Wert. Wie für alle Medikamente gilt, daß unerwartete Phänomene auftreten können.

Informationen:

Der Zugang zu Ihren persönlichen Angaben ist ausschließlich den Studienverantwortlichen vorbehalten. Die Ergebnisse ihrer Bewertung der Behandlung werden an die Herstellerfirma des Medikamentes (IBSA) in verschlüsselter Form weitergegeben, ohne daß Ihre Identität dadurch ersichtlich wird. Die Teilnahme an der Studie ist absolut freiwillig und selbstverständlich kostenlos für Sie und Ihre Versicherung. Eine Schutzversicherung wurde für den Fall vorgesehen, daß Sie einen aus der laufenden Studie abgeleiteten Schaden erleiden sollten (Winterthur Assurance, Police Nr. 4.762.120).

Im Falle weiterer Fragen oder im Falle unerwünschter Nebenwirkungen während der Studie können Sie sich an die Ärzte der Schmerzambulanz (Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck; Tel. 0451-500-3286) wenden.

Jederzeit ist es Ihnen möglich, die Studie ohne Angabe von Gründen zu verlassen. Im Bedarfsfall werden wir Ihnen die nötigen Medikamente und Behandlungen verschreiben und die für Sie notwendigen Therapieumstellungen durchführen.

Die untersuchenden Ärzte

Einverständniserklärung

Titel der Studie: *Klinische Untersuchung über die analgetische Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Lidocain-Pflaster (5%) zur Schmerztherapie bei peripheren Neuropathien*

Der Unterzeichnende

- bestätigt, daß er über den Ablauf und Gegenstand dieser Studie informiert wurde und die ausgeführten Informationen gelesen und verstanden hat.
- bestätigt, daß er über die Vorteile und evtl. Risiken, die mit dieser Studie verbunden sind, informiert wurde.
- bestätigt, daß ihm eine ausreichende Bedenkzeit eingeräumt wurde.
- wurde darüber informiert, daß er jederzeit und ohne jeglichen Nachteil die Teilnahme an dieser Studie abbrechen kann.
- wurde darüber informiert, daß die von ihm während der Studie gemachten Angaben zu wissenschaftlichen Zwecken gespeichert und unter Versicherung der Vertraulichkeit in verschlüsselter Form an die Herstellerfirma des Medikamentes (IBSA) übermittelt werden können.
- verpflichtet sich, den verantwortlichen Arzt über alle unerwarteten Phänomene, die während dieser Studie auftreten zu informieren und den Empfehlungen des Arztes zu folgen.

Im Falle weiterer Fragen können Sie sich an die Ärzte der Schmerzzambulanz (Klinik für Anästhesiologie, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck; Tel. 0451/ 500 - 3286) wenden.

Der Unterzeichnende erklärt sich mit der Teilnahme an dieser Studie einverstanden.

Name und Vorname des Patienten: _____

Name und Vorname des Arztes : _____

Ort : _____ Datum : _____

Gelesen und genehmigt,

(Unterschrift des Patienten)

(Unterschrift des Arztes)

Patiententagebuch, Dokumentation eines Studientages (1. Seite)

Prot. Nr.97CH/Nt01

Tag 2

Bitte führen Sie die Bewertung **morgens** durch, falls Sie die Pflaster nachts anwenden, und
führen Sie die Bewertung **abends** durch, falls Sie die Pflaster tagsüber anwenden!

Patienteninitialen: _____ Datum: ____/____/____

Bitte notieren Sie die aktuelle Uhrzeit: _____ h _____

Wann haben Sie das/die Pflaster angewendet? _____ h _____

Wie viele Pflaster haben Sie angewendet? _____

Bitte markieren Sie auf dieser Linie durch einen Strich die Stärke Ihrer **SCHMERZEN**
nach Entfernen der Pflaster.

kein Schmerz	stärkster Schmerz
0	100

Bitte markieren Sie auf der untenstehenden Linie durch einen Strich das Ausmaß Ihrer
GEFÜHLSSTÖRUNG nach Entfernen der Pflaster.

keine Gefühlsstörung	unerträgliche Gefühlsstörung
0	100

Patiententagebuch, Dokumentation eines Studientages (2. Seite)

Prot. Nr.97CH/Nt01

Tag 2

Patienteninitialen: _____ Datum: ____/____/____

Bitte dokumentieren Sie in dieser Tabelle die Schmerzmedikamente, die Sie während der letzten 24 Stunden eingenommen haben.

Medikament	Dosis	Uhrzeit der Einnahme

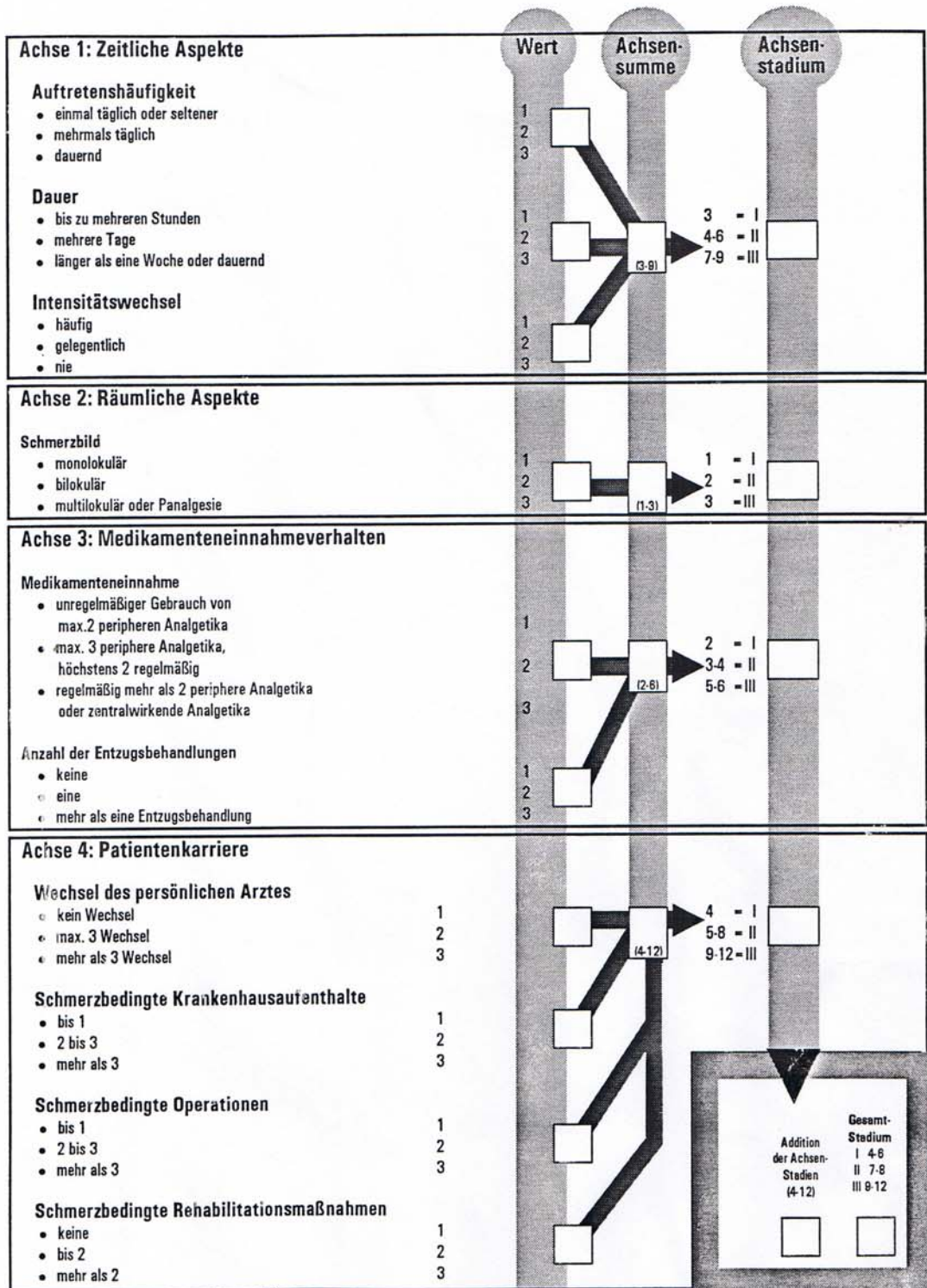
Weitere Bemerkungen:

Anmerkung:

Aus Platzgründen wurde auf die Darstellung des gesamten Tagebuches verzichtet. Die übrigen Seiten gleichen den hier abgebildeten. Lediglich an den behandlungsfreien Tagen entfallen auf der jeweils ersten Seite die Fragen nach Uhrzeit der Pflasterapplikation sowie Pflasteranzahl.

Mainzer Stadienmodells der Schmerzchronifizierung

Stadieneinteilung der Chronifizierung



Schmerzempfindungs-Skala

TEIL A

	trifft genau zu	trifft weit- gehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu
1. Ich empfinde meine Schmerzen als quälend	4	3	2	1
2. Ich empfinde meine Schmerzen als grausam	4	3	2	1
3. Ich empfinde meine Schmerzen als erschöpfend	4	3	2	1
4. Ich empfinde meine Schmerzen als heftig	4	3	2	1
5. Ich empfinde meine Schmerzen als mörderisch	4	3	2	1
6. Ich empfinde meine Schmerzen als elend	4	3	2	1
7. Ich empfinde meine Schmerzen als schauerhaft	4	3	2	1
8. Ich empfinde meine Schmerzen als scheußlich	4	3	2	1
9. Ich empfinde meine Schmerzen als schwer	4	3	2	1
10. Ich empfinde meine Schmerzen als entnervend	4	3	2	1
11. Ich empfinde meine Schmerzen als marternd	4	3	2	1
12. Ich empfinde meine Schmerzen als furchtbar	4	3	2	1
13. Ich empfinde meine Schmerzen als unerträglich	4	3	2	1
14. Ich empfinde meine Schmerzen als lähmend	4	3	2	1

TEIL B

15. Ich empfinde meine Schmerzen als schneidend	4	3	2	1
16. Ich empfinde meine Schmerzen als klopfend	4	3	2	1
17. Ich empfinde meine Schmerzen als brennend	4	3	2	1
18. Ich empfinde meine Schmerzen als reißend	4	3	2	1
19. Ich empfinde meine Schmerzen als pochend	4	3	2	1
20. Ich empfinde meine Schmerzen als glühend	4	3	2	1
21. Ich empfinde meine Schmerzen als stechend	4	3	2	1
22. Ich empfinde meine Schmerzen als hämmernd	4	3	2	1
23. Ich empfinde meine Schmerzen als heiß	4	3	2	1
24. Ich empfinde meine Schmerzen als durchstoßend	4	3	2	1

Bitte überprüfen Sie nochmals, ob Sie auch nichts ausgelassen haben.

ROHWERTE (nur für Auswertungszwecke)

Rohwert Teil A Rohwert Teil B Rohwerte Teilskalen: Rhyth. L.E. Temp.
(rot) (blau) (grün)

Beschwerden-Liste

Bitte füllen Sie die folgende Beschwerdenliste sorgfältig aus. Machen Sie bei jeder Frage ein Kreuz in eine der vier Spalten entsprechend der Stärke Ihrer Beschwerden. Beantworten Sie alle Fragen. Lassen Sie keine aus. Falls eine Feststellung nicht auf Sie zutrifft, machen Sie Ihr Kreuz bitte in Spalte 4 ("gar nicht").

Ich leide unter folgenden Beschwerden:

stark mäßig kaum gar nicht

- | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Kloßgefühl, Enge oder Würgen im Hals..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Kurzatmigkeit | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Schwächegefühl | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Schluckbeschwerden | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Stiche, Schmerzen, Ziehen in Brust..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Druck oder Völlegefühl im Leib..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Mattigkeit | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Übelkeit | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Sodbrennen oder saures Aufstoßen | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. Reizbarkeit | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Grübelei..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 12. starkes Schwitzen | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 13. Kreuz- oder Rückenschmerzen | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 14. innere Unruhe..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 15. Schweregefühl, Müdigkeit in Beinen | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 16. Unruhe in den Beinen..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 17. Überempfindlichkeit gegen Wärme..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 18. Überempfindlichkeit gegen Kälte..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 19. übermäßiges Schlafbedürfnis | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 20. Schlaflosigkeit | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 21. Schwindelgefühl | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 22. Zittern | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 23. Nacken- oder Schulterschmerzen..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |
| 24. Gewichtsabnahme..... | ☐ | ☐ | ☐ | ☐ |

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen beantwortet haben!

hier nicht ausfüllen

BL

© Beltz Testgesellschaft m.b.H., 1975

Allgemeine Depressions Skala

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht / entsprochen hat.

Antworten: selten = weniger als 1 Tag oder überhaupt nicht
 manchmal = 1 bis 2 Tage lang
 öfters = 3 bis 4 Tage lang
 meistens = die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche ...	selten	manchmal	öfters	meistens
1. ... haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.	☐	☐	☐	☐
2. ... hatte ich kaum Appetit.....	☐	☐	☐	☐
3. ... konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten aufzumuntern.....	☐	☐	☐	☐
4. ... kam ich mir genauso gut vor wie andere.	☐	☐	☐	☐
5. ... hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren.	☐	☐	☐	☐
6. ... war ich deprimiert / niedergeschlagen.	☐	☐	☐	☐
7. ... war alles anstrengend für mich.	☐	☐	☐	☐
8. ... dachte ich voller Hoffnung an die Zukunft.....	☐	☐	☐	☐
9. ... dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag.....	☐	☐	☐	☐
10. ... hatte ich Angst.....	☐	☐	☐	☐
11. ... habe ich schlecht geschlafen.	☐	☐	☐	☐
12. ... war ich fröhlich gestimmt.....	☐	☐	☐	☐
13. ... habe ich weniger geredet als sonst.....	☐	☐	☐	☐
14. ... fühlte ich mich einsam.....	☐	☐	☐	☐
15. ... waren die Leute unfreundlich zu mir.....	☐	☐	☐	☐
16. ... habe ich das Leben genossen.....	☐	☐	☐	☐
17. ... mußte ich weinen.	☐	☐	☐	☐
18. ... war ich traurig.....	☐	☐	☐	☐
19. ... hatte ich das Gefühl, daß die Leute mich nicht leiden können.	☐	☐	☐	☐
20. ... konnte ich mich zu nichts aufraffen.	☐	☐	☐	☐

Bitte prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen beantwortet haben!

ADS

Short-Form-36 Health Survey

Patienten-Fragebogen zum Gesundheitszustand*

* SF-36 Health Survey, Copyright 1992 Medical Outcomes Trust

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet	_____	1
Sehr gut	_____	2
Gut	_____	3
Weniger gut	_____	4
Schlecht	_____	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr	_____	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr	_____	2
Etwa so wie vor einem Jahr	_____	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr	_____	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr	_____	5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a)	anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b)	mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf, spielen	1	2	3
c)	Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d)	mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e)	einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f)	sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g)	mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h)	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i)	eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j)	sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	SCHWIERIGKEITEN	Ja	Nein
a)	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b)	Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c)	Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d)	Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen vier Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	SCHWIERIGKEITEN	Ja	Nein
a)	Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b)	Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c)	Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen vier Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder im Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	_____	1
Etwas	_____	2
Mäßig	_____	3
Ziemlich	_____	4
Sehr	_____	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen vier Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	_____	1
Sehr leicht	_____	2
Leicht	_____	3
Mäßig	_____	4
Stark	_____	5
Sehr stark	_____	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen vier Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltags-tätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	_____	1
Ein bißchen	_____	2
Mäßig	_____	3
Ziemlich	_____	4
Sehr	_____	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den **vergangenen vier Wochen** gegangen ist (bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den **vergangenen vier Wochen**

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a)	... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b)	... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c)	... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d)	... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e)	... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f)	... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g)	... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h)	... glücklich	1	2	3	4	5	6
i)	... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre **körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme** in den **vergangenen vier Wochen** Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit trifft **jede** der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

	AUSSAGEN	trifft ganz zu	trifft weitgehend zu	weiß nicht	trifft weitgehend nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
a)	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b)	Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c)	Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d)	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

8. Danksagung

Viele Menschen haben zur Verwirklichung der vorliegenden Arbeit beigetragen.
Dafür möchte ich allen herzlich danken.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Schmucker

danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit in der Klinik für
Anästhesiologie meine Dissertation schreiben zu dürfen sowie für die zur
Verfügung gestellten Klinikressourcen.

Herrn Dr. med. Torsten Meier

möchte ich ganz besonders herzlich danken für seine persönliche Betreuung und
die konstruktiven Anregungen während der gesamten Studiendurchführung sowie
beim Verfassen dieser Arbeit. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Herrn Prof. Dr. phil. Michael Hüppe

gilt mein besonderer Dank für die kontinuierliche Unterstützung beim Auswerten
der Ergebnisse und die hervorragende Beratung in methodischen Fragen.

Für die sehr gute Zusammenarbeit bei der Planung und Durchführung dieser
Untersuchung danke ich Herrn Dr. Stefano Rovati, Frau Dr. Susanna Kussmann
und Herrn Dr. Giuseppe Mautone (IBSA, Pambio-Noranco, Schweiz).
Weiterhin bedanke ich mich bei dem gesamten Team der Schmerzambulanz der
Klinik für Anästhesiologie, Herrn Dr. med. Martin Lindig sowie Frau Susanne
Preuss und Frau Dr. med. Annette Schmitz für die gute Zusammenarbeit.

Ich danke allen Patienten für ihre Teilnahme an der Untersuchung.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die
stete Unterstützung und Motivation bedanken.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Markus Faust
geboren	09.02.1972 in Pretoria
Familienstand	ledig

Ausbildung

1978 – 1991	Schulausbildung mit dem Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife am Theodor-Heuss-Gymnasium, Schopfheim
1992 – 1994	Zivildienst an der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Freiburg im Breisgau
1994 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Giessen und der Medizinischen Universität zu Lübeck
1999 – 2000	Beginn der Dissertation in der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie, UK S-H, Campus Lübeck
Oktober 2001	3. Staatsexamen
1/2002 – 6/2003	Arzt im Praktikum in der Klinik für Anästhesiologie, UK S-H, Campus Lübeck

Tätigkeit

Seit 01.07.2003	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, UK S-H, Campus Lübeck
Seit 2003	Prüfarzt für klinische Studien der Phasen II und III in der Schmerzambulanz der Klinik für Anästhesiologie, UK S-H, Campus Lübeck

Lübeck, Dezember 2007

Publikationen

Artikel

Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hüppe M, Bogousslavsky J, Baron R: Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 106, 151-158 (2003)

Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P: Reduktion chronischer Schmerzen bei nichtherpetischen peripheren Neuropathien nach topischer Behandlung mit Lidocainpflaster 5%. *Der Schmerz* 18, 172-178 (2004)

Abstracts und Posterbeiträge

Meier T, Preuss S, Gerlach K, Faust M, Schmucker P: Lidocain-Patch 5%: Neue Behandlungsmethode eines Stumpfschmerzes (ein Fallbericht). *Schmerz* 13, Suppl. 1, S76 (1999)

Faust M, Meier T, Hüppe M, Schmucker P: Schmerzreduktion bei peripheren Neuropathien unterschiedlicher Ätiologie durch Lidocain-Pflaster 5%? *Schmerz* 15, Suppl. 1, S67 (2001)

Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P: Wirkung von Lidocain-Pflaster 5% bei peripheren neuropathischen Schmerzen auf Schmerzempfinden, Depressivität und psychische/somatische Beschwerden. *Schmerz* 15, Suppl. 1, S68 (2001)

Meier T, Faust M, Hüppe M, Schmucker P: Veränderung von Schmerzempfinden und Depressivität durch Lidocain-Pflaster 5% bei peripheren neuropathischen Schmerzen. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 42, 468 (2001)

Meier T, Faust M, Hüppe M und Schmucker P: Supplementary therapy with a lidocaine patch 5% in chronic peripheral neuropathic pain. *Anesthesiology* 95, A 842 (2001)

Meier T, Faust M, Hüppe M und Schmucker P: Topical Lidocaine Patch 5% reduces diverse chronic peripheral neuropathic pain. *The International Monitor on Regional Anaesthesia and Pain Therapy* 13 (3), 103 (2001)

Meier T, Baron R, Faust M, Hüppe M, Kuntzer T, Ochsner F, Wasner G und Bogousslavsky J: Lidocaine patch 5% in the treatment of pain and dysesthesia in diverse focal peripheral neuropathy: a multicenter placebo controlled study. In: IASP (Eds.): Abstracts of the 10th World Congress on Pain, 323, IASP Press, Seattle, USA (2002)

Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hüppe M, Bogousslavsky J, Baron R: Wirkung von Lidocain-Pflaster 5% bei schmerzhaften fokalen peripheren Neuropathien: Eine randomisierte, doppel-blind, plazebo-kontrollierte Untersuchung. *Schmerz* 17, Suppl. 1, S105 (2003)

Faust M, Gosch U, Roth-Isigkeit A, Hüppe M, Bogousslavsky J, Wasner G, Baron R und Meier T: Treatment of non-herpetic peripheral pain syndromes with lidocaine patch 5%. In: IASP (Eds.): Abstracts of the 11th World Congress on Pain, 298, IASP Press, Seattle, USA (2005)