

La nevralgia post-erpetica

Cesare Bonezzi¹, Laura Demartini¹, Alberto Magni²

¹ Unità di Terapia del Dolore, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia; ² Medico di Medicina Generale

video

<https://youtu.be/V1wpiHUqTXk>



ASPETTI ESSENZIALI DI FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAZIONI DEL DOLORE NEUROPATICO

Il dolore neuropatico è solitamente cronico e si estrinseca in un'attività alterata dei neuroni somatosensoriali periferici e/o centrali. L'intensità del dolore neuropatico è indipendente dalla gravità del danno. Può avere un impatto rilevante sulle attività quotidiane ordinarie, sulla qualità di vita, sul benessere psicofisico nonché sull'assenteismo lavorativo e sulle relazioni sociali¹⁰, con costi diretti pari al doppio rispetto a quelli del dolore non neuropatico¹¹. La risposta anomala a stimoli fisiologici o submassimali può dare luogo a sintomi positivi e negativi. Tra i primi rientrano allodinia (il dolore è indotto da uno stimolo non doloroso in condizioni fisiologiche, come per esempio, nella nevralgia post-erpetica, il contatto con gli indumenti), iperalgesia (percezione dolorosa sproporzionata allo stimolo) e iperpatia (risposta prolungata e anormale a uno stimolo algico). I tipici sintomi negativi sono ipoestesia e ipoalgesia.

Il dolore neuropatico è la risposta patologica a una lesione o malattia che interessa il sistema somatosensoriale a livello centrale o periferico. Nel 60% dei casi è localizzato (dolore neuropatico localizzato, LNP) ovvero interessa una zona limitata del corpo. Nell'ambito delle sindromi dolorose croniche, il dolore neuropatico pone spesso una sfida al medico di medicina generale (MMG) a fronte della complessità dei quadri clinici, dell'eterogeneità dei meccanismi patogenetici e delle difficoltà diagnostiche e terapeutiche (refrattarietà al trattamento), tanto che in generale un miglioramento viene riportato soltanto nel 40-60% dei casi¹. Come emerso dal Progetto TESEO (Territorio Supporto E Organizzazione)², un percorso promosso dalla Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) in cui è stato sperimentato un modello organizzativo di consulenza in 21 aggregazioni territoriali di 15 Regioni italiane e al quale hanno partecipato 413 MMG, la prevalenza di dolore neuropatico è risultata pari al 19,27% (un valore ben più elevato rispetto al 7-8% riportato in Europa da studi di popolazione)^{3,4}. Alle criticità poc'anzi illustrate si aggiunge poi il fatto che i trattamenti sistemici raccomandati dalle linee guida internazionali⁵ (antidepressivi triciclici, inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina e anticonvulsivi-

ti), oltre a dimostrare un'efficacia limitata al 30-40% dei pazienti trattati⁶, pongono non pochi problemi di tollerabilità: in particolare, negli individui anziani, oltre al rischio di interazioni con altri farmaci e di dipendenza, come nel caso del pregabalin (per il quale si è resa necessaria la prescrizione su ricetta non ripetibile), le terapie sistemiche determinano spesso eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardiovascolare e gastrointestinale.

Le linee guida della *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*⁷ e le raccomandazioni pubblicate dal *Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain (NeuPSIG, IASP)*⁸ indicano il trattamento topico con lidocaina come trattamento farmacologico rispettivamente di prima e seconda linea, non solo in monoterapia ma anche in associazione a farmaci sistemici, nel contesto di un approccio multimodale⁹; le linee guida attuali, inoltre, suggeriscono fortemente l'impiego del cerotto in prima linea nei pazienti anziani e fragili (ossia gli individui che, indipendentemente dall'età, sono affetti da comorbidità o si trovano in condizioni di particolare criticità clinica e/o socio-assistenziale), per i quali la terapia sistemica è controindicata. Va sottolineata che l'orientamento verso il trattamento

topico è ancor più da privilegiare in caso di dolore neuropatico periferico localizzato, sul quale si impiegherà la presente trattazione.

Conflitto di interessi

Cesare Bonezzi dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Bonezzi C, Demartini L, Magni A. La nevralgia post-erpetica. Rivista SIMG 2020;27(4):49-53.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Il dolore neuropatico localizzato e la nevralgia post-erpetica

Come già accennato, è definito "localizzato" un tipo di dolore neuropatico caratterizzata da una o più aree costanti e circoscritte (non superiori alla superficie di un foglio A4) di massimo dolore, associate a segni sensoriali negativi o positivi e/o sintomi spontanei caratteristici del dolore neuropatico¹². Il LNP si associa a numerose condizioni, tra cui paradigmatica è la nevralgia post-erpetica (NPE), ed è molto più frequente di quanto si potrebbe immaginare: da una survey condotta su oltre 800 terapisti del dolore e MMG, per esempio, la sua prevalenza è risultata nell'ordine del 60%¹³.

La NPE è una complicanza tardiva, la più comune, dell'herpes zoster (HZ)¹³ ed è spesso sottodiagnosticata e sottotrattata, soprattutto nell'ambito delle cure primarie¹⁴. In generale è possibile definire la NPE come dolore neuropatico cronico presente nel dermatomero colpito dalla tipica eruzione erpetica acuta che persiste o si sviluppa dopo 30 (NPE 30) o 90 giorni (NPE 90) dalla guarigione delle lesioni cutanee e che può perdurare per mesi o anni¹⁵.

La transizione da HZ in fase acuta a NPE ha luogo per convenzione quando il dolore persiste per oltre 3 mesi dopo la crostificazione delle lesioni erpetiche. I dati epidemiologici nazionali più recenti, frutto di un'indagine¹⁶ condotta su circa 44mila ultracinquantenni tra il 2013 e il 2016, riportano un'incidenza generale di HZ di 6,46 su 1.000 annipersona (PY), che sale a 9,12/1.000 PY nella fascia d'età 75-79 anni; la NPE si è manifestata nel 10,23% (95% CI 7,41-13,67) dei pazienti affetti, registrando un picco del 15,56% (95% CI: 6,49-29,46) negli ultra75enni. Da osservare, poi, che un terzo degli individui con HZ erano portatori di almeno una comorbidità.

Il dolore della NPE può essere spontaneo o evocato da uno stimolo, costante o intermittente, e descritto come urente, terebrante, pungente, lancinante, oppure come una "scossa elettrica", che si irradia nella zona del dermatomero corrispondente alle fibre nervose colpite dal virus. L'allodinia è spesso considerata la componente più fastidio-

sa e debilitante. La complessità del dolore è spiegata dalle varie dinamiche fisiopatologiche, riconducibili essenzialmente a tre possibili meccanismi:

- la sensibilizzazione periferica, responsabile dell'ipereccitabilità dei nocicettori;
- la sensibilizzazione centrale, a seguito di una risposta esagerata dei neuroni del corno dorsale agli stimoli afferenti;
- la deafferentazione, correlata all'edema e al danno neuronale prodotti dalla riattivazione del virus.

Dalla variabilità del quadro clinico si evince la necessità di una diagnosi per quanto possibile tempestiva e accurata, anche in ragione del fatto che potrebbe non risultare immediata la correlazione della sintomatologia a una NPE; oppure il paziente stesso, in occasione della raccolta anamnestica, potrebbe non ricordare di essere stato affetto da un'infezione da varicella-zoster virus (VZV) risalente a parecchi anni (se non decenni) prima. Una considerazione del tutto analoga si applica all'indirizzo terapeutico, per il quale la mancanza di percorsi standardizzati e condivisi e gli ostacoli all'aderenza potrebbero costituire importanti fattori limitanti. L'incidenza della NPE aumenta con l'età: si verifica nel 10-20% di tutti i soggetti colpiti da HZ, ma è poco comune nei soggetti con meno

di 40 anni, mentre si presenta in quasi la metà di quelli con un'età superiore ai 60 anni. Addirittura fino al 75% di soggetti con più di 70 anni avverte ancora dolore un mese dopo la risoluzione del rash. Fattori di rischio per lo sviluppo di NPE sono, oltre all'età avanzata, il sesso femminile, la presenza di prodromi, la maggiore severità del rash e un'elevata intensità del dolore in fase acuta.

Sebbene l'HZ acuto sia in genere facilmente riconoscibile, data la congruità tra dolore e manifestazione clinica di tale patologia, la diagnosi di NPE può essere problematica, in quanto il paziente potrebbe presentare dolore molto tempo dopo la guarigione cutanea e quindi non associare il dolore a tale evento^{17,18}. Alla luce di queste considerazioni di particolare interesse è il già citato cerotto di lidocaina 700 mg, nella prospettiva che l'approccio topico possa tradursi in un'azione analgesica più rapida e incisiva.

Focus su lidocaina cerotto 700 mg

La lidocaina, com'è noto, è un anestetico locale che agisce attraverso un blocco selettivo dei canali del sodio; nel caso della NPE tale effetto, di base ubiquitario, si rivela di particolare utilità a livello delle fibre nocicettive cutanee (fibre C amieliniche e fibre Aδ) rese disfunzionali dal virus con soglia di attivazione più bassa. Il cerotto è formato da una base di tessuto morbido in polietilene tereftalato (PET) sulla quale è posto un idrogel adesivo. È proprio la sinergia di questi due componenti a determinare la sua efficacia nel ridurre gli impulsi ectopici alla base dei fenomeni di sensibilizzazione periferica e centrale¹⁹: il tessuto in PET, infatti, conferisce protezione fisica nei confronti delle sollecitazioni meccaniche esterne ed è molto apprezzato in caso di allodinia o iperalgesia; la lidocaina viene rilasciata lentamente dalla base idrogel e raggiunge gli strati cutanei dell'epidermide e del derma, dove agisce stabilizzando i potenziali di membrana delle fibre sensoriali Aδ e C danneggiate e riducendone gli impulsi ectopici²⁰. Va sottolineato che l'effetto determinato di lidocaina è analgesico e non anestetico: la sua quantità presente

DALL'INFEZIONE PRIMARIA ALLA NEURALGIA POST-ERPETICA

Il Varicella Zoster Virus (VZV), che come infezione primaria dà luogo alla varicella, rimane latente nelle cellule dei gangli delle radici sensitive. In concomitanza con un periodo di immunodeficienza può entrare nuovamente in fase replicativa e, attraverso meccanismi di trasporto assonale, migrare in senso sia centrifugo, ossia verso la superficie cutanea, dando luogo alla classica eruzione dell'HZ, sia centripeto (verso il corno posteriore del midollo), causando un danno diretto, periferico e centrale, sia alle cellule neuronali sia alla guaina assonale. Nel 20% dei casi subentra un dolore cronico che persiste per almeno 3 mesi dopo la scomparsa del rash e può durare anche anni.

nel sito di applicazione, infatti, è in grado di interagire con le fibre di piccolo calibro A δ e C e sulle fibre A β danneggiate, ma non è sufficiente a determinarne un blocco completo²¹.

Oltre a questi dettagli è poi opportuno richiamare l'attenzione alle prerogative alla base dell'ampio utilizzo e apprezzamento di lidocaina in ambito algologico: il profilo di efficacia e tollerabilità, grazie al basso assorbimento sistemico (3%), e l'assenza di interazioni farmacologiche²². Numerosi studi condotti sia su volontari sani sia su pazienti affetti da NPE, con somministrazioni singole o ripetute, hanno infatti documentato il raggiungimento di concentrazioni ematiche nell'ordine di 0,06 mg/l, ossia un livello di molto inferiore alla concentrazione terapeutica antiaritmica (2-5 mg/l) e alla concentrazione tossica (> 6 mg/l).

L'efficacia a breve termine nel trattamento del dolore neuropatico in pazienti con NPE è comprovata da numerose evidenze; in particolare in uno studio in aperto di non inferiorità²³ condotto su pazienti con NPE o polineuropatia diabetica il cerotto è risultato più efficace di pregabalin nel ridurre il dolore nei pazienti con NPE (percentuale di responder rispettivamente del 62,2% per il cerotto vs il 46,5% per pregabalin).

Una recente metanalisi a rete di 43 studi randomizzati controllati²⁴ ha evidenziato che il cerotto di lidocaina 700 mg, rispetto a pregabalin 300 mg, consente di raddoppiare la probabilità di ottenere una riduzione uguale o superiore al 50% del punteggio nella scala analogico-visiva del dolore (NRS) e offre un miglior profilo di tollerabilità e sicurezza, delineandosi quindi come una valida alternativa alla via sistemica (Fig. 1). L'impiego del cerotto si è inoltre associato a una maggiore soddisfazione e a una migliore qualità di vita dei pazienti rispetto a pregabalin per entrambe le indicazioni (Fig. 2). Per quanto riguarda l'utilizzo nel lungo termine, studi in aperto hanno dimostrato un sollievo dal dolore neuropatico protratto per un periodo di tempo fino a 4 anni²⁵ (Fig. 3).

Le prerogative di qualsiasi trattamento, a prescindere dai presupposti del suo razionale formulativo, non possono che essere realmente rilevate nel contesto clinico. Nel

FIGURA 1.

Risultati della metanalisi a rete di Buksnys et al., citata nel testo: a ogni paziente con "successo terapeutico" con pregabalin ne corrispondono due con il cerotto di lidocaina 700 mg, che si caratterizza per un miglior profilo di tollerabilità e sicurezza (da Buksnys et al., 2020, mod.)²⁴.

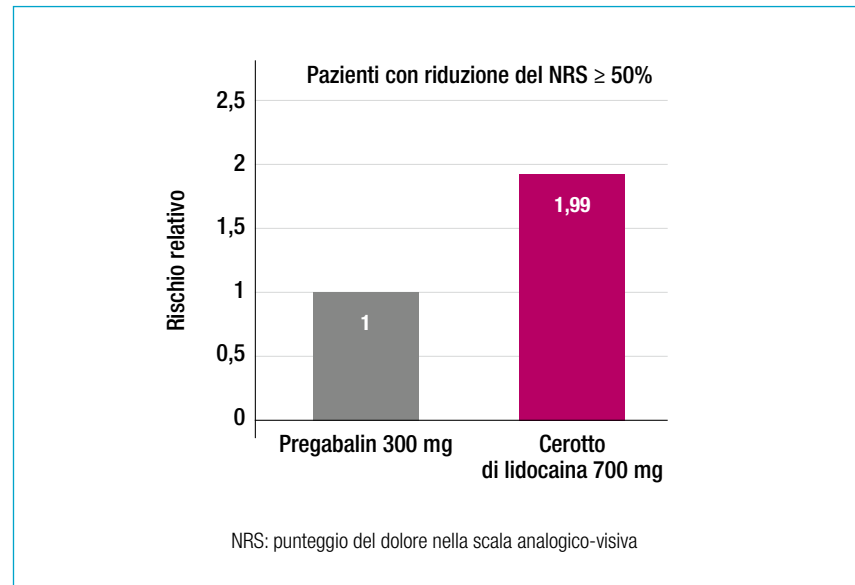


FIGURA 2.

Miglioramento della qualità di vita determinato dall'impiego del cerotto di lidocaina 700 mg nella NPE e nella polineuropatia diabetica espresso dalla variazione del punteggio dell'EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions) (da Baron et al., 2009, mod.)²³.

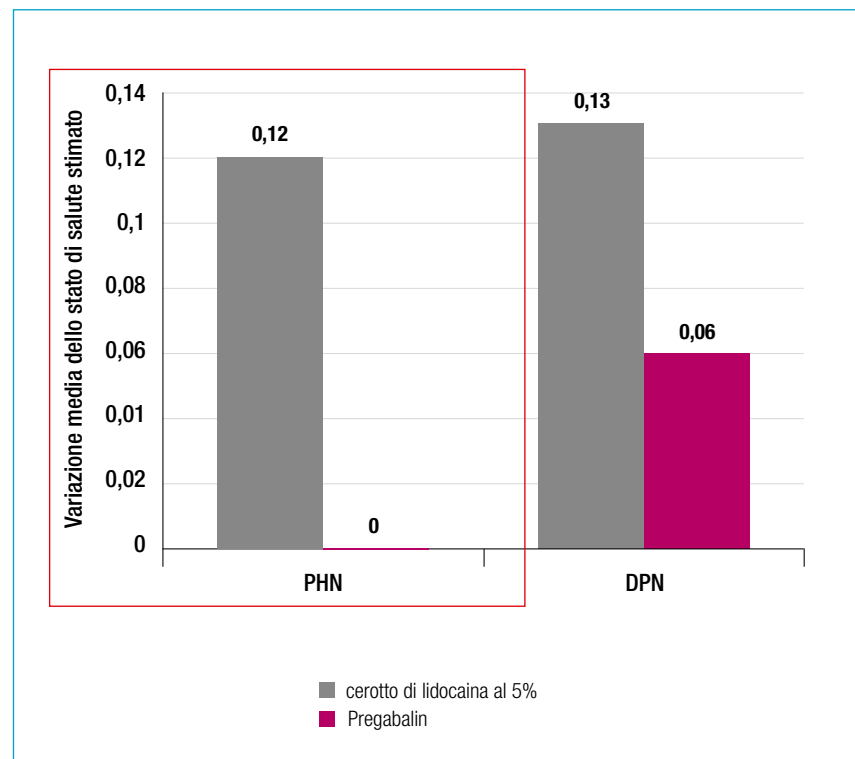
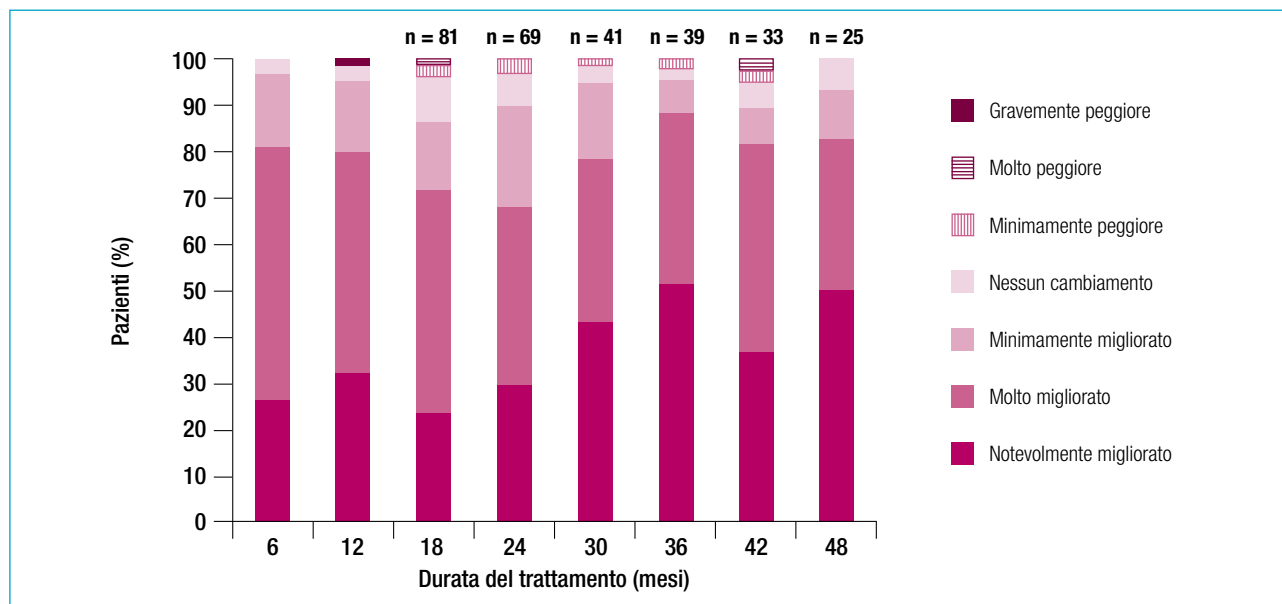


FIGURA 3.

Soddisfazione nel corso del trattamento dei pazienti dell'efficacia del cerotto di lidocaina in uno studio a lungo termine (48 mesi) (da Provinciali et al., 2014, mod.)²⁰.



MODALITÀ D'USO DEL CEROTTO DI LIDOCAINA 700 mg

L'area dolente deve essere ricoperta dal cerotto, applicato una volta al giorno per non più di 12 ore nell'arco delle 24 ore (si possono applicare al massimo 3 cerotti contemporaneamente). Se necessario, il cerotto può essere tagliato con le forbici in parti più piccole prima di rimuovere la pellicola protettiva. Il cerotto deve essere applicato su cute intatta, asciutta e non irritata previo taglio (e non rasatura) di peli e capelli.

caso della NPE, oltre all'esperienza riportata direttamente dal paziente, in particolare in termini di efficacia, tollerabilità e facilità di impiego, l'esperienza del medico è il miglior criterio di valutazione a cui poter fare riferimento. Sono pertanto qui riportati due riscontri, che mettono anche in evidenza prospettive, criticità e obiettivi del MMG e del terapeuta del dolore.

L'esperienza riportata dal dott. Alberto Magni, medico di medicina generale a Desenzano (BS)

La gestione del paziente con dolore da neuropatia correlato a HZ prevede il trattamento del dolore stesso nelle diverse fasi che sottendono il dolore: una fase acuta che correla con il rash cutaneo e una fase subacuta che persiste anche dopo la guarigione delle lesioni cutanee e che può complicarsi con una

neuropatia post-erpetica cronica. Il ruolo del MMG nella gestione del paziente con dolore correlato a HZ implica pertanto il monitoraggio del dolore attraverso la misurazione delle sue diverse componenti (scala di valutazione del dolore, impatto sulla qualità di vita, tollerabilità) e in particolare la tipizzazione dello stesso. Qualora dopo la guarigione delle lesioni cutanee il paziente lamenti ancora dolore e, tipizzando lo stesso, il MMG si trovi di fronte a un sospetto dolore neuropatico, rilevando un deficit del sistema somatosensoriale oltre a una sintomatologia compatibile (parestesie, bruciore, puntura di spilli), il percorso clinico va condiviso con il Centro di terapia del dolore: l'impiego di un approccio multimodale e la condivisione della terapia impostata sono di fondamentale importanza per una gestione corretta. Per quanto riguarda, in particolare, una terapia topica con lidocaina è importante sottolineare questi vantaggi: la rapida efficacia sul sintomo che lamenta il paziente; nella popolazione con

comorbilità e politerapia non sono necessari aggiustamenti del dosaggio in relazione a un'eventuale insufficienza d'organo (per esempio insufficienza renale ed epatica) e non sono segnalate interazioni farmacologiche, il che favorisce una maggior aderenza alla terapia; è inoltre possibile associare al cerotto di lidocaina un'eventuale terapia combinata che agisca a un livello diverso delle vie del dolore, con l'obiettivo di un suo miglior controllo generale.

L'esperienza riportata dal dott. Cesare Bonezzi, terapeuta del dolore, Fondazione Maugeri Pavia

Al nostro ambulatorio di Terapia del dolore accedono per lo più pazienti che non hanno ottenuto benefici, sono stati "maltrattati" o hanno pagato un tributo elevato in termini di effetti indesiderati. I casi di NPE che ci

capita di seguire ogni anno sono circa una sessantina, per la stragrande maggioranza over 60 e spesso diabetici; circa la metà ha già sperimentato le varie opzioni disponibili (oppioidi, gabapentinoidi, antidepressivi triciclici, antinfiammatori). È importante ricordare che il virus dell'HZ colpisce aree già compromesse, ragion per cui nel paziente con NPE non ci limitiamo al trattamento del dolore ma cerchiamo sempre la coesistenza di altre patologie debilitanti. La patologia è alquanto difficile da trattare, sia perché, come riportato in letteratura, dopo circa 40 giorni tutte le terapie prescritte vengono abbandonate sia per le implicazioni di eventuali errori nel dosaggio o nell'associazione dei farmaci. Un aspetto fondamentale è la tipizzazione del paziente, che può lamentare un dolore continuo profondo nel corso della giornata, come pure segnalare allodinia, disestesia, iperalgesia o anestesia. Il maggior risultato del cerotto di lidocaina, che funge anche da barriera protettiva, è ottenuto quando l'area colpita è sensibile e ben circoscritta. L'effetto è immediato e in genere l'accettazione è buona. La NPE, dunque, non è una malattia unica e un criterio di orientamento pratico consiste nel verificare che l'area del dolore corrisponda a quella dell'eruzione e che la sensibilità sia conservata o aumentata ma non assente.

Conclusioni

- Il dolore neuropatico nel 60% dei casi è localizzato e spesso comporta importanti ripercussioni sulla qualità di vita dei pazienti, in particolare di quelli nelle fasce d'età più avanzate e con comorbidità.
- I farmaci per via sistemica sono efficaci soltanto nel 30-40% dei casi e comportano elevata probabilità di interazioni. Ciò limita la loro tollerabilità e rende problematico il loro impiego nei pazienti già sottoposti a terapie, spesso croniche.
- Il cerotto di lidocaina è costituito da una base di tessuto morbido in polietilene tereftalato (PET) su cui è posto un idrogel adesivo contenente lidocaina e agisce con una duplice modalità: il tessuto in PET offre protezione fisica dagli insulti meccanici esterni ed è quindi molto utile in caso di allodinia o

iperalgia mentre l'idrogel rilascia lentamente la lidocaina.

- Come emerso da una metanalisi a rete, il cerotto di lidocaina, rispetto a pregabalin, raddoppia la probabilità di ridurre il dolore (NRS \geq 50%) con un miglior profilo di tollerabilità e sicurezza.
- Il cerotto di lidocaina è una scelta vantaggiosa rispetto alla terapia sistemica soprattutto negli anziani, nei portatori di comorbidità e nei pazienti politrattati.

Bibliografia

- Dworkin R, Connor A, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51.
- Magni A, Ventriglia G, Lora Aprile P. Progetto TESEO. Sperimentazione di un modello formativo centrato sull'attività di un medico di medicina generale con "particolare interesse in cure palliative e terapia del dolore" a supporto di aggregazioni territoriali di medici di medicina generale. *Rivista SIMG* 2014;5:8-13.
- Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281-9.
- Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-7.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88.
- Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *Expert Opin Pharmacother* 2020;1-11.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e8.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-14.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.
- Wolff RF, Bala MM, Westwood M, et al. 5% lidocaine-medicated plaster vs other relevant interventions and placebo for post-herpetic neuralgia (NPE): a systematic review. *Acta Neurol Scand* 2011;123:295-309.
- Allegrì M, Baron R, Hans G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2016;32:377-84.
- Mick G, Baron R, Finnerup NB, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag* 2012;2:71-7.
- Johnson RW, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract* 2009;63:1386-91.
- Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2012;29:863-9.
- Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, et al. Post-herpetic neuralgia. *Int J Gen Med* 2012;5:861-7.
- Salveti A, Ferrari V, Garofalo R, et al. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italian adults aged \geq 50 years: a prospective study. *Prev Med Rep* 2019;14:100882.
- Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2012;29:863-9.
- Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014;371:1526-33.
- Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol* 2013;74:630-6.
- Provinciali L, Lattanzi S, Chiarlone R, et al. Approccio farmacologico topico con lidocaina cerotto 5% nel trattamento del dolore neuropatico localizzato. *Min Med* 2014;105:515-27.
- Krumova EK, Zeller M, Westermann A, et al. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A δ and C fibers. *Pain* 2012;153:273-80.
- Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster: a review of its use in post-herpetic neuralgia. *Drugs* 2009;69:2149-65.
- Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority twostage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1663-76.
- Buksnys T, Armstrong N, Worthy G, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine 700mg medicated plaster vs. pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2020;36:101-15.
- Sabatowski R, Hans G, Tacke I et al. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1337-46.