

# DIAGNOSE UND THERAPIE DER DIABETISCHEN POLYNEUROPATHIE

**Prof. Dr. med. Ralf Baron**

Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel

**Prof. Dr. med. Dan Ziegler**

Deutsches Diabetes-Zentrum, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

**VNR: 2760909013417230010 | Gültigkeit: 12.03.2024 – 12.03.2025**

## 1 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende CME-Fortbildung unter der Autorenschaft eines Facharztes für Neurologie (mit Schwerpunkt auf neurologischer Schmerzforschung und -therapie) sowie eines Facharztes für Endokrinologie und Diabetologie (mit Schwerpunkt auf diabetischer Neuropathie) gibt einen Überblick über die diabetische Neuropathie. Vor dem Hintergrund der

großen medizinischen und ökonomischen Relevanz und angesichts der Tatsache, dass die diabetische Neuropathie in ihrer klinischen Bedeutung weiterhin unterschätzt wird, soll diese Fortbildung das Bewusstsein für die Erkrankung schärfen, aktuelle Erkenntnisse bereitstellen und Einblicke in die Diagnose und Therapie geben.

## 2 EINLEITUNG

Eine der häufigsten chronischen Komplikationen eines Diabetes mellitus ist die diabetische Neuropathie [Pop-Busui et al. 2017]. Sie kann das somatische und autonome Nervensystem durch unterschiedliche Manifestationen beeinträchtigen. Im Zuge dessen kann es zu klinisch bedeutsamen Symptomen wie neuropathischen Schmerzen und Folgeschäden wie schmerzlosen Fußulzera kommen [Ziegler 2020b]. Eine möglichst frühe Diagnose der diabetischen Neuropathie ist grundlegend, um rechtzeitig das Risiko für eine Progression und die Ausbildung von Komplikationen senken zu können [Yang et al. 2020]. Die häufigste

Form ist mit ca. 75 % die diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN), die von weiteren Manifestationen (z. B. diabetische autonome Neuropathien und atypische Formen der diabetischen Neuropathie) abzugrenzen ist [Pop-Busui et al. 2017, Said 2007].

Schmerzen in Verbindung mit einer diabetischen Neuropathie können die Lebensqualität stark beeinflussen und sind häufig mit Depression, Angst und Schlafstörungen assoziiert [Kioskli et al. 2019]. Insbesondere die Tatsache, dass neuropathische Schmerzen kaum vorhersagbar sind und oft nicht hinreichend behandelt

werden, sowie die Einschränkungen im täglichen Leben und die Veränderungen der Selbstwahrnehmung wirken sich maßgeblich auf die Entwicklung depressiver Symptome bei Diabetespatienten aus [Vileikyte et al. 2005]. Darüber hinaus ist eine DSPN ein wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [Ziegler et al. 2020a]. Durch die DSPN und ihre gesundheitlichen Folgen für die Patienten entstehen der Gesellschaft erhebliche Kosten. Einer Datenbankanalyse aus dem Jahr 2020 zufolge ist insbesondere die schmerzhafteste DSPN mit hohen ökonomischen Belastungen verbunden. Diese waren für den untersuchten Zeitraum (2010 – 2015) im ersten Jahr nach der Diagnose etwa doppelt so hoch (median ca. 16.800 USD) wie bei Diabetespatienten mit nichtschmerzhafter bzw. ohne DSPN. Ab dem zweiten Jahr nach Diagnose sanken die Gesundheitskosten der Diabetespatienten (mit und ohne DSPN) zwar zunächst, stiegen aber im fünften Jahr langsam wieder an [Kiyani et al. 2020]. Mit der weiteren Progression der Erkrankung erhöhen sich die Kosten beträchtlich [Happich et al. 2008]. Obwohl eine frühe Diagnose die oben beschriebenen Folgen einer DSPN reduzieren und das Gesundheitssystem entlasten könnte, bleibt die DSPN nach wie vor unterdiagnostiziert [Ziegler et al. 2018b]. So ergab eine deutschlandweite Aufklärungsinitiative mit insgesamt 1.850 Teilnehmern, dass bei

57 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen im Rahmen der Initiative eine schmerzhafteste DSPN festgestellt wurde, zuvor keine Neuropathie bekannt war. Im Falle einer schmerzlosen Neuropathie lag der Anteil mit nicht diagnostizierter DSPN sogar bei 82 %. Folglich ergab sich eine hohe Dunkelziffer (insgesamt 70 %) von nicht diagnostizierter DSPN bei Typ-2-Diabetes [Ziegler et al. 2018b]. Nicht zuletzt vor dem Hintergrund des potenziell hohen Leidensdrucks der Patienten sollten eine Früherkennung sowie eine zielgerichtete Therapie angestrebt werden.

Der DSPN liegen multifaktorielle Ursachen zugrunde [Amara et al. 2019, Gibbons 2020]. Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer DSPN steigern, sind ein höheres Alter, zunehmende Diabetesdauer, unzureichende Diabeteseinstellung, übermäßiger Alkoholkonsum, Rauchen, Adipositas und mangelnde körperliche Aktivität. Begleitet wird die DSPN häufig von Komorbiditäten wie diabetischer Retino- und Nephropathie, Hypertonie, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Mediasklerose vom Typ Mönckeberg und Depression [Ziegler et al. 2021a]. Aufgrund der weltweit deutlich ansteigenden Prävalenz des Diabetes wird auch für die diabetische Neuropathie in Zukunft eine zunehmende Verbreitung erwartet [Sloan et al. 2018].

### 3 EPIDEMIOLOGIE

Weltweit sind etwa 387 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt und etwa 316 Millionen an einem Prädiabetes [Feldman et al. 2017], auf den in Kapitel 4.3 näher eingegangen wird. In Deutschland lag die Zahl der Diabetespatienten im Jahr 2015 bei ca. 7 Millionen und wird aufgrund der steigenden Tendenz für das Jahr 2021 auf ca. 8,5 Millionen geschätzt. Während im Durchschnitt etwa 9 – 10 % der erwachsenen Bevölkerung betroffen sind, steigt der Anteil der Betroffenen mit dem Alter an und erreicht ein Maximum bei den 75- bis 79-Jährigen (Frauen: 30 %, Männer: 35 %) [Tönnies und Rathmann 2022].

Die Prävalenz der DSPN liegt bei etwa einem Drittel aller Menschen mit Diabetes, während die Häufigkeit der schmerzhaften DSPN je nach Definition bei 13 – 26 % liegt [Spallone und Greco 2013, Ziegler 2020b, Ziegler

2022a]. Verschiedene Kohortenstudien weisen bei Typ-1-Diabetes auf eine Prävalenz der DSPN von mindestens 20 % nach einer Diabetesdauer von 20 Jahren hin. Bei Typ-2-Diabetes wird eine Prävalenz von etwa 10 – 15 % bei Diagnosestellung bzw. bis zu 50 % nach zehnjähriger Erkrankungsdauer beschrieben [Pop-Busui et al. 2017]. Bereits im Stadium des Prädiabetes treten eine Polyneuropathie und neuropathische Schmerzen häufiger als bei Personen mit normaler Glukosetoleranz auf [Papanas et al. 2011].

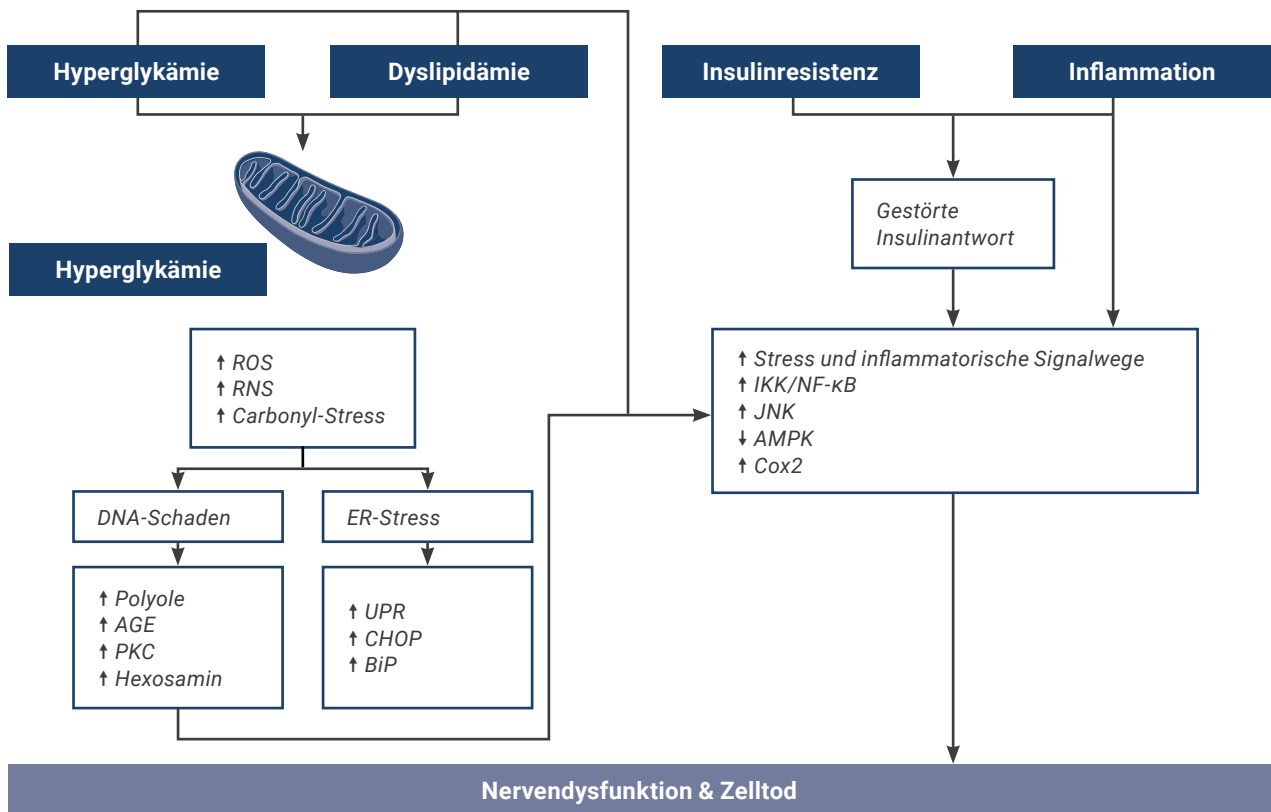
Auch in Deutschland wurde ein Anstieg der Diabetesprävalenz verzeichnet [Köster et al. 2012] und folglich auch eine Erhöhung des relativen Anteils der Patienten mit DSPN von 11,7 % im Jahr 2012 auf 13,5 % im Folgejahr [Reitzle et al. 2020].

## 4 PATHOPHYSIOLOGIE

### 4.1 NEURONALE SCHÄDIGUNG

An der Pathogenese der diabetischen Neuropathie sind auf zellulärer Ebene die Hyperglykämie, die Dyslipidämie und insulinassoziierte Veränderungen (Insulinresistenz bzw. verminderte Insulinausschüttung) beteiligt [Callaghan et al. 2012, Feldman et al. 2019, Feldman et al. 2017]. Diese Faktoren können indirekt zu Veränderungen der Neuronen und Mikrostrombahn mit konsekutiver Dysfunktion bzw. Degeneration von Nervenfasern führen (**Abbildung 1**) [Callaghan et al. 2012, Feldman et al. 2019]. Pathophysi-

ologisch kommt es hierbei zur Aktivierung der Proteinkinase-C-, Polyol-, *Advanced-Glycation-End-Product*-(AGE-), Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-(PARP-) und Hexosamin-Signalwege sowie zur Störung der Insulinsignalkaskade [Feldman et al. 2017]. Zusammengefasst führen diese Vorgänge zu einer Schädigung der Mitochondrien, zu einer veränderten Genexpression sowie zu Inflammation und oxidativem Stress bis hin zur Apoptose [Bönhof et al. 2019, Feldman et al. 2017].



**Abbildung 1:** Pathophysiologische zelluläre Signalwege bei diabetischer Neuropathie; modifiziert nach [Bönhof et al. 2019, Feldman et al. 2017, Pop-Busui et al. 2017]. AGE (*Advanced Glycation End Products*): Endprodukte der Glykation, AMPK: 5'-Adenosin-Monophosphat-aktivierte Proteinkinase, BiP: *Binding Immunglobulin Protein*, CHOP: *CCAAT Enhancer Binding Protein Homologous Protein*, Cox2: Cyclooxygenase-2, ER: endoplasmatisches Retikulum, IKK: *IκB Kinase*, JNK: *c-Jun N-terminale Kinase*, NF-κB: Nuklearfaktor-kappa B, PKC: Proteinkinase C, RNS (*Reactive Nitrogen Species*): reaktive Stickstoffspezies, ROS (*Reactive Oxygen Species*): reaktive Sauerstoffspezies, UPR: Antwort auf ungefaltete Proteine.

## 4.2 SCHMERZENTSTEHUNG

Die neuronale Schädigung, beispielsweise durch die oben beschriebenen Mechanismen, ist ursächlich für neuropathische Schmerzen. Von den Mechanismen, die zur Entstehung peripherer neuropathischer Schmerzen führen, sind vor allem die dünnen, nicht myelinisierten C-Fasern und die schwach myelinisierten A-Fasern (A $\delta$ -Fasern) betroffen [Colloca et al. 2017]. Es kommt infolge der Schädigungen zu einer Sensibilisierung sensorischer Neuronen. Diese wird auf eine veränderte Funktion und Expression von Ionenkanälen auf peripheren Nozizeptoren, auf eine zentrale Sensibilisierung von Neuronen im Rückenmark und auf eine Funktionsänderung inhibitorischer deszendierender Bahnen sowie Interneuronen zurückgeführt (**Abbildung 2**) [Colloca et al. 2017].

Die Schädigung peripherer afferenter nozizeptiver C-Fasern kann die Expression von Natriumkanälen auf den beschädigten Neuronen selbst sowie die Expression von Natriumkanälen, TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) und Adrenozeptoren auf intakten

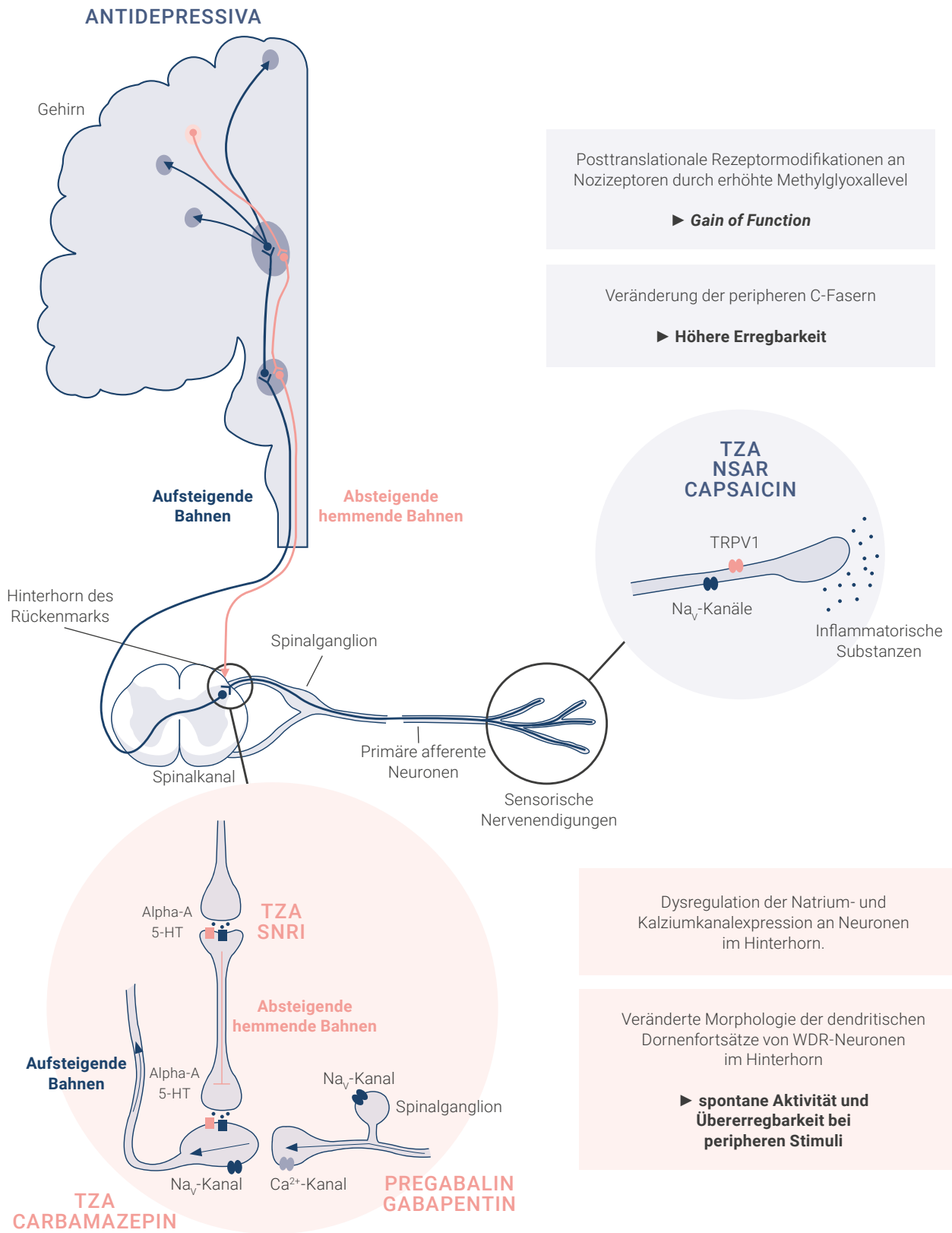
benachbarten Neuronen auslösen [Baron 2006]. Es kommt zu einer spontanen Aktivität der beschädigten und nicht beschädigten nozizeptiven afferenten Neuronen [Baron et al. 2010]. Diese verursacht ihrerseits eine Übererregbarkeit von Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks, wo die Weiterleitung des Schmerzreizes erfolgt. Durch diese zentrale Sensibilisierung werden nun auch Reize, die von mechanorezeptiven, nichtnozizeptiven A-Fasern eingehen, als Schmerz wahrgenommen (Allodynie). Interneuronen sowie absteigende modulatorische Nervenfasern, welche die Reizverarbeitung im Hinterhorn des Rückenmarks modulieren bzw. hemmen können, werden ebenfalls nach neuronaler Schädigung dysfunktional und können zur zentralen Sensibilisierung beitragen. Auch nicht-neuronale Gliazellen unterstützen die Sensibilisierung im Hinterhorn des Rückenmarks. Nach der Schädigung peripherer Nervenfasern werden die Gliazellen aktiviert und steigern ihrerseits die Erregbarkeit von zentralen Neuronen durch die Ausschüttung von Zytokinen und Glutamat [Baron 2006].

## 5 DIAGNOSE

Die verschiedenen Muster der Nervenschädigung im Zusammenhang mit einer diabetischen Neuropathie können zu unterschiedlichen klinischen Bildern führen (**Abbildung 3**), die bei der Diagnose berücksichtigt werden sollten. So kann eine diabetische Neuropathie sowohl nicht schmerzhaft als auch von Schmerzen begleitet bzw. geprägt sein. Bei der Diagnose der diabetischen Neuropathie sollte daher die Präsenz von Schmerzen sowie deren Ursache berücksichtigt werden. In den folgenden Abschnitten sind die diagnostischen Herangehensweisen in Abhängigkeit von der vorliegenden Form der diabetischen Neuropathie beschrieben.

### 5.1 DIAGNOSE DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE

Die häufigste Form stellt die DSPN dar [Pop-Busui et al. 2017, Said 2007], die in der Hälfte der Fälle mit Schmerzen einhergehen kann. Die sensorischen Symptome der DSPN umfassen vor allem spontane typischerweise brennende oder stechende Schmerzen, Parästhesien, Dysästhesien und ein Taubheitsgefühl [Ziegler et al. 2021a]. Diese breiten sich strumpf- bzw. handschuhförmig von peripher nach proximal aus [Callaghan et al. 2012]. Die Symptome der DSPN hängen maßgeblich davon ab, welche Nervenfasern von der neuropathischen Veränderung betroffen sind.



**Abbildung 2:** Therapeutische Angriffspunkte bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie; modifiziert nach [Finnerup 2019].  
 5-HT: 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), Alpha-A: α-Adrenorezeptor, Ca<sup>2+</sup>-Kanal: spannungsabhängiger Kalziumkanal, Na<sub>v</sub>-Kanal: spannungsabhängiger Natriumkanal, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, SNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, TRPV1: *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*, TZA: trizyklische Antidepressiva, WDR-Neuron (*Wide DynamicRange Neuron*): Konvergenzneuron.

Während die Beteiligung der *Small Fibers* (dünne unmyelinisierte, periphere Nervenfasern; C-Fasern bzw. schwach myelinisierte A $\delta$ -Fasern) zu Schmerzen und Dysästhesien führt, kann die spätere Schädigung der *Large Fibers* (myelinisierte Nervenfasern; A-Fasern) ein Taubheitsgefühl und eine sensorische Ataxie auslösen [Colloca et al. 2017, Feldman et al. 2019, Pop-Busui et al. 2017]. Vielfach sind bei der DSPN beide Fasertypen gleichzeitig betroffen. Hinzukommen können motorische Symptome wie Muskelkrämpfe und eine Stolperneigung aufgrund einer Fußheberschwäche [Ziegler et al. 2021a]. Zur klinischen Diagnose der DSPN eignen sich einfache, im regelmäßigen Screening einsetzbare Instrumente, die im Folgenden erläutert werden [Pop-Busui et al. 2017, Ziegler et al. 2021a, Ziegler et al. 2022b].

Folgende Basisdiagnostik sollte bei allen symptomatischen Patienten erfolgen, insbesondere bei denjenigen, die unklare Schmerzen bzw. neuropathische Symptome aufweisen (**Tabelle 1**): Inspektion der Beine und Füße, klinische Untersuchung der unteren Extremitäten, Erkennung akuter Veränderungen an Haut, Weichteilen und Gelenken mit oder ohne Trauma, Erfassung von neuropathischen Symptomen und Defiziten, Untersuchung der Motorik sowie Abschätzen der Intensität neuropathischer Schmerzen zur Bestätigung einer schmerzhaften DSPN. Neurologische Untersuchungen der Sensibilität können beispielsweise mittels einfacher *Bedside*-Instrumente vorgenommen werden (**Tabelle 2**) [Ziegler et al. 2021a, Ziegler et al. 2022b]. Wichtig ist, dass bei der Erfassung neurologischer Symptome bei diabetischer Neuropathie mit standardisierten Scores gearbeitet wird (**Tabelle 1**) [Ziegler et al. 2021a]. Die Erfassung von neuropathischen Schmerzen mittels standardisierter Scores wird im nächsten Kapitel erläutert.

**Tabelle 1:** Basisdiagnostik; modifiziert nach [Ziegler et al. 2021a].

Inspektion der Beine und Füße	Klinische Untersuchung der unteren Extremitäten	Untersuchung der Haut, Weichteile und Gelenke	Symptome und Defizite	Motorik	Neuropathische Schmerzen
Haut: Farbe, Turgor, Rhagaden, Blasenbildung, subkutane Einblutungen	Peripherer Pulsstatus: Palpation der Fußpulse der <i>A. tibialis posterior</i> und der <i>A. dorsalis pedis</i> beidseitig	Ausschluss einer Infektion oder von DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie (Hinweis: Hautläsion als Eintrittspforte)	Neuropathie-Scores hinsichtlich subjektiver Symptome: Neuropathie-Symptom-Score (NSS) $\geq 3$ , und hinsichtlich neuropathischer Defizite: Neuropathie-Defizit-Score (NDS) $\geq 3$ und Michigan Neuropathie-Screening-Instrument (MNSI) $\geq 2,5$ ; Bei Vorliegen von neuropathischen Symptomen und Defiziten ist eine DSPN wahrscheinlich	Spreizfähigkeit der Zehen, Widerstandsprüfung der Streckung (Zehengang) und Beugung von Zehen (Krallen), Füßen und Testung des Fersengangs	Numerische Rating-skala (NRS; 0 = kein Schmerz bis 10 = maximal vorstellbarer Schmerz)
Hyperkeratosen, Kallusbildung	Hauttemperatur, Hautturgor, Schweißbildung				
Abgeheilte Fußläsionen, Hypo- bzw. Anhidrose	Fußdeformitäten als Hinweis auf DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie sowie Muskel- und Gelenkfunktion				
Bakterielle Infektionen oder Mykosen	Gang: optische und Tastkontrolle von Schuhen und Einlagen (Veränderung, Abnutzung, Materialermüdung, Wundsekret)				
Fußdeformitäten (Neuroosteoarthropathie [DNOAP bzw. Charcot-Arthropathie], Hammerzehen, Krallenzehen)					
Fußulkus: Lokalisation, Ausdehnung, Begleitinfektion					

**Tabelle 2:** Klinische Methoden der Basisdiagnostik der DSPN; modifiziert nach [Pop-Busui et al. 2017, Reimer et al. 2021, Ziegler 2020b].

Basisuntersuchungen/-tests	Untersuchungskriterium	Involvierte Fasern
Fußinspektion	Trophik, Durchblutung	–
Fußpalpation	Trophik, Durchblutung	kleinkalibrige/großkalibrige Fasern
10g-Semmes-Weinstein-Monofilament	Druck-/Berührungsempfinden	großkalibrige Fasern
Plastik-Metall-Kombination	Temperaturempfinden	kleinkalibrige Fasern
64-Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer	Vibrationsempfinden	großkalibrige Fasern
Einmalnadel	Schmerzepfinden	kleinkalibrige Fasern
Prüfung von Muskelkraft und Muskel-eigenreflexen	Motorik	großkalibrige Fasern
Pflaster	Schweißdrüseninnervation	kleinkalibrige Fasern
Prüfung der Bewegungsrichtung von kleinen Gelenken	Lagesinnbestimmung	großkalibrige Fasern

**Screening-Methoden<sup>1</sup> zur Identifizierung der DSPN**

Folgende Daten und Untersuchungen sollten Bestandteil des DSPN-Screenings sein und beidseitig umgesetzt werden [Ziegler et al. 2021a]:

- Erfassung der persönlichen Grund- und diabetes-spezifischen Daten sowie von Risikofaktoren, Risiko-indikatoren und klinischen Korrelaten für die DSPN
- Erfassung neuropathischer Positiv- und Negativ-symptome
  - Sensible Reizerscheinungen, Schmerzen, Krämpfe, Taubheitsgefühl
  - Anamnestische Erfassung von Schmerzintensität, -lokalisierung und schmerzauslösenden Situationen mithilfe validierter Fragebögen
- Inspektion und klinische Untersuchung
  - Hautfarbe, trophische Störungen, Fußdeformität, Fußulkus, Verletzungen Hauttemperatur
- Untersuchung auf Fußkomplikationen und potenziell vorhandene periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Neurologische Untersuchungen

- Achillessehnenreflexe, Vibrationsempfinden (mit der C64-Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer), Druck- und Berührungsempfindung (mit dem 10-g-Monofilament)

- Bei pathologischem Befund soll die Basisdiag-nostik erfolgen

**5.2 DIAGNOSE NEUROPATHISCHER SCHMERZEN BEI DER DIABETISCHEN NEUROPATHIE**

Bei chronischen Schmerzerkrankungen können nozi-zeptive und neuropathische Schmerzen unterschieden werden. Bei letzteren muss eine Schädigung oder Erkrankung des somatosensorischen Systems vor-liegen. Da zur Behandlung neuropathischer Schmerzen Therapien notwendig sind, die keine Wirksamkeit bei nozizeptivem Schmerz zeigen, ist die diagnostische Absicherung bzw. Abgrenzung der Schmerzursachen essenziell.

**5.2.1 Sensorische Symptome**

Abhängig von der Ätiologie der Neuropathie treten sen-sorische Symptome mit einer bestimmten Frequenz und in bestimmten Kombinationen auf. Entsprechend der Ätiologie können den Patienten (unter Berücksichtigung der Frequenz verschiedener sensorischer Symptome

<sup>1</sup>DSPN-Screening: bei Typ-2-Diabetes zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, bei Typ-I-Diabetes spätestens fünf Jahre nach Diagnosestellung



sowie der Stärke des Schmerzes) somatosensorische Profile zugeordnet werden. Man unterscheidet Negativ- und Positivsymptome.

**NEGATIVSYMPTOME**

Neben den Schmerzen selbst können auch negative Symptome auf eine Neuropathie hinweisen. So deutet eine fehlende oder verminderte Wahrnehmung von mechanischen Reizen oder Vibration (wie weiter oben beschrieben) auf eine Schädigung der *Large Fibers* hin, während eine verminderte Wahrnehmung von schädigenden Reizen und Temperatur die Schädigung von *Small Fibers* (nicht myelinisiert) nahelegt [Baron et al. 2010].

Eine fortgeschrittene Dysfunktion der Nervenfasern mit Verlust der Sensorik und Propriozeption kann zu Stürzen führen [Pop-Busui et al. 2017].

**POSITIVSYMPTOME**

Neben den genannten negativen Symptomen der Neuropathie können positive Symptome wie Parästhesien, spontane Schmerzwahrnehmung und elektroschock-ähnliche Empfindungen auftreten. Auch eine gesteigerte Wahrnehmung von Reizen ist bei Vorliegen einer Neuropathie möglich, wie beispielsweise eine Allodynie, bei der ausgelöst durch einen nichtnozizeptiven Reiz Schmerz wahrgenommen wird, oder eine Hyperalgesie, bei der eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung infolge eines nozizeptiven Reizes auftritt [Baron et al. 2010]. Die Untersuchung der positiven und negativen nicht-schmerzhaften Symptome kann analog zu Kapitel 5.1 mithilfe der in Tabelle 1 und 2 beschriebenen Basisdiagnostik erfolgen.

**5.2.2 Screening-Methoden zur Identifizierung neuropathischer Schmerzen**

Eine standardisierte Erfassung neuropathischer Symptome kann mithilfe des *painDETECT*<sup>®</sup>-Fragebogens erfolgen, der ohne eine klinische Untersuchung auskommt und sich auf die von Patienten berichteten Angaben zu zwölf Punkten stützt [Baron et al. 2009, Bennett et al. 2007]. (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3:** Relevante sensorische Entitäten bei neuropathischen Schmerzen nach *painDETECT*<sup>®</sup>; modifiziert nach [Baron et al. 2009].

Untersuchungskriterium
Brennen
Kribbeln
Allodynie
Schmerzattacken
Temperatur-induzierte Schmerzen
Taubheit
Druck-induzierte Schmerzen

Neben dem *painDETECT*<sup>®</sup>-Fragebogen stehen zahlreiche weitere Screening-Methoden zur Identifizierung neuropathischer Schmerzen zur Verfügung, wie beispielsweise das *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) oder der *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ) [Bennett et al. 2007]. Alternativ kann der einfach zu bewertende DN4<sup>2</sup> eingesetzt werden, der sieben symptombezogene Parameter abfragt und drei klinische Untersuchungen des Schmerzareals auf Hypästhesie und -algesie sowie Hyperalgesie beinhaltet (ein Score  $\geq 4$  von 10 lässt auf neuropathischen Schmerz schließen) [Bennett et al. 2007, Bouhassira et al. 2005]. Bei Vorliegen von neuropathischen Schmerzen sollte deren Intensität mithilfe der numerischen Ratingskala (NRS) in einem Bereich von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) ermittelt werden. Ein Schmerzniveau von  $\geq 4$  Punkten gilt im Allgemeinen als klinisch relevanter Indikator für eine Schmerztherapie [Ziegler et al. 2018a, Ziegler et al. 2021a].

**5.3 PRÄDIABETES**

Personen mit einem Prädiabetes weisen eine gestörte Glukosetoleranz und/oder eine gestörte Nüchtern-glukose auf [Buysschaert und Bergman 2011]. Da bereits dieses Vorstadium des Diabetes mit erhöhter Prävalenz der DSPN assoziiert ist, sollte bei Personen mit Prädiabetes ein Screening auf DSPN erwogen werden [Ziegler et al. 2021]. Umgekehrt sollte bei Patienten mit „idiopathischer“ Neuropathie zum Ausschluss oder zur Diagnose eines Prädiabetes ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt oder zumindest die Nüchtern-Blutglukose oder das HbA1c bestimmt werden.

<sup>2</sup>DN4: *Douleur Neuropathique en 4 Questions*



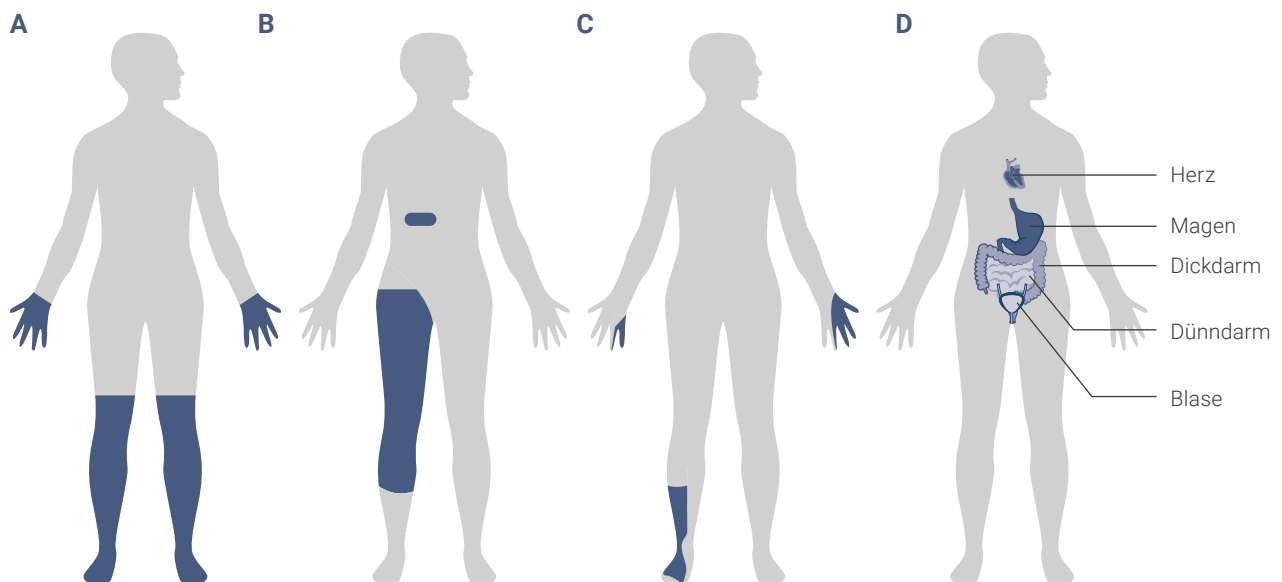
## 5.4 THERAPIEINDUZIERTER DIABETISCHER NEUROPATHIE (TIND)

Bei Vorliegen eines Diabetes können durch eine rasche und ausgeprägte Verbesserung der Diabeteseinstellung neuropathische Symptome ausgelöst werden. Die pathogenetischen Mechanismen, die zu einer Nervenschädigung bzw. -dysfunktion nach Blutglukosesenkung führen, sind bislang noch unbekannt [Gibbons und Freeman 2015]. Die Schmerzen können in schweren Fällen von einer distal symmetrischen Ausbreitung abweichen (**Abbildung 3 D**) [Ziegler 2020b]. Die Größenordnung der Blutzuckersenkung scheint eine entscheidende Rolle für den Schweregrad der TIND zu spielen. So führte eine Reduktion des HbA1c-Wertes um zwei bis drei Prozentpunkte innerhalb von drei Monaten zu einem 20%igen absoluten Risiko für eine TIND bei Diabetes, während das Risiko bei einer HbA1c-Senkung von über vier Prozentpunkten innerhalb von drei Monaten über 80 % stieg [Gibbons und Freeman 2015]. Bei ausgeprägter Hyperglykämie sollte daher die Blutglukose-Konzentration nicht zu rasch gesenkt werden, um das Auftreten der TIND zu vermeiden. Die Senkung des HbA1c-Wertes sollte dabei maximal zwei bis drei Prozentpunkte

innerhalb von drei Monaten betragen [Ziegler 2020b]. Die Prognose ist gut, da die Symptome der TIND unter analgetischer Therapie in der Regel innerhalb von 1,5 – 3 Jahren rückläufig sind [Ziegler 2020b].

## 5.5 DIFFERENZIALDIAGNOSE

Bei Diagnose einer Neuropathie und Vorliegen eines Diabetes kann eine diabetische Neuropathie in der Regel erst mit Sicherheit diagnostiziert werden, nachdem andere Ursachen für die Neuropathie ausgeschlossen wurden [Pop-Busui et al. 2017]. Wichtige internistische Differenzialdiagnosen, denen andere Ursachen als ein Diabetes zugrunde liegen, können durch ein Minimal-Laborprogramm ausgeschlossen werden (**Tabelle 4**) [Ziegler et al. 2020a]. Die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt dazu die Untersuchung der folgenden Laborparameter: Blutbild, Kreatinin, c-reaktives Protein (CRP), Thyreotropin (TSH), Vitamin B12, Folsäure, Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-GT und Immunelektrophorese [Bundesärztekammer (BÄK) 2011].



**Abbildung 3:** Muster der Nervenschädigungen bei diabetischer Neuropathie; modifiziert nach [Feldman et al. 2019].

Distal symmetrische Polyneuropathie (DSP), vorherrschende *Small-Fiber*-Neuropathie und behandlungsinduzierte Neuropathie (A); Radikuloplexopathie und Radikulopathie (B); Mononeuropathie und Mononeuritis multiplex (C); autonome Neuropathie und therapieinduzierte Neuropathie (D).

**Tabelle 4:** Übersicht über mögliche Differenzialdiagnosen der DSPN; modifiziert nach [Ziegler et al. 2020a].

Weitere Ursachen für DSPN-ähnliche Symptome	Untersuchung
Toxine (z. B. Alkoholismus)	Blutbild, Alanin-Aminotransferase, Gamma-GT, Folsäure
Niereninsuffizienz	Kreatinin, eGFR
Vitamin-B-Mangel (B1, B6, B12)	Vitamin-B-Bestimmung
Paraproteinämien	Immunelektrophorese
Vaskulitiden	CRP
Hypothyreose	TSH
Immunneuropathien	Immunelektrophorese
Engpasssyndrome	Anamnese, <i>Bedside</i> -Tests
Erbliche Neuropathien	Anamnese, Genpanel, ggf. Untersuchung krankheitsspezifischer Laborparameter
Medikamente (z. B. die Einnahme von Zytostatika)	Anamnese
Metalle	Anamnese
Infektionen (z. B. Borreliose, HIV)	Blut
Tumorerkrankung	Entsprechende tumordiagnostische Maßnahmen

CRP: c-reaktives Protein, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HIV: *Human Immunodeficiency Virus*, TSH: Thyreotropin

## 6 THERAPIE DER SCHMERZHAFTEN DSPN

Im Folgenden werden unter Beachtung der nationalen Versorgungsleitlinie zur Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter [Bundesärztekammer (BÄK) 2011] und der Praxisempfehlungen (S2) zu diabetischer Neuropathie [Ziegler et al. 2021a] aktuelle nichtpharmakologische sowie pharmakologische (systemische und topische) Therapieoptionen erörtert (**Abbildung 4**).

Behandlungsziele der medikamentösen Therapie von neuropathischen Schmerzen sind eine Schmerzreduktion um mindestens 30 %, eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität (z. B. Funktionalität und Schlaf) sowie der sozialen Aktivitäten und der Arbeitsfähigkeit. Eine symptomatische Schmerztherapie wird in der Regel erforderlich, wenn sich die Patienten durch die DSPN in ihrem Alltag eingeschränkt fühlen [Ziegler et al. 2020a].

### 6.1 PHARMAKOLOGISCHE SYSTEMISCHE THERAPIEN

Für die Therapie mit Paracetamol und Metamizol, wie sie immer noch nicht selten bei Patienten mit neuropathischem Schmerz zum Einsatz kommt, liegen keine kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit

bei schmerzhafter DSPN vor. Dementsprechend liegt durch die nationale Versorgungsleitlinie lediglich eine sogenannte „offene Empfehlung“ vor [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Vo et al. 2009].

Im Folgenden werden die zur Behandlung der DSPN zugelassenen bzw. häufig in der Praxis eingesetzten Vertreter der verschiedenen Substanzgruppen näher beschrieben. Die häufigsten Nebenwirkungen der genannten Substanzen sind in **Tabelle 5** angegeben.

#### 6.1.1 Antidepressiva

##### 6.1.1.1 SELEKTIVE SEROTONIN-NORADRENALIN-WIEDERAUFNAHMEHEMMER (SSNRI)

Duloxetine zählt zu den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern und ist zur Behandlung der schmerzhaften DSPN zugelassen [Rote Liste 2022]. Durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin kommt es zu einer Zunahme der Aktivierung inhibitorischer absteigender Bahnsysteme (siehe 5.2.1), also zur Schmerz-inhibition (**Abbildung 2**) [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]. Die analgetische Wirksamkeit von Duloxetine bei schmerzhafter DSPN wurde in einer Metaanalyse von drei doppelblinden, randomi-

sierten, Placebo-kontrollierten Studien bestätigt [Lunn et al. 2009] und eine mit Pregabalin bzw. Gabapentin (s. u.) vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit ermittelt [Quilici et al. 2009].

### 6.1.1.2 TRIZYKLISCHE ANTIDEPRESSIVA (TZA)

Ähnlich der Duloxetin-Behandlung hemmen auch die TZA wie Amitriptylin, Imipramin oder Clomipramin die präsynaptische Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, wodurch sich die Monoamine im synaptischen Spalt anreichern und eine erhöhte Aktivierung des inhibitorischen Systems ausgelöst wird (**Abbildung 2**) [Sindrup et al. 2005]. Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin sind gemäß Fachinformation sowohl für die Behandlung von Depression als auch für die Schmerzbehandlung zugelassen, Amitriptylin auch für die Behandlung neuropathischer Schmerzen [Rote Liste 2022]. Von einer TZA-Therapie ist abzusehen, wenn ein angeborenes QT-Syndrom mit verlängertem QT-Intervall (Amitriptylin, Clomipramin) oder andere klinisch signifikante kardiale Störungen (Amitriptylin), z. B. koronare Herzkrankheit, kürzlich zurückliegender Herzinfarkt, Erregungsleitungsstörungen oder Arrhythmien vorliegen [Rote Liste 2022].

Mehrere Metaanalysen und systemische Reviews zeigen eine schwache Evidenz für eine Schmerzreduktion durch TZA bei schmerzhafter DSPN [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Liampas et al. 2021, Saarto und Wiffen 2007, Wong et al. 2007]. In einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie war allerdings die analgetische Wirksamkeit von Amitriptylin der von Duloxetin und Pregabalin nicht unterlegen [Boyle et al. 2012]. Eine randomisierte, doppelblinde Cross-over-Studie kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Amitriptylin und Pregabalin ähnlich wirksam bei der Behandlung der schmerzhaften DSPN sind [Kaur et al. 2011].

### 6.1.1.3 ANTIKONVULSIVA

#### Kalziumkanalmodulatoren

Die Kalziumkanalmodulatoren Pregabalin und Gabapentin sind neben der Behandlung von neuropathischen Schmerzen zur Behandlung von Epilepsie und Angststörungen (nur Pregabalin) zugelassen [Rote Liste 2022]. Sie binden an die  $\alpha_2\text{-}\delta$ -Unterheit von präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanälen und schränken die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat, Noradrenalin und Substanz P ein (**Abbildung 2**) [Stahl et al. 2013]. Die Wirksamkeit von Pregabalin bei schmerzhafter DSPN konnte metaanalytisch bestätigt werden,

sodass Pregabalin von der nationalen Versorgungsleitlinie zur Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter empfohlen wird [Azmi et al. 2019, Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Moore et al. 2009, Wong et al. 2007]. Ebenfalls gibt es Hinweise auf eine mit Duloxetin vergleichbare Wirksamkeit von Gabapentin bei schmerzhafter DSPN [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Khasbage et al. 2020, Sandercock et al. 2009, Wiffen et al. 2005].

Für die beiden genannten Gabapentinoide, Pregabalin und Gabapentin, wurde ein Warnhinweis der *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) ausgesprochen. Die Behörde verwies auf einen steigenden Missbrauch der beiden Substanzen und auf die Gefahren einer kombinierten Therapie mit zentral dämpfenden Arzneimitteln wie beispielsweise Opioiden. Diese Kombination sowie das Vorliegen von Risikofaktoren für eine respiratorische Insuffizienz können die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Atemdepression erhöhen, weshalb die FDA weitere Studien zum Missbrauchspotential von Gabapentinen, vornehmlich in Arzneimittelkombinationen, für erforderlich hält [FDA 2019].

#### Natriumkanal-Blocker

Die Natriumkanal-Blocker Carbamazepin und Oxcarbazepin binden an spannungsabhängige Natriumkanäle auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem und stabilisieren sie in ihrem inaktivierten Zustand (**Abbildung 2**) [Rogawski et al. 2016], wodurch ihre Spontanaktivität vermindert wird [Schlereth 2019]. Der Natriumkanal-Blocker Carbamazepin ist zur Behandlung der schmerzhaften DSPN zugelassen [Rote Liste 2022]. Die analgetische Wirksamkeit wurde jedoch bisher nur unzureichend nachgewiesen [Waldfoegel et al. 2017]. Hinzu kommen potenziell gefährliche Arzneimittelwirkungen, insbesondere Hyponatriämie [Waldfoegel et al. 2017]. Weder Carbamazepin noch Oxcarbazepin können aufgrund der geringen Evidenz generell zur Behandlung neuropathischer Schmerzen empfohlen werden [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Ziegler et al. 2019a]. Gleiches gilt für Valproat, Lamotrigin, Topiramid oder Lacosamid. Eine Erwägung ist jedoch im Einzelfall möglich [Schlereth 2019].

### 6.1.2 Opiode

Eine weitere Substanzgruppe zur Behandlung der diabetischen Neuropathie ist die Gruppe der Opiode. Ihr pharmakologisches Wirkprinzip basiert unter anderem auf der Aktivierung von im Rückenmark vorkommen-

den  $\mu$ -Rezeptoren [Bannister et al. 2020, Maag et al. 2006]. Neben schwächer wirksamen Präparaten (z. B. Tramadol), die nicht unter das Betäubungsmittelgesetz fallen, gibt es Präparate, die bei starken Schmerzen (z. B. Oxycodon) bzw. starken chronischen Schmerzen (z. B. Tapentadol) eingesetzt werden [BfArM 2021, Rote Liste 2022]. Die Wirksamkeit von Opioiden wie beispielsweise Tramadol und Oxycodon bei schmerzhafter DSPN wurde in doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Harati et al. 1998, Watson et al. 2003]. Dennoch spricht die Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (LONTS) dem Einsatz von Opioiden bei schmerzhafter DSPN nur über einen Zeitraum von vier bis zwölf Wochen eine sogenannte „starke Empfehlung“ aus [Häuser 2020].

Für das Opioid Tapentadol ist zusätzlich zu der herkömmlichen Wirkweise von Opioiden ein dualer Wirkmechanismus beschrieben, sodass es nicht nur als  $\mu$ -Rezeptor-Agonist, sondern zusätzlich über die Eigenschaften eines Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmers schmerzhemmend wirkt [Gálvez et al. 2013]. In Anbetracht dessen hat sich Tapentadol in randomisierten kontrollierten Studien als wirksam bei der Linderung neuropathischer Schmerzen bei DSPN erwiesen [Niesters et al. 2014, Schwartz et al. 2015, Vinik et al. 2014].

Suchterkrankungen limitieren die Anwendung von Opioiden in der Schmerztherapie [Schlereth 2019]. Das Risiko für eine Opioidabhängigkeit hängt unter anderem von der Dosierung ab [Edlund et al. 2014].

### 6.1.3 Sonstige systemisch wirkende Substanzen

#### 6.1.3.1 $\alpha$ -LIPONSÄURE

$\alpha$ -Liponsäure kann zur intravenösen bzw. oralen Behandlung von Schmerzen bzw. Missempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie eingesetzt werden [Gelbe Liste 2021, Ziegler et al. 2019a, Ziegler et al. 2022b]. Für die Wirkung von  $\alpha$ -Liponsäure werden u. a. eine Aktivitätssteigerung von antioxidativen Enzymen und Prävention von Lipidperoxidation mit konsekutiver Steigerung von Blutfluss und Glukoseaufnahme am Nerven und der Nervenleitgeschwindigkeit diskutiert [Nagamatsu et al. 1995, Nickander et al. 1996, Papanas und Ziegler 2014, Stevens et al. 2000]. Die Wirksamkeit von oral und intravenös

verabreichter  $\alpha$ -Liponsäure bei symptomatischer DSPN wurde in Metaanalysen und doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien bestätigt [Papanas und Ziegler 2014, Ziegler et al. 2004]. Ein Vorteil von  $\alpha$ -Liponsäure liegt in ihrer Nebenwirkungsarmut und damit dem günstigen Sicherheitsprofil auch unter längerfristiger Therapie. Im Therapiealgorithmus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird  $\alpha$ -Liponsäure bei chronischen leichten bis moderaten Schmerzen zur Behandlung der schmerzhaften DSPN empfohlen [Ziegler et al. 2021a].

#### 6.1.3.2 BENFOTIAMIN

In der BENDIP-Studie wurde mit Benfotiamin ( $2 \times 300$  mg/Tag), einem fettlöslichen Vitamin B1-Derivat mit deutlich höherer Resorption im Vergleich zu Thiamin, ein Rückgang der neuropathischen Symptome nach sechs Wochen beobachtet [Ziegler et al. 2022b]. Wie bei  $\alpha$ -Liponsäure sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen kaum zu erwarten und beide Substanzen sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen DSPN zugelassen, allerdings im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung als rezeptfreie Substanzen nicht erstattungsfähig.

## 6.2 NICHT SYSTEMISCH WIRKENDE (TOPISCHE) THERAPIE

### 6.2.1 CAPSAICIN

Das hochdosierte Capsaicin-Pflaster (8 %) besitzt eine Zulassung für periphere neuropathische Schmerzen [Rote Liste 2022]. Die schmerzlindernde Wirkung von Capsaicin nach Bindung an den TRPV1-Rezeptor (auch Capsaicin-Rezeptor) beruht wahrscheinlich auf einer reversiblen Defunktionalisierung der Nozizeptoren, woraus durch eine einmalige Applikation eine nachhaltige Schmerzlinderung resultieren kann [Anand und Bley 2011, Baron 2000]. In zwei randomisierten Studien (STEP, PACE) sowie einer Metaanalyse bei Patientinnen mit DSPN führte die Capsaicin-Anwendung zu einer signifikanten und bei Mehrfachanwendung progressiven Schmerzlinderung sowie zu signifikanten Verbesserungen von Lebensqualität und Schlafstörungen im Vergleich zu alleiniger Standardversorgung [Simpson et al. 2017, Vinik et al. 2016, Vinik et al. 2019]. Bei den meisten Patienten muss die Applikation nach ungefähr drei Monaten wiederholt werden. Zudem sprechen einige Patienten erst nach der zweiten oder dritten Behandlung vergleichbar gut auf die Therapie an wie frühe Responder [Freyenhagen et al. 2021].

Unter der topischen Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen mit dem Capsaicin-Pflaster sind im Gegensatz zur oralen Therapie mit zentral wirkenden Analgetika systemische Nebenwirkungen sowie Arzneimittelinteraktionen in der Regel nicht zu erwarten [Bonezzi et al. 2020, Rote Liste 2022]. Reaktionen beschränken sich meist auf die Applikationsstelle [Bonezzi et al. 2020]. Das Capsaicin-Pflaster zeigte sich in einer Studie der systemischen Therapie mit Pregabalin in Bezug auf die Schmerzreduktion bei peripherem neuropathischem Schmerz nicht unterlegen. Die beschriebene Schmerzreduktion setzte dabei durch Capsaicin früher ein als unter Pregabalin [Haanpää et al. 2016]. Ebenfalls konnte eine vergleichbar starke Schmerzreduktion bei DSPN durch das Capsaicin wie durch Duloxetin und Gabapentin in einer Metaanalyse bestätigt werden [van Nooten et al. 2017].

Im Therapiealgorithmus der Praxisempfehlung der DDG wird Capsaicin bei chronischen leichten bis moderaten Schmerzen zur Behandlung der schmerzhaften DSPN empfohlen [Ziegler et al. 2021a].

### 6.3 NICHTPHARMAKOLOGISCHE THERAPIEN

Neben der pharmakologischen Therapie können auch andere invasive und nichtinvasive Therapien mit in die Behandlung der DSPN einbezogen werden. Psycho- und Verhaltenstherapien können ebenso wie mechanisch bzw. elektrisch auf das Nervensystem wirkende Methoden Anwendung finden. In diesem Zusammenhang wären z. B. Akupunktur, transkutane Nervenstimulation (TENS) und Rückenmarksstimulation (SCS) zu nennen [Daoussi et al. 2005, Petersen et al. 2021, Smits et al. 2013, Ziegler et al. 2021a].

### 6.4 THERAPIEALGORITHMUS

Das Management der DSPN sollte neben der spezifischen Therapie auch individuelle Ziele der Diabetestherapie berücksichtigen, wie Basismaßnahmen (Blutzucker- und Blutdruckeinstellung, Lebensstiländerungen einschließlich Ernährungsumstellung und Steigerung der körperlichen Aktivität, Meidung von Risikofaktoren, z. B. Alkohol, Rauchen), Vermeidung von mikro- und makro-

vaskulären Folgeerkrankungen und des diabetischen Fußsyndroms sowie die Prävention und Therapie von Symptomen der Erkrankung und von Komorbiditäten. Die frühzeitige Kontrolle der Stoffwechseleinstellung und bestehender Risikofaktoren kann die Progression einer DSPN verhindern oder verlangsamen. Dementsprechend sollten DSPN-Patienten Alkohol lediglich in moderaten Mengen konsumieren und das Rauchen möglichst aufgeben [Ziegler et al. 2021a].

Der im Folgenden dargestellte Behandlungsalgorithmus gibt zum einen die Empfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinie wieder und empfiehlt zum anderen eine Differenzialtherapie unter Berücksichtigung möglicher Komorbiditäten und Nebenwirkungen (**Abbildung 4, Tabelle 5**) [Nationale Versorgungsleitlinie 2011, Ziegler 2020b, Ziegler et al. 2019b]. Zur Auswahl einer Erstlinientherapie ist vorgesehen, die Patienten in Abhängigkeit des empfundenen Schmerzes zu behandeln, wobei die drei Gruppen 1) intermittierende leichte Schmerzen, 2) chronische leichte bis moderate Schmerzen und 3) chronisch starke Schmerzen unterschieden werden. Während bei der ersten Gruppe zunächst ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit Metamizol oder Paracetamol unternommen werden kann, jedoch von den Autoren aufgrund fehlender Evidenz in der Praxis nicht angewendet wird, werden bei der zweiten und dritten Gruppe eine Monotherapie mit TZA, Duloxetin, Pregabalin oder Gabapentin, Capsaicin,  $\alpha$ -Liponsäure und bei Indikation auch Opioide empfohlen. Für Gruppe 3 werden abhängig von der Konstellation oder Kontraindikationen auch Opioide als Erstlinientherapie empfohlen, während diese für Gruppe 2 erst in der Zweitlinie in Kombination mit den genannten Monotherapien empfohlen werden.

Auch Kombinationstherapien können erwogen werden, wenn sie individuell die Wirksamkeit verbessern bzw. das Risiko durch eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten verringern und keine potenziellen Interaktionen vorliegen [Ziegler et al. 2021a]. Insbesondere eine Kombination mit lokal wirksamen Therapien oder nichtpharmakologischen Behandlungsmaßnahmen kann sinnvoll sein, da hier die Gefahr einer Zunahme von systemischen Nebenwirkungen und Interaktionen durch die Kombination sehr gering ist.

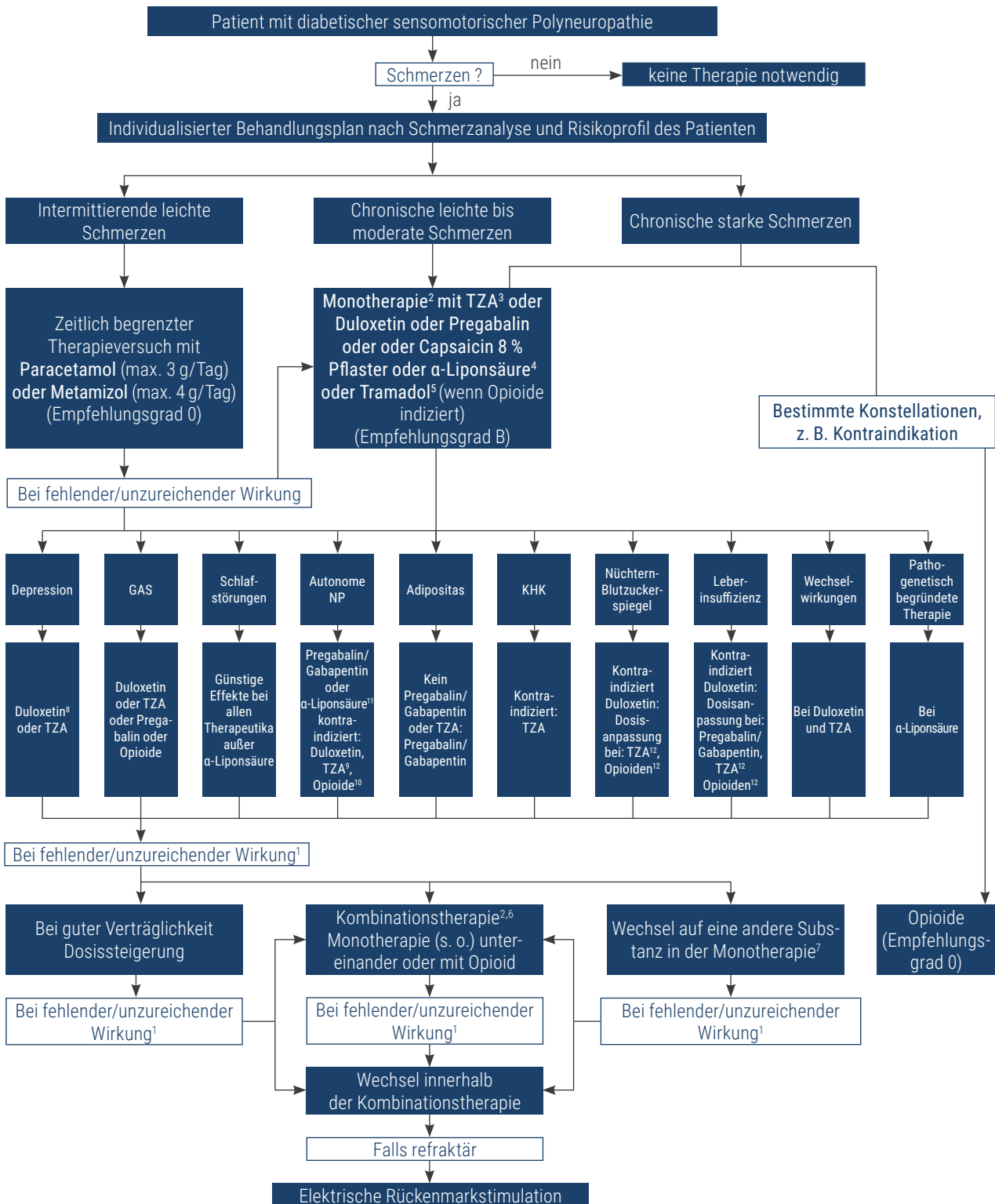


Abbildung 4: Behandlungsalgorithmus; modifiziert nach [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Ziegler et al. 2020a].

<sup>1</sup>Bei therapeutischem Ansprechen kann eine Erhaltungstherapie versucht werden <sup>2</sup>Wahl der Substanz entsprechend des individuellen Risikoprofils des Patienten <sup>3</sup>Vorzugsweise Amitriptylin <sup>4</sup>Alternativ ggf. Benfotiamin <sup>5</sup>Alternativ ggf. Tilidin erwägen <sup>6</sup>Substanzen aus einer Klasse (Antidepressiva: TZA, Duloxetin; Antikonvulsiva: Pregabalin, Gabapentin; Opiode: Tramadol, starke Opiode) sollen jeweils nicht miteinander kombiniert werden <sup>7</sup>Ggf. Natriumkanalblocker oder Cannabinoide erwägen <sup>8</sup>Zusätzlicher anxiolytischer Effekt bei generalisierter Angststörung <sup>9</sup>Cave bei Blasenentleerungsstörung oder KADN wegen anticholinergischer Nebenwirkungen <sup>10</sup>Cave: Verlangsamung der Magen-Darm-Passage bei gastrointestinaler Neuropathie <sup>11</sup>Gilt nur für α-Liponsäure <sup>12</sup>Je nach Einzelsubstanz.

GAS, Generalisierte Angststörung



**Tabelle 5:** Therapien und ihre häufigsten Nebenwirkungen; modifiziert nach [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Rote Liste 2022, Schlereth 2019, Ziegler et al. 2021a].

	Substanz	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Therapieempfehlung <sup>1</sup>	
			S2k-Leitlinie der DGN: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen [Schlereth 2019]	Praxisempfehlungen der DDG: Diabetische Neuropathie [Ziegler et al. 2021a]
SNRI	Duloxetin	Übelkeit, Erbrechen, Abnahme an Körpergewicht, trockener Mund, Schwindel, Somnolenz, Schlaflosigkeit, Durchfall, Blutdruckanstieg [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	↑ Therapie der ersten Wahl bei chronischen neuropathischen Schmerzen	↑ Monotherapie; bei fehlender/ unzureichender Wirkung: - (bei guter Verträglichkeit) Dosissteigerung oder - Wechsel auf anderes zur Monotherapie empfohlenes Therapeutikum oder - Kombinationstherapie <sup>2</sup> mit anderen empfohlenen Therapeutika
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin Imipramin Clomipramin	Sedierung, anticholinerge Wirkungen (Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Tachyarrhythmien; Cave bei Glaukom und Prostatahypertrophie), orthostatische Dysregulation, Senkung der Krampfschwelle, Leberenzymanstieg [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	↑ TZA: Therapie der ersten Wahl bei neuropathischen Schmerzen <sup>3</sup>	↑ Monotherapie, vorzugsweise mit Amitriptylin; bei fehlender/ unzureichender Wirkung: - (bei guter Verträglichkeit) Dosissteigerung oder - Wechsel auf anderes zur Monotherapie empfohlenes Therapeutikum oder - Kombinationstherapie <sup>2</sup> mit anderen empfohlenen Therapeutika
	Carbamazepin (Natriumkanal-Blocker)	Benommenheit, Schwindel, Ataxie, Gedächtnisstörungen, Hyponatriämie, Leberfunktionsstörungen, EKG-Veränderungen, Exantheme, Medikamenteninteraktionen [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	→ Kann aufgrund der geringen Evidenz bei neuropathischen Schmerzen nicht generell empfohlen, jedoch im Einzelfall erwogen werden	k. A.

<sup>1</sup>Substanzwahl entsprechend der Risikoprofile der Patienten <sup>2</sup>Substanzen aus einer Klasse (Antidepressiva: TZA, Duloxetin; Antikonvulsiva: Pregabalin, Gabapentin; Opioide: Tramadol, starke Opioide) sollen jeweils nicht miteinander kombiniert werden <sup>3</sup>Unter Berücksichtigung der kardialen Toxizität <sup>4</sup>Unerwünschte Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung sowie komorbide Suchterkrankungen können die Anwendung limitieren <sup>5</sup>Ein Effekt bei der DSPN kann nicht ausgeschlossen werden, die Evidenzlage ist allerdings nicht ausreichend, um den Einsatz generell zu empfehlen

DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Therapieempfehlung: ↑ empfohlen, → eingeschränkt empfohlen, ↓ nicht empfohlen; k. A.: keine Angabe zur Therapie in der Indikation



**Tabelle 5:** Therapien und ihre häufigsten Nebenwirkungen; modifiziert nach [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Rote Liste 2022, Schlereth 2019, Ziegler et al. 2021a].

	Substanz	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Therapieempfehlung <sup>1</sup>	
			S2k-Leitlinie der DGN: Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen [Schlereth 2019]	Praxisempfehlungen der DDG: Diabetische Neuropathie [Ziegler et al. 2021a]
Antikonvulsiva	Pregabalin (Kalziumkanal-Modulatoren)	Müdigkeit, Schwindel, Abnahme an Körpergewicht, Ödeme, Gangstörung, Ataxie [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	↑	↑
	Gabapentin (Kalziumkanal-Modulator)	Müdigkeit, Schwindel, Ödeme [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	↑	↑
Opiode	Tramadol [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	Schwindel, Übelkeit [Rote Liste 2022]	↑	↑
	Tapentadol [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	Vorwiegend geringer bis mäßiger Schweregrad und den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem betreffend [Rote Liste 2022]		k. A.
	Oxycodon [Bundesärztekammer (BÄK) 2011]	Atemdepression, Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskulatur und der glatten Muskulatur, Unterdrücken des Hustenreflexes, Entwicklung von Abhängigkeit [Rote Liste 2022]		k. A.
Topische Therapie	α-Liponsäure	Sehr seltene Nebenwirkungen und Insulinautoimmunsyndrom mit unbekannter Häufung [Gelbe Liste 2021]	↓	k. A.
	Capsaicin 179 mg kutanes Pflaster (8 %)	Unerwünschte Reaktionen meist mild bis moderat und vorübergehend: Erythem, Rötung, Brennschmerz und Unverträglichkeitsreaktionen an der Applikationsstelle, temporäre Schmerzzunahme ggf. mit Blutdruckanstieg [Rote Liste 2022]	↑	↑

<sup>1</sup>Substanzwahl entsprechend der Risikoprofile der Patienten <sup>2</sup>Substanzen aus einer Klasse (Antidepressiva: TZA, Duloxetin; Antikonvulsiva: Pregabalin, Gabapentin; Opiode: Tramadol, starke Oioide) sollen jeweils nicht miteinander kombiniert werden <sup>3</sup>Unter Berücksichtigung der kardialen Toxizität <sup>4</sup>Unerwünschte Nebenwirkungen, Toleranzentwicklung sowie komorbide Suchterkrankungen können die Anwendung limitieren <sup>5</sup>Ein Effekt bei der DSPN kann nicht ausgeschlossen werden, die Evidenzlage ist allerdings nicht ausreichend, um den Einsatz generell zu empfehlen.

DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DGN: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; Therapieempfehlung: ↑ empfohlen, → eingeschränkt empfohlen, ↓ nicht empfohlen; k.A.: keine Angabe zur Therapie in der Indikation

## 7 VERGLEICH SYSTEMISCHER UND TOPISCHER THERAPIEN

Bei der Therapieauswahl ist im Sinne einer Individualisierung neben der Beachtung der Komorbiditäten die Zufriedenheit der Patienten essenziell, um eine möglichst hohe Therapietreue zu erzielen, die wiederum den Erfolg der Therapie maßgeblich beeinflusst. Beim Vergleich von topischen und systemischen Schmerztherapien fallen auf den ersten Blick klare Unterschiede auf, wie die einfache Anwendung oraler Therapien oder die lokal begrenzten Nebenwirkungen topischer Therapien. Um eine realistische Einschätzung zu erhalten, welche Art

der Schmerztherapie Patienten mit peripheren neuropathischen Schmerzen bevorzugen, wurde ein *Discrete-Choice*-Experiment mit 153 Teilnehmern durchgeführt, in dem für beide Therapieoptionen relevante Attribute im direkten Vergleich von den Patienten bewertet wurden. Zusammenfassend wurden als wichtigste Eigenschaften einer Schmerztherapie ein rasches Ansprechen, die Bevorzugung lokaler Nebenwirkungen gegenüber systemischen Nebenwirkungen und die Vermeidung sexueller Dysfunktion eingestuft [Schubert et al. 2020].

## 8 PATIENTEN MIT DSPN IN DER COVID-19-PANDEMIE

Im Zuge der SARS-CoV-2-Pandemie wurde offensichtlich, dass Diabetespatienten ein signifikant erhöhtes Risiko schwerer COVID-19-Verläufe sowie stationärer Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung aufweisen [Ziegler et al. 2022b]. Doch auch bei mildereren Verläufen treten teilweise erhebliche Einschränkungen auf, darunter sind Schmerzen als ein häufiges Symptom zu nennen. Neben unspezifischen Hals-, Kopf- und Gliederschmerzen wurde auch vermehrt über Myalgien und neuropathische Schmerzen berichtet. Darüberhinaus kann sich COVID-19 auch nachteilig auf bereits bestehende schmerzhaft neuropathien auswirken [Meyer-Friessem et al. 2021].

Die Pandemie ging zudem mit starken Einschränkungen der Gesundheitsversorgung, sozioökonomischen Nachteilen und verstärkten psychischen Belastungen einher (z. B. soziale Isolation zur Risikovermeidung). Dies kann ebenfalls zu einer Verschlechterung der Symptomatik chronischer Schmerzpatienten beitragen [Meyer-Friessem et al. 2021]. Neben einem reduzierten Zugang zu Routineuntersuchungen und Schulungsprogrammen

leidet die Versorgung chronisch Erkrankter zusätzlich unter pandemiebedingten Personalverlagerungen für die Behandlung von COVID-19-Patienten. Zwar haben Diabetespatienten während der Pandemie häufiger virtuelle oder telemedizinische Angebote wahrgenommen und positiv rezipiert, jedoch besteht die Einschränkung, dass in diesem Rahmen keine physischen Untersuchungen möglich sind [Ziegler et al. 2022b].

Bisher fehlen evidenzbasierte Daten oder Erfahrungen bezüglich des Screenings von Diabetespatienten auf DSPN während der COVID-19-Pandemie. Folglich könnten asymptomatische Patienten in dieser Situation unterdiagnostiziert sein.

Auch bei der Behandlung bereits diagnostizierter DSPN-Patienten ergeben sich durch die Pandemie zusätzliche Herausforderungen, beispielsweise im Hinblick auf die Routineversorgung und die Untersuchung der FüÙe. Diese sollte dennoch nach Möglichkeit stattfinden oder – sofern nicht physisch möglich – virtuell bzw. telemedizinisch erfolgen [Ziegler et al. 2022b].

## 9 FAZIT

Im Zuge einer vermehrten globalen Verbreitung von Diabetes ist mit einer gesteigerten Prävalenz der DSPN zu rechnen. Diese geht wiederum mit erhöhten medizinischen und ökonomischen Herausforderungen einher [Happich et al. 2008, Sloan et al. 2018]. Die Progression der DSPN kann durch eine frühzeitige Kontrolle der Stoffwechseleinstellung und Risikofaktoren verhindert oder hinausgezögert werden [Ziegler et al. 2020a]. Auch ist eine frühe Diagnose der DSPN (z. B. durch regelmäßige Screenings) wichtig, um das Risiko einer Schmerzchronifizierung zu verringern.

Die pharmakologische Therapie neuropathischer Schmerzen bei DSPN als Teil eines multimodalen Therapiekonzepts zielt neben der Verbesserung der Schlafqualität und der Mobilität insbesondere auf die Steigerung der Lebensqualität ab [Bundesärztekammer (BÄK) 2011, Ziegler 2020b]. Diese hängt neben der Schmerzlinderung maßgeblich von der Vermeidung oder Minimierung therapiebezogener Nebenwirkungen ab, z. B. durch die Nutzung einer topischen Darreichungsform [Ziegler 2020b].

## 10 LITERATUR

- Amara F**, Hafez S, Orabi A, et al. Review of diabetic polyneuropathy: pathogenesis, diagnosis and management according to the consensus of egyptian experts. *Curr Diabetes Rev* 2019;15(4):340 – 5
- Anand P**, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *British journal of anaesthesia* 2011;107(4):490 – 502
- Azmi S**, ElHadd KT, Nelson A, et al. Pregabalin in the management of painful diabetic neuropathy: a narrative review. *Diabetes Therapy* 2019;10(1):35 – 56
- Bannister K**, Sachau J, Baron R, et al. Neuropathic pain: mechanism-based therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2020;60:257 – 74
- Baron R**. Capsaicin and nociception: from basic mechanisms to novel drugs. *The Lancet* 2000;356(9232):785 – 7
- Baron R**. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nature clinical practice Neurology* 2006;2(2):95 – 106
- Baron R**, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *The Lancet Neurology* 2010;9(8):807 – 19
- Baron R**, Tölle TR, Gockel U, et al. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146(1-2):34 – 40
- Bennett MI**, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127(3):199 – 203
- BfArM**. Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel nach § 1 Abs. 2 BtM. 2021. [https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Sachverstaendigenausschuss/Sitzungen/Ergebnisse\\_38.html](https://www.bfarm.de/DE/Bundesopiumstelle/Betaeubungsmittel/Sachverstaendigenausschuss/Sitzungen/Ergebnisse_38.html), abgerufen am: 09.06.2021
- Bonezzi C**, Costantini A, Crucco G, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2020;21(11):1377 – 87
- Bönhof GJ**, Herder C, Strom A, et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019;40(1):153 – 92
- Bouhassira D**, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114(1-2):29 – 36
- Boyle J**, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes care* 2012;35(12):2451 – 8
- Bundesärztekammer (BÄK)**, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011. Verfügbar unter: [www.dmneuropathie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dmneuropathie.versorgungsleitlinien.de); [abgerufen am: 26.10.2022]; DOI: 10.6101/AZQ/000302
- Buyschaert M**, Bergman M. Definition of prediabetes. *The Medical Clinics of North America* 2011;95(2):289 – 97, vii
- Callaghan BC**, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *The lancet NEUROLOGY* 2012;11(6):521 – 34
- Colloca C**, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017a;3:17

- Colloca C**, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2017b;3:17
- Daousi C**, Benbow S, MacFarlane I. Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetic medicine* 2005;22(4):393 – 8
- Edlund MJ**, Martin BC, Russo JE, et al. The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic non-cancer pain: the role of opioid prescription. *The Clinical journal of pain* 2014;30(7):557
- FDA**. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>, abgerufen am: 11.06.2021
- Feldman EL**, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers* 2019;5(1):1 – 18
- Feldman EL**, Nave K-A, Jensen TS, et al. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron* 2017;93(6):1296 – 313
- Finnerup NB**. Nonnarcotic methods of pain management. *N Engl J Med* 2019;380(25):2440 – 8
- Freyenhagen R**, Argoff C, Eerdeken M, et al. Progressive response to repeat application of capsaicin 179 mg (8% w/w) cutaneous patch in peripheral neuropathic pain: comprehensive new analysis and clinical implications. *Pain Med* 2021; 10.1093/pm/pnab113
- Gálvez R**, Schäfer M, Hans G, et al. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Advances in therapy* 2013;30(3):229 – 59
- Gelbe Liste**. Fachinformation: Alpha-Liponsäure 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2021. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Alpha-Lipon-Aristo-600-mg-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung\\_883978/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Alpha-Lipon-Aristo-600-mg-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung_883978/fachinformation), abgerufen am: 10.05.2021
- Gibbons CH**. 2020. „Diabetic neuropathy – clinical.“ In *Microvascular Disease in Diabetes*, edited by Tecilazich F. John Wiley & Sons, Inc.
- Gibbons CH**, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138(Pt 1):43 – 52
- Haanpää M**, Cruccu G, Nurmikko T, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *European Journal of Pain* 2016;20(2):316 – 28
- Happich M**, John J, Stamenitis S, et al. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002--results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81(2):223 – 30
- Harati Y**, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50(6):1842 – 6
- Häuser W**. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. *Der Schmerz* 2020;34:204 – 44
- Kaur H**, Hota D, Bhansali A, et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34(4):818 – 22
- Khasbage S**, Shukla R, Sharma P, et al. A randomized control trial of duloxetine and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *J Diabetes* 2020; 10.1111/1753-0407.13148
- Kioskli K**, Scott W, Winkley K, et al. Psychosocial factors in painful diabetic neuropathy: a systematic review of treatment trials and survey studies. *Pain Medicine* 2019;20(9):1756 – 73
- Kiyani M**, Yang Z, Charalambous LT, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: Health care costs and complications from 2010 to 2015. *Neurol Clin Pract* 2020;10(1):47 – 57
- Köster I**, Schubert I, Huppertz E Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000-2009. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:1013 – 6
- Liampas A**, Rekatsina M, Vadalouca A, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther* 2021;10(1):55 – 68
- Lunn MP**, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews* 2009(4)
- Maag R**, Stengel M, Baron R. Pathophysiologie neuropathischer Schmerzen. *Der Diabetologe* 2006;2(2):104 – 13
- Meyer-Friessem CH**, Gierthmühlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep* 2021;6(1):e893
- Moore RA**, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009(3)
- Nagamatsu M**, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes care* 1995;18(8):1160-7
- Nationale VersorgungsLeitlinie**. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011. DOI: 10.6101/AZQ/000302. 2011
- Nickander KK**, McPhee BR, Low PA, et al. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radical Biology and Medicine* 1996;21(5):631 – 9
- Niesters M**, Proto PL, Aarts L, et al. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth* 2014;113(1):148 – 56
- Papanas N**, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(11):682 – 90

- Papanas N, Ziegler D.** Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2014;15(18):2721 – 31
- Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al.** Effect of high-frequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;78(6):687 – 98
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al.** Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care* 2017;40(1):136 – 54
- Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al.** Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC neurology* 2009;9(1):1 – 14
- Reimer M, Sachau J, Forstenpointner J, et al.** Bedside testing for precision pain medicine. *Curr Opin Support Palliat Care* 2021;15(2):116 – 24
- Reitzle L, Schmidt C, Du Y, et al.** [Estimating prevalent microvascular complications of diabetes mellitus in Germany. Analysis of statutory health insurance data in 2012 and 2013]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020;63(10):1219 – 30
- Rogawski MA, Löscher W, Rho JM.** Mechanisms of action of antiseizure drugs and the ketogenic diet. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2016;6(5):a022780
- Rote Liste.** Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 2022. Rote Liste Service GmbH (Verlag); ISBN: 978-3946057741. 2022
- Saarto T, Wiffen PJ.** Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007(4)
- Said G.** Diabetic neuropathy--a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(6):331 – 40
- Sandercock D, Cramer M, Wu J, et al.** Gabapentin extended release for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32(2):e20-e
- Schlereth T.** Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2019
- Schubert T, Kern KU, Schneider S, et al.** Oral or topical pain therapy-how would patients decide? A discrete choice experiment in patients with peripheral neuropathic pain. *Pain Pract* 2020; 10.1111/papr.12989
- Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, et al.** A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015;35(2):95 – 108
- Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al.** Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Pain* 2017;18(1):42 – 53
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al.** Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2005;96(6):399-409
- Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, et al.** A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;144:177 – 91
- Smits H, van Kleef M, Holsheimer J, et al.** Experimental spinal cord stimulation and neuropathic pain: mechanism of action, technical aspects, and effectiveness. *Pain Pract* 2013;13(2):154 – 68
- Spallone V, Greco C.** Painful and painless diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Diab Rep* 2013;13(4):533 – 49
- Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, et al.** The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(6):332 – 9
- Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, et al.** Effects of DL- $\alpha$ -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000;49(6):1006 – 15
- Tönnies T, Rathmann W.** Epidemiologie des Diabetes in Deutschland. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022*. Herausgeber: Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe; ISSN: 1614-824X. 2022
- van Nooten F, Treur M, Pantiri K, et al.** Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clinical therapeutics* 2017;39(4):787-803. e18
- Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al.** Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes care* 2005;28(10):2378-83
- Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al.** Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC neurology* 2016;16(1):1 – 14
- Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, et al.** Repeat treatment with capsaicin 8% patch (179mg capsaicin cutaneous patch): effects on pain, quality of life, and patient satisfaction in painful diabetic peripheral neuropathy: an open-label, randomized controlled clinical trial *Journal of Current Medical Research and Opinion* 2019;2(388-401)
- Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al.** A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2014;37(8):2302 – 9
- Vo T, Rice ASC, Dworkin RH.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain: how do we explain continued widespread use? *Pain* 2009;143(3):169-71
- Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al.** Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 2017;88(20):1958 – 67
- Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, et al.** Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105(1-2):71 – 8

- Wiffen** PJ, McQuay HJ, Edwards J, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane database of systematic reviews 2005(3)
- Wong** M-c, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *Bmj* 2007;335(7610):87
- Yang** H, Sloan G, Ye Y, et al. New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Frontiers in endocrinology* 2020;10:929
- Ziegler** D. Diabetische Polyneuropathie. *Der Diabetologe* 2020b;16(2):195 – 206
- Ziegler** D. Diabetes und Nervenerkrankungen. In: *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022*. Herausgeber: Deutsche Diabetes Gesellschaft und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe; ISSN: 1614 – 824X. 2022a
- Ziegler** D, Holz A, Horvath V, et al. Current perspectives in prediabetic neuropathy. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 2021;30:36 – 48
- Ziegler** D, Keller J, Maier C, et al. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018a;13(S 02):S230 – S6
- Ziegler** D, Keller J, Maier C, et al. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2019a;14(S 02):S243 – S57
- Ziegler** D, Keller J, Maier C, et al. Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version des Artikels *Diabetologie*. *Diabetologie* 2019b;13(Suppl 2):S230 – S43
- Ziegler** D, Keller J, Maier C, et al. Diabetische Neuropathie. *Der Diabetologe* 2020a;16:40 – 53
- Ziegler** D, Keller J, Maier C, et al. DDG-Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2021a;16:336 – 50
- Ziegler** D, Landgraf R, Lobmann R, et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018b;139:147 – 54
- Ziegler** D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21(2):114 – 21
- Ziegler** D, Tesfaye S, Spallone V, et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: international expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022b;186:109063



<https://cmemedipoint.de/neurologie/diabetische-polyneuropathie/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie (DSPN) bei Typ-2-Diabetes ist **falsch**?
  - A) Die DSPN ist ein wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.
  - B) Insbesondere die schmerzhafte DSPN ist mit hohen ökonomischen Belastungen verbunden.
  - C) Die DSPN ist nach wie vor unterdiagnostiziert.
  - D) DSPN-Patient:innen haben einen potenziell hohen Leidensdruck.
  - E) Eine unzureichende Diabeseinstellung hat nachweislich keinen Einfluss auf die Entwicklung einer DSPN.
  
2. Wie hoch war Reitzle et al. (2020) zufolge der relative **Anteil an DSPN-Erkrankten** unter den Diabetes-Patient:innen im Jahr 2013 in Deutschland?
  - A) 50,9 %
  - B) 20,8 %
  - C) 78,7 %
  - D) 13,5 %
  - E) 5,4 %
  
3. Welche der folgenden Faktoren sind **nicht** an der Entstehung einer neuronalen Schädigung im Rahmen einer diabetischen Neuropathie beteiligt?
  - A) Hyperkalzämie
  - B) Hyperglykämie
  - C) Dyslipidämie
  - D) Insulinresistenz bzw. verminderte Insulinausschüttung
  - E) Inflammation
  
4. Welches der folgenden Anzeichen zählt **nicht** zu den vorrangigen sensorischen Symptomen der DSPN?
  - A) Spontane, brennende oder stechende Schmerzen
  - B) Myospasmen
  - C) Dysästhesien
  - D) Taubheitsgefühl
  - E) Parästhesien
  
5. Welche der folgenden Untersuchungen zählt **nicht** zur DSPN-Basisdiagnostik, die bei allen symptomatischen Patient:innen erfolgen sollte?
  - A) Inspektion der Beine und Füße sowie klinische Untersuchung der unteren Extremitäten
  - B) Erkennung akuter Veränderungen an Haut, Weichteilen und Gelenken mit oder ohne Trauma
  - C) Erfassung neuropathischer Symptome und Defizite
  - D) Untersuchung der Motorik sowie Abschätzen der Intensität neuropathischer Schmerzen
  - E) Durchführung einer Koronarangiographie
  
6. Welche Aussage zu den Screening-Methoden, die der Identifizierung neuropathischer Schmerzen dienen, ist **nicht richtig**?
  - A) Der painDETECT®-Fragebogen kommt ohne eine klinische Untersuchung aus und stützt sich auf die von Patient:innen berichteten Angaben zu zwölf Punkten.
  - B) Das *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS) kann zur Identifizierung neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden.
  - C) Der *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ) ist zur Identifizierung neuropathischer Schmerzen im Rahmen einer DSPN nicht geeignet.
  - D) Der *Douleur Neuropathique en 4 Questions* (DN4) fragt u. a. sieben symptombezogene Parameter ab.
  - E) Der DN4 beinhaltet drei klinische Untersuchungen des Schmerzareals auf Hypästhesie und -algesie sowie Hyperalgesie.



**7. Welche der folgenden Parameter zählen nicht zur empfohlenen Labordiagnostik, um Differenzialdiagnosen zur diabetischen Neuropathie auszuschließen?**

- A)** Blutbild, Kreatinin
- B)** C-reaktives Protein (CRP), Thyreotropin
- C)** Vitamin B12, Folsäure
- D)** Alanin-Aminotransferase (ALAT), Gamma-GT und Immunelektrophorese
- E)** C-Peptid, Homocystein

**8. Welche Aussage zur Therapie der schmerzhaften DSPN mit Antikonvulsiva ist richtig?**

- A)** Die Kalziumkanalmodulatoren Pregabalin und Gabapentin binden an die  $\alpha 2\text{-}\delta$ -Unterheit von präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanälen und verstärken die Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat und Substanz P.
- B)** Die Wirksamkeit von Pregabalin bei schmerzhafter DSPN konnte metaanalytisch nicht bestätigt werden.
- C)** Für Pregabalin und Gabapentin wurde ein Warnhinweis der U. S. Food and Drug Administration (FDA) ausgesprochen.
- D)** Carbamazepin und Oxcarbazepin binden an spannungsabhängige Natriumkanäle auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen im peripheren, jedoch nicht im zentralen Nervensystem.
- E)** Die analgetische Wirkung von Carbamazepin wurde in zahlreichen Studien eindeutig nachgewiesen.

**9. Welche Aussage zum Capsaicin-Pflaster ist falsch?**

- A)** Das Capsaicin-Pflaster enthält Capsaicin in niedriger Konzentration (0,04 %).
- B)** Die schmerzlindernde Wirkung nach Bindung an den *Transient-Receptor-Potential-Vanilloid-1*-(TRPV1-)Rezeptor beruht wahrscheinlich auf einer reversiblen Defunktionalisierung der Nozizeptoren.
- C)** In zwei randomisierten Studien sowie einer Metaanalyse führten die Anwendungen des Capsaicin-Pflasters zu signifikanten Verbesserung der Lebensqualität.
- D)** Systemische Nebenwirkungen sowie Arzneimittelinteraktionen sind bei einer Anwendung des Capsaicin-Pflasters in der Regel nicht zu erwarten.
- E)** Im Therapiealgorithmus der Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) wird Capsaicin bei chronischen leichten bis moderaten Schmerzen zur Behandlung der schmerzhaften DSPN empfohlen.

**10. Welche Aussage zu Duloxetin ist falsch?**

- A)** Duloxetin zählt zu den selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI).
- B)** Duloxetin kann nach der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als Therapie der ersten Wahl bei chronischen, neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden.
- C)** Bei Anwendung von Duloxetin kann es zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Übelkeit, Somnolenz oder Blutdruckanstieg kommen.
- D)** Die Praxisempfehlungen der „DDG: Diabetische Neuropathie“ sprechen sich für eine Monotherapie mit Duloxetin aus und raten von einer Kombinationstherapie grundsätzlich ab.
- E)** Nach den Praxisempfehlungen der „DDG: Diabetische Neuropathie“ kann bei fehlender/unzureichender Wirkung und guter Verträglichkeit eine Dosissteigerung von Duloxetin in Betracht gezogen werden.

## IMPRESSUM

### AUTOREN

**Prof. Dr. med. Ralf Baron**

Arnold-Heller-Straße 3  
24105 Kiel

**Prof. Dr. med. Dan Ziegler**

Deutsches Diabetes-Zentrum  
Auf'm Hennekamp 65  
40225 Düsseldorf

### INTERESSENKONFLIKTE

Prof. Dr. Dan Ziegler: Berater: Bayer, Berlin-Chemie, Biogen, Clexio, Grünenthal, GSK, Novaremed, Novartis, Nevro, Novo Nordisk, Pfizer, Procter & Gamble, Stada, Viatrix, Wörwag. Referent: AstraZeneca, Berlin-Chemie, Eva, Nevro, Pfizer, Sanofi, Viatrix, Wörwag. Forschungsunterstützung: Wörwag.

Prof. Dr. Ralf Baron: Grant / Research Support, Speaker, Consultant: Pfizer Pharma GmbH, Sanofi Genzyme GmbH, Sanofi Aventis GmbH, Grünenthal GmbH, Lilly, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, Biogenidec, AstraZeneca GmbH, Daiichi Sankyo, Glenmark Pharmaceuticals S.A., Seqirus Australia Pty. Ltd, Teva Pharmaceuticals Europe Niederlande, Teva GmbH, Genentech, Mundipharma International Ltd. UK, Galapagos NV, Kyowa Kirin GmbH, Vertex Pharmaceuticals Inc., Biotest AG, Celgene GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Regeneron Pharmaceuticals Inc. USA, Theranexus DSV CEA Frankreich, Abbott Products Operations AG Schweiz, Bayer AG, Grünenthal Pharma AG Schweiz, Akcea Therapeutics Germany GmbH, Asahi Kasei Pharma Corporation, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Air Liquide Sante International Frankreich, Alnylam Germany GmbH, Alnylam Pharmaceuticals Inc., Lateral Pharma Pty Ltd, Hexal AG, Angelini, Janssen, SIMR Biotech Pty Ltd Australien, Confo Therapeutics N. V. Belgium, Merz Pharmaceuticals GmbH, Neumentum Inc., F. Hoffmann-La Roche Ltd. Switzerland, AlgoTherapeutix SAS France, Nanobiotix SA France, AmacaThera Inc. Canada; Mundipharma Research GmbH und Co. KG, MSD GmbH, Seqirus Australia Pty. Ltd, TAD Pharma GmbH, Grünenthal SA Portugal, Grünenthal B.V. Niederlande, Evapharma, Takeda Pharmaceuticals International AG Schweiz, Ology Medical Education Netherlands, Ever Pharma GmbH, Amicus Therapeutics GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Chiesi GmbH, Stada Mena DWC LLC Dubai, Viatrix, Zambon GmbH, Heat2Move, Resano GmbH, Sandoz; EU Projects: „Europain“ (115007). DOLORisk (633491). IMI Paincare (777500). German Federal Ministry of Education and Research (BMBF): Verbundprojekt: Frühdetektion von Schmerzchronifizierung (NoChro) (13GW0338C). German Research Network on Neuropathic Pain (01EM0903).

### REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Cristina Garrido  
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Grünenthal GmbH mit insgesamt 7.769,- € finanziert.  
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

### BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.

