

Heber Ferraz-Leite, Diabetische Polyneuropathie, Mischtechnik auf Hartfaserplatte, (103 x 69 cm), 2020

Schmerztherapeutisches Management der diabetischen Polyneuropathie

Jeder zweite Diabetiker leidet an einer Polyneuropathie. Oft können schon kleinste Berührungen im Bereich der Füße oder der Unterschenkel unerträgliche Schmerzen auslösen. Das schränkt nicht nur die Lebensqualität massiv ein, sondern führt auch zu Problemen im Alltag.

eschätzte sieben bis zehn Prozent der Bevölkerung sind in Europa von neuropathischen Schmerzen betroffen. Bei der schmerzhaften diabetischen peripheren Neuropathie liegt die europäische Prävalenz jedoch deutlich höher, zwischen sechs und 34 Prozent bei Diabetes-mellitus-Patientinnen und -Patienten. Risikofaktoren für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen sind neben den ursächlichen Läsionen oder einer Dysfunktion des Nervensystems Alter, Geschlecht oder Schmerzdauer.

Polyneuropathien (PNP) gelten als generalisierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems, betreffen in Form einer



Ao. Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator-Katzenschlager

Stv. Leiterin der Klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerzmedizin, Schmerzambulanz MedUni Wien/ AKH Wien

sensomotorischen PNP etwa jeden zweiten Diabetiker und manifestieren sich zumeist an den Füßen, im weiteren Verlauf auch im Bereich der Unterschenkel und können außerdem die Hände betreffen. Die Schmerzformen, die damit vergesellschaftet sind, gehören zum neuropa-

thischen Formenkreis und gehen meist mit einschießenden starken, anfallsartig auftretenden Schmerzen einher, die stechend, brennend, elektrisch oder dumpf sein können. Nicht selten sind sie von Parästhesien, Hyper- und Hypästhesie, Hyperalgesie sowie Allodynie begleitet. Diabetiker, die an einer Polyneuropathie leiden, haben im Bereich der Füße oder der Unterschenkel oftmals mit mechanischer Allodynie zu kämpfen, weshalb kleinste Berührungen unerträgliche Schmerzen auslösen. Sie ertragen beispielweise keine Socken oder können sich beim Schlafen nicht zudecken, was die Lebensqualität erheblich einschränkt und sie vor Probleme im Alltag stellt.



DEFINITION NEUROPATHISCHER SCHMERZEN

Nach Definition der International Association for the Study of Pain (IASP) wird neuropathischer Schmerz durch eine Läsion oder Dysfunktion des peripheren und/oder zentralen Nervensystems verursacht. Die Klassifikation neuropathischer Schmerzen beruht unter anderem auf einer Einteilung nach der Krankheitsentität, der Beschreibung der anatomischen Verteilung sowie dem Nachweis pathohistologischer Veränderungen. Beim neuropathischen Schmerz gibt es sowohl Positiv- als auch Negativ-Symptome.

Die diabetische Polyneuropathie ist eine Erkrankung der peripheren Nerven, die infolge eines Diabetes mellitus auftritt. Sie kann sowohl den vom somatischen Nervensystem gesteuerten Teil des peripheren Nervensystems als auch das autonome Nervensystem betreffen.

DISTAL-SYMMETRISCHE SENSO-MOTORISCHE POLYNEUROPATHIE

Die zahlenmäßig häufigste und klinisch bedeutsamste Form ist die distal-symmetrische sensible bzw. sensomotorische Polyneuropathie (DSPN), die allerdings in ihrer klinischen Bedeutung nach wie vor unterschätzt, häufig nicht diagnostiziert und nicht hinreichend therapiert wird (siehe Tabelle). Beinahe jeder 3. Diabetiker ist davon betroffen. Eine einfache klinische Definition für die Praxis ist das Vorliegen von Symptomen und/oder Zeichen einer peripheren Nervendysfunktion bei Menschen mit Diabetes nach Ausschluss anderer Ursachen.

Bis zur Hälfte der Betroffenen mit DSPN können asymptomatisch sein, jedoch beträgt die Prävalenz der schmerzhaften DSPN bei Diabetes je nach Definition 13-26 Prozent. Das Risiko steigt mit höherem Alter, zunehmender Diabetesdauer, unzureichender Diabeteseinstellung, verstärkt noch durch übermäßigen Alkoholkonsum, Rauchen und mangelnde körperliche Aktivität. Häufig begleiten Komorbiditäten eine DSPN, etwa eine diabetische Retinound Nephropathie, Adipositas, Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Mediasklerose vom Typ Mönckeberg und Depressionen.

Tabelle: Klassifikation der diabetischen Neuropathie

1. Diffuse Neuropathie	A. Distal-symmetrische Polyneuropathie (DSPN)	Symptomatische DSPN:- Schmerzhafte DSPN- Nichtschmerzhafte DSPN Asymptomatische DSPN
	B. Autonome Neuropathie (AN)	Kardiovaskuläre AN Gastrointestinale AN Urogenitale AN Lungenfunktionsstörungen Schweißsekretionsstörungen Störungen der endokrinen Regulation Pupillenfunktionsstörungen
	C. Akute therapieinduzierte schmerzhafte und/oder autonome Neuropathie (TIND)	
2. Mononeuropathie	Neuropathie einzelner kranialeroder peripherer Nerven Multiple Mononeuropathie (Mononeuritis multiplex) Kompressions- und Engpassneuropathie	
3. Radikulopathie oder Polyradikulopathie	Radikuloplexusneuropathie (lumbosakrale Poly- radikulopathie, proximale motorische Amyotrophie) Thorakoabdominale Radikulopathie	

Quellen: D. Ziegler. Internist 2020; 61:243–253, https://doi.org/10.1007/s00108-020-00770-8, Online publiziert: 21. Februar 2020 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020; Pop-Busui et al. Diabetes Care 2017; 40:136–154.

Rezente Daten weisen bereits beim Prädiabetes auf eine erhöhte Prävalenz der DSPN, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer gestörten Glukosetoleranz und nichtnormwertigen Nüchternblutglukosewerten, hin.

Sensibilitätsstörungen zählen zu den typischen neuropathischen Symptomen, Schmerzen und Missempfindungen v.a. in Füßen und Unterschenkeln. Motorisch stehen Muskelkrämpfe und eine Stolperneigung wegen Fußheberschwäche im Vordergrund. Eine DSPN beginnt oft

schleichend und verläuft ohne Intervention chronisch progredient. Sie manifestiert sich bevorzugt in den distalen Abschnitten der unteren Extremitäten, seltener auch der oberen Extremitäten (strumpfbzw. handschuhförmige Verteilung) mit Schmerzen, Parästhesien, Hyperästhesien, Allodynien und Taubheitsgefühl, die sich in der Regel von distal (Zehen, Füße, Unterschenkel) nachproximal ausbreiten ("dying back neuropathy").

Die Schmerzen werden meist als brennend ("burning feet"), bohrend, einschießend,



krampfartig oder stechend beschrieben. Charakteristisch sind die nächtliche Exazerbation der Beschwerden, wie "schmerzhafte Bettdecke", sowie ihre Besserung beim Gehen. Schmerzen können auch durch nicht noxische Reize (z.B. Berührung) evoziert (Allodynie) oder durch noxische Reize (z.B. Nadelstich) verstärkt werden (Hyperalgesie).

Klinisch haben die Patienten im Spätstadium abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe, Atrophien der kleinen Fußmuskeln, Sensibilitätsstörungen, sensible Ataxie mit Gang- und Standunsicherheit, Hypästhesie und herabgesetzte Thermästhesie und Algesie. Bei diesem Krankheitsbild sind sowohl die langsam leitenden, kleinkalibrigen markarmen oder marklosen Aδ- und C-Fasern als auch die schnell leitenden großkalibrigen Aa- und Aβ-Fasern beteiligt. Eine Funktionsstörung der kleinen Nervenfasern kann sich bereits frühzeitig isoliert im Sinne einer "small fiber neuropathy" (SFN) durch reduzierte Thermästhesie oder verminderte intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD) mit bzw. auch ohne Schmerzen manifestieren, bevor sonstige objektive Hinweise auf eine Neuropathie vorliegen. Neuropathische Defizite mit Reduktion bzw. Verlust der Temperatur-, Schmerz-, Bewegungs- oder Berührungssensibilität sind von größter klinischer Bedeutung, da sie den Weg zur neuropathisch bedingten Ulzeration - bis hin zur Amputation - ebnen können.

IATROGENE SCHMERZHAFTE UND AUTONOME NEUROPATHIE

Eine Besonderheit stellt das akute Auftreten einer iatrogenen schmerzhaften und autonomen Neuropathie nach einer zu raschen Korrektur einer ausgeprägten Hyperglykämie dar, wobei die Schmerzen in schweren Fällen das distale strumpfförmige Muster verlassen und ubiquitär lokalisiert sein können (Therapie-induzierte Neuropathie bei Diabetes TIND; sog. Insulin neuritis nach Caravati). Meistens sind die Schmerzen innerhalb des Verlaufs mehrerer Monate unter analgetischer Therapie deutlich rückläufig bzw. sistieren. Im Rahmen einer Optimierung der Diabeteseinstellung ist daher eine Senkung des HbA1c-Spiegels (HbA1c: GlykohämoglobinTypA1c) um maximal 2-3 Prozent innerhalb von drei Monaten anzustreben, um das Risiko für die Entwicklung einer TIND zu minimieren.

(MULTI-)FOKALE NEUROPATHIEN

Die relativ seltenen fokalen und multifokalen Neuropathien mit asymmetrischen Ausfällen einzelner oder mehrerer Nerven bedürfen in der Regel einer weiterführenden neurologischen Diagnostik.

DIAGNOSTIK

Laut neuerer Daten der deutschen Diabetesgesellschaft sind bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose eines Typ-2-Diabetes vielfältige, mit verschiedenen Methoden messbare funktionelle und morphologische Veränderungen der peripheren Nerven nachweisbar, sodass die DSPN keineswegs als eine sog. Spätkomplikation, sondern korrekterweise als Frühkomplikation des Diabetes anzusehen ist.

Zur Diagnosestellung und Sicherung von peripheren neuropathischen Schmerzen sind validierte einfache Tests wie der pain-DETECT®-Fragebogen, der "DN4"-Fragebogen oder der General Pain Screener (GPS) gleich bei der Erstvorstellung sinnvoll.

Nach einer Anamnese, bei der ein Hinweis auf ein neuropathisches Schmerzgeschehen aufliegt (Fragebögen und Hinweise auf relevante Nervenläsionen oder Nervenerkrankung, plausible neuroanatomische Schmerzausbreitung), kann von der Arbeitshypothese neuropathischer Schmerz ausgegangen werden. Die klinisch-neurologische Basisuntersuchung umfasst eine allgemeine medizinische und neurologische Anamnese, eine Fußinspektion und Fußpalpation zur Untersuchung der Trophik und Durchblutung sowie eine neurologische Untersuchung der Sensibilität mit Hilfe einfacher semi-quantitativer Bedside-Instrumente wie z.B. 10g-Semmes-Weinstein-Monofilament (Druck/Berührung), Temperaturbestimmung mittels Plastik-Metall-Kombination (semiquantitativ), C 64Hz-Stimmgabel nach Rydel-Seiffer (Vibration), Einmalnadel/Holzzahnstocher (Schmerz) und eine Lagesinnbestimmung sowie eine Untersuchung von Muskelkraft und Muskeleigenreflexen.

Häufig finden sich eine sensible Ataxie mit Gang- und Standunsicherheit, Hypästhesie sowie eine herabgesetzte Thermästhesie und Algesie, motorisch abgeschwächte oder fehlende Muskeleigenreflexe und Atrophien der kleinen Fußmuskeln. Die neurologische Untersuchung sollte nicht zuletzt aus Gründen der Standardisierung unter Verwendung einfacher Scores für neuropathische Symptome und Defizite bei jedem Diabetespatienten mindestens einmal im Jahr vorgenommen werden.

Subjektive Symptome können klinisch mit dem Neuropathiesymptomscore (NSS) und der Schweregrad neuropathischer Defizite mit dem Neuropathiedefizitscore (auch "neuropathy disability score" NDS) oder Michigan-Neuropathiescreeninginstrument (MNSI) erfasst werden. Am häufigsten werden Einzelkomponenten wie Prüfung des Vibrationsempfindens mittels Stimmgabel, des Schmerzempfindens mittels spitzer Reize und des Achillessehnenreflexes angewendet.

Bei unklarer Diagnose kann eine initiale Therapie eingeleitet werden, zugleich sollte aber, genauso wie bei Nichtansprechen auf die induzierte Therapie, eine Überweisung zu Spezialistinnen bzw. Spezialisten erfolgen, wo gegebenenfalls weitere Untersuchungen durchgeführt werden können: Mittels klinischer Untersuchung können nur relativ fortgeschrittene bzw. symptomatische Stadien der Neuropathie erfasst werden. Frühstadien und die SFN können reproduzierbar nur unter Einsatz apparativer Methoden sensitiv nachgewiesen werden. So gilt die Elektroneurographie (Nervenleitgeschwindigkeit: NLG) nicht nur als Goldstandard zur Bestätigung der DSPN-Diagnose, sondern auch als sensitive Methode zur Früherkennung der Dysfunktion der großkalibrigen Aα-und Aβ-Nervenfasern. Hingegen kann die reine SFN nicht mittels Elektroneurographie, sondern durch quantitative Funktionsprüfung (Quantitative sensorische Testung: QST) der kleinkalibrigen Aδ- und C-Fasern mit Messung der Warm- und Kaltschwellen bzw. als Goldstandard durch Hautbiopsie mit Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte nachgewiesen werden. Als Surrogatmarker für die IENFD konnte sich die konfokale Korneamikroskopie (CCM) etablieren, insbesondere als nichtinvasive In-vivo-Methode, um den Grad von Nervenregeneration nach thera-



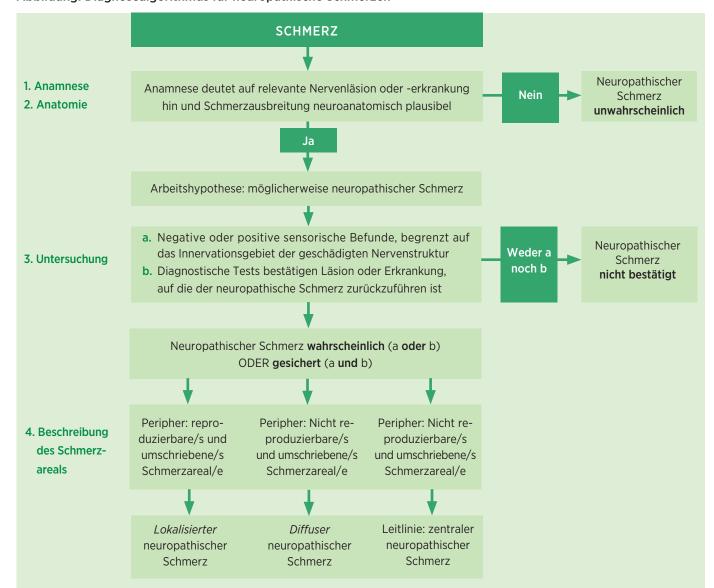


Abbildung: Diagnosealgorithmus für neuropathische Schmerzen

Modifiziert nach Treede et al. Treede RD et al. Neuropathic pain: Redefiniton and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70(18):1630-1635

peutischen Interventionen zu untersuchen. Diese Untersuchungen werden jedoch nur in Spezialzentren angeboten.

Zeigen sich auch bei der körperlichen Untersuchung (grobneurologischer Status) positive und negative sensorische Symptome und/oder das Vorliegen einer Läsion oder Erkrankung, ist der neuropathische Schmerz wahrscheinlich oder gesichert (sieh Abb.). Ab da kann eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Bei unklarer Diagnose kann eine initiale Therapie eingeleitet werden, zugleich sollte aber, genauso wie bei Nichtansprechen auf die induzierte Therapie, eine Überweisung zu Spezialistinnen bzw. Spezialisten erfolgen, wo gegebenenfalls weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen.

THERAPIE

Die Behandlung der DSPN kann sowohl systemisch als auch topisch erfolgen und bis zur invasiven Schmerztherapie führen. Bisher gibt es nur eine heterogene Evidenzlage zur Wirksamkeit und deren zum Teil widersprüchliche Beurteilung durch systematische Reviews und Metaanalysen. Die Palette an Arzneimitteln, die für die Behandlung neuropathischer Schmerzen verfügbar sind, hat sich in den vergange-

nen Jahren erweitert. Es kommen topische und systemische Medikamente zum Einsatz, wobei auch eine Kombination von Substanzen aus beiden Anwendungsformen möglich ist.

Kommt eine systemische Therapie in Betracht, muss die individuell geeignete Dosierung in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen durch sorgfältige Titration ermittelt werden. Die Auswahl sollte anhand des zugrundeliegenden Krankheitsbildes, des Nebenwirkungsprofils und der Komorbiditäten sowie unter Berücksichtigung von Komedikation und Kontraindikationen erfolgen.



Die Therapie der schmerzhaften DSPN kann sich schwierig gestalten, da die Titration bis zur optimalen Wirkdosis häufig durch dosisabhängige Nebenwirkungen erschwert ist und nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine mindestens 50-prozentige, durch eine Einzelsubstanz bedingte Schmerzreduktion, zu erwarten ist. Darüber hinaus betrug die Therapiedauer in kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Analgetika bei schmerzhafter DSPN nicht mehr als drei Monate, sodass kaum Daten zur Langzeitanwendung verfügbar sind.

Obwohl nur wenige Daten zur Kombinationstherapie vorliegen, sind in der Praxis häufig Kombinationen verschiedener Substanzklassen bei therapieresistenten Schmerzen unumgänglich, insbesondere wenn die Monotherapie (bei maximaltolerierter Dosis) nur zu einem partiellen Schmerzrückgang (<30%) führte. Zu bedenken ist ferner, dass (im Gegensatz zur α-Liponsäure) nicht untersucht wurde, inwieweit Analgetika auch nicht schmerzhafte Symptome wie Parästhesien oder Taubheitsgefühl beeinflussen können, da deren Vorliegen allein keine Indikation zur Gabe von Analgetika darstellt.

SUBSTANZEN ERSTER WAHL

Als systemisch pharmakologische Therapie erster Wahl werden Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin, Pregabalin) sowie tri- und tetrazyklische Antidepressiva empfohlen. Ebenfalls als Therapie erster Wahl gilt der selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetin, der allerdings nur zur Behandlung der diabetischen Neuropathie zugelassen ist. Das auf neuronale Natriumkanäle wirkende Antikonvulsivum Carbamazepin kommt insbesondere wegen seiner stärkeren Nebenwirkungen wie Schwindel und Ataxie seltener zum Einsatz. Neuere systematische Reviews und Metaanalysen zeigten, dass die vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit selbst für Mittel der ersten Wahl wie die α2δ-Liganden Pregabalin und Gabapentin als schwach anzusehen ist. Lediglich in sieben von insgesamt 15 mit Pregabalin durchgeführten kontrollierten Studien bei schmerzhafter DSPN wurde ein positiver Effekt für diese Substanz nachgewiesen. Die Wirksamkeit von Gabapentin dagegen ist widersprüchlich. Hingegen wurde in

zwei Cochrane-Reviews gezeigt, dass Pregabalin (300-600 mg/Tag) und Gabapentin (1.200-3.600 mg/Tag) bei moderater Evidenz bei Patientinnen und Patienten mit schmerzhafter DSPN einen nennenswerten Schmerzrückgang bewirken können. Meistens sind beide Substanzen in der Praxis unterdosiert. Die Evidenz für die Wirksamkeit des Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers (SNRI) Duloxetin wurde ebenfalls als moderat eingestuft, während Venlafaxin für diese Indikation nicht zugelassen ist. Trizyklische Antidepressiva (nicht selektive Monoaminwiederaufnahmehemmer - NSMRI), von denen Amitriptylin am besten untersucht ist, haben neben Duloxetin weiterhin ihren Stellenwert, sind jedoch aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils (Sedierung, anticholinerger Effekt, anticholinerges Syndrom) besonders bei älteren Patienten und Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten und autonomer Neuropathie problematisch bzw. kontraindiziert.

Wenn Patientinnen und Patienten unter Angst- oder Schlafstörungen leiden, sind Pregabalin und Duloxetin empfehlenswert. Nebenwirkungen wie Müdigkeit oder Schwindel treten seltener auf. Das trizyklische Antidepressivum Amitryptilin, das zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen bei vorliegender diabetischer PNP ebenfalls zur Anwendung kommt, ist bei von Glaukom Betroffenen und Patienten mit Prostatahyperplasie kontraindiziert.

Außerdem komme es im Rahmen der Kombinationstherapie immer wieder zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit, Müdigkeit und Mundtrockenheit bei Antikonvulsiva und Antidepressiva. Die Dosissteigerung erfolgt langsam und kann je nach Patient stark variieren. Es dauert einige Wochen, bis die vollständige Wirkung einsetzt und beurteilt werden kann, wobei eine vollständige Schmerzfreiheit nahezu ausgeschlossen werden muss. Patientinnen und Patienten müssen davon in Kenntnis gesetzt werden, dass lediglich mit einer Schmerzreduktion zu rechnen ist.

SUBSTANZEN ZWEITER WAHL

Systemische Therapieoptionen: Opioide stellen Substanzen der zweiten bzw. dritten Wahl dar: Tramadol, Oxycodon,

Buprenorphin und Tapentadol. Vor allem zentralnervöse Nebenwirkungen wie Somnolenz und Schwindel erschweren die Therapie mit Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioiden.

Auch Opioide bzw. µ-Opioid-Rezeptoragonisten/Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (MOR/NRI) wie Tapentadol können in der Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden, wobei sie besonders bei starken Schmerzen und als Rescue-Medikation für einen raschen therapeutischen Effekt ihren Stellenwert haben. Bei den meisten Untersuchungen zum Einsatz von Opioiden bei peripheren neuropathischen Schmerzen handelt es sich um Kurzzeitanwendungen, Langzeitdaten fehlen. In der Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen wurden die Leitsätze zur Anwendung von Opioiden u.a. bei schmerzhafter DSPN formuliert: Opioidhaltige Analgetika werden als Option in der kurzfristigen Therapie (4-12 Wochen) angesehen, während von einer Langzeittherapie (≥26 Wochen) nur ca. 25 Prozent der Patienten profitieren. Um die möglichen Risiken einer Therapie mit opioidhaltigen Analgetika zu minimieren (missbräuchliche Verwendung, sexuelle Störungen, Hormonverschiebungen etc.), ist eine regelmäßige Kontrolle der Wirksamkeit und Nebenwirkungen erforderlich. Eine antineuropathische Wirksamkeit weisen das schwache Opioid Tramadol sowie die starken Opioide Oxycodon, Buprenorphin und Tapentadol auf. Nicht geeignet sind die vorwiegend nozizeptiv wirksamen Opioide Hydromorphon und Fentanyl. Zur Verminderung einer opioidinduzierten Obstipation müssen während der Therapiedauer Laxanzien angewendet werden.

Topische Therapieoptionen: Zur topischen Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen und speziell bei diabetischen neuropathischen Schmerzen können kutane Pflaster mit dem Wirkstoff Lidocain 700 mg (5 %) und Capsaicin 179 mg (8 %) zum Einsatz kommen.

Aufgrund des geringen Risikos für systemische und zentrale Nebenwirkungen und Medikamentenwechselwirkungen sollte der primäre Einsatz vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten, multimorbi-

den Personen und Menschen unter Polymedikation oder mit eingeschränkter Organfunktion erfolgen. Auch die Patientenpräferenz, die Compliance sowie die Dringlichkeit einer wirksamen therapeutischen Intervention sollten in die Entscheidung für einen möglichen primären Einsatz einfließen. Für den Erfolg der topischen Therapie ist an einen frühzeitigen Start der Anwendung zu denken.

Lidocain unterbindet über eine Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle die Entstehung von ektopen Aktionspotenzialen über eine Blockade der Natriumkanäle. Das Lidocainpflaster ist allerdings nur zur Linderung der Symptome neuropathischer Schmerzen nach einer Herpes-Zoster-Infektion bei Erwachsenen zur Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die aktuelle DGN-Leitlinie vom Mai 2019 empfiehlt dieses grundsätzlich als Zweitlinientherapie bei lokalisierten neuropathischen

Schmerzen, bei Post-Zoster-Neuralgie sei der primäre Einsatz zu erwägen.

Bei Verwendung des 5%igen Lidocain-Pflasters sollte bei nicht zufriedenstellender Schmerzlinderung direkt der Wechsel auf eine systemische Therapie erfolgen oder zunächst eine topische Therapie mit 8%igem Capsaicin in Erwägung gezogen werden. Auch eine Kombination aus topischer und systemischer Therapie kann sinnvoll oder notwendig sein.

Laut aktueller DGN-Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie kann das Capsaicin-Pflaster (179 mg) zur Therapie neuropathischer Schmerzen jeglicher Ursache empfohlen werden. Es sollte als Mittel der zweiten Wahl verwendet werden, der Effekt sei bei guter Verträglichkeit vergleichbar mit den etablierten oralen Medikamenten. Bei lokalisierten neuropathischen Schmerzen ist auch der primäre Einsatz zu erwägen, so die DGN-Leitlinie.

Capsaicin ist ein selektiver Agonist des TRPV1-Rezeptors (Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V Subtyp 1), der nach Applikation eines



Heber Ferraz-Leite, Arteriopathie, Acryl auf Hartfaserplatte, 70 x 50 cm (2020).

Hochdosis-Pflasters (8%) zu einer langfristigen reversiblen Defunktionalisierung nozizeptiver Afferenzen in der Haut führt. Das Indikationsspektrum für das Capsaicin-Pflaster (179 mg) umfasst alle peripheren neuropathischen Schmerzätiologien bei Erwachsenen. Nicht zuletzt deshalb stellt die lokale Therapie mit hochdosiertem 8%igem Capsaicinpflaster eine Alternative dar. Die Dauer der Applikation auf die maximalschmerzenden Stellen (durch geschultes Personal in der Praxis/Klinik) beträgt 30-60 Minuten und kann im Erfolgsfall alle drei Monate wiederholt werden. Als Nebenwirkung können lokale Rötungen und Schmerzen auftreten, die im Normalfall nach 1-3 Tagen abklingen und durch Vorbehandlung mittels Kühlung supprimiert werden können.

Die lokale Therapie, üblicherweise Therapie zweiter Wahl, kann bei älteren multimorbiden Patienten mit Kontraindikationen auf systemische Therapien als Therapie erster Wahl gewählt werden.

SUBSTANZEN DRITTER WAHL

Hier können verschiedene Natriumkanalblocker (v. a. Antikonvulsiva wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Topiramat, Lamotrigin, Lacosamid und Valproat) erwogen werden. Die Evidenz ist allerdings für die Nachfolgesubstanzen von Carbamazepin ebenfalls schwach, sodass sie für diese Indikation nicht zugelassen wurden ("off-label use"). Es ist allerdings denkbar, dass genetische Typisierungen mit Nachweis von Mutationen der Natriumkanäle bzw. der Einsatz von spezifischeren Natriumkanalblockern in Zukunft den Stellenwert dieser Substanzen verbessern könnten.

Orale Cannabinoide – z.B. Dronabinol, Tetrahydrocannabinol-/Cannabidiolspray (THC-/CBD-Spray), Nabilon – kommen als Drittlinien- bzw. Add-on-Therapie nach Ausschöpfung der anderen empfohlenen Maßnahmen in Betracht. In einem systematischen Review wurde eine eingeschränkte Evidenz für THC-/CBD-Spray bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit therapierefraktären neuropathischen Schmerzen nahegelegt.

Botulinumtoxin kann zur Therapie neuropathischer Schmerzen in Betracht kommen, allerdings nur als Drittlinientherapie bei lokal begrenzten Beschwerden.



Bei Einleitung einer systemischen Schmerzbehandlung ist ein systematisches Therapiemonitoring erforderlich, auch um im Bedarfsfall eine Anpassung oder Änderung der Therapiestrategie vorzunehmen.

INVASIVE THERAPIEOPTIONEN

Zeigen konventionelle Therapien keine ausreichende Wirksamkeit, stehen invasive Verfahren wie etwa die Spinal Cord Stimulation (SCS) oder die Dorsal Root Ganglion Stimulation zur Verfügung, die jedoch nur in spezialisierten Zentren zum Einsatz kommen.

Es wurde gezeigt, dass SCS eine Schmerzlinderung bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (PDPN) liefert. Das Gefäßsystem spielt eine große Rolle in der Pathophysiologie von PDPN, da eine mögliche vorteilhafte Nebenwirkung von SCS – insbesondere bei Hochfrequenz-SCS – eine periphere Vasodilatation ist. Die Autoren nahmen in dieser tierexperimentellen Studie an, dass HF-SCS (500 Hz) im Vergleich zu konventionellen oder Niederfrequenz-SCS zu einer erhöhten Linderung der mechanischen Überempfindlichkeit in chronische experimentelle PDPN führt.

Es ist oft sehr schwierig, eine In-vivo-Bewertung des Nervenleitungsmechanismus bei einem Patienten mit diabetischer peripherer Neuropathie (DPN) durchzuführen. Eine Forschergruppe versucht, mit Hilfe einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) mögliche Aktivierungen im Rückenmark zu untersuchen, um ein besseres Verständnis der Nervenleitungsmechanismen der diabetischen Neuropathie zu ermöglichen und eine neuartige klinische Methode zur Bewertung von Nervenverletzungen vorzustellen. Es wurde in dieser Studie untersucht, ob eine positive Korrelation zwischen dem Prozentsatz des Signals mit Veränderungen des Gesamtcholesterin/Glucose in der DNP-Gruppe vorliegt.

Die fMRT-Untersuchung des Rückenmarks, basierend auf dem SEEP-Effekt, wurde als machbar befunden. Die repetitive Aktivierungsverteilung befand sich hauptsächlich auf der Ebene der Th12-Wirbel. Die fMRT des Rückenmarks könnte als potenzielles Instrument zur Beurteilung der Nervenleitungsmechanismen bei DPN fungieren

und somit die Früherkennung von diabetischer Neuropathie ermöglichen.

In selten Fällen können all die bisherigen Therapieoptionen versagen. In diesem Fall kann Ziconotid, ein N-Typ-Calciumkanalblocker, zur Anwendung kommen. Es ist als nicht-opioides Schmerzmittel zur Behandlung von starken chronischen Schmerzen bei Patienten angezeigt, die eine intrathekale Analgesie benötigen und auf andere stark wirksame Analgetika inklusive intrathekales Morphin nicht ausreichend ansprechen. Ziconotid soll wesentlich stärker als Morphin wirken. Das nicht-opioide Analgetikum blockiert spannungsabhängige N-Typ-Calciumkanäle. Diese regulieren die Freisetzung von Neurotransmittern bei Nervenzellen, die für die spinale Verarbeitung von Schmerz verantwortlich sind. Durch die Bindung an die neuronalen Calciumkanäle hemmt Ziconotid den Calciumioneneinstrom in die primären nozizeptiven, afferenten Nerven, die in den oberflächlichen Schichten des Hinterhorns des Rückenmarks enden. Dadurch wird die Freisetzung von Neurotransmittern und damit die Signalisierung von Schmerz im Rückenmark gehemmt.

Es gibt nur eine tierexperimentelle Studie, die die Wirksamkeit von Ziconotid bei diabetischen neuropathischen Schmerzen zeigt.

Ein rezenter Review teilt die angeführten medikamentösen und invasiven Therapieoptionen nach Evidenzstärken ein. Die Antikonvulsiva Pregabalin und Oxcarbazepin (geringe Evidenzstärke), die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin und Venlafaxin (mäßige Evidenzstärke), die Wirkstoffklassen der trizyklischen Antidepressiva (geringe Evidenzstärke), atypische Opioide Tramadol und Tapentadol (geringe Evidenzstärke) und das intradermale Neurotoxin Botulinumtoxin (geringe Evidenzstärke) waren wirksamer als Placebo zur Schmerzlinderung bei diabetischer peripherer Neuropathie, obwohl alle oralen Arzneimittelklassen aufgrund von Nebenwirkungen eine Abbrecherquote von >10 Prozent aufwiesen.

Für nichtpharmakologische Behandlungen fanden wir keine Interventionen mit mehr als geringer Evidenzstärke. Die Sti-

mulation mit Alpha-Liponsäure und SCS wies im Vergleich zu Placebo nur eine geringe Evidenzstärke für die Schmerzreduktion auf, Letzteres birgt jedoch das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen. Die Wirkungsgrade waren im Allgemeinen moderat und alle Studien wiesen Qualitätsdefizite auf. Es gab nur wenige Studien, in denen nicht-pharmakologische Interventionen wie körperliche Betätigung oder kognitive Therapie auf Schmerzen untersucht wurden.

Die Wirksamkeit einer eingeleiteten Schmerztherapie sollte bei allen therapeutischen Optionen erst nach Ablauf einer entsprechenden Zeit und unter ausreichender Dosierung beurteilt werden.

Zusätzlich zu einer laufenden Pharmakotherapie ist ein multimodaler schmerztherapeutischer Ansatz häufig unverzichtbar, bei dem in spezialisierten Einrichtungen die medikamentösen Verfahren durch nichtmedikamentöse Verfahren aus der Physio-, Sport- und Psychotherapie ergänzt werden. Zusätzlich könnten TENS-Geräte und Akupunktur zur Anwendung kommen.

Ist die Diagnose des peripheren neuropathischen Schmerzes nicht eindeutig, sollte der Patient mit einer fachärztlichen Überweisung für eine weitere Abklärung in ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden.

Abschließend soll festgehalten werden, dass alle genannten Therapiemaßnahmen mit Bewegungstherapie kombiniert werden sollten, da eine PNP zumeist mit Gleichgewichtsstörungen einhergeht. Die Therapieform richtet sich nach verschiedensten Gesichtspunkten und wird auf jeden Betroffenen individuell abgestimmt.

Literatur bei der Verfasserin

LECTURE BOARD:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Leiter der Abteilung für Anästhesiologie, allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin, interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee und LKH Wolfsberg

OÄ. Dr. Waltraud Stromer

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Landesklinikum Horn

Fortbildungsanbieter:

Österreichische Schmerzgesellschaft



Schmerztherapeutisches Management der diabetischen Polyneuropathie



1.	Welche Aussagen, betreffend Risikofaktoren für die Entwicklung neuropathischer Schmerzen, sind richtig? (drei richtige Antworten) a) Männliches Geschlecht b) Alter c) Verlaufsdauer d) Weibliches Geschlecht	
2.	Welche Aussagen, neuropathische Schmerzsyndrome, folgend nach klinisch-ätiologischen Gesichtspunkten eingeteilt, betreffend sind richtig? (drei richtige Antworten) a) Fokale periphere schmerzhafte Neuropathien b) Diabetische Mononeuropathie c) Generalisierte schmerzhafte Neuropathien (Polyneuropathien) d) Zentrale schmerzhafte Neuropathie	
3.	 Welche Aussagen, diabetische Polyneuropathie betreffend, sind nicht richtig? (zwei richtige Antworten) a) DSPN manifestiert sich bevorzugt in den proximalen Abschnitten der unteren Extremitäten b) DSPN manifestiert sich bevorzugt in den proximalen Abschnitten der oberen Extremitäten c) DSPN manifestiert sich bevorzugt in den distalen Abschnitten der unteren Extremitäten d) Schmerzen breiten sich von distal nach proximal aus 	
4.	 Welche Diagnostik gibt es? (drei richtige Antworten) a) painDETECT*-Fragebogen b) Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) c) Mini-Mental-Status-Test (Abk. MMST) d) "DN4"-Fragebogen oder der General Pain Screener (GPS) 	
5.	Welche Opioide werden vorrangig zur Behandlung diabetischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt? (drei richtige Antworten) a) Hydromorphon b) Buprenorphin c) Oxycodon d) Tramadol	
6.	 Welche Aussagen, die Schmerzbehandlung betreffend, sind richtig? (drei richtige Antworten) a) Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle (Gabapentin, Pregabalin) b) Topische Anwendung mit Lidocain und Capsaicin ist Second Line Therapie. c) Die Schmerzen bei diabetischer PNP weisen eher einen nozizeptiven Charakter auf. d) Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetin, der allerdings nur zur Behandlung der diabetischen Neuropathie zugelassen ist 	
7.	Geeignete Medikamente zur Behandlung diabetischer neuropathischer Schmerzen sind: (zwei richtige Antworten) a) NSAR b) Duloxetin c) Fentanylpflaster d) Amitryptilin	
8.	Geeignete Verfahren bei Allodynie und topisch anwendbar zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sind: (zwei richtige Antworten) a) Paracetamol und Antidepressiva wie SNRI b) Lidocain 5%-Pflaster c) Antikonvulsiva und Paracetamol d) Capsaicin 8%-Pflaster	
9.	 Welche Aussagen bezüglich eines invasiven Verfahrens sind richtig? (zwei richtige Antworten) a) Zeigen konventionelle Therapien eine ausreichende Wirksamkeit, können invasive Verfahren, wie etwa die Spinal Cord Stimulation (SCS), zum Einsatz kommen. b) Zeigen konventionelle Therapien keine ausreichende Wirksamkeit, stehen invasive Verfahren wie etwa die Spinal Cord Stimulation (SCS) oder die Dorsal Root Ganglion Stimulation zur Verfügung. c) Bei Versagen aller bisheriger Therapieoptionen kann Zikonotide, ein N-Typ-Calciumkanalblocker, zur Anwendung kommen. d) Ein invasives Verfahren stellt eine First Line-Therapieoption dar. 	



Schmerztherapeutisches Management der diabetischen Polyneuropathie



So machen Sie mit: Entsprechend den Richtlinien der ÖÄK finden Sie im Anschluss an den Fortbildungsartikel Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt dann als richtig beantwortet, wenn Sie von den vorgegebenen Antworten alle richtigen angekreuzt haben. Für einen positiven Abschluss ist erforderlich, dass Sie sieben der neun Fragen richtig beantworten. Bei korrekter Beantwortung werden drei DFP-Punkte angerechnet.

Fax & Post: Schicken Sie diese Seite bitte per E-Mail an office@bkkommunikation.com, per Post an Schmerznachrichten, Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung, Liechtensteinstraße 46a/1/1/9, 1090 Wien oder per Fax an: 01/319 43 78-20

Internet: Diesen Artikel sowie eine Reihe weiterer Fortbildungsartikel finden Sie auch auf www.oesg.at und www.pains.at sowie der Plattform "Akademie Lernwelt" der Österreichischen Akademie der Ärzte unter www.meindfp.at, wo Sie die Fragen auch online beantworten können.

Ihre Teilnahmebestätigung ist auf www.meindfp.at unter "Meine Statistik" downloadbar, wenn Sie ein Fortbildungskonto haben.

Gültig bis: 8/2023

Name:		
Anschrift:	PLZ/Ort:	
Telefon:	ÖÄK-Arztnummer:	
Bitte informieren Sie mich über neue DFP-Angebote der ÖSG (Literaturstudium, Webinar) unter folgender E-Mail-Adresse:		







LITERATURSTUDIEN

- ► Medizinische Ernährungstherapie auf der Intensivstation | 3 DFP-Punkte
- Maßnahmenbündel zur Vermeidung Katheter-assoziierter Infektionen auf Intensivstationen | 1 DFP-Punkt



PODCASTS

- Anfallsprophylaxe und Attackentherapie bei der episodischen Migräne 1 DFP-Punkt
- Hüft- und Knie-Endoprothetik: Empfehlungen zur Infektions-Prophylaxe | 1 DFP-Punkt



VIDEOS

- ➤ Schmerztherapie: Der geriatrische Patient Eine Herausforderung | 2 DFP-Punkte
- COVID-19-Update aus anästhesiologisch-intensivmedizinischer Sicht | 2 DFP-Punkte

INFORMATION UND KONTAKT:

www.pains.at • Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung office@bkkommunikation.com • 01 | 319 43 78

