Redaktion

E. Märker-Hermann, Wiesbaden

M. Wehling, Mannheim

J. Sachau · S.-C. Fabig · S. Rehm · R. Baron

Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

Therapie der Polyneuropathie – autonome Symptome und Schmerzen

Die Therapie der Polyneuropathie umfasst kausale Ansätze zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung und symptomatische Ansätze zur Therapie von im Rahmen der Polyneuropathie auftretenden Beschwerden. Zu Beginn der Behandlung sollten stets alle kausalen Therapieoptionen ausgeschöpft werden, um einen weiteren Progress zu verhindern. Im klinischen Alltag kommen vor allem symptomatische Ansätze zur Behandlung der verschiedenen sensiblen, motorischen und autonomen Symptome zum Einsatz. Dieser Beitrag soll einen Überblick über die derzeit verfügbaren Medikamente zur Schmerztherapie geben, zudem werden neue Therapieansätze sowie Grundzüge der Therapie autonomer Funktionsstörungen beschrieben.

Etwa 50 % aller Polyneuropathien gehen mit Schmerzen einher [26]. Diese neuropathischen Schmerzen entstehen als direkte Folge einer Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems. Nach Nervenschädigung kommt es zu Veränderungen der primär betroffenen und umgebenden Nervenzellen mit daraus resultierender gesteigerter Erregbarkeit primärer Afferenzen (periphere Sensibilisierung) und verstärkter Erregbarkeit multirezeptiver Neurone im Rückenmark (zentrale Sensibilisierung; **Abb. 1**; [4]). Zur Linderung neuropathischer Schmerzen stehen verschiedene medikamentöse Ansätze zur Verfügung, die auf die zugrunde liegenden Pathomechanismen abzielen.

Eine komplette Schmerzfremheit kann mit den derzeit verfügbaren Medikamenten in der Regel nicht erzielt werden. Vorrangige Therapieziele sind

- eine Schmerzreduktion um $\geq 30\%$,
- die Verbesserung von Schlaf- und Lebensqualität,
- der Erhalt von sozialer Aktivität und Arbeitsfähigkeit sowie
- die Verbesserung der Funktionalität.

» Die oralen Medikamente sollten langsam aufdosiert und individuell titriert werden

Die oralen Medikamente sollten langsam aufdosiert und je nach Nebenwirkungen individuell titriert werden. Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass die analgetische Wirkung zeitverzögert eintritt. Die wichtigsten Substanzen mit Hinweisen zur Dosierung sind in **Tab. 1** aufgeführt. Die aktuelle S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) empfiehlt die Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin sowie trizyklische Antidepressiva (TCA) und Duloxetin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie neuropathischer Schmerzen.

Kalziumkanalmodulatoren

Gabapentin und Pregabalin binden an die $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit der Kalziumkanäle auf peripheren Nervenzellen und reduzieren den aktivierenden Kalziumeinstrom in die Zelle [8].

Laut aktueller S2-Leitlinie der DGN sollen Gabapentin und Pregabalin als Mittel der ersten Wahl zur Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden, unabhängig von der Ätiologie [25]. Auch in einer Metaanalyse der Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG; [10]) wird eine starke Empfehlung für den Einsatz von Gabapentin und Pregabalin ausgesprochen – bei einer „number needed to treat“ (NNT) von 6,3–8,3 für Gabapentin und 7,7 für Pregabalin. In einer Cochrane-Metaanalyse zur Wirkung von Gabapentin konnte eine signifikante Schmerzreduktion bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (DPN) gezeigt werden [29].

Nebenwirkungen unter der Therapie sind häufig und umfassen vor allem zentralnervöse Effekte wie Schwindel, Schläfrigkeit, Konzentrations- und Gleichgewichtsstörungen, die nicht selten zum Therapieabbruch führen. Zudem können periphere Ödeme und eine Gewichtszunahme auftreten.

Natriumkanalblocker

Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lamotrigin und Topiramat blockieren Natriumkanäle peripherer Nozizeptorafferenzen [8]. Aufgrund der geringen Evidenz und häufiger Nebenwirkungen werden Carbamazepin und Oxcarbazepin laut Leitlinie nicht zur Behandlung von schmerzhaften Polyneuropathien empfohlen [25]. Bei Versagen von Gabapentin und Pregabalin kann im Einzelfall ein Off-label-Versuch erfolgen, vor allem bei einschneidenden Schmerzattacken. Das

Tab. 1 Medikamentöse Therapie neuropathischer Schmerzen bei Polyneuropathie entsprechend der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN). (Nach [25])

Medikament	Maximale Dosierung (mg/Tag)	Empfehlung	Nebenwirkungen
Gabapentin	900–3600	1. Wahl	Somnolenz, Schwindel, Ödeme, Gewichtszunahme
Pregabalin	150–600		
Amitriptylin	25–75		Sedierung, Mundtrockenheit, Vergesslichkeit, Gewichtszunahme, Tremor, kardiale Nebenwirkungen
Duloxetin ^a	60–120	Einzelfall ^b	Übelkeit/Erbrechen
Venlafaxin	75		Fatigue, Schwindel
Capsaicin, Pflaster	1–4 Pflaster (30–60 min)	2. Wahl	Lokale Hautreaktionen
Lidocain, Pflaster	1–3 Pflaster (bis 12 h)	2. Wahl bei lokalisierten Schmerzen ^b	
Tramadol	Kurzzeittherapie: 180 mg (Äquivalenzdosis)	3. Wahl	Obstipation, Übelkeit/Erbrechen, Müdigkeit, Schwindel, Juckreiz
Starke Opioide			
Botulinumtoxin A	50–200 Einheiten		Lokaler Schmerz
Carbamazepin	600–1200	Einzelfall	Zentralnervöse Nebenwirkungen, gastrointestinale Störungen, Hyponatriämie, Blutbildveränderungen (Leukopenie, Leberschädigung), allergische Hautreaktionen, Herzrhythmusstörungen
Oxcarbazepin	1800		

^aIn Deutschland nur für die Behandlung der diabetischen Polyneuropathie zugelassen

^b„Off label“ (Lidocain zugelassen für die Behandlung der postherpetischen Neuralgie)

Nebenwirkungsprofil von Carbamazepin und Oxcarbazepin ist ungünstig und umfasst kognitive Störungen, Benommenheit, Müdigkeit, Schwindel, Ataxie und gastrointestinale Störungen, aber auch Hyponatriämie, Blutbildveränderungen, Leberschädigung oder allergische Hautreaktionen. Zudem muss das hohe Interaktionspotenzial von Carbamazepin berücksichtigt werden.

» Topiramat und Lamotrigin sollten nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden

Topiramat und Lamotrigin sollten im Allgemeinen nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Lamotrigin kann im Einzelfall (bei Humanimmunodeficiency-virus[HIV]-Neuropathie) erwogen werden, sollte jedoch wegen Nebenwirkungen (allergische Hautreaktionen) vorsichtig aufdosiert werden. In Metaanalysen gelang weder für Topiramat noch für Lamotrigin ein Wirknachweis bei DPN.

Lacosamid wirkt ebenfalls über Blockade von Natriumkanälen. In der aktuellen Leitlinie wird der generelle Einsatz

bei unzureichender Datenlage nicht empfohlen [25]. Patienten mit einer Small-fiber-Neuropathie, die durch eine Mutation im Gen SCN9A (codiert für Na_v1.7) bedingt war, zeigten jedoch unter der Therapie mit Lacosamid eine signifikante Schmerzlinderung sowie eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der Schlafqualität, sodass die Therapie möglicherweise in dieser Subgruppe erwogen werden kann [11].

Antidepressiva

Die selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin und Venlafaxin führen über eine Inhibition der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin zu einer Verstärkung der endogenen deszendierenden Schmerzhemmung. TCA blockieren zudem unter anderem spannungsabhängige Natriumkanäle und Acetylcholinrezeptoren.

Trizyklische Antidepressiva

Laut Leitlinie sollten TCA als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden [25]. Insbesondere bei begleitenden Schlafstörungen kann sich Amitriptylin aufgrund seines sedierenden Effekts

günstig auswirken. Bei der DPN ist Amitriptylin einem Placebo deutlich überlegen (NNT 5,1; [5, 18]). Aufgrund der nichtselektiven Bindung sind Nebenwirkungen häufig. Es treten vor allem anticholinerge Nebenwirkungen wie

- Müdigkeit,
- gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme,
- Mundtrockenheit,
- Obstipation,
- orthostatische Dysregulation und
- Schwindel

auf. Bei möglichen kardialen Komplikationen wird vor Therapiebeginn die Ableitung eines Elektrokardiogramms ab dem 65. Lebensjahr empfohlen. Eine Kontraindikation besteht bei Reizleitungsstörungen, Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahyperplasie und Thrombosen [5].

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Duloxetin ist in Deutschland als Mittel der ersten Wahl für die Behandlung der schmerzhaften DPN zugelassen [25]. Die NNT für eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion liegt bei 5,8 für 60 mg/Tag bzw. 5,7 für 120 mg [27].

Für eine Dosis unter 60 mg/Tag konnte kein wirksamer Effekt gezeigt werden [15]. Zudem wurde ein positiver Effekt von Duloxetin auf die Kälte- und mechanische Allodynie bei oxaliplatininduzierter Neuropathie beobachtet [13].

» Zentrale Nebenwirkungen unter der systemischen Medikation sind häufig therapielimitierend.

Venlafaxin hat in Deutschland keine Zulassung für die Behandlung neuropathischer Schmerzen, es kann jedoch in Einzelfällen „off label“ eingesetzt werden [25]. In einem Review mit 13 Studien, darunter 8 zur Polyneuropathie, konnte eine signifikante Schmerzreduktion ab einer Dosis von 150 mg gezeigt werden [2]. Zu Therapiebeginn treten häufig Übelkeit und Erbrechen auf, diese sind jedoch im Verlauf oft reversibel. Aufgrund potenzieller Blutdrucksteigerung werden regelmäßige Kontrollen empfohlen [5]. Kontraindikationen sind schwere Lebererkrankungen, arterielle Hypertonie und Glaukome.

Topische Therapeutika

Ein Vorteil der Topika ist die geringe systemische Nebenwirkungsrate und somit gute Verträglichkeit, sodass der Einsatz vor allem für ältere Patienten empfohlen wird. Nach Nervenschädigung kommt es unter anderem zu einer Transient-receptor-potential-vanilloid-1 (TRPV1)-Überexpression auf intakten Nervenfasern. Vom Capsaicinpflaster wird Capsaicin in die Haut freigesetzt und bindet selektiv TRPV1-Rezeptoren auf nozizeptiven Endigungen. Dies resultiert initial in einer Übererregbarkeit der Nervenfasern mit Brennen, Hyperalgesie, Allodynie und Rötung durch Freisetzung vasoaktiver Substanzen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Defunktionalisierung der Endigungen mit fast vollständiger Regeneration nach etwa 90 Tagen [12].

Allgemein werden Capsaicinpflaster hinsichtlich ihres schmerzlindernden Ef-

Internist 2020 · 61:270–276 <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00739-7>
© Der/die Autor(en) 2020

J. Sachau · S.-C. Fabig · S. Rehm · R. Baron

Therapie der Polyneuropathie – autonome Symptome und Schmerzen

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Therapie der Polyneuropathie beinhaltet die symptomatische Behandlung sensibler, motorischer und autonomer Funktionsstörungen.

Ziel. Der Beitrag soll einen Überblick über aktuelle Therapieempfehlungen bei Polyneuropathie geben. Der Fokus liegt dabei auf der Schmerztherapie.

Material und Methoden. Basierend auf einer Literaturrecherche werden die aktuellen Empfehlungen zur Therapie diskutiert.

Ergebnisse. Mittel der ersten Wahl zur Therapie von Schmerzen bei Polyneuropathie sind die an Kalziumkanälen ansetzenden Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin sowie die Antidepressiva Amitriptylin und Duloxetin. Alternativ können bei lokalisierten Beschwerden topische Therapeutika eingesetzt werden. In Einzelfällen kann der Einsatz von Opioiden sowie anderen

Antidepressiva und Antikonvulsiva erwogen werden. Limitiert wird die Therapie im Allgemeinen durch Nebenwirkungen vor allem zentralnervöser Art.

Schlussfolgerung. Generell sollte die Therapie multimodal erfolgen und die Behandlung weiterer Beschwerden umfassen. Bei der Auswahl der Schmerzmedikation sollten Komorbiditäten, Patientenalter und Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Eine Stratifizierung der Patienten anhand des Phänotyps könnte dabei helfen, das bestmögliche Therapieansprechen zu erzielen.

Schlüsselwörter

Schmerztherapie · Analgetika · Antikonvulsiva · Antidepressiva · Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Treatment of polyneuropathy: autonomic symptoms and pain

Abstract

Background. The treatment of polyneuropathy includes symptomatic therapy of sensory, motor and autonomic dysfunctions.

Aim. This article provides an overview of the current treatment recommendations for polyneuropathy, focusing on pain.

Methods. Current treatment guidelines will be discussed based on a literature research.

Results. Calcium-channel anticonvulsants gabapentin/pregabalin as well as antidepressants duloxetine and amitriptyline are recommended as first line therapeutics.

Alternatively, topical therapeutics can be used in the case of localized disorders. In individual cases, opioids or other antidepressants/anticonvulsants may be effective. Pharmacological treatment is often limited

due to adverse events, which affect the central nervous system in particular.

Discussion. In general, treatment for polyneuropathy should follow a multimodal concept and include the treatment of other symptoms. When choosing pain medication, comorbidities, patient's age and adverse events need to be taken into consideration. Phenotype-based stratification may support specialized pain therapy and achieve the best medical treatment.

Keywords

Pain management · Analgesics · Anticonvulsants · Antidepressive agents · Adverse drug reactions

fekts in verschiedenen Übersichtsarbeiten als vergleichbar zu anderen Therapieansätzen bewertet [20]. Die S2-Leitlinie empfiehlt das Hochdosispflaster als zweite Wahl zur Therapie neuropathischer Schmerzen, bei lokalisierten Schmerzen auch als Primärtherapie [25]. Generell sollte die Therapie so früh wie möglich im Krankheitsverlauf begonnen werden [17]. Unter der Therapie können loka-

le Hautreaktionen wie Rötung, Brennen und Juckreiz, auftreten [16]. Eine Kühlung und kurzfristige Analgetikaeinnahme können die Tolerabilität erhöhen.

Lidocainpflaster wirken als Lokalanästhetika über Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle auf Nozizeptorafferenzen. Zudem bildet das Pflaster eine mechanische Barriere gegenüber äußeren Reizen mit Schutz vor Allody-

nie und Hyperalgesie [22]. Laut Leitlinie können Lidocainpflaster in der Therapie lokalisierter neuropathischer Schmerzen als zweite Wahl eingesetzt werden (bei postherpetischer Neuralgie gegebenenfalls als erste Wahl), bei allen anderen Neuropathien „off label“ [25]. In mehreren offenen klinischen Studien konnte eine positive Wirkung von

Lidocainpflastern bei DPN gezeigt werden, sodass der Einsatz grundsätzlich empfohlen wird. Da nur etwa 3 % des Lidocains systemisch absorbiert werden, sind systemische Nebenwirkungen selten. Lokale Hautreaktionen wie Juckreiz, Rötung, Brennen oder ein Ödem im Applikationsbereich sind wenige Minu-

ten bis Stunden nach Entfernung des Pflasters spontan regredient.

Der schmerzlindernde Effekt intrakutaner Botulinumtoxin(BTX)-Injektionen entsteht durch verminderte Freisetzung proinflammatorischer Substanzen, Deaktivierung von Natriumkanälen und verminderten axonalen Transport mit Verhinderung einer peripheren und

Abb. 1 ◀ Pathophysiologische Mechanismen neuropathischer Schmerzen und therapeutische Zielstrukturen in schematischer Übersicht. **a** Schematischer Querschnitt des Rückenmarks mit Hautafferenzen: nozizeptive C-Faser (rot) und nichtnozizeptive, myelinisierte A-Faser (blau). WDR-Neurone (gelb) erhalten direkte monosynaptische Informationen von C-Fasern und zusätzliche Informationen aus myelinisierten A-Fasern über Interneurone. Die WDR-Neurone erhalten zudem modulatorische Einflüsse von Interneuronen (grüne Zelle) und deszendierenden Bahnen (grünes Axon mit Synapse). **b** Veränderungen peripherer, afferenter, nozizeptiver Neurone führen zu einer peripheren Sensibilisierung. Axon 1 und 3 sind geschädigt, Axon 2 und 4 sind intakt. Nach Läsion kann man im Rahmen der Waller-Degeneration eine NGF-bedingte Hochregulation von Natriumkanälen, TRPV1-Kanälen und Adrenozeptoren auf intakten Neuronen finden. Hierdurch können neuropathische Schmerzen entstehen. **c** Spontanaktivität der C-Nozizeptoren (rotes Neuron) führt zur spinalen Sensibilisierung (Stern im gelben Neuron). Unterschiedliche prä- (Opioidrezeptoren, Kalziumkanäle) und postsynaptische Strukturen (Glutamat-, AMPA/Kainat-, Serotonin-, Noradrenalin-, GABA-Rezeptoren, Natriumkanäle) sind an der Entstehung der zentralen Sensibilisierung beteiligt. Inhibitorische Interneurone (grüne Neurone) sind dysfunktional und verstärken durch Disinhibition die zentrale Sensibilisierung. Nichtschmerzhaftes von A-Fasern (blau) vermittelte Berührungsreize werden aufgrund der zentralen Sensibilisierung als schmerzhaft empfunden. **d** Aktivierung einer spinalen Gliazelle (graue Zelle) durch eine periphere Nervenläsion (rotes Neuron). Die aktivierte Gliazelle verstärkt die Exzitabilität der WDR-Neurone durch Zytokin- und Wachstumsfaktorenfreisetzung. 5-HT 5-Hydroxytryptamin (Serotonin); AMPA α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionsäure; GABA γ -Aminobuttersäure; KA Kainat; NA Noradrenalin; NGF „nerve growth factor“; TRPV1 „transient receptor potential vanilloid 1“; WDR „wide dynamic range“. (Modifiziert nach [4]; mit freundlicher Genehmigung © Elsevier)

zentralen Sensibilisierung [21]. In einer Metaanalyse zweier Studien zur Behandlung der DPN wurde eine signifikante Schmerzreduktion gezeigt [14]. In einer placebokontrollierten Studie wurden 66 Patienten mit peripherem neuropathischem Schmerz untersucht (14 mit schmerzhafter Polyneuropathie). Es fand sich eine signifikante Schmerzlinderung über 24 Wochen (NNT 2,5; [3]). Insgesamt wurde aufgrund der unzureichenden Datenlage eine Level-B-Empfehlung für BTX bei DPN ausgesprochen [24]. Laut Leitlinie kann BTX

als Mittel der dritten Wahl bei fokalen Beschwerden erwogen werden [25].

Opioide

Opioide wirken als Agonisten an μ -Opioidrezeptoren im zentralen Nervensystem. Einige Opioide wirken zusätzlich auf die endogene Schmerzmodulation. Je nach Wirksamkeit werden niederpotente und hochpotente Opioide unterschieden, wobei jeweils die Morphinäquivalenzdosis angegeben wird. Neben zentralnervösen Nebenwirkungen (Schwindel, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen) und Obstipation, kann es im Verlauf auch zu einer Toleranzentwicklung kommen. Bei Langzeittherapie besteht die Gefahr einer opioidinduzierten Hyperalgesie [23] und einer Abhängigkeitsentwicklung.

Der Einsatz von Opioiden mit dualtem Wirkmechanismus liefert einen zusätzlichen analgetischen Nutzen. Das niederpotente Tramadol hemmt neben seiner Wirkung am μ -Rezeptor die Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme. Tapentadol wirkt zusätzlich über eine Noradrenalinwiederaufnahmehemmung. In einer Analyse zweier placebokontrollierter Studien zur Behandlung der DPN konnte durch den Einsatz von Tapentadol eine signifikante Schmerzlinderung erzielt werden. Insgesamt ist die Evidenz für Tramadol und Tapentadol gering [25].

» Opioide gelten in der DGN-Leitlinie als dritte Wahl in der Behandlung neuropathischer Schmerzen

In der NeuPSIG-Leitlinie werden niederpotente Opioide als zweite Wahl und hochpotente Opioide als dritte Wahl empfohlen [10]. Aufgrund der Nebenwirkungen und des Abhängigkeitspotenzials werden Opioide in der S2-Leitlinie generell erst als Mittel der dritten Wahl zur Therapie neuropathischer Schmerzen empfohlen mit Limitierung in der Langzeitbehandlung [25].

Patientenstratifizierung

Es wurden drei Subgruppen (Cluster) von Patienten mit neuropathischem Schmerz identifiziert, die durch ein ähnliches Sensibilitätsprofil und somit ähnliche Pathomechanismen charakterisiert sind [6]:

- Sensorischer Verlust (Cluster 1)
- Thermische Hyperalgesie (Cluster 2)
- Mechanische Hyperalgesie (Cluster 3)

Patienten mit DPN sind meist Cluster 1 zugeordnet [28]. Zurzeit wird untersucht, ob das therapeutische Ansprechen auf bestimmte Medikamente je nach Clusterzugehörigkeit unterschiedlich ist. Die Notwendigkeit der Patientenstratifizierung wird durch eine Studie von Demant et al. [9] untermauert, in der der Effekt von Oxcarbazepin auf die Schmerzintensität bei peripherem neuropathischem Schmerz untersucht wurde. Die Subgruppe von Patienten mit einer thermischen Hyperalgesie („irritable nociceptor phenotype“) profitierte hier deutlicher von der Therapie als die Gesamtkohorte (NNT 3,9 vs. 6,9).

Neue Medikamente

Aufgrund der unzureichenden Schmerzlinderung und häufiger Nebenwirkungen unter den derzeit verfügbaren Medikamenten werden in aktuellen Studien neue Therapeutika zur Behandlung neuropathischer Schmerzen untersucht. Cannabinoide wirken als Agonisten am Cannabinoidrezeptor Typ 1 (CB1). Die Hauptkomponenten sind Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol. In einem aktuellen Cochrane-Review zeigte sich eine deutlichere Schmerzreduktion unter Cannabinoiden im Vergleich zu Placebo, allerdings auch häufiger zentrale Nebenwirkungen [19]. Insgesamt waren die einzelnen Studien klein, von kurzer Dauer und aufgrund der unterschiedlichen Formulierungen und des unterschiedlichen Studiendesigns nicht vergleichbar. In der aktuellen DGN-Leitlinie können Cannabinoide bei geringem Effekt, kontroversen Ergebnissen und hoher Nebenwirkungsrate daher generell nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen empfohlen werden [25].

Ein neuer vielversprechender Ansatz zur Therapie ist das „gene silencing“ mutierter Gene. Kürzlich wurden mit Inotersen und Patisiran zwei Medikamente zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassen, die über ein genetisches Knockdown des betroffenen Proteins Transthyretin wirken [1, 7]. Diese Medikamente können die Krankheitsprogression stoppen und so auch eine Regredienz autonomer, sensibler und motorischer Symptome bedingen.

Nichtmedikamentöse Maßnahmen

Da Polyneuropathien häufig mit einer sensiblen Ataxie und motorischen Ausfällen einhergehen, sollte die medikamentöse Therapie um physiotherapeutische Maßnahmen ergänzt werden. Es kommen verschiedene Konzepte zur Anwendung, so etwa [5]

- die Methoden nach Bobath und Vojta,
- manuelle Therapie,
- propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation oder
- Krankengymnastik im Bewegungsbad.

Ziele sind unter anderem die Verbesserung von Stand, Gang und Gleichgewicht sowie ein gezieltes Training der Muskelkraft [26]. Zur Verbesserung der Feinmotorik können ergotherapeutische Maßnahmen eingesetzt werden. Die Evidenzlage der Physiotherapie ist bisher gering, es gibt jedoch zahlreiche Studien zur Wirksamkeit der einzelnen Techniken.

Autonome Symptome

Neben sensiblen und motorischen Symptomen können auch autonome Funktionsstörungen, wie eine orthostatische Hypotonie oder gastrointestinale Störungen, auftreten, die eine gezielte Therapie erfordern [26]. Die Behandlung der orthostatischen Hypotonie umfasst

- nichtmedikamentöse Gegenmanöver wie
 - eine ausreichende Trinkmenge und
 - Salzzufuhr;

- die Reevaluation einer antihypertensiven Therapie;
- das prophylaktische Tragen von Stützstrümpfen und
- das Vermeiden auslösender Situationen.

Gegebenenfalls kann ergänzend auch eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Fazit für die Praxis

- Bei der Polyneuropathie steht eine multimodale Therapie im Vordergrund.
- Mittel der ersten Wahl zur Schmerzbehandlung sind Gabapentin/Pregabalin, trizyklische Antidepressiva und Duloxetin.
- Topika sind eine Alternative mit guter Verträglichkeit.
- Die Patientenstratifizierung zur Auswahl einer geeigneten Therapie könnte in Zukunft das Management verbessern.
- Neue Medikamente mit spezifischem Wirkmechanismus sind dringend notwendig.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. R. Baron
Sektion Neurologische Schmerz-
forschung und -therapie, Klinik für Neuro-
logie, Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus
Kiel
Kiel, Deutschland
r.baron@neurologie.uni-
kiel.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Sachau erhielt Reise- und Übernachtungskostenerstattungen von Alnylam Pharmaceuticals und Pfizer. Außerdem erhielt sie ein Vortragshonorar von Grünenthal GmbH. S.-C. Fabig erhielt ein Vortragshonorar von Grünenthal GmbH. S. Rehm erhielt ein Vortragshonorar von Bayer Vital GmbH sowie Reisekostenerstattung von Grünenthal GmbH. R. Baron erhält finanzielle Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Pfizer Pharma GmbH, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma Research GmbH und Co. KG, Novartis Pharma GmbH,

Hier steht eine Anzeige.

Alnylam Pharmaceuticals Inc., Zambon GmbH. Mitglied des EU-Projekts Nummer 633491: DOLORisk. Mitglied der Innovative Medicines Initiative (IMI) European Collaboration (777500). Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF): Verbundprojekt: Frühdetektion von Schmerzchronifizierung (NoChro; 13GW033GC). Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (01EM0903). Er wurde für wissenschaftliche Fortbildungen von Pfizer Pharma GmbH, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma, Sanofi Pasteur, Medtronic Inc. Neuromodulation, Eisai Co. Ltd., Lilly GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Astellas Pharma GmbH, Desitin Arzneimittel GmbH, Teva GmbH, Bayer-Schering, MSD GmbH, Seqirus Australia Pty. Ltd, Novartis Pharma GmbH, TAD Pharma GmbH, Grünenthal SA Portugal, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Agentur Brigitte Süß, Grünenthal Pharma AG Schweiz, Grünenthal B.V. Niederlande honoriert. Außerdem erhielt er Honorare für Beratertätigkeiten von Pfizer Pharma GmbH, Genzyme GmbH, Grünenthal GmbH, Mundipharma Research GmbH und Co. KG, Allergan, Sanofi Pasteur, Medtronic, Eisai, Lilly GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Astellas Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb, Biogen Idec, AstraZeneca GmbH, Merck, AbbVie, Daiichi Sankyo, Glenmark Pharmaceuticals S.A., Seqirus Australia Pty. Ltd, Teva Pharmaceuticals Europe Niederlande, Teva GmbH, Genentech, Mundipharma International Ltd. UK, Astellas Pharma 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, Mundipharma Research Ltd. UK, Akcea Therapeutics Germany GmbH, Asahi Kasei Pharma Corporation, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Air Liquide Sante International Frankreich, Alnylam Germany GmbH, Lateral Pharma Pty Ltd, Hexal AG, Ethos Srl Italien.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD et al (2018) Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
- Aiyyer R, Barkin RL, Bhatia A (2016) Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: a systematic review. *Pain Med*. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw261>
- Attal N, de Andrade DC, Adam F et al (2016) Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 15:555–565. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X)
- Baron R, Binder A, Wasner G (2010) Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9:807–819. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70143-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70143-5)
- Baron R, Koppert W, Strumpf M, Willweber-Strumpf A (2019) Praktische Schmerzmedizin, Interdisziplinäre Diagnostik – multimodale Therapie, 4. Aufl. Springer, Berlin, Heidelberg
- Baron R, Maier C, Attal N et al (2017) Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 158:261–272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000753>
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al (2018) Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 379:22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
- Binder A, Baron R (2016) The pharmacological therapy of chronic neuropathic pain. *Dtsch Arztebl Int* 113:616–625. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0616>
- Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup S (2014) The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 155:2263–2273. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.014>
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M et al (2019) Lacosamide in patients with Nav1.7 mutations-related small fibre neuropathy: a randomized controlled trial. *Brain* 142:263–275. <https://doi.org/10.1093/brain/aww329>
- Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S-P et al (2010) A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain* 11:579–587. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.019>
- Kim W, Chung Y, Choi S et al (2017) Duloxetine protects against oxaliplatin-induced neuropathic pain and spinal neuron hyperexcitability in rodents. *IJMS* 18:2626. <https://doi.org/10.3390/ijms18122626>
- Lakhan SE, Velasco DN, Tepper D (2015) Botulinum toxin-A for painful diabetic neuropathy: a meta-analysis. *Pain Med* 16:1773–1780. <https://doi.org/10.1111/pme.12728>
- Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ (2014) Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>
- Maihofner C, Heskamp M-L (2013) Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin* 29:673–683. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.792246>
- Maihofner CG, Heskamp M-L (2014) Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: impact of pre-existing pain in the QUEPP study. *Eur J Pain* 18:671–679. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00415.x>
- Moore RA, Derry S, Aldington D et al (2015) Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>
- Mücke M, Phillips T, Radbruch L et al (2018) Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD12182. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012182.pub2>
- van Nooten F, Treur M, Pantiri K et al (2017) Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* 39:787–803.e18. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.010>
- Park J, Park HJ (2017) Botulinum toxin for the treatment of neuropathic pain. *Toxins (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/toxins9090260>
- Pickering G, Martin E, Tiberghien F et al (2017) Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther* 11:2709–2718. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S142630>
- Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F (2016) Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 338:160–182. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.029>
- Safarpour Y, Jabbari B (2018) Botulinum toxin treatment of pain syndromes—an evidence based review. *Toxicon* 147:120–128. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.01.017>
- Schlereth T (2019) Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie
- Sommer C, Geber C, Young P et al (2018) Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int* 115:83–90. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.083>
- Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA (2008) Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol* 8:29. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-29>
- Vollert J, Maier C, Attal N et al (2017) Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* 158:1446–1455. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000935>
- Wiffen PJ, Derry S, Bell RF et al (2017) Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD7938. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4>