



CME

Zertifizierte Fortbildung

Periphere Neuropathie bei Diabetes (Teil 2)

Therapie

Dan Ziegler

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Die Behandlung der diabetischen distal-symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathie (DSPN) umfasst 3 Eckpfeiler im Sinne eines holistischen multimodalen Konzepts unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils mit dem Ziel einer dauerhaften Verbesserung der Lebensqualität: 1. kausale Therapie: optimale Diabeteseinstellung einschließlich Lebensstiländerung als Basismaßnahme sowie multifaktorielle kardiovaskuläre Risikointervention, 2. pathogenetisch begründete und 3. symptomatische Therapie neuropathischer Schmerzen. Zur Behandlung der DSPN wurde ein stufenweises Vorgehen anhand eines evidenzbasierten Algorithmus empfohlen. Die multimodale Schmerztherapie sollte nicht allein auf eine Schmerzlinderung abzielen, sondern auch eine nachhaltige Verbesserung der Schlafqualität, der Mobilität und der allgemeinen Lebensqualität ermöglichen.

Schlüsselwörter

Diabetische Neuropathie · Polyneuropathie · Lebensstilintervention · Diabeteseinstellung · Schmerztherapie

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Ihnen die 3 Eckpfeiler der Therapie der diabetischen Neuropathie bekannt,
- kennen Sie die Leitsätze der analgetischen Pharmakotherapie in der Praxis,
- verfügen Sie über Kenntnisse bezüglich der Ergebnisse systematischer Reviews, Metaanalysen und Leitlinien zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie,
- wissen Sie, wie Sie anhand eines Algorithmus eine evidenzbasierte Stufentherapie bei diabetischer Polyneuropathie durchführen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Bezüglich Screening und Diagnostik bei diabetischer distal-symmetrischer sensomotorischer Polyneuropathie (DSPN) sei auf den Beitrag „Periphere Neuropathie bei Diabetes (Teil 1): Real World Daten, Screening und Diagnostik“ verwiesen: <https://doi.org/10.1007/s11428-023-01137-x>.

Therapie

Die Behandlung der DSPN umfasst **3 Eckpfeiler**:

1. Kausale Therapie: optimale Diabeseinstellung einschließlich Lebensstiländerung als Basismaßnahme sowie multifaktorielle kardiovaskuläre Risikointervention bei Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonie
2. Pathogenetisch begründete Therapie
3. Symptomatische Therapie neuropathischer Schmerzen

In **Abb. 1** ist die **Konsensusempfehlung** für einen **Algorithmus** zur Therapieauswahl bei DSPN in der Praxis dargestellt [1].

Kausale Therapie

In der Look-AHEAD-Studie wurde bei übergewichtigen bzw. adipösen Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes eine geringere Zunahme der neuropathischen Symptome, jedoch nicht der Defizite nach 12 Jahren in der Gruppe, die einer intensiven Lebensstilintervention mit dem Ziel der **Gewichtsreduktion** durch Kalorienrestriktion und Steigerung der **körperlichen Aktivität** zugeführt worden war, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Standarddiabetesschulung beobachtet [2]. Bei Typ-1-Diabetes konnte insbesondere in der DCCT/EDIC-Studie aufgezeigt werden, dass eine **langfristige Nahe-Normglykämie** das Risiko der Ausbildung der DSPN senkt. Nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation lässt sich bei Typ-1-Diabetes selbst eine schwere DSPN über 3 Jahre nicht nur stabilisie-

Peripheral neuropathy in diabetes (part 2). Treatment

Management of diabetic distal symmetric sensorimotor polyneuropathy (DSPN) comprises three cornerstones in terms of a holistic multimodal concept considering the individual risk profile aimed at durable improvement in quality of life: 1. causal treatment: optimal diabetes control including lifestyle modification as a basic measure and multifactorial cardiovascular risk intervention; 2. pathogenesis-oriented treatment; and 3. symptomatic treatment of neuropathic pain. A stepwise approach to treatment of DSPN using an evidence-based algorithm has been recommended. Multimodal pain management should not only aim at pain relief, but also enable a sustainable improvement in sleep quality, mobility, and general quality of life.

Keywords

Diabetic neuropathy · Polyneuropathy · Lifestyle intervention · Glycemic control · Pain treatment

ren, sondern in Teilaspekten sogar noch verbessern [3]. Hingegen liegt für den Typ-2-Diabetes keine hinreichende Evidenz dafür vor, dass das Risiko der Ausbildung und Progression durch eine intensive Diabetestherapie bzw. multifaktorielle Risikointervention insgesamt langfristig verbessert wird [1]. Es besteht jedoch ein Konsens, dass bei allen Diabetestypen **Risikofaktoren** für die Neuropathie (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum) und assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen (Nephropathie, Retinopathie) sowie **kardiovaskuläre Begleiterkrankungen** und Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie) erfasst und konsequent behandelt werden müssen ([1, 4, 5, 6]; s. **Abb. 1**).

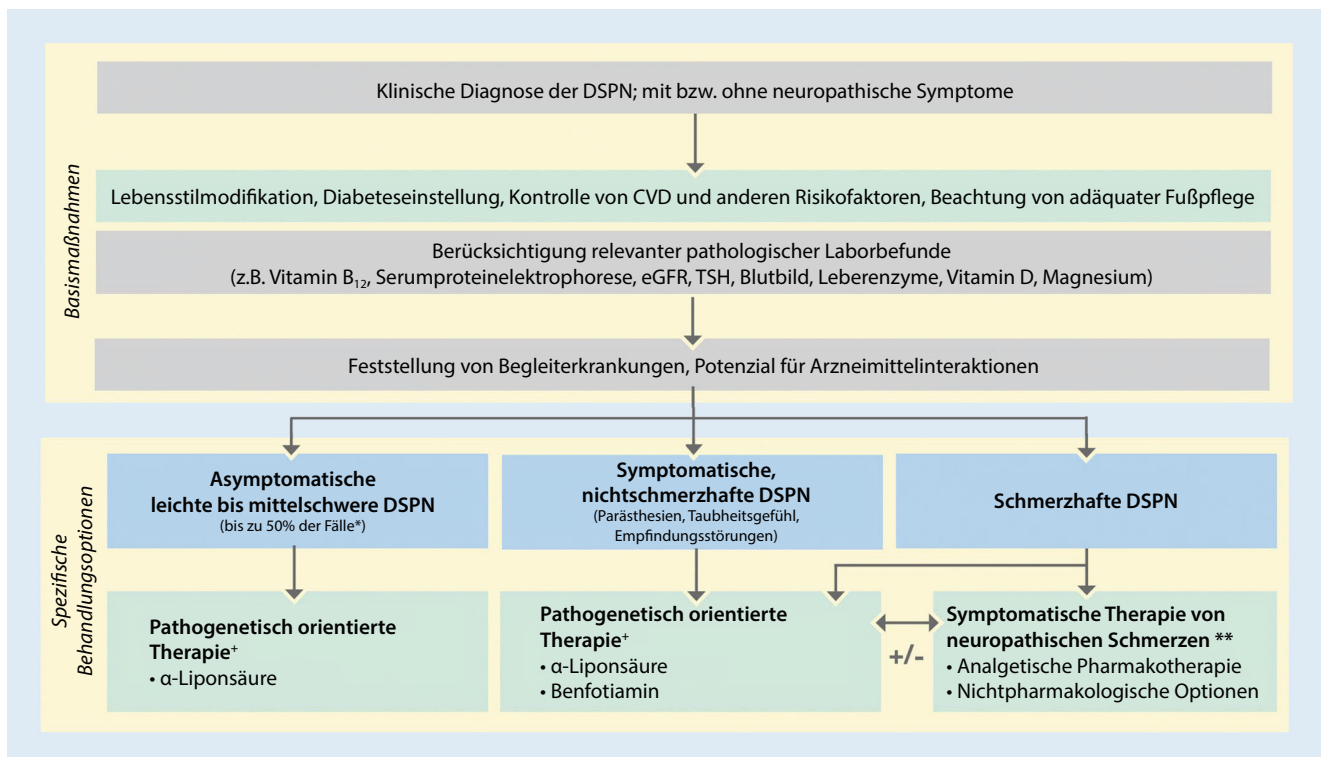


Abb. 1 ▲ Konsensusempfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis, ⁺ falls verfügbar; verbessert Defizite/ Beeinträchtigungen/Zeichen; * nach Pop-Busui et al. [4]; ** für mehr Details vgl. **Abb. 3** (Algorithmus für analgetische Maßnahmen), *CVD* kardiovaskuläre Erkrankungen, *DSPN* diabetische distal-symmetrische sensomotorische Polyneuropathie, *eGFR* geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate, *TSH* thyroïdstimulierendes Hormon. (Aus [1])

► **Merke**

Risikofaktoren für die Neuropathie (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum) und assoziierte mikrovaskuläre Komplikationen (Nephropathie, Retinopathie) sowie kardiovaskuläre Begleiterkrankungen und Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie) sind konsequent zu erfassen und zu behandeln.

Pathogenetisch begründete Therapie

Die pathogenetisch begründete Therapie soll gezielt in die **Pathomechanismen** der diabetischen Neuropathie eingreifen und dadurch versuchen, **neuropathische Symptome und Defizite** langfristig zu beheben. Hingegen zielt die symptomatische Schmerztherapie lediglich auf eine Schmerzlinderung ab, ohne in den neuropathischen Prozess einzugreifen oder die Nervenfunktion zu verbessern (s. unten).

Aus den tierexperimentellen Konzepten zur Pathogenese der diabetischen Neuropathie heraus wurden Substanzen entwickelt, von denen einige in verschiedenen Ländern zugelassen sind [1, 3, 6]. Den höchsten Evidenzgrad besitzt die antioxidative Therapie mit **α-Liponsäure**. In mehreren Metaanalysen wurde festgestellt, dass die Infusions- bzw. orale Therapie mit dieser Substanz über 3 bzw. 5 Wochen mit 600 mg/Tag zu einem klinisch relevanten Rückgang der neuropathischen Symptome wie Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühl führt. In der NATHAN 1-Studie wurde bei Menschen mit nahezu asymptomatischer leichter bis mittelschwerer DSPN nach 4 Jahren eine Verbesserung der neuropathischen Defizite unter oraler Therapie mit 600 mg/Tag beobachtet [1, 3, 6]. Daher ist der Einsatz der α-Liponsäure auch langfristig bei asymptomatischer DSPN zu erwägen (Abb. 1). Trotz der eindeutigen Evidenzlage findet sich für diese Substanz in etlichen internationalen Leitlinien keine entsprechende Empfehlung. Als Gründe hierfür sind eine fehlende Zulassung in vielen Ländern sowie die Tatsache zu nennen, dass v. a. Leitlinien zur Therapie der schmerzhaften DSPN existieren, die von Schmerzexperten autorisiert werden, für welche die Substanz keine Rolle spielt, da sie kein Analgetikum ist. Darüber hinaus weisen die der Evidenz zugrunde liegenden Studien mit α-Liponsäure nicht wie Analgetika den Schmerz, sondern **neuropathische Symptome** als primären Endpunkt auf, wodurch keine direkte Vergleichbarkeit gegeben ist. Zu beachten ist, dass neuropathische Symptome sich

mit anderen Antioxidanzien wie z.B. Vitamin E offenbar nicht verbessern lassen [7].

Als weiteres Arzneimittel kann **Benfotiamin**, ein fettlösliches Vitamin-B₁-Derivat mit deutlich höherer Resorption im Vergleich zu Thiamin, bei symptomatischer DSPN eingesetzt werden. Der Wirkmechanismus wird über die Aktivierung der **Transketolase** mit konsekutiver Hemmung der nichtenzymatischen Glykierung erklärt [8]. In der BENDIP-Studie wurde mit Benfotiamin (2-mal 300 mg/Tag) ein Rückgang der neuropathischen Symptome nach 6 Wochen festgestellt [9].

Im Gegensatz zu Analgetika (s. unten) kommt der Einsatz von α-Liponsäure und Benfotiamin auch bei **schmerzloser DSPN** zur Linderung nichtschmerzhafter Symptome wie **Parästhesien** und **Taubheitsgefühl** in Betracht (Abb. 1). Ein wesentlicher Vorteil beider Substanzen liegt in ihrer **Nebenwirkungsarmut** und damit dem sehr guten Sicherheitsprofil auch unter langfristiger Therapie [8, 10]. Sie sind in Deutschland zugelassen, allerdings im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung als rezeptfreie Substanzen nicht erstattungsfähig.

► **Merke**

α-Liponsäure und Benfotiamin sind pathogenetisch begründbare wirksame und nebenwirkungsarme Therapieansätze bei symptomatischer DSPN.

Symptomatische Schmerztherapie

Die Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie gestaltet sich nach wie vor schwierig, da die verfügbaren Analgetika entweder nur begrenzt wirksam sind oder mit unerwünschten Effekten einhergehen. Nur etwa bei der Hälfte der Patienten ist eine mindestens 50%ige durch eine Einzelsubstanz bedingte Schmerzreduktion zu erwarten. Darüber hinaus betrug die Therapiedauer in kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Analgetika bei schmerzhafter DSPN höchstens 3 Monate, sodass kaum Daten zur Langzeitanwendung verfügbar sind. Diese insgesamt **unbefriedigende Situation** wird zusätzlich durch die sehr **heterogene Evidenzlage** zur Wirksamkeit und deren z. T. widersprüchliche Beurteilung durch systematische Reviews und Metaanalysen erschwert ([11, 12, 13, 14, 15, 16]; Abb. 2). Der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnah-

	Griebeler 2014	Waldfoegel 2017	Dy (AHRQ) 2017	Vilar 2018	Liampas 2020	Asrar 2021*
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin				Amitriptylin	
Duloxetin						
Venlafaxin						
Gabapentin						
Pregabalin						
Natriumkanalblocker	Carbamazepin	Oxcarbazepin	Oxcarbazepin		Oxcarbazepin	
Tramadol						
Opiode		Oxycodon	Tapentadol	Tapentadol	Oxycodon	Tapentadol
Capsaicin 8%						
α-Liponsäure						

Evidenzstärke: gut/mittel, niedrig, nicht effektiv, nicht berücksichtigt

Abb. 2 ◀ Systematische Reviews zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie, * ≥ 50 % Schmerzreduktion vs. Placebo. (Nach [11, 12, 13, 14, 15, 16])

Jahr	American Diabetes Association		International Diabetes Federation		DIABETES CANADA		AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY		DDG Deutsche Diabetes Gesellschaft	
	2017	2017	2017	2017	2018	2022	2023			
Trizyklische Antidepressiva	1	1	1	2	1	1	1			
Duloxetin	1	1	2	1	1	1	1			
Venlafaxin	1	NB	2	1	NB	1	NB			
Gabapentin	1	1	2	1	1	1	1			
Pregabalin	1	1	1	1	1	1	1			
Natriumkanalblocker	NB	NB	2 ⁺	1 [§]	NB	NB	NB			
Tramadol	3	2	3	NE	1	1	1			
Opiode	3 [#]	2	3	NE	2	1	1			
Capsaicin 8%	NB	NB	NB	2	1	1	1			
Lidocain 5%	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB			
α-Liponsäure	NB	1*/2 ⁺	NB	NB	NB	1	1			

Empfehlungsgrad: 1 = 1. Wahl; 2 = 2. Wahl; 3 = 3. Wahl; NE = nicht empfohlen; NB = nicht berücksichtigt

Abb. 3 ◀ Leitlinien zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie, * i.v., [§] Valproat nicht empfohlen, ⁺ nur Valproat empfohlen, [#] Oxycodon NR (normal-release)

mehemmer (SNRI („serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor“)) **Duloxetin** wird sehr homogen mit guter/mittlerer Evidenzstärke beurteilt, während Pregabalin, trizyklische Antidepressiva und Tramadol in 2 systematischen Reviews mit niedriger Evidenzstärke bewertet wurden. Große Uneinigkeit besteht über die Evidenzstärke von Natriumkanalblockern, Gabapentin und Opioiden (gut/mittel bis ineffektiv). Der SNRI Venlafaxin wird zwar mit einer Ausnahme positiv beurteilt, ist aber für diese Indikation nicht zugelassen. Das Capsaicin-8%-Pflaster und α-Liponsäure werden jeweils nur in einem Review mit niedriger Evidenzstärke bewertet [13, 15]. **Capsaicin** wird aus Chilischoten gewonnen und ist ein selektiver Agonist für den TRPV1-Rezeptor (TRPV1: „transient receptor potential vanilloid 1“) zur lokalen Applikation auf die maximal schmerzenden Stellen [1, 15].

Die Empfehlungen der aktuellen **internationalen Leitlinien** zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie sind **Abb. 3** zu entnehmen [4, 5, 17, 18, 19]. Im Gegensatz zu den systematischen Reviews (**Abb. 2**) werden **trizyklische Antidepressiva**, SNRI und **Gabapentinoide** stets als Mittel der ersten Wahl eingestuft, mit Ausnahme der kanadischen Leitlinie [18], in welcher dies nur für Pregabalin gilt, während die anderen genannten Substanzen als Mittel der 2. Wahl bewertet werden. Tramadol wird uneinheitlich eingestuft, während **starke Opiode** als Mittel der 2. oder 3. Wahl bewertet werden. Erstaunlicherweise werden **Natriumkanalblocker** in 2 Leitlinien als Mittel der 1. bzw. 2. Wahl klassiert [18, 19], allerdings wird Valproat in der Leitlinie der American Academy of Neurology nicht empfohlen [19], während die kanadische Leitlinie ausdrücklich nur diesen Wirkstoff empfiehlt ([18]; **Abb. 3**). Zusammenfassend sind die Evidenz aus systematischen Reviews und die Empfehlungen von Leitlinien, die solche Reviews widerspiegeln sollen, ziemlich heterogen. Es ist daher zu fordern, dass zukünftig Anstrengungen zu deren Harmonisierung unternommen werden, um die behandelnden Ärzte vor falschen Entscheidungen zu bewahren.

► Merke

Die **symptomatische Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzen bei DSPN** umfasst v. a. trizyklische Antidepressiva und SNRI (1.–2. Wahl), Gabapentinoide (1.–2. Wahl), Opiode (2.–3. Wahl) sowie das Capsaicin-8%-Pflaster zur lokalen Therapie.

Therapieleitsätze und -ziele

In der nationalen VersorgungsLeitlinie *Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter* wurden folgende **Leitsätze** und realistischen Ziele der Pharmakotherapie bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie formuliert [20]:

- Die Therapie der schmerzhaften DSPN ist symptomatisch, nicht ursächlich.
- Die medikamentöse Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen bei Diabetes mellitus sollte möglichst früh beginnen.
- Die Schmerztherapie sollte nicht allein eine Schmerzlinderung, sondern auch eine Verbesserung der Schlafqualität, der Mobilität und der allgemeinen Lebensqualität ermöglichen.
- Die Wahl des Medikaments richtet sich nach der Wirksamkeit und den Risiken der Substanzen.
- Bei gleicher analgetischer Wirksamkeit sollten Medikamente bevorzugt werden, deren Organtoxizität und insbesondere deren Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen am niedrigsten sind.
- Die Wirksamkeit ist individuell zu erproben.
- Die erforderliche Dosis ist bei Beachtung der zugelassenen Höchstdosen individuell zu titrieren. Es ist die minimale, aber wirksame Dosis anzustreben.
- Die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie sollte bei adäquater Dosis frühestens nach 2 Wochen beurteilt werden. Analgetisch unwirksame Medikamente sollten nicht weiter verschrieben werden.
- Analgetikakombinationen sind nur empfehlenswert, wenn sie individuell die Wirksamkeit verbessern und/oder das Risiko durch eine Dosisreduktion der Einzelkomponenten verringert wird.

13. Psychopharmaka ohne analgetische Potenz sind für die Schmerztherapie nicht indiziert. Kombinationspräparate mit Koffein, Benzodiazepinen oder Muskelrelaxanzien sind nicht indiziert und bergen die Gefahr von Missbrauch und Abhängigkeit.
14. Substanzen mit renalen und kardiovaskulären Langzeitrissen (z. B. NSAID [nichtsteroidales Antirheumatikum – „nonsteroidal anti-inflammatory drug“], Coxibe) sind bei der Therapie neuropathischer Schmerzen zu vermeiden.

Als **realistische Ziele** einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen sind in der Regel anzustreben [20]:

1. Eine Schmerzreduktion um 30–50% auf der 11 Punkte umfassenden numerischen Ratingskala (NRS) oder der visuellen Analogskala (VAS)
2. Eine Verbesserung des Schlafs
3. Eine Verbesserung der Lebensqualität
4. Die Erhaltung sozialer Aktivitäten und der sozialen Teilhabe
5. Die Erhaltung der Arbeitsfähigkeit

Obwohl nur wenige Daten zur **Kombinationstherapie** vorliegen, sind in der Praxis häufig Kombinationen verschiedener Substanzklassen bei **therapieresistenten Schmerzen** unumgänglich, insbesondere wenn die Monotherapie (bei maximal tolerierter Dosis) nur zu einem partiellen Schmerzurückgang (< 30%) führte. In der

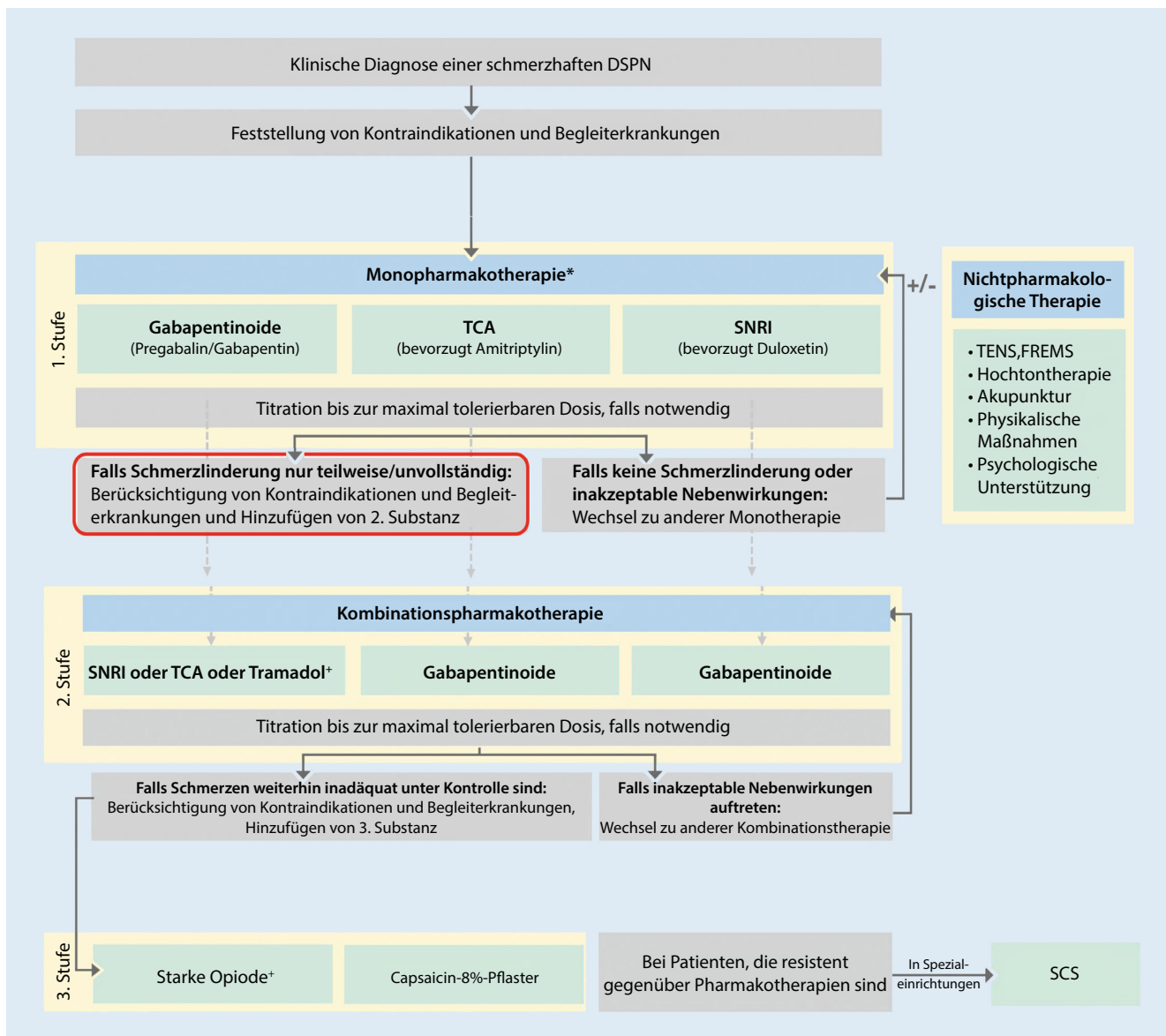


Abb. 4 ▲ Konsensusempfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie in der Praxis, pathogenetisch orientierte Behandlungsansätze können ebenfalls in Betracht gezogen werden; ⁺ möglichst nur zur Kurzzeitanwendung, *DSPN* diabetische distal-symmetrische sensomotorische Polyneuropathie, *FREMS* frequenzmodulierte elektromagnetische Nervenstimulation, *SNRI* Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer („serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor“), *SCS* Rückenmarkstimulation („spinal cord stimulation“), *TCA* trizyklische Antidepressiva, *TENS* transkutane elektrische Nervenstimulation. (Aus [1])

pragmatischen doppelblinden kontrollierten OPTION-DM-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von **Pregabalin**, **Duloxetine** und **Amitriptylin** in Mono- bzw. Kombinationstherapie über 6 bzw. 10 Wochen verglichen. Die Substanzen wurden jeweils über 2 Wochen bis zur maximal tolerierten Dosis titriert und nach 6 Wochen entweder als Monotherapie (Responder mit NRS ≤ 3) oder als Kombinationstherapie (Non-Responder mit NRS > 3) fortgeführt. Die Schmerzreduktion nach 6 Wochen war für alle 3 Substanzen ähnlich ausgeprägt. Die Kombination von Amitriptylin gefolgt von Pregabalin, Duloxetine gefolgt von Pregabalin und Pregabalin gefolgt von Amitriptylin ergab jeweils eine weitere Schmerzreduktion um 1 Punkt auf der NRS ohne Unterschiede zwischen den 3 Sequenzen. Diese Daten weisen darauf hin, dass diese 3 Substanzen sowohl in der Mono- als auch Kombinationstherapie ähnlich wirksam sind. Auch bezüglich der **Nebenwirkungen** ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede [21]. Patienten mit Pharmakotherapie-refraktärer schmerzhafter DSPN sollten zwecks Indikationsstellung zur Rückenmarkstimulation (SCS, „spinal cord stimulation“) einem hierfür spezialisierten Zentrum zugeführt werden.

Die Konsensusempfehlung für einen Algorithmus zur Therapieauswahl bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie in der Praxis unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zeigt **Abb. 4** [1]. **Nichtpharmakologische Therapieoptionen** wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) bzw. Muskelstimulation (sog. Hochtontherapie) oder Physiotherapie sollten stets im Sinne einer multimodalen Schmerztherapie mitberücksichtigt werden, da sie praktisch frei von Nebenwirkungen sind. Allerdings ist der Evidenzgrad im Vergleich zur Pharmakotherapie als deutlich niedriger zu bewerten. Aufgrund der vielfältigen Wechselbeziehungen zwischen Diabetes und Depression sowie Schmerzen und Depression ist die Notwendigkeit einer **psychologischen Unterstützung** der Patienten stets zu überprüfen.

► Merke

Da nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine mindestens 50%ige durch eine Einzelsubstanz bedingte Schmerzreduktion gelingt, ist häufig eine Kombinationspharmakotherapie erforderlich.

Fazit für die Praxis

- Die Behandlung der diabetischen distal-symmetrischen sensorischen Polyneuropathie (DSPN) umfasst 3 Eckpfeiler: 1.) Kausale Therapie: optimale Diabeteseinstellung einschließlich Lebensstiländerung als Basismaßnahme sowie multifaktorielle kardiovaskuläre Risikointervention bei Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonie 2.) Pathogenetisch begründete Therapie und 3.) Symptomatische Therapie neuropathischer Schmerzen
- Im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts erfordert die analgetische Pharmakotherapie der schmerzhaften DSPN ein abgestuftes individualisiertes Vorgehen, wenn nötig als Kombinationstherapie, unter Berücksichtigung von Wirkung, Nebenwirkungen und Komorbiditäten mit dem Ziel einer nachhaltigen Verbesserung der Lebensqualität.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dan Ziegler, FRCPe

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität
Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Deutschland
dan.ziegler@ddz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. D. Ziegler: A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung zur persönlichen Verfügung: Wörwag: Personal. – Honorare als Referent: Berlin-Chemie, EVA, Nevro, Pfizer, Sanofi, TrigoCare, Viatris, Wörwag. – Honorare als Berater: Bayer, Berlin-Chemie, Biogen, CannaXan, Clexio, Grünenthal, GSK, Lilly, Nevro, Novaremed, Novartis, Procter & Gamble, Stada, TrigoCare, Viatris, Wörwag. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Diabetologe, Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetesforschung an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf | Mitgliedschaften: DDG (Deutsche Diabetes Gesellschaft), EASD (European Association for the Study of Diabetes).

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor 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

- Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian P, Thy Nguyen K, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton AJM (2022) Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 186:109063
- Look AHEAD Research Group (2017) Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 60:980–988
- Ziegler D, Reiners K, Luft D (2021) Diabetische Neuropathie. In: Häring H-U, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Badenhoop K, Meier JJ, Usadel K-H, Mehnert H (Hrsg) *Diabetologie in Klinik und Praxis*, 7. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 515–538
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D (2017) Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 40:136–154
- Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J (2023) DDG-Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 18(Suppl 2):S355–S369
- Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, Singleton JR, Ziegler D (2022) Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *ADA Clin Compend* 2022(1):1–32
- Vitamin E in Neuroprotection Study (VENUS) Investigators, Hor CP, Fung WY, Ang HA, Lim SC, Kam LY, Sim SW, Lim LH, Choon WY, Wong JW, Ch'ng ASH, Beh KKM, Wee HC, Ong LM, Khan NAK, Sulaiman SAS, Shuaib IL, Bakar A, Yusof Y, Yusof YM, Bakar AF, Tang WS, Teh HL, Wahid NA, Saaidin S, Idris N, Yoon CK, Ong HN, Ganapathy JT, Loo CE, Samy MM, Zainal H, Dharan SCS, Ooi BY, Teoh PY, Tye YL, Yeoh CA, Low DW, Looi I, Yuen KH (2018) Efficacy of oral mixed tocotrienols in diabetic peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 75:444–452
- Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, Mazzeo A, Caccioppo A, Striglia E, Serhiyenko V, Serhiyenko A, Rosta L, Stirban OA, Putz Z, Istenes I, Horváth V, Kempler P (2022) The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev* 18(4):e250821195830
- Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG (2008) Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116:600–605
- Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, Kennedy C, Georges CMG, Knežević T, Liberopoulos E, Vallée A, Pérez-Martínez P, Wenstedt EFE, Šatrauskienė A, Vrablík M, Cicero AFG (2020) Safety evaluation of α -Lipoic acid supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical studies. *Antioxidants* 9(10):1011
- Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP et al (2014) Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161:639–649
- Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA (2017) Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 88:1958–1967
- Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfoegel JM, Nesbit SA, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Wilson LM, Robinson KA (2017) Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy Rockville
- Vilar S, Castillo JM, Munuera Martínez PV et al (2018) Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Korean J Pain* 31:253–260
- Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A et al (2021) Pharmacological management of painful peripheral Neuropathies: a systematic review. *Pain Ther* 10:55–68
- Asrar MM, Kumari S, Sekhar BC, Bhansali A, Bansal D (2021) Relative efficacy and safety of pharmacotherapeutic interventions for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Pain Physician* 24:E1–E14
- <https://idf.org/about-diabetes/resources/idf-clinical-practice-recommendation-s-on-the-diabetic-foot-2017>
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D (2018) Neuropathy. *Can J Diabetes* 42(Suppl 1):S217–S221
- Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, Armon C, Perkins BA, Bril V, Rae-Grant A, Halperin J, Licking N, O'Brien MD, Wessels SR, MacGregor LC, Fink K, Harkless LB, Colbert L, Callaghan BC (2022) Oral and topical treatment of painful diabetic Polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology* 98(1):31–43
- Khan C, Abholz HH, Ellger B, Gries FA, Haller N, Haslbeck M, Hübner P, Keller J, Landgraf R, Layer P, Maier C, Marx N, Meyerrose B, Neundörfer B, Ollenschläger G, Pannek J, Prange H, Richter B, Rietzsch H, Spranger J, Weikert B, Weinbrenner S, Wilm S, Ziegler D (2012) Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, Kurzfassung, Version 1.0, April 2012, AWMF-Register: Nr.: nvl-001e. *Diabetol Stoffwechs* 7:243–285
- Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, Rajbhandari S, Sharma S, Rayman G, Gouni R, Alam U, Cooper C, Loban A, Sutherland K, Glover R, Waterhouse S, Turton E, Horspool M, Gandhi R, Maguire D, Jude EB, Ahmed SH, Vas P, Hariman C, McDougall C, Devers M, Tsatlidis V, Johnson M, Rice ASC, Bouhassira D, Bennett DL, Selvarajah D, OPTION-DM trial group (2022) Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 400(10353):680–690

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



Periphere Neuropathie bei Diabetes (Teil 2)

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-die-diabetologie

? Sie haben bei einem 30-jährigen Patienten mit Typ-1-Diabetes ohne weitere Vorerkrankungen eine schmerzhafte Polyneuropathie mit einem Schmerzniveau von 7 Punkten auf der numerischen Schmerzskala diagnostiziert. Mit welcher als wirksam eingestuft Substanz sollten Sie diesen Patienten behandeln?

- Paroxetin
- Amitriptylin
- Paracetamol
- Ibuprofen
- Fluoxetin

? Welche Kombinationstherapie ist sinnvoll, falls die Monotherapie nur zu einem partiellen Schmerzrückgang führte?

- Gabapentin + Pregabalin
- Venlafaxin + Fluoxetin
- Mexiletin + Carbamazepin
- Amitriptylin + Pregabalin
- Amitriptylin + Duloxetin

? Welche Maßnahmen sind bei einer 62-jährigen adipösen Patientin mit Diabetes, Bluthochdruck und Polyneuropathie der kausalen Therapie bei diabetischer Polyneuropathie zuzuordnen?

- Multifaktorielle kardiovaskuläre Risikointervention
- Schmerztherapie mit Antidepressiva
- Rückenmarkstimulation

- Therapie mit α -Liponsäure und Benfotiamin
- Transkutane elektrische Nervenstimulation

? Welche Aussage trifft für die Schmerztherapie mit Amitriptylin in der OPTION-DM(Optimal Pathway for Treating neuropathic pain in Diabetes Mellitus)-Studie zu?

- Amitriptylin war wirksamer als Pregabalin.
- Amitriptylin war weniger wirksam als Duloxetin.
- Amitriptylin war gleich wirksam wie Duloxetin.
- Amitriptylin war gleich wirksam wie Gabapentin.
- Amitriptylin war weniger wirksam als Pregabalin.

? Welche Aussage trifft für die Schmerztherapie in der Kombination von Duloxetin mit Pregabalin in der OPTION-DM(Optimal Pathway for Treating neuropathic pain in Diabetes Mellitus)-Studie zu? Die Kombination von Duloxetin und Pregabalin war ...

- wirksamer als Pregabalin und Amitriptylin.
- weniger wirksam als Duloxetin und Amitriptylin.
- gleich wirksam wie Amitriptylin und Duloxetin.
- gleich wirksam wie Gabapentin und Duloxetin.
- gleich wirksam wie Amitriptylin und Pregabalin.

? Welches Ziel einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen ist in der Regel als realistisch anzustreben?

- Eine Schmerzreduktion um 100 % auf der numerischen 11-Punkte-Ratingskala (NRS)
- Eine Schmerzreduktion um 90 % auf der numerischen 11-Punkte-Ratingskala (NRS)
- Eine Schmerzreduktion um 75 % auf der numerischen 11-Punkte-Ratingskala (NRS)
- Eine Schmerzreduktion um 30–50 % auf der numerischen 11-Punkte-Ratingskala (NRS)
- Eine Schmerzreduktion um 15 % auf der numerischen 11-Punkte-Ratingskala (NRS)

? Welche Maßnahme ist bei einem 72-jährigen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie sinnvoll, nachdem sich bei ihm verschiedene Kombinationen von Antikonvulsiva und Opiaten als nicht ausreichend analgetisch wirksam zeigten?

- Transkraniale Stimulation
- Rückenmarkstimulation
- Transkutane elektrische Nervenstimulation
- Akupunktur
- Muskelstimulation

? Welche Substanzen sind einer pathogenetisch begründeten Therapie der symptomatischen diabetischen Polyneuropathie zuzuordnen?

- Duloxetin und Venlafaxin
- Tapentadol und Tramadol

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med- und e.Dent-Abonnenten.

- α-Liponsäure und Benfotiamin
- Carbamazepin und Valproat
- Pregabalin und Gabapentin

? Welches Präparat ist zur lokalen Anwendung bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie indiziert?

- Clonidinpflaster
- Lidocainpflaster
- Fentanylpflaster
- Pirenzepinpflaster
- Capsaicin-8%-Pflaster

? Bei welchem der folgenden Präparate wird in den systematischen Reviews zur Pharmakotherapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie (2014–2021) die Wirksamkeit durchgehend mit guter/mittlerer Evidenzstärke bewertet?

- Amitriptylin
- Carbamazepin
- Duloxetin
- Gabapentin
- Oxycodon