



Update: Diabetische Neuropathie erfolgreich diagnostizieren und therapieren

Prof. Dr. med. Dan Ziegler, Düsseldorf

Zusammenfassung

Etwa jeder dritte Mensch mit Diabetes ist von einer diabetischen Neuropathie betroffen. Diese kann die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränken – vor allem durch quälende neuropathische Schmerzen, aber auch durch Missempfindungen oder Taubheitsgefühl in den unteren Extremitäten. Die klinische Untersuchung ergibt neuropathische Defizite (Zeichen) wie Reduktion oder Verlust der Berührungs-, Druck- oder Vibrationsempfindung, die eindeutige Prädiktoren für die Entstehung von Fußulzera und erhöhter Sterblichkeit sind. Fußulzera wiederum erhöhen bei Diabetespatienten die Morbidität und Mortalität erheblich. Trotz potenziell schwerwiegender Folgen wird die diabetische Neuropathie in Deutschland häufig nicht diagnostiziert und nicht therapiert.

Daher sollten Diabetespatienten regelmäßig einem Screening auf das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie zugeführt und frühzeitig behandelt werden. Die Therapie der diabetischen Neuropathie basiert auf den drei Säulen kausale Therapie, pathogenetisch orientierte Therapie und symptomatische Schmerztherapie. Ergänzend kommen nicht pharmakologische Maßnahmen zum Einsatz.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die klinischen Folgen der diabetischen Neuropathie,
- ✓ den Stellenwert der Früherkennung,
- ✓ die drei Säulen der Therapie,
- ✓ den Nutzen der kausalen Therapie, einer pathogenetisch orientierten Therapie sowie der symptomatischen Schmerztherapie,
- ✓ individuelle Faktoren, die bei der multimodalen Therapie zu berücksichtigen sind.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG





www.nai-diabetische-neuropathie.de

EINLEITUNG

Die diabetische Neuropathie stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der klinischen Praxis dar – sowohl aus diagnostischer als auch aus therapeutischer Sicht. Definitionsgemäß umfasst die Erkrankung eine Vielzahl von klinischen Manifestationen am peripheren oder autonomen Nervensystem, die im Rahmen des Diabetes mellitus auftreten und auf keine anderen Ursachen einer peripheren Neuropathie zurückzuführen sind. Die klinische Bedeutung der diabetischen Neuropathie wird nach wie vor unterschätzt. Verschiedene Daten weisen darauf hin, dass das Neuropathie-Screening in der allgemeinmedizinischen Praxis nicht hinreichend in Anspruch genommen wird. Daher wurde 2013 die nationale Aufklärungsinitiative „Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“ ins Leben gerufen und in diesem Rahmen die PROTECT-Studie durchgeführt, an der 1850 Personen mit und ohne Diabetes teilgenommen haben [1]. Die Teilnehmenden wurden von Podologen mithilfe von Screeningtests wie der Stimmgabel zur Messung der Vibrationsempfindung, dem 10-g-Monofilament zur Bestimmung der Druckempfindung und dem TipTherm zur Messung der Temperatursensibilität auf das Vorliegen einer distal symmetrischen sensomotorischen Polyneuropathie (DSPN) untersucht, die die häufigste Form der diabetischen Neuropathie darstellt. Zusätzlich erfassten die Podologen typische neuropathische Symptome wie Schmerzen, Parästhesien und Taubheitsgefühl. Von den Teilnehmern mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine schmerzhafteste DSPN festgestellt wurde, antworteten 57 %, bei ihnen sei bisher keine Neuropathie diagnostiziert worden. Bei Teilnehmern mit schmerzloser DSPN traf dies sogar auf 82 % zu. Es ergab sich demnach eine sehr hohe Dunkelziffer von 70 % einer zuvor nicht diagnostizierten DSPN bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (● **Abb. 1**) [1]. Bei den Teilnehmern mit Typ-1-Diabetes war der Anteil jeweils etwas geringer. Die höchste Dunkelziffer ließ sich bei den Teilnehmern feststellen, bei denen kein Diabetes bekannt war.

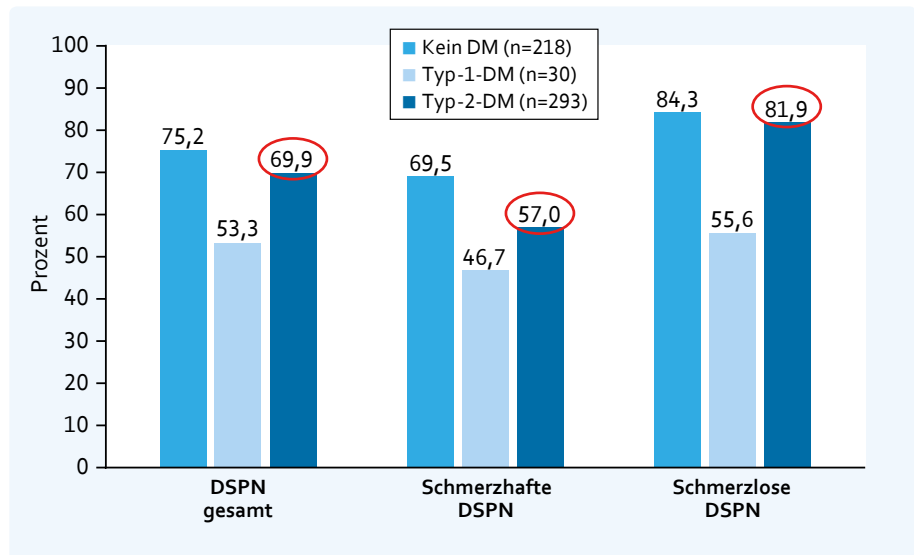


Abbildung 1

Anteile einer zuvor nicht diagnostizierten Neuropathie bei 541 Teilnehmern mit DSPN in der PROTECT-Studie; adaptiert nach [1]

Ähnlich sah es bei der Therapie aus. Im Rahmen einer Nachbefragung der Teilnehmer der PROTECT-Studie berichtete ein Drittel der Befragten mit Typ-2-Diabetes und neuropathischen Symptomen, sie würden gegen diese Beschwerden keine Pharmakotherapie erhalten [2]. Die DSPN wird demnach häufig nicht diagnostiziert und auch nicht hinreichend therapiert. Darüber hinaus zeigte eine Umfrage im Rahmen des PROTECT Study Surveys bei rund 560 Ärzten, dass die Umsetzung von Leitlinien in der Praxis eine große Herausforderung bei der Untersuchung auf DSPN darstellt. So setzten lediglich 28 % bzw. 20 % der Befragten Fragebögen bzw. Scores ein, um den Schweregrad der neuropathischen Symptome bzw. Defizite festzustellen, und nur die Hälfte der Befragten orientierte sich bei der Diagnostik

Die diabetische Neuropathie wird häufig nicht diagnostiziert und auch nicht hinreichend therapiert

der DSPN an Leitlinien [3]. Um Ärzte und ihr Fachpersonal beim Screening auf DSPN in der Praxis zu unterstützen, bietet die Nationale Aufklärungsinitiative zur diabetischen Neuropathie auf ihrer Website vielfältiges Service- und Schulungsmaterial an.

ERHÖHTE MORBIDITÄT UND MORTALITÄT

Die Unterdiagnose und Untertherapie der DSPN bestehen, obwohl neuropathische Defizite wie Reduktion oder Verlust der Berührungs-, Druck- oder Vibrationsempfindung eindeutige Prädiktoren für die Entstehung von neuropathischen Fußulzera darstellen. Diese wiederum sind für die deutlich erhöhte Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten, Pflegebedürftigkeit, Arbeitsunfähigkeit und deren Kosten und auch für die häufigeren Amputationen an den unteren Extremitäten bei Diabetespatienten verantwortlich. Somit erhöht die DSPN das Risiko für schwere und potenziell lebensbedrohliche Fußkomplikationen.

Darüber hinaus erhöht die DSPN das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder koronare Herzkrankheit (KHK) und für die Mortalität der Betroffenen [4]. So hatten in der Untersuchung „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) die Teilnehmer ohne Diabetes und ohne DSPN die beste Prognose (● **Abb. 2**) [5]. Bei alleinigem Vorliegen eines Diabetes verschlechterte sich die Überlebenswahrscheinlichkeit, und bei alleiniger DSPN nahm sie noch stärker ab. Am höchsten war die Sterblichkeit bei Menschen mit Diabetes und DSPN.

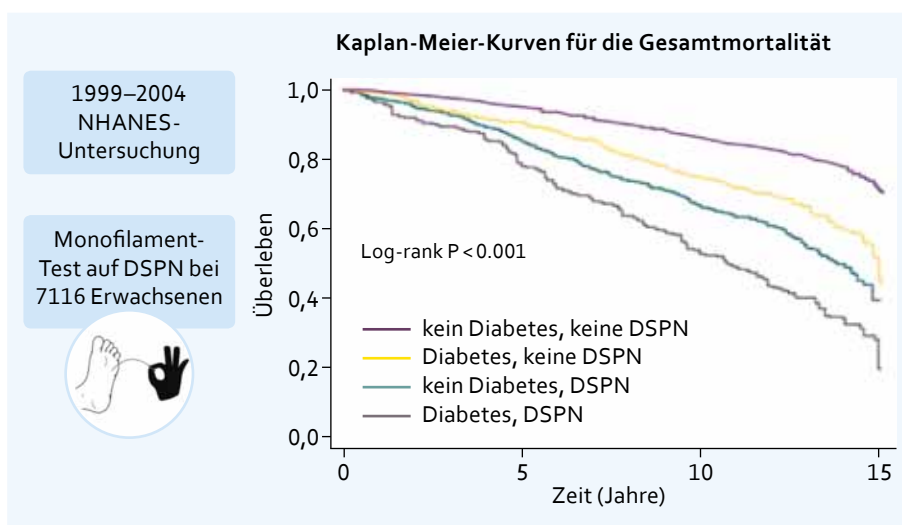


Abbildung 2
Mortalität aller Ursachen in der NHANES-Studie in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes und/oder einer DSPN; adaptiert nach [5]

DISTAL SYMMETRISCHE SENSOMOTORISCHE POLYNEUROPATHIE

Die DSPN ist die häufigste Form der diabetischen Neuropathie. Sie ist etwa für drei Viertel aller Neuropathien bei Diabetespatienten verantwortlich. Gemäß der Definition der American Diabetes Association (ADA) ist vom Vorliegen einer DSPN auszugehen, wenn Menschen mit Diabetes Symptome und/oder Zeichen der peripheren Nervendysfunktion aufweisen und andere Ursachen ausgeschlossen wurden [6]. Etwa 13 bis 26 % der Patienten mit Diabetes entwickeln eine schmerzhafteste DSPN. Die Charakteristika der Schmerzen können sehr unterschiedlich sein. Sie werden von den Betroffenen beispielsweise als stechend, brennend oder einschneidend beschrieben. Zu den weiteren typischen Symptomen der DSPN gehören Missempfindungen in den Füßen wie Kribbeln oder Taubheitsgefühl. Bei bis zu 50 % der Betroffenen mit DSPN kann diese aber auch asymptomatisch sein. Bei der schmerzlosen Form besteht vor allem die Gefahr, dass sich durch unbemerkte Verletzungen Fußulzera oder auch Charcot-Füße ausbilden, was bis hin zur

Die häufigste Form der diabetischen Neuropathie ist die distal symmetrische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN)

gefürchteten Amputation führen kann. Aufgrund der neuropathischen Schmerzen, aber auch aufgrund der schmerzlosen Fußulzera, kann die DSPN die Lebensqualität erheblich einschränken. Bestimmte Faktoren prädisponieren für die Entstehung der schmerzhaften Form. Diese tritt häufiger bei Frauen, bei bevorzugtem Befall der kleinen Fasern und in Verbindung mit höherem Schweregrad der DSPN auf. Auch inflammatorische Prozesse, Mutationen der Natriumkanäle und regenerative Vorgänge an den Nerven können bei der Schmerzentstehung eine Rolle spielen.

RISIKOFAKTOREN UND URSACHEN

Zu den wichtigen Risikofaktoren für das Auftreten einer diabetischen Neuropathie gehören das Alter, die Diabetesdauer, eine unzureichende Diabeteseinstellung und Übergewicht/Adipositas. Hinzu kommen mangelnde Bewegung sowie Hypertonie im Rahmen des metabolischen Syndroms, Nervengifte wie Nikotin und Alkohol und die Dyslipidämie. Komorbiditäten wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und weitere mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden erhöhen das Risiko ebenfalls [7]. Eine Neuropathie kann bereits im Stadium des Prädiabetes vorliegen, das heißt bei gestörter Nüchtern glukose (IFG) und/oder gestörter Glukosetoleranz (IGT). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass im Vergleich zu Gesunden eine erhöhte Prävalenz sowohl der DSPN als auch einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie bei Prädiabetes besteht, v. a. bei gleichzeitigem Vorliegen einer IFG und IGT (● Tab. 1) [7].

Tabelle 1
Häufigkeit von DSPN, neuropathischen Schmerzen und kardialer autonomer Neuropathie bei Prädiabetes und Diabetes; adaptiert nach [7]

Abkürzungen:
NGT = normale Glukosetoleranz
IFG = gestörte Nüchtern glukose
IGT = gestörte Glukosetoleranz
VS = Vibrationsschwelle
MF = Monofilament
AMIR = Augsburg er Myokardinfarkt-Register

Erhebung	Diagnosekriterien	NGT (%)	IFG (%)	IGT (%)	IFG + IGT (%)	Neuer DM (%)	Bekannter DM (%)
S2 + S3	MNSI >2	7,4	11,3	13,0			28,0
F4	VS/MF beidseits	11,1	5,5	14,8	23,9	16,1	22,0
S2 + S3	MNSI >2 + Schmerzen	1,2	4,2	8,7			13,3
AMIR	MNSI >2 + Schmerzen	3,7	5,7	14,8			21,0
S4	Herzfrequenzvariabilität	4,5	8,1	5,9	11,4	11,7	17,5

SCREENING

Aufgrund der schwerwiegenden Folgen der DSPN ist die Früherkennung wichtig. Mithilfe einfacher Screeningtests sollte bereits frühzeitig nach Hinweisen auf eine DSPN gesucht werden, um rechtzeitig eine Therapie einleiten zu können. Die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes empfiehlt das folgende Vorgehen beim Screening auf eine DSPN und auf Fußläsionen [8]:

- Anamnese (persönliche Basisdaten, diabetesspezifische Daten, Risikofaktoren, Komorbiditäten, bisheriger Verlauf, vorausgegangene Läsionen)
- Erfassung neuropathischer Plus- und Minussymptome (ggf. mithilfe validierter Fragebögen)
- Inspektion und klinische Untersuchung der Beine und Füße (unter Einbeziehung der Schuhe und Strümpfe)
- Untersuchung auf eine pAVK (Pulsstatus, ggf. Knöchel-Arm-Index [ABI])
- Neurologische Untersuchungen (ggf. mithilfe validierter Scores):
 1. Vibrationsempfindung mit C64-Hz-Stimmgabel (nach Rydel-Seiffert) oder Druck- bzw. Berührungsempfindung mit dem 10-g-Monofilament und
 2. Schmerzempfindung, z. B. mittels 512-mN-Pinprick-Stimulatoren (oder Ähnlichem), oder Temperaturempfindung, z. B. mit stiftförmigem Instrument mit flachem Kunststoff- und Metallende (oder Ähnlichem)
 3. Gegebenenfalls zusätzlich Prüfung der Achillessehnenreflexe [8]

Im Anhang 3 der NVL finden sich detaillierte Anweisungen zur Durchführung und Auswertung der neurologischen Tests [8]. Eine differenzierte Beschreibung des Untersuchungsablaufes lässt sich dem Diagnosemanual der Nationalen Aufklärungsinitiative entnehmen. Wenn eine Neuropathie bislang nicht nachgewiesen ist, werden Screeningintervalle von ein bis zwei Jahren, je nach individueller Risikoeinschätzung, empfohlen [8].

DIAGNOSTIK

Im Rahmen eines Konsensus mit strukturiertem Delphi-Prozess von 15 Experten aus zwölf Ländern wurden kürzlich Empfehlungen für das Screening, die Diagnostik und das Management der DSPN in der klinischen Praxis publiziert [9]. Ziel war es, Empfehlungen aus publizierten Daten unter Verwendung einer hierarchischen Struktur und unter Berücksichtigung der Evidenz aus systematischen Reviews, Metaanalysen und einzelnen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) abzuleiten und, falls RCTs nicht verfügbar waren, die persönliche Erfahrung der teilnehmenden Experten zu nutzen. In Übereinstimmung mit der NVL werden als Minimalkriterium für das Screening zwei Tests vorgeschlagen (Schmerz- und Vibrationsempfindung). Neuropathische Schmerzen können mithilfe von Fragebögen wie dem „Douleur Neuropathique 4“- (DN4)-Interview verifiziert werden, während Schmerzskalen der Quantifizierung der Schmerzstärke dienen. Im Allgemeinen gilt ein Schmerzniveau von ≥ 4 Punkten auf der numerischen Ratingskala (NRS) als klinisch relevanter Indikator für eine Schmerztherapie. Die klinische Diagnostik umfasst weitere Tests wie Prüfung der Temperatur- (z. B. TipTherm) sowie Druck- und Berührungsempfindung (10-g-Monofilament), der Propriozeption und der Achillessehnenreflexe. Zur Erfassung des Schweregrades der neuropathischen Symptome und Defizite (selten Allodynie bzw. Hyperalgesie) können validierte Scores eingesetzt werden, die nicht zuletzt auch der Standardisierung der klinischen Diagnostik dienen. Nur selten bedarf es einer Diagnosesicherung durch Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und der sensiblen Aktionspotenziale (Goldstandard für Funktionsprüfung der großen Nervenfasern) und/oder Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte mittels Hautbiopsie (Goldstandard für Quantifizierung der kleinen Nervenfasern) (● **Tab. 2**, Seite 6).

DIFFERENZIALDIAGNOSE

Zu den weiteren wichtigen möglichen Ursachen einer DSPN gehören Alkoholabusus, Niereninsuffizienz, Vitamin-B₁₂-Mangel, Hypothyreose, entzündliche Prozesse und Paraproteinämie. Hinzu kommen eine Reihe von Metallen und Toxinen (z. B. Blei oder Quecksilber) sowie Medikamente (wie Nitrofurantoin oder Amiodaron) (● **Tab. 3**, Seite 7). Allerdings bleibt auch nach gründlicher Abklärung bei etwa einem Drittel der Patienten die Ursache der Neuropathie weiterhin unklar. *Bei den folgenden Befunden bzw. Konstellationen muss differenzialdiagnostisch an eine andere Ätiologie als Diabetes gedacht und eine weitergehende neurologische Abklärung veranlasst werden* [10]:

- Ausgeprägte Asymmetrie der neurologischen Ausfälle
- Vorwiegend motorische Ausfälle, Mononeuropathie, Hirnnervenstörung ohne gleichzeitige DSPN
- Rasche Entwicklung bzw. Progression der neuropathischen Störungen
- Progression der Neuropathie trotz optimierter Diabeteseinstellung
- Beginn der Symptomatik an den oberen Extremitäten
- Familienanamnese einer Neuropathie
- Diagnose durch klinische Untersuchung nicht gesichert
- Keine anderen mikro- oder makroangiopathischen Komplikationen



	Neuropathische Symptome	Neuropathische Zeichen/Defizite/Beeinträchtigungen	
Screening	Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> Charakteristika für neuropathischen Schmerz¹ Schmerzstärke (NRS oder VAS [visuelle Analogskala]) Nicht schmerzhafte Symptome (z. B. Parästhesien, Taubheitsgefühl, sensible Missempfindungen, Unsicherheit, Stürze) 	Test für Funktion der kleinen Fasern <ul style="list-style-type: none"> Schmerz-/Schärfeempfinden (Pinprick-Test)* 	Test für Funktion der großen Fasern <ul style="list-style-type: none"> Vibrationsempfindung (Stimmgabel)*
Klinische Diagnose		Bilaterale Einschränkung der Vibrationsempfindung mit der Stimmgabel (große Fasern) und/oder Pinprick-Test (kleine Fasern)**	
		Zusätzlicher Test für Funktion der kleinen Fasern <ul style="list-style-type: none"> Temperaturempfindung 	Zusätzlicher Test für Funktion der großen Fasern <ul style="list-style-type: none"> Berührungs-/Druckempfindung (10-g-Monofilament) Propriozeption Achillessehnenreflex***
	Diagnostische Instrumente zur Quantifizierung der neuropathischen Symptome können eingesetzt werden. ²	Diagnostische Instrumente zur Quantifizierung der neuropathischen Zeichen können eingesetzt werden. ³ Bei Bedarf können quantitative sensorische Tests (QST) eingesetzt werden.	
	<ul style="list-style-type: none"> Anamnese: Berücksichtige anderer Ursachen für Polyneuropathie Bewertung von Laborwerten zur Differenzialdiagnose (empfehlenswert: Vitamin B₁₂, Serum-Elektrophorese, eGFR, TSH, Blutbild, Leberenzyme, Vitamin D, Magnesium) Schmerzhafte DSPN: <ul style="list-style-type: none"> Das Vorliegen von neuropathischen Schmerzen und Zeichen in derselben Verteilung weist auf schmerzhafte DSPN hin. Neuropathische Schmerzen in einer plausiblen neuroanatomischen Verteilung, d. h. distal symmetrisch, können bei Fehlen einer klinisch nachgewiesenen DSPN auftreten. Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Schlaf 		
Bestätigte Diagnose		Bestätigung einer Neuropathie der kleinen Fasern <ul style="list-style-type: none"> Intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD)# 	Bestätigung einer Neuropathie der großen Fasern <ul style="list-style-type: none"> Elektroneurografie

* Für Screeningzwecke kann der Einsatz eines Einzeltests angemessen sein. Ein einzelner bilateral abnormer Screeningtest weist auf das Vorliegen einer DSPN hin und kann eine erweiterte diagnostische Abklärung erfordern

** Minimale Kriterien zur Diagnose der DSPN in der Praxis

*** CAVE: Gesunde ältere Personen können fehlende Reflexe zeigen

Gewöhnlich beschränkt auf seltene schwierige Fälle, bei denen die Diagnose unsicher ist

1 „Douleur Neuropathique en 4 Questions“ (DN4-Interview) kann zum Screening auf Charakteristika für neuropathischen Schmerz eingesetzt werden

2 z. B. Neuropathy Symptom Score (NSS), Total Symptom Score (TSS) oder Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6)

3 z. B. Neuropathy Disability Score (NDS), Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) oder Utah Early Neuropathy Scale (UENS)

Tabelle 2
 Konsensempfehlung: Algorithmus für Screening und Diagnostik bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis

Abkürzungen
 DSPN = Diabetische sensomotorische Polyneuropathie
 eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
 NRS = Numerische Schmerz-Rating-Skala
 VAS = Visuelle Analogskala
 TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon

ÄTIOLOGIE	DIAGNOSTIK
■ Alkoholabusus	→ Gamma-GT, MCV
■ Niereninsuffizienz	→ Kreatinin, Harnstoff
■ Periphere AVK	→ Fußpulse, Doppler
■ Vitamin B ₁₂ -Mangel	→ Vitamin B ₁₂ , Holotranscobalamin
■ Hypothyreose	→ TSH
■ Entzündliche Prozesse	→ CRP
■ Paraproteinämien	→ Elektrophorese
■ Metalle, Toxine	→ Anamnese, Nachweis
■ Medikamente	→ Anamnese

DREI SÄULEN DER THERAPIE

Die Therapie der DSPN basiert auf folgenden drei Säulen [9]:

1. Kausale Therapie
2. Pathogenetisch begründete Therapie
3. Schmerztherapie

Bei der kausalen Therapie steht im Vordergrund, den ätiologischen Faktor Hyperglykämie durch eine möglichst normnahe Diabeteseinstellung und, falls erforderlich, Lebensstiländerung auszuschalten. Es besteht jedoch Konsens, dass bei allen Diabetestypen Risikofaktoren für die Neuropathie (Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum) und assoziierte Begleiterkrankungen (Nephropathie, Retinopathie, KHK, pAVK, Hypertonie, viszerale Adipositas, Dyslipidämie) erfasst und therapiert (initial durch Lebensstilmodifikation) werden müssen [6, 10]. Hinzu kommt die pathogenetisch begründete Therapie, die sich von der Pathogenese der Neuropathie ableitet. Diese kann sowohl der Nervenschädigung als auch den Symptomen entgegenwirken. Hier gehört zu den offenen Fragen, ob diese Therapie präventiv wirkt

Tabelle 3

Wichtige Ursachen für Neuropathien und die zugehörigen diagnostischen Untersuchungen

Abbildung 3

Konsensusempfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei diabetischer Polyneuropathie in der Praxis; adaptiert nach [9]

+ Falls verfügbar. Verbessert Defizite/Beinträchtigungen/Zeichen
*nach [6]

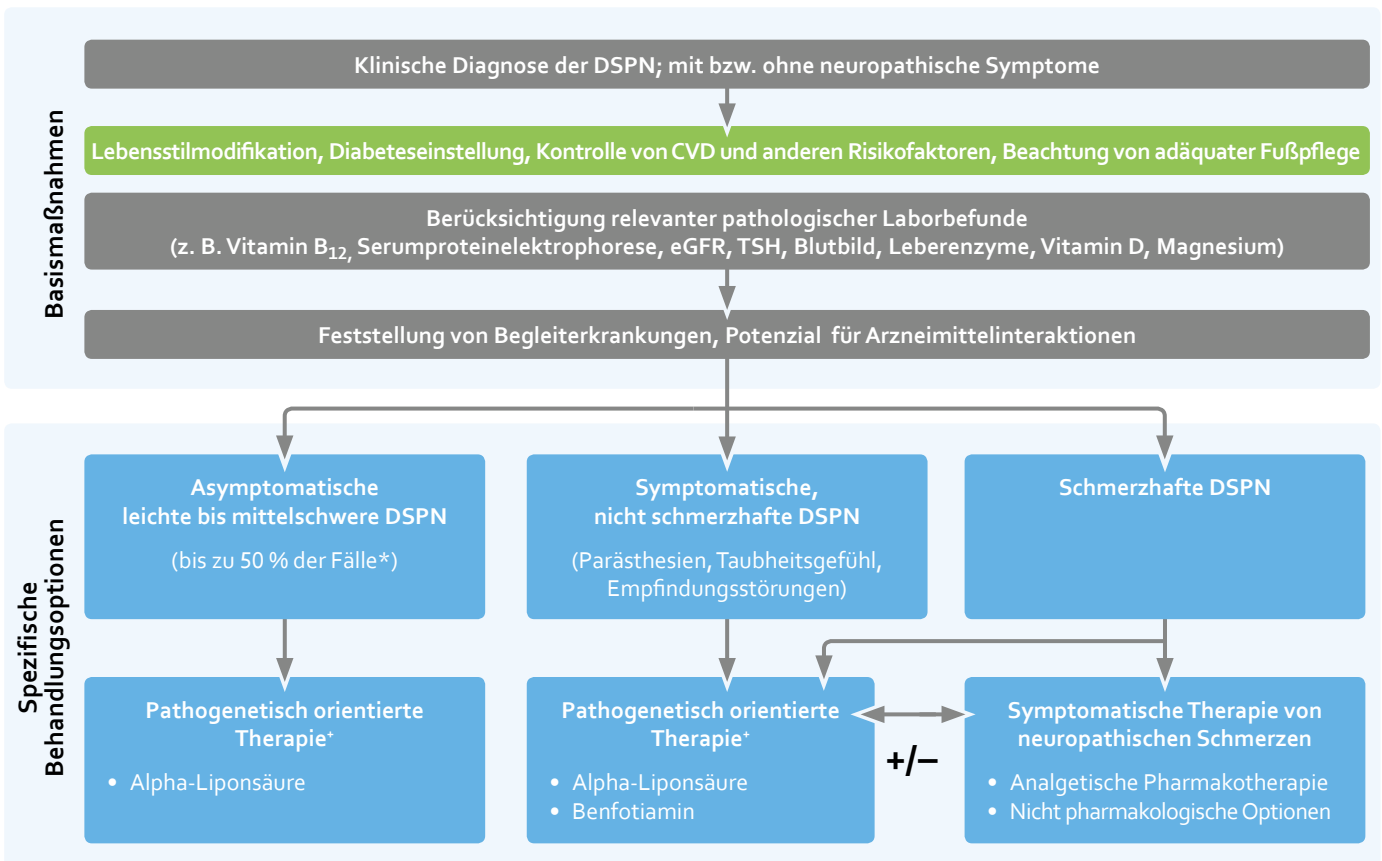
Abkürzungen

CVD = Kardiovaskuläre Erkrankungen

DSPN = Diabetische sensomotorische Polyneuropathie

eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

TSH = Thyreoida-stimulierendes Hormon

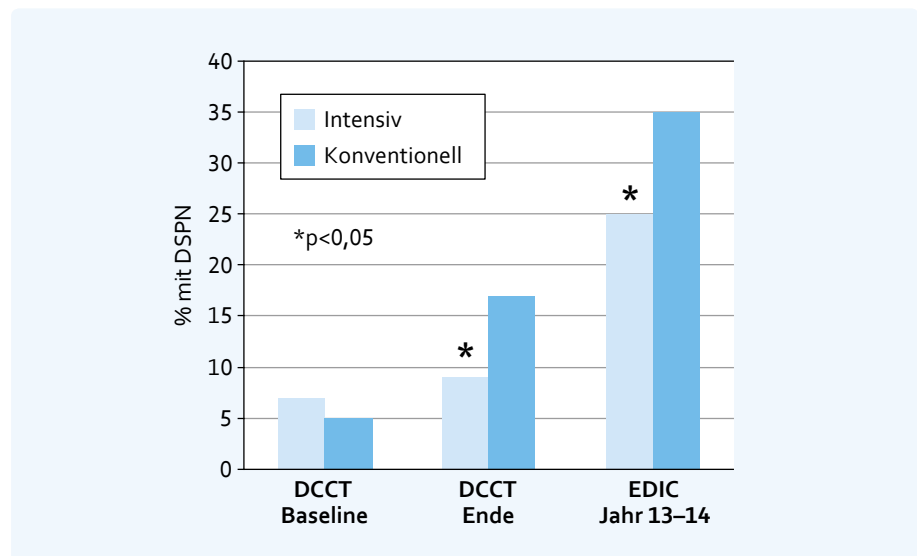


und wie lange sie erfolgen sollte. Bei der schmerzhaften Form der DSPN kommt häufig eine symptomatische Schmerztherapie zum Einsatz, die die Schmerzen reduzieren und so die Lebensqualität des Patienten erhalten soll. Bei den meisten hier verwendeten Pharmaka kommen Nebenwirkungen vor, insbesondere im Bereich des Zentralnervensystems wie Somnolenz oder Schwindel, die sich als therapielimitierend erweisen können (● **Abb. 3**, Seite 7) [9].

KAUSALE THERAPIE

Typ-1-Diabetes

Für Patienten mit Typ-1-Diabetes zeigte die DCCT/EDIC-Studie präventive Effekte einer intensiven im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie auf die DSPN. Am Ende der randomisierten Interventionsphase (DCCT) lag bei 9 % (intensive Therapie) vs. 17 % (konventionelle Therapie) der Teilnehmer eine bestätigte DSPN vor; nach einer Beobachtungsphase von 13 bis 14 Jahren (EDIC) war der Anteil in beiden Gruppen gestiegen (25 % vs. 35 %) (● **Abb. 4**) [11]. Die Daten zeigen, dass sich die Entwicklung der DSPN zwar aufhalten, aber nicht vollständig verhindern lässt.



Selbst bei sehr schwerer, fortgeschrittener DSPN kann eine kausale Therapie zu einer Besserung beitragen. Nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation nahm die Faserdichte der Hornhaut in der Kornea-Mikroskopie in der transplantierten Gruppe gegenüber Studienbeginn im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne Transplantation signifikant zu. Der Anstieg war bereits nach einem Jahr zu beobachten und hielt bis zu drei Jahren an. Nach zwei Jahren war in der transplantierten Gruppe zudem eine Besserung der Nervenleitgeschwindigkeit und nach drei Jahren eine Reduktion der neuropathischen Symptome zu beobachten [12].

Typ-2-Diabetes

Beim Typ-2-Diabetes sind die Daten zur Prävention der DSPN durch eine kausale Therapie nicht eindeutig. In der Look-AHEAD-Studie schnitten Typ-2-Diabetespatienten mit Übergewicht oder Adipositas, die eine intensive Lebensstilintervention erhielten, über einen Zeitraum von zwölf Jahren bei jährlichen Befragungen zu neuropathischen Symptomen mit dem Fragebogen „Michigan Neuropathy Screening Instrument“ (MNSI) punktuell besser ab als die Gruppe ohne diese Intervention [13]. Bei neuropathischen Defiziten (MNSI-Untersuchung) am Ende der Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Anteile der Teilnehmer mit DSPN (67,4 % bzw. 67,8 %). Ähnliches gilt für die Effekte der intensiven Diabetestherapie beim Typ-2-Diabetes. In den großen bekannten

Bei Typ-1-Diabetes kann eine intensive Insulintherapie die Inzidenz der DSPN vermindern

Abbildung 4
DCCT/EDIC: Reduktion der Inzidenz der DSPN bei vorheriger intensiver vs. konventioneller Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes nach 13 bis 14 Jahren; adaptiert nach [11]

Bei Typ-2-Diabetes gibt es keine hinreichende Evidenz für den präventiven Nutzen einer intensiven Diabetestherapie bei DSPN

Studien, beispielsweise UKPDS, ADVANCE, ACCORD und Steno-Typ-2, zeigten sich bei klinischen Endpunkten, der Nervenleitgeschwindigkeit oder Vibrationsempfindung, von punktuellen Ausnahmen abgesehen, keine wesentlichen Effekte der intensiven Diabetestherapie (● Tab. 4).

Studie	n	Dauer (Jahre)	HbA _{1c} (%) ST vs IT	DSPN Endpunkte		
				Klinisch	NLG	VPT
UKPDS	3.867	bis 15	7,9 vs 7,0	↔		↔ +
Kumamoto	110	bis 10	9,4 vs 7,1		↔ +	↔
VADT	1.791	5,6	8,4 vs 6,9	↔		↔
ADVANCE	11.140	5	7,3 vs 6,5	↔		
ACCORD	10.251	3,7/1,3	7,6 vs 6,3#/7,2	↔ +		↔
HOME	390	4,3	7,9 vs 7,5	↔		
BARI 2D	2.159	4	7,6 vs 7,1 (IP/IS)	↔ +		
ADDITION	2.312	5	<7%: 71 vs 75 %	↔		
Steno Typ 2	160	8/5	9,0 vs 7,7			↔

Tabelle 4

Effekte der intensiven Diabetestherapie auf die Prävention/Progression der DSPN bei Typ-2-Diabetes
+ = positiver Effekt
↔ = kein Effekt

#höhere Mortalität unter IT

Abkürzungen

ST = Standard-Therapie

IT = Intensiv-Therapie

IP/IS = Insulin-produz./Insulin-sensit. OADs

NLG = Nervenleitgeschwindigkeit

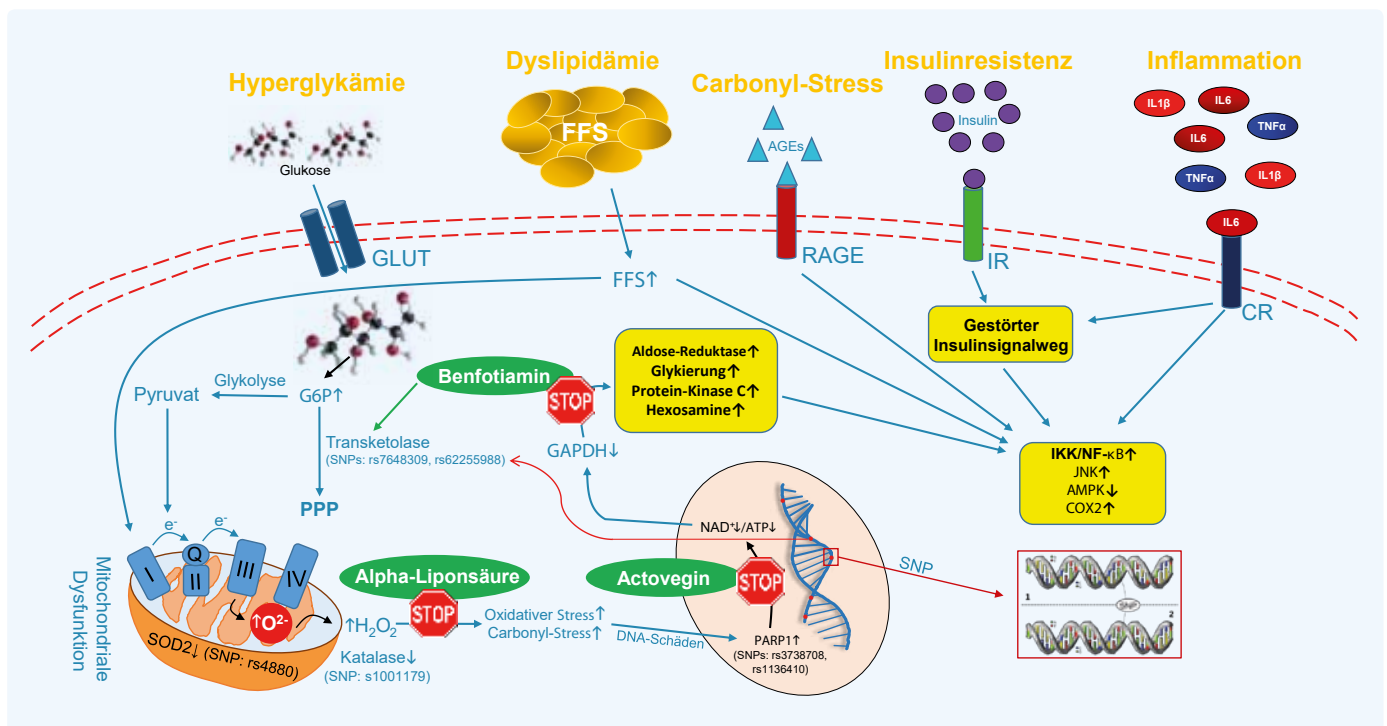
VPT = Vibrationswahrnehmungsschwelle

PATHOGENETISCH ORIENTIERTE THERAPIE

Die zweite Säule der Therapie leitet sich aus der komplexen Pathogenese der diabetischen Neuropathie ab (● Abb. 5) [14]. Sie soll krankheitsmodifizierend in die verschiedenen Pathomechanismen eingreifen, um neuropathische Defizite und Symptome langfristig zu beheben. Bei der diabetischen Neuropathie spielen neben der Hyperglykämie weitere Faktoren eine ursächliche Rolle, dazu gehören u. a. Dyslipidämie, Insulinresistenz (Typ-2-Diabetes), inflammatorische Prozesse und Carbonyl-Stress durch Methylglyoxal (eine hochreaktive Vorstufe der fortgeschrittenen glykierten Endprodukte „advanced glycation endproducts“, AGE).

Abbildung 5

Pathogenese der diabetischen Neuropathie und therapeutische Ansätze; adaptiert nach [14]



Ein zentraler Pathomechanismus ist nach diesem Konzept die Überproduktion von Superoxid durch die mitochondriale Elektronentransportkette. Sie führt zu oxidativem Stress, der über verschiedene Stoffwechselwege die Nerven schädigt. In diesen Pathomechanismus können mehrere Wirkstoffe eingreifen:

- Alpha-Liponsäure, ein Antioxidans, reduziert den oxidativen Stress.
- Benfotiamin, eine fettlösliche Vorstufe von Thiamin (Vitamin B₁), hemmt pathogene Stoffwechselwege einschließlich der Bildung von AGE.
- Actovegin hemmt die Poly-Adenosindiphosphat-Ribose-Polymerase (in Deutschland nicht zugelassen).

ALPHA-LIPONSÄURE

Für Alpha-Liponsäure liegt die höchste Evidenz in Form von zahlreichen Metaanalysen vor (● **Tab. 5**). Sowohl die intravenöse als auch die orale Gabe der Substanz führt nach einigen Wochen zu einem signifikanten und klinisch relevanten Rückgang der Symptome (brennende und stechende Schmerzen, Parästhesien, Taubheitsgefühl) (sechs Metaanalysen) und Defizite bzw. Zeichen (drei Metaanalysen) [15–20].

In der NATHAN-1-Studie zeigten sich positive Effekte von Alpha-Liponsäure in der langfristigen Anwendung bei Patienten mit milder bis moderater, nahezu asymptomatischer DSPN (● **Abb. 6**) [21]. So hatte sich nach vier Jahren unter täglich 600 mg Alpha-Liponsäure im Vergleich zu Placebo bei deutlich mehr Patienten eine Verbesserung der neuropathischen Defizite eingestellt. Diese war definiert als eine Abnahme des „Neuropathy Impairment Scores“ (NIS) der unteren Extremitäten (NIS-LL) um mindestens zwei Punkte. Zugleich war der Anteil der Patienten, bei denen sich die Defizite verschlechtert hatten (Zunahme des NIS-LL um ≥2 Punkte), unter Placebo höher als unter Alpha-Liponsäure [21]. Gemäß einer Post-hoc-

Tabelle 5

Effekte der Alpha-Liponsäure auf neuropathische Symptome (TSS) und Defizite (NIS-LL) in Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien mit Alpha-Liponsäure in der Therapie der diabetischen Polyneuropathie; zusammengefasst nach [15–20]

Abkürzungen
 T1D = Typ-1-Diabetes
 T2D = Typ-2-Diabetes
 i. v. = Intravenös
 p. o. = peroral
 nv = nicht verfügbar
 TSS = Total Symptom Score
 NIS-LL = Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs

Autor	N T1D/T2D	Studien	Endpunkt TSS		Endpunkt NIS-LL	
			i. v.	p. o.	i. v.	p. o.
Ziegler et al. [15]	103/1155	ALADIN, ALADIN II, SYDNEY, NATHAN 2	24,1 % (1,5, 33,4)*	nv	16,0 % (5,7, 25,2)*	nv
Mijnhout et al. [16]	60/593	ALADIN, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL	-2,81 (-4,16, -1,46)	-1,78 (-2,45, -1,10)	nv	nv
Çakici et al. [17]	60/593	ALADIN, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL	-2,45 (-4,52, -0,39)	-1,95 (-2,89, -1,01)	nv	nv
Dy et al. [18]	170/1445	ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL, NATHAN 1	-0,55 (-0,90, -0,20) bis -2,21 (-2,67, -1,75) [§]	-0,49 (-0,91, -0,07) bis -1,06 (-1,96 -0,17) [§]	nv	nv
Cassanego et al. [19]	1608 ⁺	ALADIN, ALADIN II, III, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL, NATHAN 1	-1,53 (-2,20, -0,87)	-1,87 (-2,22, -1,53)	-0,83 (-1,38, -0,29)	
Hsieh et al. [20]	855 ⁺	ALADIN, ALADIN II, III, SYDNEY, SYDNEY 2, ORPIL, NATHAN 1, Garcia-Alcala, Siddique	-1,32 (-1,57, -1,08)		-1,16 (-1,92, -0,41) [§]	

Outcome-Daten sind mittlere Differenzen (95 %-Konfidenzintervalle) zwischen Alpha-Liponsäure und Placebo, sofern nicht anders vermerkt

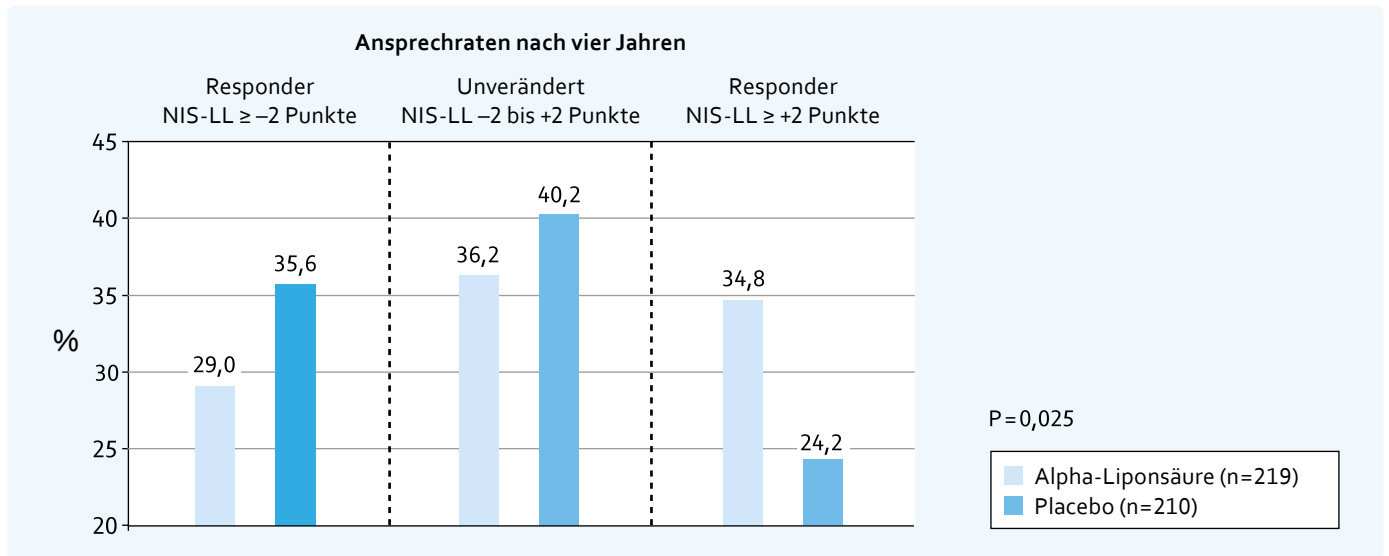
§ range of differences (95 %-Konfidenzintervalle)

⁺ Diabetestyp nicht verfügbar

* Relative Differenz, geometrisches Mittel 95 %-Konfidenzintervalle)

[§] NIS, Neuropathy Impairment Score

Analyse der Studie war die Wirksamkeit von Alpha-Liponsäure besonders gut bei Patienten, bei denen der Diabetes oder die DSPN bereits länger bestand und die Diabeteeseinstellung schlechter war [22]. Dabei zeigte Alpha-Liponsäure eine sehr gute Verträglichkeit [23].



BENFOTIAMIN

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse wurden erniedrigte systemische Spiegel von Thiamin (Vitamin B₁) bei Menschen mit Diabetes nachgewiesen [24]. Dieser Befund weist darauf hin, dass der Thiamin-Bedarf bei Diabetes erhöht sein könnte. Schon in früheren Studien wurden sowohl bei Patienten mit Typ-1- als auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes erniedrigte Thiamin-Plasmaspiegel und eine erhöhte Thiamin-Clearance im Vergleich zu Gesunden nachgewiesen [25]. Durch Gabe des fettlöslichen Thiamin-Prodrugs Benfotiamin werden deutlich höhere Thiamin-Spiegel im Plasma, im Blut und in den Erythrozyten erzielt als nach Gabe von wasserlöslichem Thiamin [26]. Durch Gabe von Benfotiamin können über die Aktivierung des Thiamin-abhängigen Enzyms Transketolase pathogene Glukosestoffwechselwege, wie die Bildung von AGE, gehemmt werden [27]. In der wichtigsten Studie, der „Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy“- (BENDIP-) Studie, konnten mit Benfotiamin in einer Dosierung von zweimal 300 mg täglich im Vergleich zu Placebo innerhalb von sechs Wochen die neuropathischen Symptome gebessert werden (● **Abb. 7**) [28].

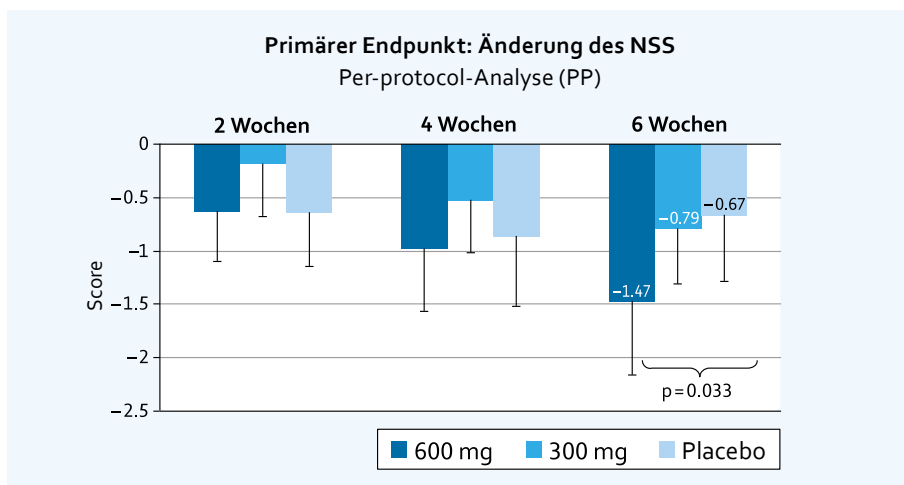


Abbildung 6

NATHAN-1-Studie – Ansprechraten unter Alpha-Liponsäure 600 mg/Tag oral vs. Placebo bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer asymptomatischer DSPN nach vier Jahren; adaptiert nach [21]

Abbildung 7

BENDIP-Studie – Änderung des Neuropathie-Symptom-Scores (NSS) unter Benfotiamin und Placebo nach vier bzw. sechs Wochen; adaptiert nach [28]

Die Vorteile der Behandlung mit Benfotiamin und Alpha-Liponsäure liegen auch darin, dass sie nebenwirkungsarm sind und unter einer langfristigen Therapie ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen.

SCHMERZTHERAPIE

Die dritte Säule ist die symptomatische Schmerztherapie, die wie die anderen beiden Säulen nicht nur auf einen Rückgang der Schmerzintensität, sondern auch auf die Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität abzielt. Die Messung der Schmerzintensität erfolgt üblicherweise mit einer numerischen Schmerz-Rating-Skala (NRS) von 0 bis 10, wobei ein therapierelevanter Schmerz i. d. R. bei ungefähr 4 beginnt. Bei einem Score von 1 oder 2 ist hingegen in der Regel noch keine analgetische Therapie notwendig, es sei denn, es besteht eine Einschränkung der Lebensqualität (● **Abb. 8**) [9].

Bei der Therapie der schmerzhaften DSPN gibt es mehrere Herausforderungen: Erstens wird die Titration bis zur optimalen Wirkdosis häufig durch dosisabhängige Nebenwirkungen erschwert. Zweitens lässt sich nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit einer Einzelsubstanz eine mindestens 50%ige Schmerzreduktion erreichen, sodass häufig Kombinationstherapien nötig sind. Und drittens betrug die Therapiedauer in kontrollierten Studien zur Wirksamkeit von Analgetika bei schmerzhafter DSPN nicht länger als drei Monate, sodass kaum Daten zur Langzeitanwendung verfügbar sind. Zu den Mitteln der ersten Wahl gehören der Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitor (SNRI) Duloxetin, die Antikonvulsiva Pregabalin und Gabapentin sowie trizyklische Antidepressiva (TCA, v. a. Amitriptylin) [29]. Allerdings berichtete ein umfassendes systematisches Review, die Evidenz für deren Wirksamkeit in dieser Indikation sei mit Ausnahme von Duloxetin relativ gering [18]. Zur Wirksamkeit von Pregabalin, das zu den bei schmerzhafter DSPN am häufigsten eingesetzten Substanzen gehört, existieren beispielsweise gemäß einer Metaanalyse 15 placebokontrollierte Studien [30]. Sieben dieser Studien zeigten eine Überlegenheit gegenüber Placebo, die übrigen acht jedoch nicht, sodass die Autoren von einer relativ niedrigen Evidenzstärke für Pregabalin ausgehen. Zur lokalen Therapie eignet sich das hochdosierte Capsaicin-Pflaster (8 %) mit einer Applikationsdauer von 30 Minuten. In der STEP-Studie ließen sich die neuropathischen Schmerzen im Vergleich zu einem Placebopflaster innerhalb von zwei bis acht Wochen nach der Anwendung reduzieren [31]. Der Effekt hält bis zu drei Monate an. In der Regel ist daher eine wiederholte Anwendung alle drei Monate (Mindestintervall 60 Tage) notwendig.

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 %) geführt hat. In der doppelblind kontrollierten OPTION-DM-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Pregabalin, Duloxetin und Amitriptylin als Mono- bzw. Kombinationstherapie über sechs bzw. zehn Wochen verglichen [32]. Die Substanzen wurden jeweils über zwei Wochen bis zur maximal tolerierten Dosis titriert und nach sechs Wochen entweder als Monotherapie (Responder mit NRS ≤3) oder als Kombinationstherapie (Non-Responder mit NRS >3) fortgeführt. Die Schmerzreduktion nach sechs Wochen war für alle drei Substanzen ähnlich ausgeprägt. Die Kombination von Amitriptylin gefolgt von Pregabalin, Duloxetin gefolgt von Pregabalin und Pregabalin gefolgt von Amitriptylin ergab jeweils eine weitere Schmerzreduktion um 1 Punkt auf der NRS ohne Unterschiede zwischen den drei Sequenzen. Die Daten weisen darauf hin, dass diese drei Substanzen sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie ähnlich wirksam sind. Auch bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede [32].

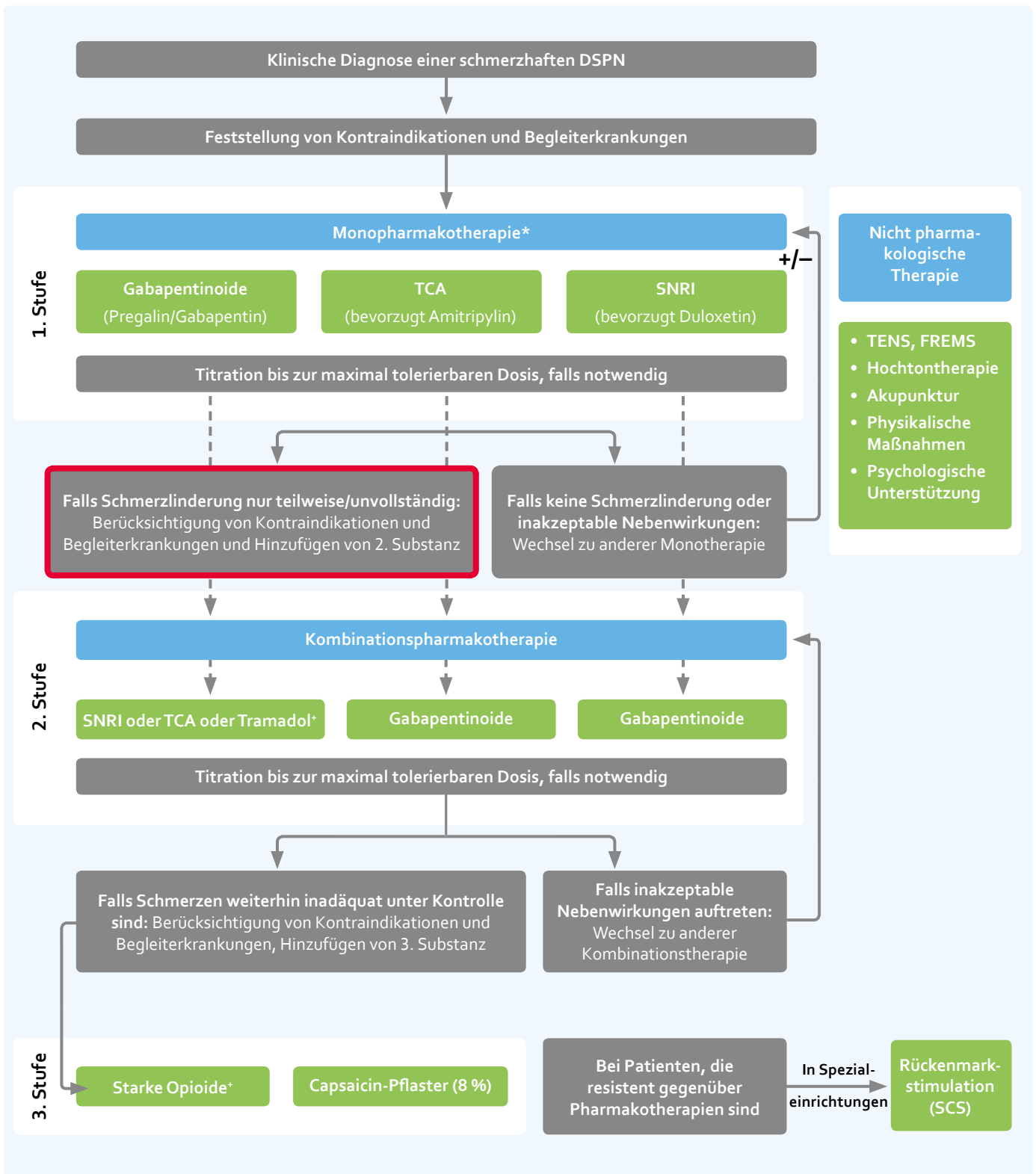


Abbildung 8

Konsensusempfehlung: Algorithmus zur Therapieauswahl bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie in der Praxis; adaptiert nach [9]

* Pathogenetisch orientierte Behandlungsansätze können ebenfalls in Betracht gezogen werden
+ Möglichst nur zur Kurzzeitanwendung

Abkürzungen

TCA = Trizyklische Antidepressiva

SNRI = Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer

TENS = Transkutane elektrische Nervenstimulation

FREMS = Frequenzmodulierte elektromagnetische Nervenstimulation

Nicht pharmakologische Therapieoptionen wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) bzw. Muskelstimulation (sogenannte Hochtontherapie durch HiTOP-Gerät), Akupunktur 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. Bei der Wahl der Wirkstoffe sind in der Praxis die Komorbiditäten und potenzielle Nebenwirkungen zu berücksichtigen (● **Tab. 6**) [29, 33]. Leiden Patienten mit schmerzhafter DSPN beispielsweise unter einer Depression, bieten sich Antidepressiva (SNRI, TCA) an. Das gilt ebenfalls bei generalisierter Angststörung, ergänzend zu den Gabapentinoiden. Ist der Patient hingegen adipös, sind andere, gewichtsneutrale Substanzklassen vorteilhafter. Bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder einer autonomen Neuropathie sollten aufgrund ihrer Nebenwirkungen keine Trizyklika gegeben werden. Bei autonomer Neuropathie sind Opioide wegen der Verlangsamung der Magen-Darm-Passage ungünstig [10].

Tabelle 6

Therapie der schmerzhaften DSPN unter Berücksichtigung von Komorbiditäten; zusammengefasst nach [29, 33]
 + = günstiger Effekt
 ↓ = ungünstiger Effekt
 ↔ = kein Effekt

	Duloxetin (SNRI)	Amitriptylin (Trizyklika)	Pregabalin Gabapentin	Opioide	Capsaicin 8 % Pflaster	Alpha-Liponsäure Benfotiamin
Depression	+	+	↔	↔	↔	↔
Generalisierte Angststörung	+	+	+	↔	↔	↔
Adipositas	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Koronare Herzkrankheit	↔	↓	↔	↔	↔	↔
Autonome Neuropathie	↔	↓	↔	↓	↔	+
Pathogenetisch begründete Therapie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

FAZIT

- Die DSPN ist keine Spät-, sondern eine Frühkomplikation des Diabetes, die häufig bereits beim Prädiabetes auftritt.
- Die Therapie der DSPN sollte immer im Rahmen eines multimodalen Konzeptes erfolgen.
- Sie beruht auf drei Säulen, bestehend aus der kausalen Therapie, der pathogenetisch begründeten Therapie und der symptomatischen Schmerztherapie.
- Die protektiven Effekte einer kausalen Therapie und normnahen Blutzuckereinstellung sind bei Typ-1-Diabetes bewiesen, bei Typ-2-Diabetes hingegen noch nicht.
- Die pathogenetisch orientierte Therapie hat zum Ziel, in die Pathomechanismen der DSPN einzugreifen und dadurch neuropathische Defizite und Symptome langfristig zu beheben.
- Bei der pharmakologischen Schmerztherapie kann bei unzureichendem Ansprechen der Monotherapie eine Kombinationstherapie sinnvoll sein.

LITERATUR

1. Ziegler D et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:147–154
2. Ziegler D et al. Polyneuropathy is inadequately treated despite increasing symptom intensity in individuals with and without diabetes (PROTECT follow-up study). *J Diabetes Investig* 2020;11:1272–1277
3. Ziegler D et al. Screening and diagnosis of diabetic polyneuropathy in clinical practice: A survey among German physicians (PROTECT Study Survey). *Prim Care Diabetes* 2022;16:804–809
4. Ziegler D. Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy. *Textbook of Diabetes*. Wiley 2017:580–608
5. Hicks CW et al. Peripheral Neuropathy and All-Cause and Cardiovascular Mortality in U.S. Adults. *Ann Intern Med* 2021;174:167–174
6. Pop-Busui R et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154
7. Herder C, Roden M, Ziegler D. Novel Insights into Sensorimotor and Cardiovascular Autonomic Neuropathy from Recent-Onset Diabetes and Population-Based Cohorts. *Trends Endocrinol Metab* 2019;30:286–298
8. Bundesärztekammer (BÄK) KB (KBV), A der WMF (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0; Stand: Oktober 2023
9. Ziegler D et al. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;186:109063
10. Ziegler D et al. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2021;16:S336–350
11. Albers JW et al. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–1096
12. Azmi S et al. Early nerve fibre regeneration in individuals with type 1 diabetes after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia* 2019;62:1478–1487
13. The Look AHEAD Research Group. 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* 2017;60:980–988
14. Ziegler D. Untersuchung von Polymorphismen in Kandidatengenen für periphere und kardiale autonome Neuropathie in einer bevölkerungsbezogenen Kohorte – Hans-Christian-Hagedorn-Projektförderung 2020 – eine Kurzübersicht des Geförderten Dan Ziegler. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2020;15:450–453
15. Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114–121
16. Mijnhout GS et al. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012:1–8
17. Çakici N et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 2016;33:1466–1476
18. Dy S et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD) 2017
19. Cassanego G et al. Evaluation of the analgesic effect of α -lipoic acid in treating pain disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2022;177:106075
20. Hsieh R-Y et al. Effects of Oral Alpha-Lipoic Acid Treatment on Diabetic Polyneuropathy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Nutrients* 2023;15
21. Ziegler D et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011;34:2054–2060
22. Ziegler D et al. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications* 2016;30:350–356

23. Fogacci F et al. Safety Evaluation of α -Lipoic Acid Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Clinical Studies. *Antioxidants*. 2020;9:1011
24. Ziegler D et al. Association between diabetes and thiamine status – A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2023;144:155565
25. Thornalley PJ et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007;50:2164–2170
26. Xie F et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J Clin Pharmacol* 2014;54:688–695
27. Hammes H-P et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003;9:294–299
28. Stracke H et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:600–605
29. Ziegler D. Diabetische Polyneuropathie. *Der Diabetologe* 2020;16:195–206
30. Waldvogel JM et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life. *Neurology* 2017;88:1958–1967
31. Simpson DM et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain* 2017;18:42–53
32. Tesfaye S et al. 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* 2022;400:680–690
33. Ziegler D et al. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy. *J Diabetes Investig* 2021;12:464–475

Referent

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

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Initial veröffentlicht: Mai 2021, letzte Aktualisierung: November 2023

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: Marc Müller

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Wie hoch war die Dunkelziffer einer zuvor nicht diagnostizierten Polyneuropathie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland nach den Ergebnissen der Aufklärungsinitiative „Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“

- 35 %
- 58 %
- 70 %
- 93 %
- 25 %

? Wie hoch war der Anteil der Teilnehmer mit Typ-2-Diabetes mit neuropathischen Symptomen, die nach den Ergebnissen der Aufklärungsinitiative „Diabetes! Hören Sie auf Ihre Füße?“ gegen diese Beschwerden keine Pharmakotherapie erhielten?

- Ein Drittel
- Die Hälfte
- Ein Viertel
- Zwei Drittel
- Ein Fünftel

? Wie häufig sollten einfache neurologische Untersuchungen, mit denen sich eine Neuropathie erkennen lässt, bei Menschen mit Diabetes erfolgen?

- Einmal im Quartal
- Eine Früherkennung ist nicht notwendig.
- Mindestens alle zwei Jahre
- Mindestens alle fünf Jahre
- Die Untersuchung sollte nur bei entsprechenden Warnhinweisen erfolgen.

? Was gehört *nicht* zu den wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten einer diabetischen Neuropathie?

- Alter
- Diabeteseinstellung
- Adipositas/Übergewicht
- Rauchen
- Stress

? Welche Aussage zur Therapie der schmerzhaften DSPN ist richtig?

- Kausale Therapie und Schmerztherapie stehen im Vordergrund.
- Die Therapie basiert auf den drei Säulen kausale Therapie, pathogenetische Therapie und Schmerztherapie.
- Schmerztherapie steht im Vordergrund.
- Kausale Therapie und pathogenetische Therapie stehen im Vordergrund.
- Pathogenetische Therapie steht im Vordergrund.

? Was gehört *nicht* zu den Maßnahmen der kausalen Therapie?

- Normnahe Blutzuckereinstellung
- Risikofaktoren für die Neuropathie ausschalten
- Behandlung einer komorbiden KHK
- Symptomatische Schmerztherapie
- Behandlung einer komorbiden Dyslipidämie

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Wirkstoffe spielen bei der pathogenetisch begründeten Therapie der diabetischen Neuropathie eine zentrale Rolle?

- Benfotiamin und Alpha-Liponsäure
- Benfotiamin und Duloxetin
- Venlafaxin und Alpha-Liponsäure
- Benfotiamin und Oxcarbazepin
- Pregabalin und Alpha-Liponsäure

? Welches Medikament gehört *nicht* zu den empfohlenen Optionen für die Schmerztherapie der diabetischen Neuropathie?

- Pregabalin
- Capsaicin-Pflaster
- Tramadol
- Duloxetin
- Acetylsalicylsäure

? Was gehört *nicht* zu den Komorbiditäten, die bei der Wahl der Therapie bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie besonders berücksichtigt werden sollten?

- Depression
- Adipositas
- Migräne
- Generalisierte Angststörung
- Koronare Herzkrankheit

? Was gehört *nicht* zu den empfohlenen nicht pharmakologischen therapeutischen Maßnahmen bei schmerzhafter Neuropathie?

- Nervenstimulation
- Akupunktur
- Psychologische Unterstützung
- Physikalische Therapie
- Chirurgische Dekompression