

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Therapeutische Überlegungen bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie

Bührlen M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2013; 6 (4), 7-14*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Therapeutische Überlegungen bei sensomotorischer diabetischer Neuropathie

M. Bührle

Kurzfassung: Der Begriff der sensomotorischen diabetischen Neuropathie beschreibt einen heterogenen Beschwerdekomples, der auf einer diabetesbedingten Schädigung des peripheren Nervensystems beruht. Bis zu 50 % der Menschen mit Diabetes mellitus leiden im Verlauf ihrer Erkrankung an Symptomen einer sensomotorischen Neuropathie. Chronische Schmerzen, Dys- und Parästhesien sowie die Komplikation des diabetischen Fußsyndroms stellen für die Betroffenen gravierende Folgen dar. Die Optimierung der metabolischen Kontrolle stellt eine wichtige Basismaßnahme dar. Andere, zweifelsfrei gesicherte Möglichkeiten der Prävention oder kausalen Therapie sind nicht bekannt. Bei Auftreten einer schmerzhaften Neuropathie sollte eine gezielte analgetische Therapie möglichst früh begonnen werden. Mit den trizyklischen Antidepressiva, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin stehen Wirkstoffe zur Verfügung, die eine spezifische Therapie neuropathischer Schmerzen ermöglichen. Dabei ist zu beachten, dass in der Regel keine Schmerzfürfreiheit erreicht werden kann. Entscheidend ist das Erreichen eines für den Patienten tolerablen Schmerznieaus unter Minimierung medikamentenassoziierter Nebenwirkungen. Das individuelle Ansprechen auf ein Medikament und die optimale Dosis können nicht vorhergesagt, sondern müssen individuell erprobt werden. Bei

leichten Schmerzen können die Nicht-Opioid-Analgetika Paracetamol und Metamizol eingesetzt werden. Fehlen Therapiealternativen, dann stellen Opioide eine weitere Möglichkeit der Therapie starker Schmerzen dar. Aufgrund einer zusätzlichen Monoamin-Wiederaufnahmehemmung nehmen Tramadol und Tapentadol in dieser Gruppe eine Sonderstellung ein. In der Risiko-Nutzen-Abwägung darf das Nebenwirkungs- und Abhängigkeitspotenzial der Opioide in der Langzeittherapie nicht unterschätzt werden. Für andere medikamentöse Therapien oder alternative Therapiemethoden liegt keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vor. Sie können aber im Einzelfall ergänzend erfolgreich eingesetzt werden.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, Neuropathie, Schmerz, Therapie

Abstract: Therapeutic Considerations in Managing Diabetic Sensorimotor Neuropathy.

The term diabetic sensorimotor neuropathy comprises a heterogeneous complex of symptoms caused by a diabetes-related damage to the peripheral nervous system. Up to 50 % of diabetic patients will eventually develop neuropathy during the course of their disease. Chronic pain, paresthesia, and diabetic foot ulcers represent serious complications. Tight blood glucose con-

trol can prevent and slow progression of neuropathy in diabetes mellitus. There are no clear evidence-based therapeutic options. Symptomatic therapy of painful diabetic sensorimotor neuropathy should start early and may include tricyclic antidepressants, duloxetine, gabapentin, or pregabalin. It should be noted that complete pain relief can generally not be achieved. The primary treatment goal is to obtain a tolerable level of pain while minimizing drug-associated side effects. Individual efficacy of a particular drug and the optimal dosing cannot be predicted, but must be evaluated individually. For treating mild pain paracetamol and metamizol may be used. If there are no therapeutic alternatives, opioids can be effective in reducing severe pain. Because of an additional monoamine reuptake inhibition activity, tramadol and tapentadol have a special status in this group. Common side effects and the strong potential for addiction and dependence in long-term opioid treatment should not be underestimated. There is insufficient scientific evidence to recommend other drugs or alternative therapies. Nevertheless, they can be helpful in individual cases. **J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (Pre-Publishing Online): 7–14.**

Key words: diabetes mellitus, neuropathy, pain, treatment

■ Einleitung

Pathogenese und Manifestationsformen

Als Folge von Diabetes mellitus und prädiabetischen Stoffwechselstörungen können prinzipiell alle Anteile des peripheren sensomotorischen und des autonomen Nervensystems geschädigt werden. Je nach individueller Ausprägung und Muster der Nervenschädigung tritt ein breites Spektrum verschiedener und häufig ineinander übergehender klinischer Manifestationsformen auf. Eine Beeinträchtigung der A β -Nervenfasern verursacht eine Störung der Oberflächensensibilität und Propriozeption, wohingegen eine Schädigung der A δ - und C-Nervenfasern zu einem gestörten Schmerz- und Temperaturempfinden führt. Sind zusätzlich efferente A α -Motoneurone betroffen, dann kann es zu einem Ungleichgewicht der Zehenmuskulatur mit Ausbildung von Krallenzehen und Plantarisierung der Metatarsal-Köpfchen sowie ei-

ner Atrophie der intrinsischen Fußmuskulatur mit Zusammenbruch des Mittelfußgewölbes kommen. Folgen dieser anatomischen Veränderungen sind Exostosen, Subluxationen und Stressfrakturen. Das Zusammenspiel mit einer gestörten Gewebetrophik durch die autonome Neuropathie führt zum Vollbild der diabetischen Neuroosteoarthropathie. Wie in Tabelle 1 aufgeführt, orientiert sich die Einteilung der peripheren sensorischen Neuropathien an klinischen Kriterien. Am weitesten häufigsten sind die symmetrisch von distal aufsteigenden Formen der schmerzlosen Neuropathie, der chronischen schmerzhaften Neuropathie und in selteneren Fällen der akut schmerzhaften Neuropathie. Asymmetrische fokale und multifokale Neuropathien sind dagegen rar [2–4].

Epidemiologie und Folgen

Die in der Fachliteratur angegebenen Prävalenzschätzungen der diabetischen Neuropathie variieren stark. Ursachen hierfür sind die Heterogenität der untersuchten Populationen und die Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Kriterien. In der DiaCAN-Studie, einer klinikbasierten Querschnittstudie mit > 1100 Patienten aus 22 deutschen, österreichischen und Schweizer Diabeteszentren, bestand bei 17 % der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 35 % der Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 eine klinisch nachweisbare periphere Neuropathie [5]. Eine Subgruppenanalyse der MONI-

Eingelangt am 14. Jänner 2013; angenommen nach Revision am 7. Mai 2013; Pre-Publishing Online am 19. Juli 2013

Aus der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Zentrale Notaufnahme, Klinikum Neuperlach, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Michael Bührle, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Zentrale Notaufnahme, Klinikum Neuperlach, D-81737 München, Oskar-Maria-Graf-Ring 51; E-Mail: michael.buehrle@klinikum-muenchen.de

Tabelle 1: Einteilung der Manifestationsformen der sensorischen diabetischen Neuropathie nach klinischen Kriterien. Aus [1].

Subklinische Neuropathie

- Weder Beschwerden noch klinisch nachweisbare Veränderungen
- Pathologische, quantitative neurophysiologische Tests

Chronische schmerzhafte Neuropathie

- Symmetrische Schmerzen
- Schmerzen in Ruhe (nächtliche Schlafstörung)
- Charakter brennend, einschießend oder stechend
- Par-, Dys-, Hypästhesie

Schmerzlose Neuropathie

- Fehlende Symptome bzw. Hyp- oder Parästhesie
- Fehlende Muskeleigenreflexe (v. a. ASR)
- Gangunsicherheit
- Unbemerkte Verletzungen bzw. Ulzera

Akut schmerzhafte Neuropathie

- Symmetrische Schmerzen an Beinen und eventuell Stamm
- Eventuell zusätzliche Hyperästhesie oder Hypästhesie
- Kann mit dem Beginn oder Intensivierung einer Insulintherapie assoziiert sein („Insulinneuritis“)

CA/KORA-Studie konnte unter Zuhilfenahme anamnestischer und klinischer Befunde an einer Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung zeigen, dass bereits bei Menschen mit prädiabetischer Stoffwechsellaage die Prävalenz der sensomotorischen Polyneuropathie im Vergleich zu Menschen mit normalem Glukosestoffwechsel signifikant um das 1,5–2-Fache erhöht ist, wobei sich > 90 % der Betroffenen keiner Nervenschädigung bewusst sind [6, 7].

Die Folgen der diabetischen Neuropathie sind gravierend. Neben den oft nur schwer therapierbaren Schmerzen stellt das diabetische Fußsyndrom mit dem damit verbundenen hohen Amputationsrisiko das Hauptproblem dar. 85 % der Amputationen bei Diabetes mellitus geht ein neuropathisches Ulkus voraus. Mit 40.000 operativen Eingriffen pro Jahr ist der Diabetes mellitus in Deutschland der wichtigste Risikofaktor nichttraumatischer Amputationen an den unteren Extremitäten. Davon erfolgt etwa die Hälfte oberhalb des Sprunggelenks [8, 9].

Risikofaktoren und kausale Therapie

Auftreten und Progression der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie sind mit zahlreichen individuellen Faktoren assoziiert. Dazu zählen Lebensalter, Diabetesdauer und -einstellung, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Alkohol- und Nikotinkonsum, Adipositas und das Vorhandensein anderer mikro- und makrovaskulärer Komplikationen. Die Hyperglykämie nimmt in dem komplexen pathophysiologischen Wechselspiel eine zentrale Rolle ein [3, 4, 10–12]. Aufgrund ihrer gesicherten Rolle bei der Prävention mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ist eine multimodale Therapie der beeinflussbaren Risikofaktoren obligat. Alle Patienten sollten Ernährungsberatung, konsequente Motivation zu körperlicher Aktivität und eine multimodale medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie und Dyslipidämie erhalten. Raucher sollten zu einem Rauchstopp angehalten und gegebenenfalls medikamentös dabei unterstützt werden. Der Alkoholkonsum sollte in einem moderaten Rahmen von < 10 g/d für Frauen und < 20 g/d für Männer bleiben. Bei Sensibilitätsverlust und Deformitäten ist neben einer regelmäßigen Fußuntersuchung durch den Patienten selbst und den behan-

delnden Arzt eine adäquate Schuhversorgung erforderlich [13–15].

Bezüglich der Diabeteseinstellung konnte die DCCT-Studie bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigen, dass eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes von etwa 2 % nach 5 Jahren mit einer 60–70%igen relativen Risikoreduktion für die Entwicklung einer klinisch manifesten diabetischen Neuropathie assoziiert war (Inzidenz 3–5 % vs. 10–13 %). Die Nachbeobachtung der DCCT-Population zeigte nach weiteren 8 Jahren trotz Angleichung der Blutglukosewerte eine fortbestehende 43%ige relative Risikoreduktion der normnäher eingestellten Gruppe [16–20]. Für den Diabetes mellitus Typ 2 ist die Datenlage leider weniger eindeutig. Da in den Studien häufig kombinierte Endpunkte aus mikro- und makrovaskulären Ereignissen definiert werden, ist eine isolierte Betrachtung der diabetischen Neuropathie nur eingeschränkt möglich. Während ältere Studien für positive Effekte einer intensiveren Therapie auf die Inzidenz der diabetischen Neuropathie sprechen (z. B. UKPDS, Steno-2), fand sich in jüngeren Untersuchungen diesbezüglich kein signifikanter Effekt (z. B. ADVANCE, VADT). Wesentliche Gründe für die uneinheitlichen Studienergebnisse sind wohl unterschiedliche Diabeteslaufzeiten, HbA_{1c}-Zielbereiche und vorbestehende Folgeschäden [4, 21–25]. In der Zusammenschau scheint derzeit zumindest ein Ziel-HbA_{1c}-Wert < 7,0 % zur Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen plausibel [22]. Wie von europäischen und amerikanischen diabetologischen Fachgesellschaften empfohlen, sollten aber in einer patientenzentrierten Herangehensweise individuelle Diabetesziele und -therapie je nach Komorbidität, Risikoprofil und Patientenwunsch festgelegt werden [26]. Von der Langzeitbeobachtung der Teilnehmer der ADVANCE-Studie sind zukünftig weitere wichtige Informationen zur Rolle der Diabeteseinstellung bei der Prävention und Therapie der Neuropathie zu erwarten [27]. Gesicherte kausale Therapieoptionen, die eine Regeneration der Nervenfunktion bewirken, gibt es derzeit nach Expertenmeinung nicht [12].

■ Symptomatische Schmerztherapie

Leitsätze der medikamentösen Therapie chronischer Schmerzen

Um Frustrationen zu vermeiden, ist es bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen wichtig, vor und im Verlauf der Therapie mit dem Patienten realistische Therapieziele festzulegen. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass die Therapie nicht ursächlich, sondern nur symptomatisch ist. Das Ziel darf nicht im Erreichen von Schmerzfreiheit, sondern einer effektiven Abnahme des Schmerzniveaus gesehen werden. Um diese Veränderungen zu quantifizieren und dokumentieren, können einfache semiquantitative Messinstrumente wie die in Abbildung 1 dargestellte visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS) verwendet werden. Eine Schmerzreduktion um 30–50 % ist hierbei als Therapieerfolg zu werten. Neben der Schmerzintensität ist die Schmerztolerabilität ein wichtiger Faktor für die Definition von Leidensdruck und Therapieeffekt. Um die Erträglichkeit der Schmerzen abzufragen, können einfache Deskriptoren eingesetzt werden (sehr gut erträglich – gut erträglich – erträglich – schlecht erträglich – nicht erträglich). Zusätzliche

Ziele können eine Verbesserung des Schlafes und der subjektiven Lebensqualität sowie der Erhalt von Mobilität, sozialen Aktivitäten und Arbeitsfähigkeit sein. Um eine Chronifizierung von Schmerzen zu vermeiden, muss eine gezielte medikamentöse Therapie möglichst früh begonnen werden. Die Wirksamkeit der infrage kommenden Präparate lässt sich dabei im Einzelfall nicht vorhersagen. Bei der Therapiewahl müssen generelle Wirksamkeit und Nebenwirkungen jedes Medikaments sowie die Komorbidität des Patienten berücksichtigt werden. Die Wirkstoffe müssen individuell erprobt und titriert werden, wobei die Effektivität erst nach 2 Wochen beurteilt werden sollte. Tritt nach adäquater Dosistitration und Therapiedauer eines Medikaments die erwünschte Schmerzreduktion nicht ein, dann sollte es abgesetzt und stattdessen eine andere Medikamentengruppe versucht werden. Von Psychopharmaka ohne analgetische Potenz ist kein Benefit zu erwarten (z. B. Benzodiazepine). Aufgrund potenzieller unerwünschter Wirkungen sind diese Präparate zur Therapie neuropathischer Schmerzen nicht geeignet [1, 16, 30].

Trotz des oft chronischen Verlaufs der neuropathischen Schmerzen darf nicht außer Acht gelassen werden, dass in einem Teil der Fälle eine spontane Besserung der Beschwerden eintritt. In kleinen Beobachtungsstudien wurde ca. 1/4 der Betroffenen innerhalb einiger Jahre ohne Therapie schmerzfrei. Eine Schmerzermission war wahrscheinlicher, wenn der Beginn der Symptomatik einer metabolischen Veränderung gefolgt war (z. B. nach einer Ketoazidose, einer deutlichen Verbesserung der Glukosestoffwechsellaage oder Gewichtsabnahme) sowie bei kurzer Diabetesdauer. Die Mechanismen, die für ein Nachlassen der Schmerzsymptomatik verantwortlich sind, sind unklar. Denkbar sind eine veränderte Schmerzwahrnehmung, eine Progression der Nervenschädigung mit Übergang einer pathologischen Hypersensibilität oder spontanen Nervenaktivität in eine dauerhafte Hypästhesie und eine Verbesserung der Nervenfunktion. Unabhängig von der Ursache sollte die Möglichkeit einer spontanen Verbesserung der Symptomatik Anlass dafür sein, die analgetische Therapie regelmäßig zu überprüfen und gegebenenfalls probatorisch zu reduzieren oder abzusetzen [12, 31, 32].

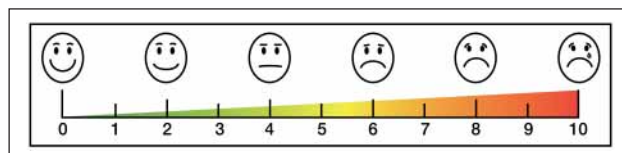


Abbildung 1: Kombinierte visuelle Analogskala (VAS) und numerische Ratingskala (NRS). Die Zahl 0 bzw. das lächelnde Gesicht ganz links bedeuten „kein Schmerz“, die Zahl 10 bzw. das traurige Gesicht ganz rechts bedeuten „stärkster vorstellbarer Schmerz“. Mod. nach [28, 29].

Verschiedene Antidepressiva und Antikonvulsiva haben sich als wirksam bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen erwiesen. Metaanalysen und direkt vergleichende, prospektive randomisierte Untersuchungen sprechen für eine ähnliche analgetische Effektivität der verschiedenen Wirkstoffe. Orientierend kann für die im folgenden Teil vorgestellten Wirkstoffe Amitriptylin, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin jeweils bei ca. 50 % der behandelten Patienten mit einem guten Erfolg im Sinne einer Schmerzreduktion um ≥ 50 % gerechnet werden [33–35].

Trizyklische Antidepressiva

Leitsubstanz und der am häufigsten eingesetzte Vertreter dieser Medikamentengruppe ist Amitriptylin. Trizyklische Antidepressiva entfalten ihre analgetische Wirkung über 2 verschiedene Mechanismen: Zum einen wirken sie als nicht-selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer am synaptischen Spalt absteigender, hemmender schmerzafferenter Bahnen. Durch Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin erhöhen sie deren Konzentration im synaptischen Spalt und verstärken dadurch die hemmende Wirkung auf zentralnervöse Schmerzafferenzen. Zusätzlich blockieren trizyklische Antidepressiva Natriumkanäle auf Neuronen, aber auch anderen Körperzellen. Amitriptylin wirkt bei längerfristiger Therapie psychomotorisch dämpfend und schlaffördernd. Bezüglich des analgetischen Effekts gibt es keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Korrelation, sodass immer eine individuelle Dosistitration erfolgen muss. Wie in Tabelle 2 aufgeführt, liegen Startdosis und therapeutisch effektive Dosen dabei deutlich unter den zur antidepressiven Therapie ein-

Tabelle 2: Empfohlene Medikamente zur Therapie neuropathischer Schmerzen mit den jeweiligen Startdosen und einem vorgeschlagenen Schema zur Dosistitration. Die Zieldosen richten sich nach Verträglichkeit und individuellem Ansprechen. Quellen: Fachinformationen der Herstellerfirmen (<http://www.fachinfo.de> [gesehen 01.11.2012]) und Arzneyespezialitätenregister der Marktaufsicht der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (<https://pharmaweb.ages.at> [gesehen 31.03.2013]).

	Wirkstoff	Startdosis	Dosistitration
Antidepressiva	Amitriptylin	0–0–10 mg	Alle 4 Tage Erhöhung um 10–25 mg/d bis max. 1 × 75 mg/d
	Duloxetin	30–0–0 mg	Nach 7–14 Tagen 60–0–0 mg
Antikonvulsiva	Gabapentin	300–0–0 mg	Tag 2: 2 × 300 mg/d, Tag 3: 3 × 300 mg/d, dann alle 2–3 Tage Erhöhung um 300 mg/d bis max. 3 × 800–1200 mg/d
	Pregabalin	50–0–50 mg	Nach 3 Tagen 2 × 75 mg/d Nach 7 Tagen 2 × 150 mg/d Nach 7 Tagen 2 × 300 mg/d
Nichtopioide	Paracetamol	500–500–500 mg	Max. 3 × 1000 mg/d
	Metamizol	500–500–500 mg	Max. 3 × 1000 mg/d
Opioide	Tramadol	100–0–100 mg ret.	Max. 2 × 200 mg/d ret.
	Tapentadol	50–0–50 mg ret.	Alle 3 Tage Erhöhung um 2 × 50 mg/d ret. bis max. 2 × 250 mg/d ret.
	Oxycodon	10–0–10 mg ret.	Max. 2 × 20 mg/d ret.

gesetzten Dosen. Da Amitriptylin bereits in den 1960er-Jahren eingeführt wurde und ursprünglich für eine andere Indikation konzipiert war, ist die Evidenzgrundlage für seinen Einsatz bei neuropathischen Schmerzen relativ schwach. Die Anwendung wird oft durch Nebenwirkungen und zahlreiche Kontraindikationen limitiert. Die häufigsten Nebenwirkungen erklären sich durch anticholinerge Effekte, darunter Mundtrockenheit, Obstipation und Miktionsbeschwerden. Ebenfalls einen großen Anteil haben zentralnervöse Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Vergesslichkeit und Schwindel. Vor allem bei älteren Patienten können delirante und agitiert-aggressive Zustände auftreten. In metabolischer Hinsicht problematisch ist eine sehr häufig auftretende Gewichtszunahme unter der Therapie [1, 2, 36]. Gravierende Folgen können kardiotoxische Effekte haben, die wohl über eine Blockade kardialer Natriumkanäle vermittelt werden und Rhythmusstörungen begünstigen sowie zu einem erhöhten Myokardinfarktrisiko führen [37]. Aus den genannten unerwünschten Wirkungen ergibt sich eine lange Liste von Kontraindikationen, die beachtet werden müssen [16, 18].

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind eine neuere Wirkstoffgruppe aus der Klasse der Antidepressiva. Die Leitsubstanz Duloxetin wurde vor etwa 10 Jahren eingeführt und in der Zwischenzeit zur Behandlung der diabetischen Neuropathie zugelassen. Für diese Zulassung musste die analgetische Wirksamkeit bei diabetischer Polyneuropathie schlüssig nachgewiesen werden. Dies ist in 3 hochwertigen, randomisierten klinischen Studien erfolgt [38].

Venlafaxin als zweiter Wirkstoff aus der Gruppe der SSNRI scheint zwar in der Behandlung der diabetischen Neuropathie ebenfalls wirksam zu sein, ist für diese Indikation aber derzeit nicht zugelassen. Die analgetische Wirkung von Duloxetin tritt meist innerhalb einer Woche ein. Sein Nebenwirkungsprofil ist deutlich günstiger als das der trizyklischen Antidepressiva. Die Nebenwirkungen sind in der Regel dosisabhängig und lassen oft in den ersten Behandlungstagen nach. Am häufigsten sind gastrointestinale Probleme (Übelkeit in 37 %, Diarrhö in 14 %), Mundtrockenheit (32 %), Schwindel (20 %) und Schlafstörungen (Somnolenz 20 % und Schlaflosigkeit 20 %). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen von Duloxetin lassen sich durch postprandiale Einnahme des Medikaments mildern. Bezüglich der Effekte auf den Schlaf ist zwar eine Reduktion der Schlafzeit zu beobachten, allerdings scheinen sich Aufwachphase und Erholung durch den Schlaf eher zu verbessern [34, 35]. Ein wesentlicher Vorteil im Vergleich mit den trizyklischen Antidepressiva ist die erheblich geringere Ausprägung anticholinergischer und das Fehlen kardiotoxischer Nebenwirkungen. Bei hepatischer Dysfunktion und Niereninsuffizienz sollte die Therapie mit Vorsicht erfolgen. Bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/Min. ist Duloxetin kontraindiziert [39].

Gabapentin

Gabapentin wirkt über die Hemmung neuronaler Kalziumkanäle mit konsekutiver Verminderung der Ausschüttung exzitatorischer Neurotransmitter (Glutamat und Substanz P) an der präsynaptischen Membran nozizeptiver Neurone. Gaba-

pentin ist seit Mitte der 1970er-Jahre als Medikament verfügbar. Seine Wirksamkeit bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen ist durch wenige, kleinere kontrollierte Studien belegt. Problematisch ist die Tatsache, dass von den Herstellerfirmen des Präparats Studiendaten zu seiner Wirksamkeit nur selektiv veröffentlicht wurden, was die Validität der publizierten Ergebnisse infrage stellt [40]. Das Nebenwirkungsprofil von Gabapentin ist verhältnismäßig günstig. Eine schwere Organtoxizität oder Medikamenteninteraktionen sind nicht beschrieben. Bei Therapiebeginn können vor allem Müdigkeit, Schwindel und Knöchelödeme auftreten [41].

Pregabalin

Pregabalin ist eine Weiterentwicklung von Gabapentin und wurde vor etwa 10 Jahren eingeführt. Es wirkt ähnlich wie Gabapentin über eine Bindung an spannungsabhängige Kalziumkanäle zentraler nozizeptiver Neurone. Im Vergleich zur Vorläufersubstanz besitzt es eine verbesserte Rezeptoraffinität, eine höhere Bioverfügbarkeit und den Vorteil einer linearen Pharmakokinetik. Dadurch wird die Dosisanpassung erheblich erleichtert und beschleunigt. Außerdem muss das Präparat nur 2× am Tag eingenommen werden. Seine Wirkung tritt meist innerhalb weniger Tage ein. Die wissenschaftlichen Belege für die analgetische Wirksamkeit von Pregabalin sind deutlich umfangreicher und belastbarer als die von Gabapentin [16, 42].

Das Nebenwirkungsprofil von Pregabalin ist ähnlich günstig wie das von Gabapentin. Es sind ebenfalls kaum Medikamenteninteraktionen beschrieben, auch bestehen keine Hinweise für eine schwere Organtoxizität. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen zentralnervöse Probleme (Schwindel 22 %, Somnolenz 12 %, Kopfschmerzen 7 %). In 10 % der Fälle treten periphere Ödeme auf, in 5 % ist eine Gewichtszunahme zu beobachten [43, 44].

Im Vergleich zu Gabapentin hat Pregabalin zusätzliche anxiolytische Effekte und verbessert die Schlafkontinuität. Dies kann dem Therapieerfolg durchaus zuträglich sein. Allerdings mehren sich Hinweise für ein nicht unwesentliches Abhängigkeitspotenzial der Substanz, die mit der anxiolytischen und sedierenden Wirkungskomponente in Zusammenhang stehen dürfte [45].

Antidepressiva und Antikonvulsiva ohne ausreichend gesicherte analgetische Wirksamkeit

Die häufig zur Behandlung der Depression verordneten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) sind bezüglich ihrer Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen nur sehr dürftig untersucht (Einzelstudien zu Citalopram und Paroxetin). Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen hat diese Wirkstoffgruppe keinen Stellenwert. Auch für den Einsatz anderer Antikonvulsiva als Gabapentin und Pregabalin gibt es keine ausreichende Evidenz. Hier sei insbesondere Carbamazepin genannt. Die analgetische Potenz dieses Wirkstoffs zur Behandlung neuropathischer Schmerzen ist nur durch 2 kleine Cross-over-Studien mit unzureichender Qualität belegt (eine 4-wöchige mexikanische Studie von 1969 mit 30 Probanden und eine 2-wöchige südafrikanische Studie von 1974 mit 40 Probanden) [46, 47]. In Anbetracht gravierender Nebenwirkungen von Carbamazepin und schwer kalkulierbarer Medikamenteninteraktionen ist von einem Einsatz des Prä-

parats zur Therapie neuropathischer Schmerzen abzuraten, obwohl es formal dafür zugelassen ist. Aufgrund nachgewiesener Unwirksamkeit, des fehlenden Nachweises einer analgetischen Wirksamkeit oder möglicher schwerer Arzneimittelnebenwirkungen sollten auch die Antikonvulsiva Lacosamid, Lamotrigin, Topiramal und Zonisamid sowie Oxcarbazepin und Valproat nicht eingesetzt werden [1].

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und selektive COX-2-Hemmer (Coxibe)

Es gibt keine prospektiven Therapiestudien zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie mit NSAR. Begrenzte experimentelle Studien und die klinische Erfahrung sprechen gegen eine Wirksamkeit bei neuropathischen Schmerzen. In Anbetracht der erheblichen gastrointestinalen, kardialen und renalen Langzeitnebenwirkungen sollten klassische NSAR und Coxibe nicht zur Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden [1, 48].

Paracetamol

Paracetamol wird seit Mitte der 1950er-Jahre als Schmerzmittel vertrieben. Zu seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei neuropathischen Schmerzen gibt es keine kontrollierten Studien. Trotzdem wird der Wirkstoff in der klinischen Praxis relativ häufig zur Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt. Bekanntermaßen ist Paracetamol in therapeutischer Dosis gut verträglich. Selten treten gastrointestinale Nebenwirkungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Bei Überdosierung oder Organinsuffizienz ist der Wirkstoff aber hepato- und nephrotoxisch. Ein zeitlich begrenzter Einsatz, z. B. für max. 12 Wochen unter besonderer Beachtung der Leberfunktion, ist bei leichten Schmerzen und gutem Ansprechen vertretbar [1].

Metamizol

Metamizol wird bereits seit 1922 in der Schmerztherapie eingesetzt. Wie Paracetamol findet es trotz fehlender Evidenzbasis häufig Anwendung bei der Therapie neuropathischer Schmerzen. Die jahrzehntelange klinische Erfahrung im Umgang mit Metamizol spricht dafür, dass der Wirkstoff bei neuropathischen Schmerzen wirksam ist. An Nebenwirkungen sind vor allem Überempfindlichkeitsreaktionen wie Agranulozytose, Leukozytopenie, Thrombozytopenie und Urtikaria zu beachten. Selten treten gastrointestinale Beschwerden auf. Das Risiko einer Agranulozytose als potenziell bedrohliche Nebenwirkung ist absolut gesehen als sehr niedrig zu betrachten [49]. Bei sorgfältiger Indikationsstellung kann Meta-

mizol bei gutem Ansprechen zur Therapie leichter neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Unter der Therapie sollten regelmäßige Blutbildkontrollen erfolgen, z. B. zu Beginn der Therapie alle 14 Tage, anschließend nach 3 Monaten und bei Langzeittherapie mindestens 1× jährlich [1].

Opioide

Opioide sind vor allem Agonisten am μ -Opioidrezeptor und in zweiter Linie am κ -Opioidrezeptor des zentralen Nervensystems. Die Wirksamkeit verschiedener Opioiden ist bei äquipo-tenter Dosierung vergleichbar. Die Effektivität von Opioiden bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen war lange Zeit in der Diskussion, hat aber in den vergangenen Jahren mehr und mehr Akzeptanz gefunden. Oxycodon hat sich in mehreren kürzeren Studien bei oraler Gabe als gut wirksam erwiesen. Auch Buprenorphin scheint bei transdermaler Gabe effektiv bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen zu sein. Etwas inkonsistenter ist die Datenlage bei transdermal appliziertem Fentanyl mit nur moderater Effektivität und einem bemerkenswerten Anteil an Nicht-Respondern [50–52]. Eine Sonderstellung nehmen die Opiode Tramadol und Tapentadol ein. Diese bewirken neben der Bindung an Opioidrezeptoren zusätzlich eine Monoamin-Wiederaufnahmehemmung. Damit teilen sie einen Wirkmechanismus mit den bei neuropathischen Schmerzen effektiven Antidepressiva. Tramadol ist ein schwacher μ -Opioidrezeptoragonist und zusätzlich ein nichtselektiver Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (MOR-NSRI). Der weiterentwickelte Wirkstoff Tapentadol wirkt vielfach stärker am μ -Opioidrezeptor und ist darüber hinaus ein Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (MOR-NRI). Tramadol und Tapentadol sind bei der Therapie der diabetischen Neuropathie wirksam. Leider gibt es bisher keine vergleichenden Untersuchungen der beiden Wirkstoffe [53, 54]. Bei starken neuropathischen

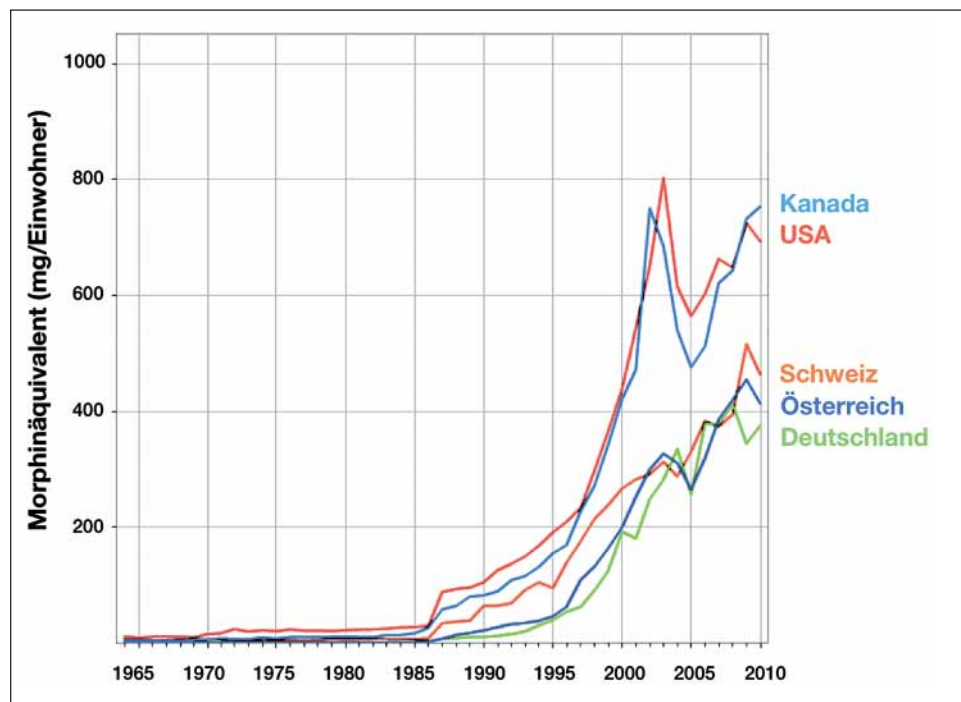


Abbildung 2: Entwicklung des jährlichen Opioidverbrauchs in ausgewählten Ländern von 1965–2010, dargestellt als Morphinäquivalent in mg pro Kopf und Jahr. Mod. nach: „Pain & Policy Studies Group Research Program“ der Universität von Wisconsin nach Opioidverbrauchsdaten des „International Narcotics Control Board“ und Bevölkerungsdaten der Vereinten Nationen. <http://ppsg-production.herokuapp.com> [gesehen 07.01.2013].

Schmerzen und Kontraindikationen gegen spezifisch wirksame Antidepressiva und Antikonvulsiva wird der Einsatz von Opioiden empfohlen. Etwa 80 % aller Patienten unter Opioidtherapie bemerken unerwünschte Wirkungen. Auf eine prophylaktische antiemetische oder stuhlregulierende Komedikation sollte geachtet werden [1, 4, 12].

Einschränkend muss angemerkt werden, dass die meisten Therapiestudien mit Opioiden nur einen kurzen Zeitraum von wenigen Wochen bis Monaten überblicken. Die Auswirkungen von Toleranzentwicklung und Dosisescalation mit konsekutiver Erhöhung des Nebenwirkungs- und Abhängigkeitsrisikos im Verlauf einer Langzeittherapie neuropathischer Schmerzen sind unzureichend untersucht und vermutlich gravierender als gemeinhin angenommen. Wie in Abbildung 2 dargestellt, ist in den vergangenen 20 Jahren ein exponentieller Anstieg des Opioidverbrauchs zu beobachten. Dies führt in allen Altersgruppen zu einem zunehmenden Abhängigkeits- und Nebenwirkungsproblem, das in den vergangenen Jahren in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion getreten ist [55–57]. Wie bereits erwähnt, wird bei der Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen in aller Regel keine Schmerzfremheit erreicht. Wird diese erwartet und als Ziel gesetzt, beinhaltet die Eskalation der Schmerztherapie häufig die rasche Erstverordnung und Dosiserhöhung von Opioiden. Unrealistische Erwartungen der Behandelten führen im Zweifelsfall trotz einer Erniedrigung der Schmerzintensität zu Frustration und können den subjektiven Leidenszustand sogar verschlechtern [57]. Ein praxisorientierter Therapiealgorithmus ist in Abbildung 3 dargestellt.

■ Weitere medikamentöse und komplementäre Therapieoptionen

Neben den vorgestellten Präparaten wurde die Eignung verschiedener andere Medikamente zur Behandlung der sensomotorischen Neuropathie untersucht. Dazu zählen Alpha-Liponsäure (antioxidative Wirkung) [58, 59], Cannabinoide (Wirkung auf zentrale Rezeptoren), Thiamin (für die Nervenfunktion essenzielles Vitamin) [60], Capsaicincreme (Agonist am Vanilloid-Rezeptor) [61] und Lidocain (lokale Anästhesie durch unspezifische Blockade von Natriumkanälen) [2, 62]. Trotz pathogenetisch plausibler Wirkmechanismen konnte für diese Präparate in großen unselektionierten Probandengruppen kein sicherer Beweis einer ausreichenden Effektivität geführt werden [1]. Berücksichtigt man die Heterogenität der Manifestations- und Verlaufsformen der sensomotorischen Polyneuropathie, dann ist nachvollziehbar, dass sie bei bestimmten Patientensubgruppen dennoch effektiv sein können. Beispielsweise können Capsaicin und Lidocain vermutlich nur dann einen analgetischen Effekt ausüben, wenn noch intakte nozizeptive Fasern vorhanden sind [2, 28, 63, 64]. Leider sind die entsprechenden Subgruppen derzeit noch nicht ausreichend scharf definiert, um klare Empfehlungen zu geben. Der Einsatz von Alpha-Liponsäure als kausal intendierter Therapieansatz ist pathophysiologisch gut begründet und kann bei bestimmten Patienten wirksam sein. Dem Präparat wird im Konsensus-Statement der österreichischen Schmerzgesellschaft zur Schmerztherapie bei peripherer diabetischer Polyneuropathie ein hoher Stellenwert als Medikament erster Wahl neben den etablierten Antidepressiva und Antikonvulsiva eingeräumt [12].

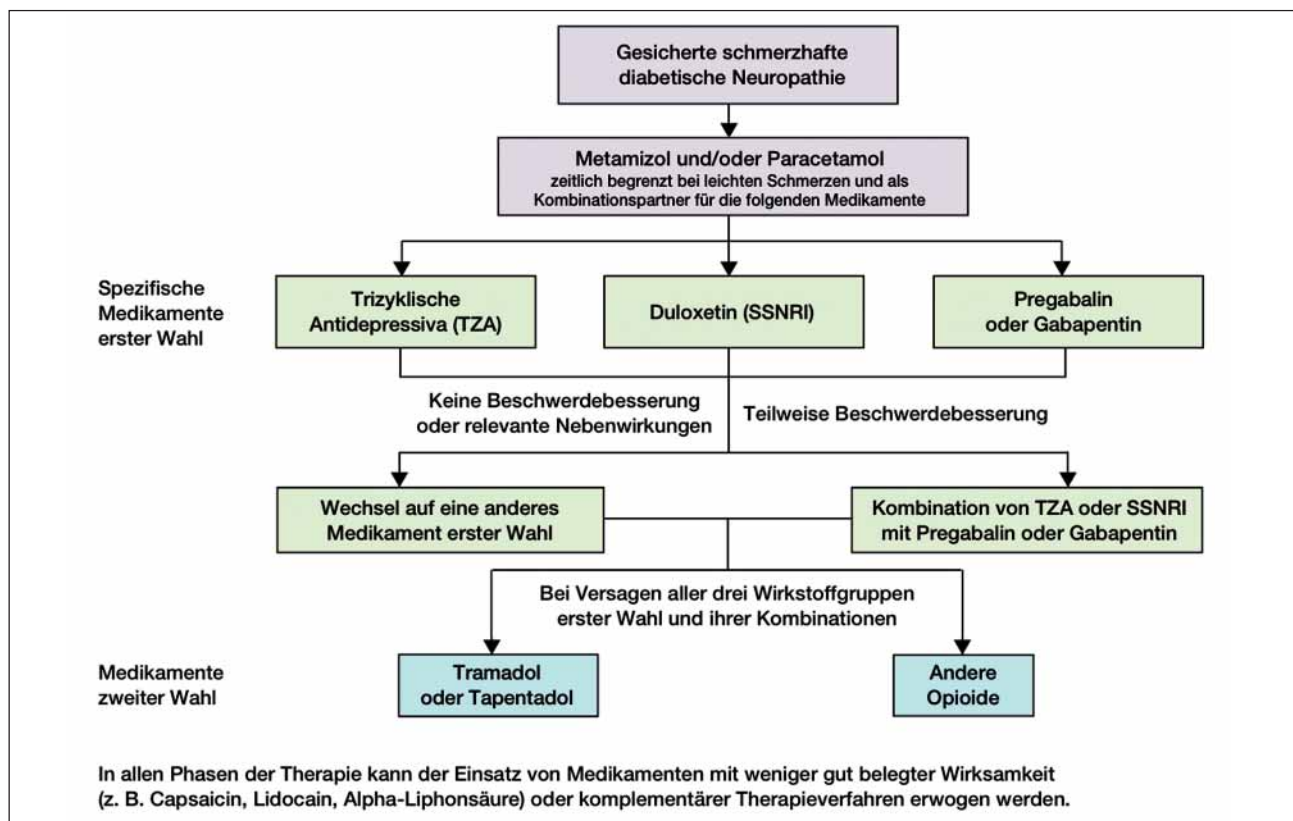


Abbildung 3: Algorithmus zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Mod. nach [1, 3, 11].

Verschiedene nichtmedikamentöse Methoden wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit auf chronische neuropathische Schmerzen untersucht. Dazu zählen elektrische Nervenstimulation (TENS, PENS), externe Muskelstimulation (HTEMs), Hinterstrangstimulation (SCS) und Magnettherapie. Auch alternative Therapieverfahren wurden erprobt, darunter Akupunktur, pflanzliche Wirkstoffe, diätetische Supplementierung und spirituelle Methoden. Die vorliegende wissenschaftliche Evidenz erlaubt keine abschließende Bewertung dieser Behandlungsformen. In individuellen Fällen können sie aber durchaus als komplementäre Therapie versuchsweise zum Einsatz kommen. Allerdings sollte eine effiziente Schmerztherapie dadurch nicht ersetzt oder verzögert werden [65, 66].

■ Relevanz für die Praxis

- Die sensomotorische diabetische Neuropathie hat eine hohe Prävalenz und für die Betroffenen oft schwerwiegende Komplikationen. Die Möglichkeiten der Prävention und kausalen Therapie sind begrenzt.
- Zur symptomatischen Therapie stehen trizyklische Antidepressiva, Duloxetin, Gabapentin und Pregabalin zur Verfügung. Bei leichten neuropathischen Beschwerden sind oft auch Paracetamol und Metamizol wirksam. Fehlen Therapiealternativen, dann können bei starken Schmerzen Opioide eingesetzt werden. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang Tramadol und Tapentadol, die zusätzlich als Monoamin-Wiederaufnahmehemmer wirken. Das Nebenwirkungs- und Abhängigkeitspotenzial der Opioide in der Langzeittherapie darf nicht unterschätzt werden.
- Für andere, pathogenetisch plausible medikamentöse und alternative Therapieformen gibt es keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz. Im Einzelfall können sie aber probatorisch oder unterstützend eingesetzt werden.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. Version 1.2, 2011. <http://www.versorgungsleitlinien.de>
2. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19.
3. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–34.
4. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi M. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis: Die diabetische Neuropathie. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 33–8.
5. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, et al. The epidemiology of diabetic neuropathy. *DiaCAN* Multicenter Study Group. *Diabet Med* 1993; 10 (Suppl 2): 82S–86S.
6. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–9.
7. Bongaerts BWC, Rathmann W, Heier M, et al. Older subjects with diabetes and pre-diabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: The KORA F4 Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1141–6.
8. Game F. Choosing life or limb. Improving survival in the multi-complex diabetic foot patient. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 97–100.
9. Rümenapf G, Dentz J, Nagel N, et al. Neue Konzepte zur interdisziplinären Versorgung von Patienten mit neuroischämischem diabetischem Fußsyndrom (DFS). *Gefäßchirurgie* 2012; 17: 327–33.
10. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17 (Suppl 2): 22–7.
11. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28 (Suppl 1): 8–14.
12. Ilias W, Kress HG, Abrahamian H, et al. Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Peripherer Diabetischer Polyneuropathie. *Schmerz* 2010; 4: 1–12.
13. Mann JI, Hermansen K, Karamanos B, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004; 14: 22.
14. Gregory JA, Jolivald CG, Goor J, et al. Hypertension-induced peripheral neuropathy and the combined effects of hypertension and diabetes on nerve structure and function in rats. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 561–73.
15. Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, et al. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 257–67.
16. Wong MC, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 87.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
18. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD005454.
19. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – revisited. *Diabetes* 2008; 57: 995–1001.
20. Martin CL. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340–4.
21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
22. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187–92.
23. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
25. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
26. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577–96.
27. Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (Suppl 1): 20–9.
28. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, et al. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* 2010; 126: e1168–e1198.
29. Tree-Trakarn T, Pirayavaraporn S, Lertakyanee J. Topical analgesia for relief of post-circumcision pain. *Anesthesiology* 1987; 67: 395–9.
30. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–e88.
31. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008; 9: 660–74.
32. Daouci C, Benbow SJ, Woodward A, et al. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006; 23: 1021–4.
33. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9: 6.
34. Boyle J, Eriksson MEV, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–8.
35. Kaur H, Hota D, Bhansali A, et al. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818–22.
36. Zilliox L, Russell JW. Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 143–59.
37. Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *Am J Med* 2000; 108: 2–8.
38. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007115.
39. Ormseth MJ, Scholz BA, Boomershine CS. Duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Patient Prefer Adherence* 2011; 5: 343–56.
40. Vedula SS, Bero L, Scherer RW, et al. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963–71.
41. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007938.
42. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007076.
43. Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448–54.
44. Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, et al. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 33.

45. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Bundesärztekammer). Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica). Dtsch Arztebl 2011; 108: 183.

46. Rull JA, Quibrera R, González-Millán H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol). Double blind crossover trial. Diabetologia 1969; 5: 215–8.

47. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. S Afr Med J 1974; 48: 869–72.

48. Davis MP, Walsh D, Lagman R, et al. Controversies in pharmacotherapy of pain management. Lancet Oncol 2005; 6: 696–704.

49. NN. Metamizol: Die lange und wechselvolle Geschichte eines Analgetikums. Ars Medici 2009; 1: 1–8.

50. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2003; 60: 927–34.

51. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract 2008; 8: 287–313.

52. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pain 2006; 10: 667–76.

53. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011; 27: 151–62.

54. Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. Drugs 2012; 72: 375–93.

55. Sullivan MD, von Korff M, Banta-Green C, et al. Problems and concerns of patients receiving chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. Pain 2010; 149: 345–53.

56. Warner EA. Opioids for the treatment of chronic noncancer pain. Am J Med 2012; 125: 1155–61.

57. Maier C. Auch Sucht ist eine Krankheit. Schmerz 2008; 22: 639–43.

58. McIllduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Ther Clin Risk Manag 2011; 7: 377–85.

59. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365–70.

60. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy.

Cochrane Database Syst Rev 2008; (3): CD004573.

61. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ 2004; 328: 991.

62. Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. Curr Med Res Opin 2009; 25: 1663–76.

63. Maier C, Baron R. Ärzte behandeln keine Mittelwerte – sondern Therapieresponder! Schmerz 2012; 26: 5–7.

64. Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. Pain 2010; 150: 439–50.

65. Pittler MH, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain. Clin J Pain 2008; 24: 731–3.

66. Brill V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology 2011; 76: 1758–65.

Dr. med. Michel Bührlen

1996–2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 2006 Promotion zum Thema „Miniorgane humaner nasaler Mukosa als Modell zur Evaluierung genotoxischer Effekte von Umweltstoffen in Zielzellen der Karzinogenese“. 2011 Facharzt für Innere Medizin. Seit 2004 Assistenzarzt und seit 2011 Oberarzt in der Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Notfallzentrum des Klinikums Neuperlach der Städtischen Klinikum München GmbH.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung