

# SCHMERZ

Nr. 4b|2010 • ISSN 2076-7625 NACHRICHTEN

Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft

## KONSENSUS-STATEMENT DER ÖSTERREICHISCHEN SCHMERZGESELLSCHAFT

# Empfehlungen zur Schmerztherapie bei Peripherer Diabetischer Polyneuropathie

P.b.b. 03Z034911 M - Verlagspostamt 1090

## EXPERTENPANEL

### VORSITZ



B&K/Wüstinger

Prim. Univ.-Prof. Dr.  
**Wilfried Ilias**



Medien dienst Wilke

o. Univ.-Prof. DDr.  
**Hans-Georg Kress**



### TEILNEHMER



Privat

Univ.-Prof. Dr. **Heide-  
marie Abrahamian**



Plügl

Prim. Univ.-Prof. Dr.  
**Burkhard Gustorff**



Privat

Univ.-Prof. Dr.  
**Michaela Kress**



Privat

Prim. Univ.-Prof. Dr.  
**Christian Lampl**



B&K/Wüstinger

Prim. Univ.-Prof. Dr.  
**Rudolf Likar**



B&K/Wüstinger

Univ.-Prof. Dr.  
**Stefan Quasthoff**



www.todienst.at

Prim. Univ.-Prof. Dr.  
**Guntram Schernthaner**



Medien dienst Wilke

Univ.-Prof. Dr.  
**Hermann Toplak**



Privat

Prof. Dr.  
**Daniel Ziegler**

### Einleitung

Diabetes mellitus stellt angesichts der steigenden Inzidenz auch in Österreich eine wesentliche gesundheitspolitische und medizinische Herausforderung dar. Eine der häufigsten Komplikationen der Erkrankung ist die Diabetische Neuropathie.

Auf Grund der sich stetig erweiternden Erkenntnisse über die Pathomechanismen der Diabetischen Neuropathie werden zwar immer wieder Möglichkeiten neuer, kausaler Therapieansätze diskutiert, bei bereits eingetretenen Neuropathien mit Plus-Symptomatik spielt aber eine symptomatische Schmerztherapie eine zentrale Rolle, um die ohne Behandlung signifikant eingeschränkte Lebensqualität Betroffener zu verbessern.

Aufgrund der bei Neuropathien wirksamen spezifischen Schmerzmechanismen erweisen sich Standard-Analgetika häufig als nicht ausreichend effektiv. Dennoch werden in Österreich rund zwei Drittel aller neuropathischen Schmerzpatienten mit Medikamenten behandelt, deren Wirksamkeit nicht belegt ist (33) bzw. die dagegen erwiesenermaßen unwirksam sind. Auch international ist die Zahl unterdiagnostizierter und unterbehandelter Fälle Diabetischer Neuropathie hoch (34). Beträchtlich ist auch die Zahl der Therapieabbrüche wegen mangelnder Effizienz oder heftiger Nebenwirkungen (55).

Es besteht daher aus Sicht der Österreichischen Schmerzgesellschaft der Bedarf, die diagnostischen Instrumentarien sowie das aktuelle Spektrum pharmakologischer und nicht pharmakologischer Therapieoptionen – manche davon neu – im Sinne einer Behandlungsempfehlung zusammenzufassen.

Das vorliegende Dokument evaluiert das gegenwärtig verfügbare und als wirksam erwiesene schmerztherapeutische Instrumentarium bei positiv-symptomatischer Diabetischer Neuropathie. Es beruht auf der aktuellen wissenschaftlichen Literatur sowie auf den Erfahrungen der Autoren verschiedener Fachrichtungen.

## 1. Definition

Unter Diabetischer Neuropathie werden Störungen der peripheren Nervenfunktion verstanden, die durch Diabetes mellitus hervorgerufen werden, keine anderen Ursachen aufweisen und mit vielfältigen Symptomen einhergehen. Diese Störungen können das somatische und/oder das autonome Nervensystem betreffen (2, 45).

Eine gängige Einteilung der Diabetischen Neuropathien umfasst (38):

### *Symmetrische Polyneuropathien*

- Sensible oder sensomotorische Polyneuropathie
- Autonome Neuropathie
- Symmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten

### *Fokale und multifokale Neuropathien*

- Kraniale Neuropathie
- Mononeuropathie des Stammes und der Extremitäten
- Asymmetrische proximale Neuropathie der unteren Extremitäten

### *Mischformen*

## 2. Epidemiologie und Bedeutung der Erkrankung

Diabetes mellitus stellt internationalen Daten zufolge (39, 57) die häufigste Ursache neuropathischer Schmerzen dar. Neuere epidemiologische Untersuchungen (17, 22) gehen für Österreich von 300.000 bis 315.000 diagnostizierten Diabetes-Kranken und einer zusätzlichen beträchtlichen Dunkelziffer aus. Inzidenz und Prävalenz steigen kontinuierlich.

Die Prävalenz der Sensomotorischen Diabetischen Neuropathien liegt in populationsba-

sierten epidemiologischen Studien bei Patienten mit manifestem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes bei rund 30 Prozent (92), bei entsprechend eingehender Diagnostik mit Erfassung der Negativsymptomatik jedoch bei rund 66 Prozent (45). Bis zu 26 Prozent der manifesten Diabetiker haben eine chronisch-schmerzhaft Neuropathie mit Schmerzen über drei Monate (45). Einige Studien weisen auf eine erhöhte Prävalenz der Polyneuropathie bereits beim Prä-Diabetes, insbesondere der schmerzhaften Neuropathie bei gestörter Glukosetoleranz (IGT), mit neun Prozent hin, nur ein Prozent beträgt der Wert bei normaler Glukosetoleranz (NGT) (91).

In einer rezenten Analyse der Augsburger Population wird die Prävalenz der schmerzhaften Neuropathie bei diabetischen Patienten mit 13,3 Prozent, bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz mit 8,7 Prozent und bei Patienten mit gestörtem Nüchternblutzucker mit 4,2 Prozent angegeben (90).

Die Diabetische Polyneuropathie korreliert mit steigendem Lebensalter, der Dauer der Diabetes-Erkrankung, der Qualität der glykämischen Kontrolle, dem Nikotinkonsum sowie mikroangiopathischen Spätkomplikationen (45, 71). Besonders hoch ist die Prävalenz von Neuropathien unter übergewichtigen Diabetikern (47) sowie unter solchen mit Makroangiopathien (45, 92).

Die Lebensqualität ist im Vergleich zu Patienten ohne Sensomotorische Diabetische Neuropathien erniedrigt. Sensomotorische Periphere Neuropathien sind zu einem sehr hohen Prozentsatz an der Entstehung des diabetischen Fußsyndroms beteiligt und somit ein wesentlicher Risikofaktor für schwere Komplikationen wie Fußulkus und Amputationen. Im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus ist bei Patienten mit Diabetes mellitus das Amputationsrisiko zehn- bis 22-fach erhöht, Amputationen wiederum korrelieren mit einer erhöhten Mortalität (2, 97).

Neuropathischer Schmerz generell ist für eine bedeutende Verminderung der Lebensqualität verantwortlich: Rund zwei Drittel der in Österreich von schmerzhaften Neuropathien Betroffenen fühlen sich dadurch in ihren Alltagsaktivitäten stark bis prädominant eingeschränkt, etwa gleiche viele stark bis prädominant im Schlaf gestört. Etwa ein Drittel entwickelt Gefühle von Depression, ein Viertel Gefühle von Angst (33). Internationalen Untersuchungen zufolge muss mehr als die Hälfte aller von Neuropathien Betroffenen ihr beruflichen Engagement krankheitsbedingt reduzieren, also sich aus dem Erwerbsleben ganz oder teilweise zurückziehen (55).

## 2.1. Gender-Aspekte

Im Gegensatz zu internationalen Daten, wonach die Mortalitätsrate von Diabetikern in den vergangenen 30 Jahren nur bei Männern gesunken sei (78), verteilt sich der Benefit therapeutischer Fortschritte in Österreich zwischen den Geschlechtern in etwa gleich (22).

Es ist darauf hinzuweisen, dass nachgewiesene geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie einer gestörten Glukose-Homöostase sowie in der Ausbildung diabetes-bedingter Komplikationen in das Präventions- und Therapiekonzept ebenso einzubeziehen sind wie diabetes-unabhängige geschlechtsspezifische Faktoren, etwa Kontrazeption und Menopause (78).

In der vorliegenden Literatur finden sich einige kleine Studien, die für Männer eine erhöhte Inzidenz und Prävalenz der diabetischen Neuropathie zeigten (79). Trotz dieser Unterschiede gibt es bisher aber keine ausreichenden Hinweise auf die Notwendigkeit gender-spezifischer therapeutischer Differenzierungen.

## 3. Pathogenese

### 3.1. Pathogenese der Diabetischen Neuropathie

An der Entwicklung der Diabetischen Neuropathie sind komplexe pathophysiologische Mechanismen beteiligt, die insbesondere als Folge der Hyperglykämie zu werten sind (45). Diese löst weitere Pathomechanismen aus, die in multifaktorieller Weise im Krankheitsgeschehen von Bedeutung sind (25, 76).

Unter diesen interagierenden pathogenetischen Mechanismen werden vor allem diskutiert (38, 39, 45, 58):

- ▶ Sorbitolakkumulation bei gesteigerter Aldosereduktasereaktion
- ▶ oxidativer Stress
- ▶ Störung der Blutversorgung über die Vasa nervorum
- ▶ Stickoxidmangel
- ▶ erhöhte Aktivität der Proteinkinase C (PKC) und Poly[ADP-ribose]polymerase (PARP)
- ▶ nicht enzymatische Glykierung mit erhöhten glykierten Blutproteinen
- ▶ Eindiffundieren von Glukose in Nervenzellen
- ▶ Störungen im Metabolismus der essentiellen n-6-Fettsäuren und der Prostaglandine

- ▶ Mangel an neurotrophen Faktoren
- ▶ Immunprozesse mit Autoantikörpern gegen neurale Strukturen
- ▶ inflammatorische Veränderungen durch Zytokine, insbesondere durch TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  und Interleukine

## 3.2. Schmerzmechanismen

Die Vielgestaltigkeit der an der Neuropathie beteiligten pathogenetischen Prozesse führt dazu, dass auch neuropathisch bedingter Schmerz durch unterschiedliche Pathomechanismen hervorgerufen werden kann, häufig durch mehrere gleichzeitig. Diskutiert werden unter anderem (74):

- ▶ spontane Aktivität beschädigter C-Nozizeptoren
- ▶ erhöhte Sensitivität gegenüber noxischer und nicht noxischer Stimulation
- ▶ Verlust oder Schwächung der zentralen Inhibition
- ▶ zentrale Hyperexzitabilität

## 3.3. Charakteristika der Schmerzen

Für die Diabetische Polyneuropathie typisch ist eine Schmerzsymptomatik, die als brennend, einschneidend, elektrisierend, bohrend oder stechend beschrieben wird und in Ruhe oder in der Nacht zunimmt. Häufig wird auch ein unangenehmes Kribbeln (Dysästhesien) beschrieben. Die Schmerzen treten typischerweise symmetrisch auf und entwickeln sich in den unteren und – weniger häufig – oberen Extremitäten mit fortschreitender neuronaler Schädigung von distal nach proximal, „handschuh“- bzw. „sockenförmig“ (45).

Folgende Sonderformen gehören nicht zu den peripheren Polyneuropathien. Sie werden hier der Vollständigkeit halber erwähnt, sind aber nicht Gegenstand der folgenden Therapieempfehlungen:

- ▶ *Diabetische Radikulopathie:* Hier sind von den neuropathischen Veränderungen die segmentalen thorakalen Spinalnerven betroffen. Klinische Symptome dafür sind ein- oder doppelseitige gürtelförmige Schmerzen, die in den Brust- oder Bauchraum ausstrahlen, Paresen im Bereich der Abdominalmuskulatur und Sensibilitätsausfälle (45).
- ▶ *Diabetische Amyotrophie:* Sie tritt nur bei betagten Typ-2-Diabetikern auf und imponiert als unilateral schmerzhafte Lumbosakralplexopathie. Heftige Schmerzen strahlen vom Kreuz über die Hüfte zur

Vorder- und Innenseite des Oberschenkels aus. Rasch folgen Funktionseinschränkungen und Schmerzen beim Aufstehen aus dem Sitzen durch atrophierende Paresen der Beckengürtel- und Oberschenkelmuskeln mit Verlust des Patellarsehnenreflexes (45).

- ▶ *Mononeuropathien:* Sie sind verhältnismäßig selten und können sowohl periphere als auch Gehirnnerven betreffen, mit der Folge von Muskelschwäche bis hin zu Parese.
- ▶ *Engpass-Syndrome:* Erhöht ist bei Diabetikern auch das Risiko schmerzhafter Engpass-Syndrome, etwa eines Karpaltunnelsyndroms, eines Sulcus-ulnaris-Syndroms oder der Meralgia paraesthetica.

## 4. Klinische Untersuchung und Diagnose

### 4.1 Evaluierete und standardisierte Methoden

Anamnese und klinischer Befund leisten einen zentralen Beitrag zur Diagnostik. Anamnestiche Daten, die für das Vorliegen einer Diabetischen Sensomotorischen Polyneuropathie sprechen und daher besonders sorgfältig erfragt werden sollten, sind vor allem symmetrische Schmerzen und Parästhesien an den unteren und seltener an den oberen Extremitäten, die vorwiegend in Ruhe und nachts auftreten. Die Symptome nehmen strumpf- bzw. handschuhförmig von distal nach proximal zu (45).

In einer klinischen Untersuchung an 105 Patienten mit Diabetischer Neuropathie wurden folgende Schmerzlokalisationen nach Häufigkeit gezeigt: 96 Prozent Füße, 69 Prozent Fußballen, 67 Prozent Zehen, 54 Prozent Fußrücken, 39 Prozent Hände, 32 Prozent Fersen (90).

Die Erhebung des neurologischen Status kann qualitativ erfolgen, dies beinhaltet die Reflexprüfung, Spitz-Stumpf-Diskriminierung, Temperaturdiskriminierung, Lagesinn und Stimmgabeltest (24, 45).

Für die weiterführende Diagnostik Diabetischer Neuropathien bietet sich zusätzlich die QST an – die Quantitative Sensorische Testung. Dazu gehört vor allem die Überprüfung der Schwellenwerte für Druck- und Berührungsempfindung (Mikrofilament), Vibration, Temperaturschmerz und Druck. Aufgrund des apparativen Aufwandes für die

QST kann sie oft nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Die diagnostischen Maßnahmen werden standardisiert in verschiedenen Scores zur Beurteilung der Diabetischen Neuropathie zusammengefasst, als wesentliche Diagnosekriterien gelten ein Neuropathie-Defizit-Score (NDS) von 6 bis 8 oder ein Neuropathie-Defizit-Score von 3 bis 5 mit einem Neuropathie-Symptom-Score (NSS) von 4 bis 6 (15, 54).

Als Werkzeug zur Differentialdiagnose zwischen neuropathischem und nozizeptivem Schmerz können, insbesondere wegen der guten Standardisierung, Validierung und besseren Vergleichbarkeit, der „Douleur Neuropathique en 4 Questions“ (DN4) (13) oder der „Pain Detect Questionnaire“ empfohlen werden.

Mittels neurophysiologischer Untersuchung (Nervenleitgeschwindigkeit, Nervenaktionspotentiale, Elektromyographie) erfolgt eine weitere Quantifizierung der Neuropathie. Zum Nachweis einer Small-Fiber-Neuropathie, die mittels Nervenleitgeschwindigkeit nicht erfasst werden kann, kann eine Hautbiopsie mit Quantifizierung der intraepidermalen Nervenfaserdichte am distalen Unterschenkel durchgeführt werden.

Unter den EBM-evaluierten Instrumenten zur Beurteilung der reinen Schmerzsymptomatik sind hervorzuheben (33, 84):

- ▶ Pain Detect Questionnaire
- ▶ Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4)
- ▶ Visual Analog Scale (VAS)
- ▶ Verbal Descriptor Scale (VDS)
- ▶ McGill Pain Questionnaire (MPQ) und die Short Form (SF-MPQ)
- ▶ Hamburg Pain Adjective List (HPAL)
- ▶ Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)
- ▶ Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)
- ▶ Michigan Neuropathy Screening Instrument

### 4.2 Schnelldiagnostik

Besonders zeitsparend und effektiv und in seiner Treffsicherheit den anderen, ausführlichen Tests gleichwertig ist der DN4. LANSS und Pain Detect eignen sich auch für klinische Studien und wissenschaftliche Fragestellungen.

## 5. Prävention

Die Primärprävention im Sinn einer Vermeidung des Typ-2-Diabetes besteht in der Vermeidung von Risikofaktoren, vor allem Adipositas und Bewegungsmangel. Hierzu kann auf die diabetologische Literatur verwiesen werden (2, 50, 84).

Der wichtigste Faktor einer Sekundär- und Tertiärprävention im Sinn einer Vermeidung des Entstehens bzw. der Progredienz von Neuropathien bei bereits bestehendem Diabetes ist eine konsequente und optimale glykämische Kontrolle (4, 48). Es wird davon ausgegangen, dass diese bei Typ-2-Diabetikern eine prophylaktische Wirkung auf die Diabetische Polyneuropathie und einen positiven Effekt auf die Krankheitsreduktion hat. Allerdings steht ausreichende Evidenz dafür noch aus (4, 29, 45, 77, 84).

Bei bereits lange vorbestehendem Diabetes ist der Effekt einer verbesserten glykämischen Kontrolle in Bezug auf die Prognose der Neuropathie weniger deutlich oder kaum sichtbar (4, 81). Da Rauchen die Genese und Progression von Neuropathien zu fördern scheint, ist ein Nikotin-Stopp speziell für Diabetiker ebenfalls eine wirksame vorbeugende Maßnahme gegen Neuropathien.

Gleiches gilt für eine Gewichtsreduktion bzw. das Einhalten eines BMI von < 25 sowie für eine Steigerung des Grundumsatzes durch regelmäßige Bewegung im Sinne eines Ausdauertrainings (28, 48, 92). Zu empfehlen ist für Diabetiker und Menschen im prädiabetischen Stadium grundsätzlich eine medizinische Ernährungstherapie (2, 46).

Kontrovers diskutiert wird die präventive Wirkung von hochdosierten Vitaminen, v.a. B6, B12 und Folsäure, sowie von Mineralstoffen, insbesondere Magnesium (sh. 6.3.8.).

Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung von Komplikationen bei Typ-2-Diabetes sollten Blutfettwerte und Blutdruck engmaschig kontrolliert werden. Als Zielwerte gelten (37):

- ▶ Triglyzeride < 180 mg/dl (1,7 mmol/l)
- ▶ LDL-Cholesterin < 100 mg/dl (3 mmol/l)
- ▶ HDL-Cholesterin < 45 mg/dl (1,1 mmol/l)
- ▶ Blutdruck < 130/80 mmHg

## 6. Schmerztherapie

### 6.1 Allgemeine Therapiegrundsätze

Generell werden nur wenige Patienten mit schmerzhafter Diabetischer Neuropathie suffizient behandelt. In einer Analyse aus Großbritannien hat sich gezeigt, dass nur 65 Prozent der Patienten mit schmerzhafter Diabetischer Neuropathie eine adäquate Therapie erhielten. Davon berichteten 77 Prozent weiter an Schmerzen zu leiden, während nur 23 Prozent zumindest für ein Jahr schmerzfrei waren. Diese Untersuchung bestätigt, dass der Schmerz bei Diabetischer Neuropathie trotz Therapie häufig viele Jahre persistiert (90).

Die Schmerztherapie sollte auf einem multimodalen Therapiekonzept beruhen und umfasst medikamentöse und nicht medikamentöse Maßnahmen. Eine frühzeitige analgetische Therapie soll das Risiko einer Schmerzchronifizierung minimieren und der Entstehung eines Schmerzgedächtnisses entgegenwirken.

Die Beherrschung diabetisch neuropathischer Schmerzen ist schwierig. Einfache, peripher wirkende Analgetika wie Acetylsalicylsäure und Paracetamol sind aufgrund der spezifischen Schmerzmechanismen in der Regel unwirksam. Weil von der Vielzahl möglicher Mechanismen häufig mehrere gleichzeitig wirken, reicht auch unter den speziell zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassenen Arzneimitteln ein einziger Wirkstoff häufig nicht aus (99, 101).

Die komplexe Wirkungsweise der zur Behandlung Diabetischer Neuropathien zugelassenen Medikamente erfordert spezielle Kenntnisse, insbesondere auch über Nebenwirkungen und Kontraindikationen (5). Patienten mit manifesten diabetisch-neuropathischen Schmerzen sollten im Rahmen einer interdisziplinär koordinierten Therapie durch Zusammenarbeit von Allgemeinmedizinern, Diabetologen, Neurologen und Schmerzspezialisten therapiert werden (37, 38).

In vielen Fällen kann die Diagnose Diabetische Polyneuropathie in der allgemeinmedizinischen Praxis gestellt werden: Dies etwa bei Vorliegen eines Monofilament Score zwischen 0 und 8 und entsprechenden Ergebnissen der qualitativen Testung (sh. 4.1.). Bei unklarem Ergebnis oder dem Verdacht auf eine andere Form der Neuropathie sollte an einen Neurologen weiterverwiesen werden.

Da sich die neuropathischen Symptome spontan bessern können, sollte nach mehreren Monaten Behandlungsdauer immer auch ein Auslassversuch erwogen werden (37).

## 6.2. Kausale Therapie

Bis dato gibt es keine gesicherte kausale Therapie Diabetischer Neuropathien, die eine Wiederherstellung der Nervenfunktion ermöglichen würde. Allerdings gibt es Hinweise, dass manche schmerztherapeutisch wirksame Substanzen, pathogenetisch begründet vor allem  $\alpha$ -Liponsäure, und Methoden, zum Beispiel Spinal Cord Stimulation oder Hochtontherapie, auch kausale Wirkaspekte entfalten. Gleiches gilt für bestimmte komplementärmedizinische Methoden (sh. 6.5).

### 6.3 Medikamentöse Schmerztherapie

Rund 20 bis 50 Prozent der Diabetiker mit Neuropathie leiden an neuropathischen Schmerzen (45). Der symptomatischen Schmerztherapie kommt deshalb ein zentraler Stellenwert zu. Die im Folgenden beschriebenen Substanzen haben sich in der Therapie diabetisch-neuropathischer Schmerzen als wirksam erwiesen (88). Ihre Anwendung ist herausfordernd, weil Nebenwirkungen und Kontraindikationen die Einsatzmöglichkeiten begrenzen.

Je nach Bedarf sollten auch Kombinationen der einzelnen Substanzen und Substanzklassen erwogen werden (26, 56). Als eine mögliche vorteilhafte Kombination haben sich etwa Antidepressiva und Antikonvulsiva erwiesen (93). Aufgrund der unterschiedlichen Wirkweisen der Substanzen kann auch eine Kombination mit Antioxidantien ( $\alpha$ -Liponsäure) erwogen werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen auf Standardtherapien und sorgsamem Monitoring der Patienten können Antidepressiva und Antikonvulsiva auch erfolgreich mit Opioiden kombiniert werden. Solche Konstellation erwiesen sich gegenüber Monotherapien als wirksamer. Zu beachten ist jedoch, dass die maximal verträgliche Dosis jeder einzelnen Substanz bei Kombinationstherapien niedriger ist als bei Monotherapien (93).

Die Studienlage zu Kombinationstherapien ist allerdings schwach, weil in erster Linie Monotherapien untersucht sind. Aber die unterschiedlichen Wirkmechanismen legen einen Nutzen der Kombination nahe.

#### 6.3.1. Antidepressiva

##### 6.3.1.1. Trizyklische Antidepressiva (TCA)

TCA (Amitriptylin, Nortriptylin) wirken multimodal, indem sie mehrere Mechanismen der endogenen schmerzmodulierenden Netzwerke beeinflussen. Sie wirken unter

## Schmerztherapie im Überblick

### Medikamentöse Schmerztherapie

Substanzklasse	Wirkmechanismus	Wirkstoff	Evidenzgrad
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin	Ia
		Nortriptylin	III
	SSRI	Paroxetin	Ib
		Citalopram	Ib
	SNRI	Duloxetin	Ia
		Venlafaxin	Ia
Antikonvulsiva	Wechselwirkung mit L-Dopa-Transportsystem	Gabapentin	Ib
	$\alpha_2\text{-}\delta$ -Ligand	Pregabalin	Ia
	Systemische Natriumkanal-Blocker	Carbamazepin	IV
		Lamotrigine	IV
Koinat-Rezeptor-Antagonist	Topiramat	IIa	
Opioide	Vollsynthetisch schwach wirksames Opioid	Tramadol	Ib
	Stark wirksames Opioid	Oxycodon	Ib
$\alpha$ -Liponsäure	Antioxidans		Ia
Topisches Capsaicin (Salbe 0,075%)	Selektiver TRPV1-Rezeptor-Agonist		Ia
Vitamine und Spurenelemente		Vitamin E	IV
		Vitamin B1 (Benfotiamin)	IV
		Vitamin B6 (Pyridoxin)	IV
		Vitamin B9 (Folsäure)	IV
		Vitamin B12 (Methylcobalamin)	IV
		Kombination Vitamin B1, B6, B12	IV
		Magnesium	IV

### Nicht medikamentöse Schmerztherapie

Stimulationsverfahren	Evidenzgrad
Spinal Cord Stimulation (SCS)	Ib
Hochtontherapie (Mittelfrequente externe Muskelstimulation, HTEMS)	IIa
Perkutane Elektrische Nervenstimulation (PENS)	IV
Transdermale Elektrische Nervenstimulation (TENS)	IV
Frequenzmodulierte Elektromagnetische Nervenstimulation (FREMS)	IV

### Komplementärmedizinische Methoden

Verfahren	Evidenzgrad
Balneotherapie	IV
Akupunktur	III
Homöopathie	IV

#### Evidenzgrade:

**Level Ia:** Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien beziehungsweise deren Metaanalyse;

**Level Ib:** Einzelne randomisierte, kontrollierte Studie;

**Level IIa:** Gut geplante nicht randomisierte, kontrollierte Studie,

**Level IIb:** Gut geplante experimentelle Studie;

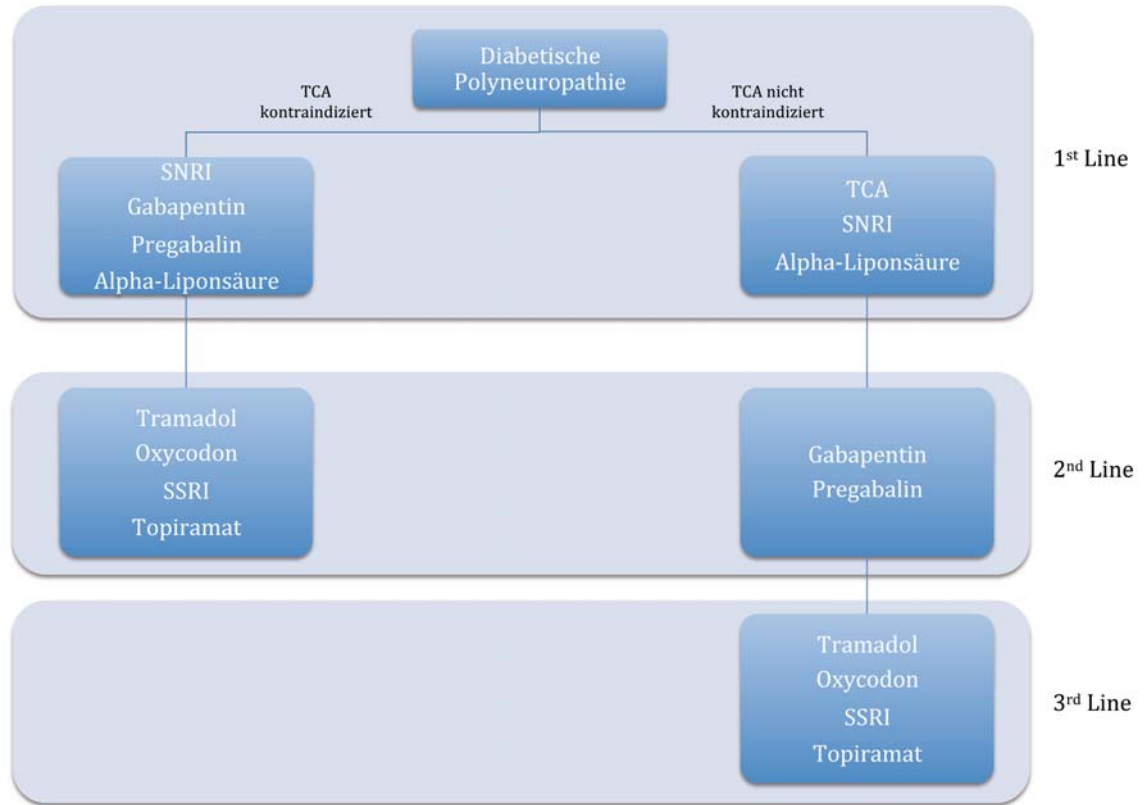
**Level III:** Gut geplante nicht experimentelle Studie, Vergleichsstudie, Korrelations- oder Fall-Kontroll-Studie;

**Level IV:** Nicht evidenzbasierte Expertenmeinung

## Behandlungsschema

Adaptiert nach  
Finnerup NB et al.  
Pain (2005)  
118:289

### Behandlungsalgorithmus - Medikamentöse Schmerztherapie / Diabetische Polyneuropathie



anderem als Wiederaufnahmehemmern biogenen Amins, als NMDA-Rezeptor-Antagonisten und als Ionenkanal-Hemmer (74). Die zentrale, anticholinerge und kardiotoxische Wirkung, kann sich in Müdigkeit, Hypotension, Obstipation und Reflertachykardien äußern, dieses Nebenwirkungsprofil sowie die sich daraus ergebenden Kontraindikationen begrenzt die Anwendbarkeit vor allem bei älteren Patienten (21, 84).

Als Standardmedikation gilt Amitriptylin, Nortriptylin scheint jedoch eine geringere Nebenwirkungsrate aufzuweisen (45).

### 6.3.1.2. SSRI

Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI) unterscheiden sich von TCA dadurch, dass sie präsynaptisch ausschließlich die Serotonin-, nicht aber Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmen und keinen postsynaptischen rezeptorhemmenden Effekt haben. Bei allen SSRI ist ein verstärktes Augenmerk auf Nebenwirkungen sowie auf Wechselwirkungen mit anderen relevanten Medikationen, etwa Tramadol zu legen.

Die Therapie mit SSRI hat sich nach bisheriger Studienlage für die Behandlung der Diabetischen Polyneuropathie bei nur geringer Symptomverbesserung der neuropathischen Beschwerden nur als bedingt geeignet gezeigt (74).

Paroxetin hat unter den bisher untersuchten SSRI gegen schmerzhafte diabetische Neuropathie die höchste Ansprechrate und scheint sowohl gegen persistenten wie gegen lanzinierenden Schmerz zu wirken (74).

Auch Citalopram wirkt gegen diabetischen neuropathischen Schmerz besser als Placebo (74). Fluoxetin hat gegen neuropathische Schmerzen keinen Effekt gezeigt.

### 6.3.1.3. SNRI\*

Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) gelten als bislang bewährtester Versuch, Antidepressiva

\*Vor allem im angloamerikanischen Raum hat sich für die Substanzklasse als Abkürzung zunehmend „SNRI“ durchgesetzt.

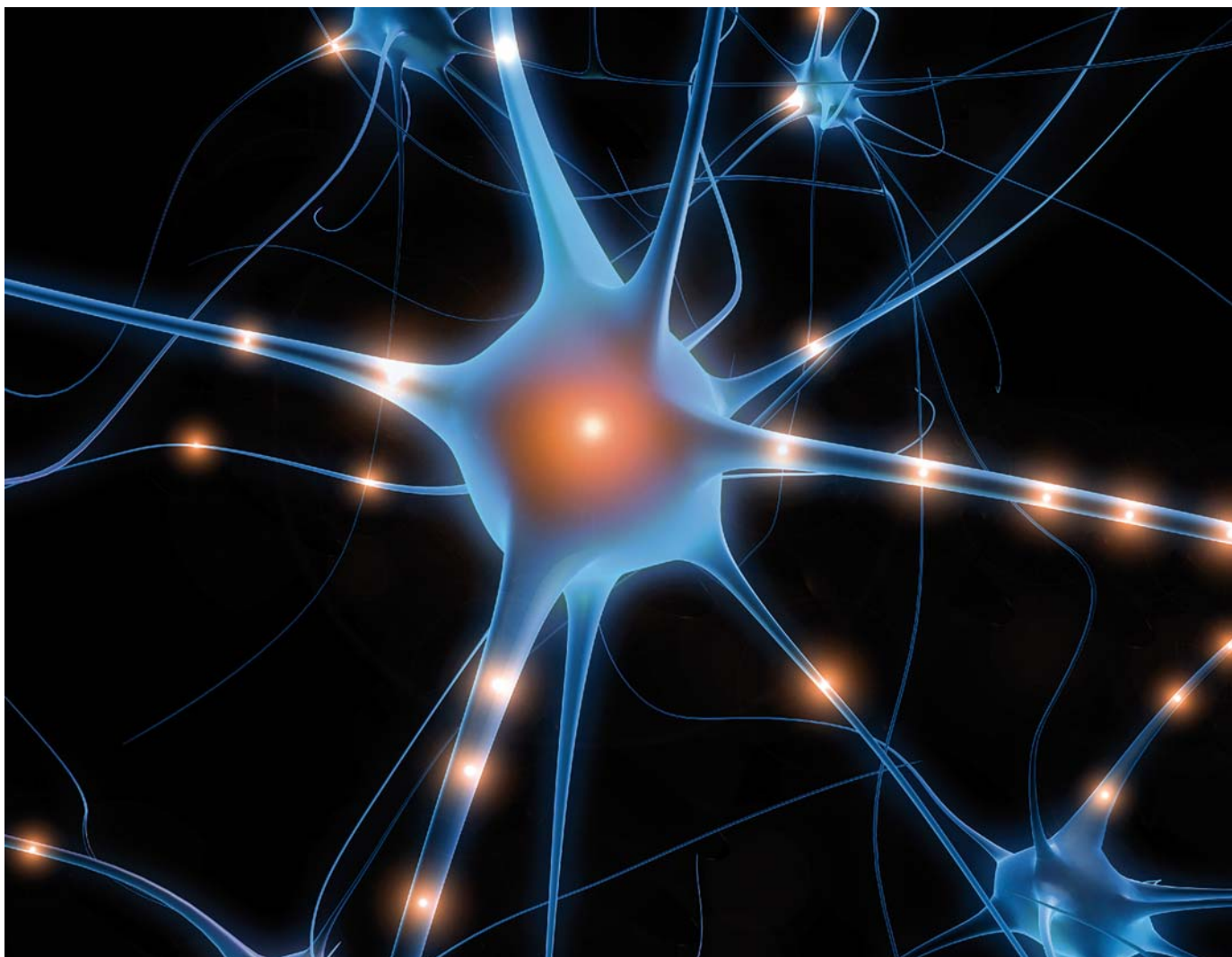
mit ähnlicher oder besserer Wirkung als TCA mit gleichzeitig vorteilhafterem Nebenwirkungsprofil zu entwickeln.

### 6.3.1.3.1. Duloxetin

Duloxetin ist der erste in der EU zugelassene selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Kontrollierte Studien belegen seine Sicherheit und Wirksamkeit auch in der Schmerztherapie Peripherer Diabetischer Neuropathien (32, 65, 86, 87) in Metaanalysen wurde eine mit Pregabalin vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit belegt (51, 63). Auch als Erhaltungstherapie ist Duloxetin wirksam (64, 65, 75). Um die in der Regel milden bis moderaten, transienten Nebenwirkungen zu minimieren, empfiehlt sich für die ersten vier bis fünf Tage eine initiale Dosis von 30mg/d. Anders als TCA verursacht Duloxetin keine Gewichtszunahme (93).

### 6.3.1.3.2. Venlafaxin

Venlafaxin ist zwar für die Behandlung von Diabetischer Polyneuropathie nicht zugelassen



sen, wird aber off-label durchaus ebenso wie Duloxetin eingesetzt und erweist sich als vergleichbar wirksam (69).

### 6.3.2 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva sind ein fester Bestandteil von Empfehlungen zur Behandlung der Diabetischen Polyneuropathie. Sie zeigen weniger unerwünschte Wirkungen als trizyklische Antidepressiva, selten treten Sedierung, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Fußödeme auf.

Gabapentin ist eine häufig verwendete Substanz, die bei Diabetischer Neuropathie eine signifikante Schmerzreduktion erreicht (2, 7). Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, eine Komponente dürfte die Wechselwirkung mit dem L-Aminosäure-Transportsystem sein sowie die Interaktion mit der  $\alpha_2$ - $\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger neuronaler Kalziumkanäle.

Zu berücksichtigen ist die ausschließlich renale Elimination von Gabapentin, die eine

Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich macht (10).

Die hohe Rate intolerabler Nebenwirkungen von bis zu 45 Prozent (70) macht allerdings häufig andere therapeutische Strategien nötig. Ein möglicher Ausweg ist die Kombination von Gabapentin mit Morphinen, die eine höhere analgetische Effizienz bei niedrigerer Dosierung der Einzelwirkstoffe zeigt (30).

Pregabalin ist ein spezifischerer  $\alpha_2$ - $\delta$ -Ligand mit einer sechsfach höheren Bindungsaffinität als Gabapentin. Eine gepoolte Analyse über mehrere Studien zeigt bei Patienten mit Diabetischer Neuropathie eine dosisabhängige schmerzstillende Wirkung (27). Die Effizienz ist besser belegt als bei Gabapentin, zudem ist die Dosis-Titrierung einfacher (93).

Bei Unwirksamkeit der Monotherapie kann eine Kombinationstherapie mit Oxycodon oder 5% Lidocain-Pflaster zusätzlichen schmerztherapeutischen Benefit bringen (9, 61).

Systemisch wirkende Natriumkanal-Blocker haben die längere Zeit die in sie gesetzten

Hoffnungen in Bezug auf die Schmerzbehandlung von Neuropathien enttäuscht. Die Wirksamkeit von Carbamazepin gegen schmerzhafte Diabetische Neuropathie wird bei unzureichender Evidenz kontrovers beurteilt (38, 93, 94).

Topiramamat (82) und Lamotrigin (83) zeigen inkonsistente Effizienz.

### 6.3.3. Opiode

#### Tramadol

Opiode wurden lange Zeit als gegen neuropathischen Schmerz unwirksam angesehen. Rezente Studien zeichnen hier allerdings ein differenzierteres Bild.

Das vollsynthetische, schwach wirksame Opioid Tramadol wirkt primär auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin und verstärkt die Serotonin-Freisetzung, ein Metabolit wirkt primär auf die Opioidrezeptoren, insbesondere den  $\mu$ -Rezeptor. Tramadol ist gegen diabetisch-neuropathischen Schmerz als langfristig wirk-

sam belegt (36). Bei einer Kombination mit Antidepressiva ist zu beachten, dass pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen zwischen SSRI und Tramadol auftreten können (19).

## Oxycodon

Oxycodon ist ein stark wirksames Opioid. Studien bestätigen seine Effizienz auch bei moderaten bis heftigen neuropathischen Schmerzen, explizit auch bei solchen diabetischer Genese, bei einer NNT von 2,6 (31, 85). Oxycodon verbessert in dieser Indikation sowohl die physische als auch die mentale Lebensqualität (85). Besonders wirksam scheint die Kombination mit Antikonvulsiva zu sein (61). In dieser Kombination zeigte sich auch das für Opioide typische Nebenwirkungsprofil wesentlich seltener als in der Monotherapie. Studien zeigen, dass eine Kombination von Oxycodon und Naloxon die gleiche analgetische Wirksamkeit wie Oxycodon aufweist, bei signifikant besserer gastrointestinaler Verträglichkeit (72, 73).

## MOR-NRI

Eine völlig neue Substanzklasse wird mit Tapentadol eingeführt, das in seinem Molekül zwei unabhängige analgetische Wirkprinzipien vereint, nämlich den  $\mu$ -Opioidrezeptor-Agonismus MOR der Opioide und gleichzeitig die Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibition NRI der Antidepressiva. Aufgrund dieses spezifischen pharmakologischen Wirkprofils stellt Tapentadol den ersten klinisch verfügbaren Vertreter einer neuen Analgetikagruppe dar, die als MOR-NRI bezeichnet wird.

Retardiertes Tapentadol wird derzeit in der Indikation Diabetische Polyneuropathie untersucht. Erste vorläufige Ergebnisse sind vielversprechend, die Publikation der laufenden Studien bleibt abzuwarten, bis eine endgültige Bewertung vorgenommen werden kann.

## Andere Opioide

Es ist anzunehmen, dass auch andere WHO-III-Opioide ähnliche Wirksamkeit wie Oxycodon haben, hierzu fehlen aber aussagekräftige klinische Studien.

## 6.3.4. ACE-Hemmer

ACE-Hemmer dürften auch der Mangel durchblutung der peripheren Nerven entgegenwirken und bei milder Polyneuropathie kausal zu Verbesserungen führen (14, 96). Allerdings ist dabei zu beachten, dass ACE-Hemmer auch selbst arterienscheidende Nebenwirkungen aufweisen können.

## 6.3.5. $\alpha$ -Lipon-Säure

$\alpha$ -Liponsäure, ein antioxidativer Wirkstoff, ist eine der bestuntersuchten Substanzen zur Behandlung Diabetischer Neuropathien (3, 45, 95, 98).

Symptomatische Effekte wie eine Reduktion der Schmerzen, des Brennens und Taubheitsgefühls sind dabei ebenso nachgewiesen wie Verbesserungen der neuropathischen Defizite (3, 45).

Eine Langzeitbehandlung mit  $\alpha$ -Liponsäure resultiert in signifikant weniger Nebenwirkungen, weniger Ambulanzbesuchen und niedrigeren Kosten als ein Wechsel zu Gabapentin oder anderen symptomatischen medikamentösen Mono- oder Kombinationstherapien (70).

## 6.3.6. Topisches Capsaicin

Capsaicin ist ein Hauptalkaloid der Früchte des Cayenne-Pfeffers (*Capsicum officinalis*). Als selektiver TRPV1-Rezeptor-Agonist wirkt es lokal hyperämischerend und stimuliert afferente C-Fasern, die für mechanische und thermische Reize sensitiv sind. Die lokale Applikation kann jedoch zu heftigen lokalen Reizsymptomen führen. Capsaicin hat das Potenzial einer wirksamen adjunktiven oder auch eigenständigen Therapie gegen hartnäckige chronische neuropathische Schmerzen, auch dort, wo eine Opioid-Abhängigkeit reduziert werden soll.

Die meisten Studien wurden mit 0,05%igen oder 0,075%igen Capsaicin-Salben durchgeführt. In allen Studien erwies sich Capsaicin gegenüber Placebo als weit überlegen. Im Vergleich mit Amitriptylin erwies sich Capsaicin als gleich wirksam, doch mit dem Vorteil, keine systemischen Nebenwirkungen hervorzurufen (39, 53).

Derzeit ist in Österreich ein 8%iges Capsaicin-Pflaster zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, die nicht an Diabetes leiden, zugelassen. Die Zulassungsstudien liefen im Bereich von Postzosterneuralgien (6) und HIV-assoziierten Neuropathien (73). Das 8%ige Capsaicin-Pflaster erwies sich gegenüber der niedriger konzentrierten (0,04%igen) Kontrolle als signifikant überlegen. Im Gegensatz zur salbenartigen Anwendung von Capsaicin bewirkt das Pflaster nach einer einmaligen Anwendung eine reversible Reduktion der epidermalen Nervfaserdichte und ermöglicht so eine Schmerzlinderung (60) für drei Monate. Ergebnisse bei Diabetischer Polyneuropathie stehen allerdings aus.

## 6.3.7. Lidocain-Pflaster

Lidocain ist ein Lokalanästhetikum vom Typ der Amide, das die Schmerzweiterleitung durch Blockade spannungsabhängiger Natrium-Kanäle hemmt. Seine gute, weitgehend nebenwirkungsfreie Wirksamkeit gegen oberflächlichen neuropathischen Schmerz ist bei der postherpetischen Neuralgie durch placebokontrollierte Studien belegt (18).

Verglichen mit Pregabalin weist 5% Lidocain-Pflaster bei Diabetischer Neuropathie eine ähnlich hohe Effizienz auf, resultiert jedoch aufgrund des vorteilhaften Wirksamkeit/Sicherheitsprofils in größerer Patientenzufriedenheit und Lebensqualität (8).

Bei Versagen einer Monotherapie verhilft eine Kombinationstherapie mit Pregabalin zu einer zusätzlichen klinisch relevanten Schmerzreduktion (9). Placebokontrollierte Studien stehen bei schmerzhafter Diabetischer Polyneuropathie allerdings noch aus, daher ist die Substanz derzeit auch nicht in dieser Indikation zugelassen.

## 6.3.8. Vitamine und Mineralstoffe

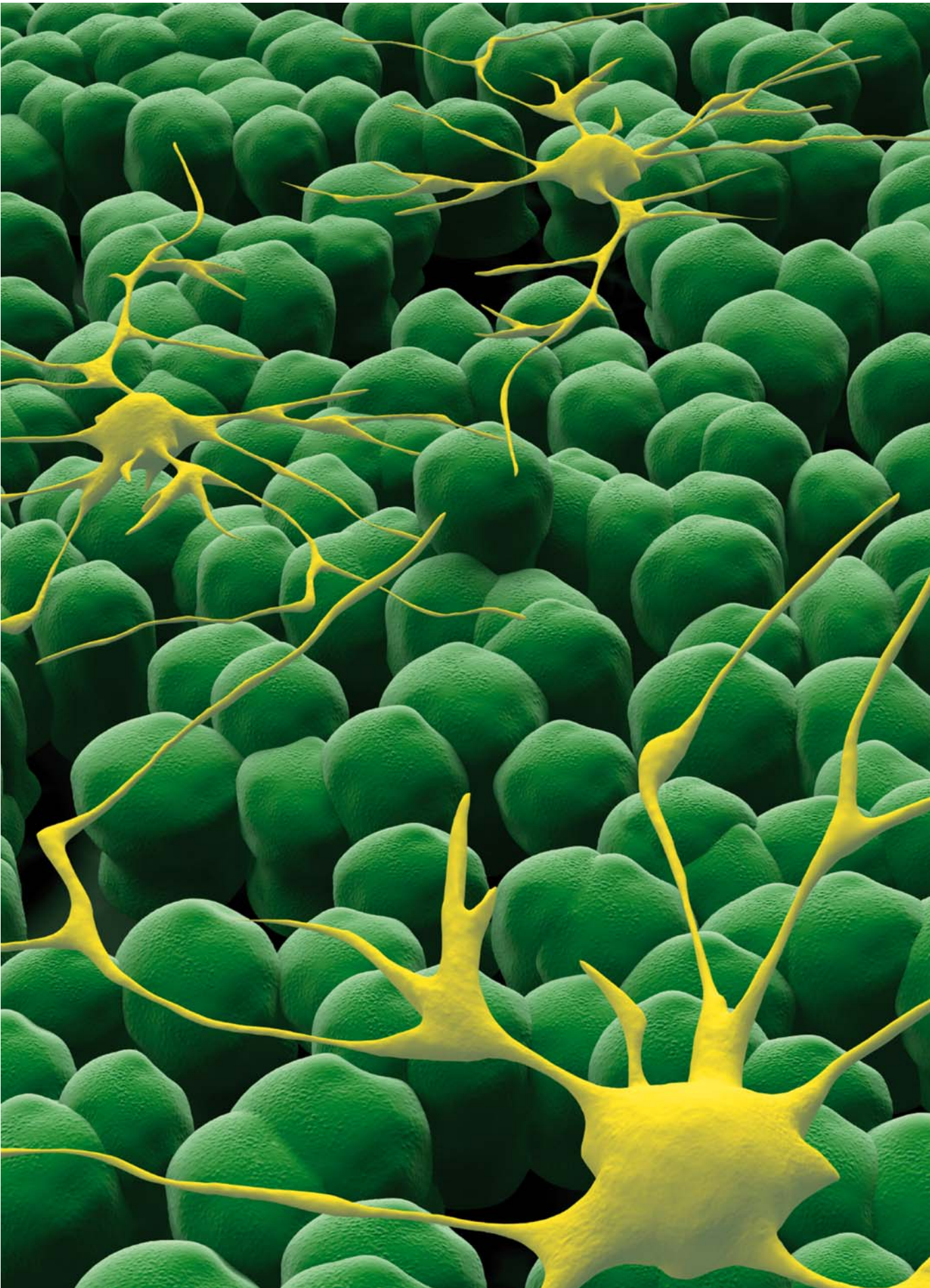
Etliche Vitamine haben Funktionen, die den pathogenetischen Mechanismen von Neuropathien entgegenwirken können. Ihr Einsatz als kausale bzw. präventive Begleittherapie gegen schmerzhafte Diabetische Neuropathien liegt daher nahe. Die Wirksamkeit wird allerdings kontrovers beurteilt (38, 39).

Ein Mangel an Magnesium dürfte das häufigste Mineralstoffdefizit bei Diabetes sein, doch seine klinische Bedeutung für Periphere Neuropathien war lange Zeit unbekannt (39). Inwieweit eine langfristige Magnesium-Supplementierung die Entwicklung Diabetischer Neuropathien vorteilhaft beeinflussen könnte, bleibt in weiteren Studien zu bestätigen (20).

## 6.4 Nicht medikamentöse Schmerztherapie

Die wirksamen nicht medikamentösen Verfahren basieren auf dem Gate-Control-Konzept und schränken die Übertragung der neuropathiebedingten chronischen Schmerzreize ein, was in einem deutlichen Anstieg der Schmerzschwelle resultiert. Abhängig von der Methode und der konkreten Situation des Patienten wird dieses Therapieziel in unterschiedlichem Ausmaß erreicht.





## 6.4.1. Hinterstrangstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS)

Die Hinterstrangstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS) ist ein neuromodulatives Verfahren, das bereits seit den 80er-Jahren gegen anders unbehandelbare chronische Schmerzen angewendet wird. Der Impulsgeber (Stimulator) wird nach einer Testphase im Brust- oder Lendenbereich implantiert, Elektroden geben schwache elektrische Impulse ab, die als leicht kribbelnde Parästhesien wahrgenommen werden und die Weiterleitung neuropathischer Schmerzimpulse weitgehend blockieren.

Eine signifikante Reduktion sowohl des Hintergrundschmerzes als auch von Schmerzspitzen ist gut belegt (17, 44, 80).

Neben diesem symptomatischen Benefit gibt es auch Hinweise auf kausale therapeutische Effekte, etwa vasodilatatorische Wirkung als Mitursache für die Linderung ischämischer Schmerzen (49). Dokumentierte Einzelfallberichte sprechen zusätzlich von einer Reduktion des Insulin-Bedarfs bzw. von einer Verbesserung der glykämischen Kontrolle (42).

## 6.4.2. Hochtontherapie (Mittelfrequente externe Muskelstimulation, HTEMS)

Die Hochtontherapie ist eine Weiterentwicklung der Externen Muskelstimulation (EMS) und unterscheidet sich von ersterer vor allem durch das eingesetzte Frequenzspektrum (4 – 32 KHz). Nach bisher vorliegenden Daten kann HTEMS die Symptome Diabetischer Neuropathie wesentlich effektiver reduzieren als TENS (67). Die Wirkung tritt vor allem bei Patienten mit heftiger Symptomatik ein, wobei es nach bisherigen Beobachtungen zu keinerlei Nebenwirkungen kommt. Reduziert werden sowohl Kribbeln, Brennen und Taubheit als auch Schmerz und Taubheit in schmerzenden Körperregionen; die Schlafqualität verbessert sich. Weil Effekte der HTEMS zwar auch nach Beendigung der Therapie anhalten, aber in ihrem Ausmaß zurückgehen, wird eine kontinuierliche Therapie empfohlen. (40, 43, 67).

## 6.4.3. Perkutane elektrische Nervenstimulation

Die perkutane elektrische Nervenstimulation (PENS) besteht in der Applikation von Nadeln, die zugleich als Elektroden dienen und die gestochenen Areale mit einer Frequenz von abwechselnd 15 Hz und 30 Hz stimulieren.

Es gibt Hinweise darauf, dass PENS zu einer Verbesserung der neuropathischen Symptome, insbesondere einer Abnahme des Schmerzes, sowie zu einer Verbesserung des emotionalen Wohlbefindens und der Schlafqualität führen könnte (35).

## 6.4.4. Transdermale (transkutane) elektrische Nervenstimulation (TENS)

Die transkutane elektrische Nervenstimulation ist eine Reizstromtherapie mit niederfrequenten Wechselstromimpulsen. Die Impulse werden durch Elektroden in der Nähe der schmerzenden Stelle(n) auf die Hautoberfläche übertragen und bewirken ein Ansteigen der Schmerzschwelle. Sie resultiert in einer signifikanten Verbesserung neuropathischer Beschwerden (44).

## 6.4.5. Frequenzmodulierte Elektromagnetische Nervenstimulation (FREMS)

Für diese neue Variante der TENS wurde in Crossover-Studien gegen Placebo eine signifikante Verringerung der VAS-Werte sowohl tagsüber als auch nachts erhoben. Die Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit sowie der Werte für Berührungs- und Vibrationsempfindlichkeit (12) lassen auf einen kausalen Wirkanteil schließen. Als Ursache kommt eine Steigerung des kutanen mikrovaskulären Flows in Frage.

## 6.4.6. Balneotherapie

Balneotherapie, die Behandlung mit Wasser aus Heilquellen sowie Wechselbäder, kann als ergänzende Therapie auch in der Schmerzbehandlung empfohlen werden (38).

## 6.5 Komplementärmedizinische Methoden

### 6.5.1. Akupunktur

Gegen Periphere Diabetische Neuropathie wurde Akupunktur bisher in drei Studien untersucht, von denen jedoch nur eine kontrolliert war. In allen Untersuchungen zeigte sich Akupunktur als hoch wirksam, in der kontrollierten Studie auch wirksamer als die konventionelle Standard-Medikation, welche die Vergleichsgruppe erhielt (39).

Die Behandlung muss regelmäßig wiederholt werden, zeigt aber keine relevanten Nebenwirkungen und ist dadurch eine lohnende Alternative zu einer nebenwirkungsreichen Medikamentenbehandlung (1).

## 6.5.4 Homöopathie

Zur Wirkung von Homöopathie gegen Diabetische Polyneuropathie liegen keine aussagekräftigen Studien vor.

## 6.5.5. TCM

Zur Wirkung von Traditioneller Chinesischer Medizin gegen Diabetische Polyneuropathie liegen keine aussagekräftigen Studien vor.

## Literatur

- 1 Abuaisha BB et al. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a longterm study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 39(2):115121
- 2 American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl.1):13-63
- 3 Ametov A et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid. The SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26:770-776
- 4 Amthor KF et al. The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia* 1994; 37:579-584
- 5 Archelos J. Therapieoptionen der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2007; 119:205-216
- 6 Backonja M et al. NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurology* 2008; 7:1106-1112. Erratum in *Lancet Neurology* 2009; 8:31
- 7 Backonja M et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280:1831-1836
- 8 Baron R et al. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 7:1663-1676
- 9 Baron R et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 7:1677-1687
- 10 Blum RA et al. Pharmacokinetics of gabapentin in subjects with various degrees of renal function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1994; 56:154-159

- 11 Booya F et al. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurology* 2005; 5:24
- 12 Bosi F et al. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neutral stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48:817-823
- 13 Bouhassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114:29-36
- 14 Boulton AJM. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Diabetes* 2005; 23(1):915
- 15 Cruccu et al. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Medicine* 2009; 6:e1000045
- 16 Daousi C et al. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabetic Medicine* 2006; 23:1021-1024
- 17 Daousi C et al. Electrical spinal cord stimulation in the long term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 2005; 22(4): 393-8
- 18 Davies PS et al. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64 (9): 937-947
- 19 Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 2006; 15:363-372
- 20 De Leeuw I et al. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnesium Research* 2004; 17(2):109-114
- 21 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarbeitete Auflage 2008; 654 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 22 Dorner et al. Public health aspects of diabetes mellitus – epidemiology, prevention, strategies, policy implications: the first Austrian diabetes report, *Wiener Klinische Wochenschrift* 2006; 118(17-18): 513-519
- 23 Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132:237-251
- 24 Feng Y et al. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Vascular Surgery* 2009; 50(3): 675-682
- 25 Finnerup NB et al. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain – a critical analysis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2:107-115
- 26 Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118:289-305
- 27 Freeman R et al. Pooled analysis of 7 randomised controlled trials of pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): efficacy, safety, tolerability. *Diabetologia* 2007; 50:562-563
- 28 Gaede P et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2003; 348:383-393
- 29 Gerstein HC et al. on behalf of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:2545-2559
- 30 Gilron I et al. Morphine, gabapentin or their combination for neuropathic pain. *New England Journal of Medicine* 2005; 31:1324-1334
- 31 Gimbel J et al. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 2003; 60:927-934
- 32 Goldstein D et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116:109-118
- 33 Gustorff B et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2008; 52:132-136
- 34 Hall GC et al. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain*. 2006; 122:156-162
- 35 Hamza MA et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23(3):365-370
- 36 Harati Y et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2000; 14:65-70
- 37 Haslbeck M. Neue therapeutische Optionen? *MMW-Fortschritte der Medizin* 2006; 148(44): 3-7
- 38 Haslbeck M et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Neuropathie bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2. *Evidenzbasierte Leitlinie* 2004; 5:6-78
- 39 Head K. Peripheral neuropathy: Pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Alternative Medicine Review* 2006; 4:294-329
- 40 Humpert PM et al. External electric muscle stimulation improves burning sensations and sleeping disturbances in patients with type 2 diabetes and symptomatic neuropathy. *Pain Medicine* 2009; 10(3):413-419
- 41 Jensen TS et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain, *Diabetes and Vascular Disease Research* 2006; 3:108-119
- 42 Kapural L et al. Decreased insulin requirements with spinal cord stimulation in a patient with diabetes. *Anesthesia & Analgesia* 2004; 98(3):745-746
- 43 Klassen A et al. High-tone external muscle stimulation in end-stage renal disease: effects on symptomatic diabetic and uremic peripheral neuropathy. *Journal of Renal Nutrition* 2008; 1:46-51
- 44 Kumar D et al. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997; 20(11):1702-1705
- 45 Lechleitner M et al. Die diabetische Neuropathie. *ÖGD Leitlinien. Wiener Klinische Wochenschrift* 2009; 121 (Suppl5):30-34
- 46 Lechleitner et al. Diabetischer Fuß. *ÖGD Leitlinien. Wiener Klinische Wochenschrift* 2009; 121(Suppl5):35-36
- 47 Leibson CL et al. Temporal trends in BMI among adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1584-1589
- 48 Liebl A et al. ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45:23-28
- 49 Linderoth B et al. Putative mechanisms behind effects of spinal cord stimulation on vascular diseases: a review of experimental studies. *Autonomic Neuroscience* 2008; 138:9-23
- 50 Luft D. Therapie der diabetischen Polyneuropathie. *Der Diabetologe* 2006; 2(2):114-124
- 51 Lunn MPT et al. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858. CD007115.pub2
- 52 Martin CL et al. Neuropathy among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 years after trial. *Diabetes Care* 2006; 29:340-344
- 53 Mason L et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *British Medical Journal* 2004; 328:991
- 54 Meijer JW et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptoms and diabetic neuropathy examination score. *Diabetes Care* 2003; 26:697-701
- 55 Meyer-Rosberg K et al. Peripheral neuropathic pain – a multidimensional burden for patients. *European Journal of Pain* 2001; 5:379-389
- 56 Mihai B et al. Pharmacologic therapy in peripheral diabetic polyneuropathy. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 2010; 114(2): 332-341
- 57 Mold J.W. et al. The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *Journal of the American Board of Family Practice* 2004; 17:309-318
- 58 Neundörfer et al. Diabetische Neuropathie – Pathogenese und Therapie der peripheren diabetischen Polyneuropathien. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93(15): A-963 / B-821 / C-745
- 59 North R et al. Practice parameters for use of spinal cord stimulation in the treatment of chronic neuropathic pain. *Pain Medicine* 2007; 8(Suppl4):200-275
- 60 Noto C et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Current Opinion on Investigational Drugs* 2009; 10(7):702-710

- 61 Ong E. Controlled-release oxycodone in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant and malignant causes. *Oncology* 2008; 74:72-75
- 62 Pritchett YL et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *American Academy of Pain Medicine* 2006; 5:397-409
- 63 Quilici S et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9:6
- 64 Raskin J et al. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Medicine* 2006; 5:373-385
- 65 Raskin J et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *American Academy of Pain Medicine* 2005; 6:346-356
- 66 Reichard P et al. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia* 1996; 39:1483-1488
- 67 Reichstein L et al. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005; 48:824-828
- 68 Rieder A et al. Österreichischer Diabetesbericht 2004, BMfG
- 69 Rowbotham MC et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110(3):697-706
- 70 Ruessmann H-J. Switching from pathogenetic treatment with  $\alpha$ -lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. *Journal of Diabetes Complications* 2009; 23(3): 174-177
- 71 Saydah SH et al. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291:335-342
- 72 Simpson DM et al. for the NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70:2305-2313
- 73 Simpson K et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24(12): 3503-3512
- 74 Sindrup S et al. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55:915-920
- 75 Skljarevsky V et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes/Metabolism Research and Review* 2009; 25:623-631
- 76 Spruce MC et al. The pathophysiology and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Medicine* 2003; 20:88-98
- 77 Stratton IM et al. on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ* 2000; 321:405-412
- 78 Szalat A et al. Gender-specific care of diabetes mellitus: particular considerations in the management of diabetic women. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10(12):1135-1156
- 79 Tamer A et al. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: A single-center experience. *Medical Principles and Practice* 2006; 15:190-194
- 80 Tesfaye S et al. for the Ruboxistaurin Study Group. Factors that impact symptomatic diabetic peripheral neuropathy in placebo-administered patients from two 1-year clinical trials. *Diabetes Care* 2007; 30:2626-2632
- 81 The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:2560-2572
- 82 Thienel U et al. Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group: Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004; 110:221-231
- 83 Vinik AL et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007; 128:169-179
- 84 Wascher T et al. Diabetes mellitus – Leitlinien für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2009; 121/21-22 (Suppl5):1-87
- 85 Watson P et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105:71-78
- 86 Wernicke JF et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67:1411-1420
- 87 Wernicke JF et al. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2007; 8:503-513
- 88 Wong MC et al. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *British Medical Journal* 2007; 335:87
- 89 Ziegler D et al. Diabetische Neuropathie. DDG Praxisleitlinie. [http://www.deutschediabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL\\_DD2010\\_Neuropathie.pdf](http://www.deutschediabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DD2010_Neuropathie.pdf).
- 90 Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2009; 32(2):414-419
- 91 Ziegler D et al. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Medicine* 2009; 10:393-400
- 92 Ziegler D et al. on behalf of the KORA study group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg study survey S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31:464-469
- 93 Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care* 2008; 31:255-261
- 94 Ziegler D et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007; 30:664-669
- 95 Ziegler D et al. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365-2370
- 96 Ziegler D. Polyneuropathy in the diabetic patient – update on pathogenesis and management. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19(9):2170-2175
- 97 Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant  $\alpha$ -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21:114-121
- 98 Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic population with antioxidative lipoic acid (Aladin III study group). *Diabetes Care* 1999; 22:1296-1301
- 99 Ziegler D. Pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy. *Contemporary Endocrinology: Clinical Management of Diabetic Neuropathy* 1998;147-169
- 100 Zin CS et al. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs*. 2008; 22(5):417-442
- 101 Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Current Opioion in Neurology* 2008; 21:527-533

---

*Gender Mainstreaming Policy: Die in diesem Dokument verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen werden der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form verwendet, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.*

---

**IMPRESSUM.** SCHMERZnachrichten. Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft. **Herausgeber:** Österreichische Schmerzgesellschaft, Liechtensteinstr. 46a/1/1/9, 1090 Wien, Präsident: Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Ilias **Medieninhaber:** B&K, Bettschart & Kofler Medien- und Kommunikationsberatung GmbH; Liechtensteinstr. 46a/1/1/9, 1090 Wien, Tel.: (01) 319 43 78-0, **Fax:** (01) 319 43 78-20, **E-Mail:** office@bkkommunikation.at. **Schriftleitung:** o.Univ.-Prof. DDG. Hans-Georg Kress **Redaktionskomitee der ÖSG:** Prof. DDG. Hans-Georg Kress, Prof. Dr. Günther Bernatzky, Prof. Dr. Rudolf Likar, Prim. Dr. Berthold Kepplinger, Prof. Dr. Joachim Maly **Chefredaktion:** Mag. Roland Bettschart, Dr. Birgit Kofler