

Diabetische Neuropathie

Neue therapeutische Optionen?

VON M. HASLBECK

Die zunehmende klinische Erfahrung verleiht der diabetischen Neuropathie als eine der wichtigsten diabetischen Spätfolgen eine wachsende Bedeutung. Im nachfolgenden Beitrag wird auf die Notwendigkeit der Frühdiagnose hingewiesen und das Vorgehen erläutert. Bei der Frühtherapie spielt die möglichst normnahe Diabeteseinstellung eine große Rolle. Dies wird durch einen gerade erstmals beschriebenen metabolischen Gedächtniseffekt („metabolic memory“) menschlicher Zellsysteme untermauert. Die intensivierete multifaktorielle Therapie und symptomatische Behandlungsoptionen runden das Therapiespektrum ab.

FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.MMW-Fortbildungsinitiative:
Diabetologie für den HausarztRegelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender)
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

Prof. Dr. med. M.
Haslbeck

Institut für Diabetes-
forschung, München



berisiko innerhalb von fünf bis zehn Jahren etwa um den Faktor 3–5 erhöht [1, 3, 8]. Z. B. beinhaltet eine Amputation als Langzeitkomplikation einer peripheren Neuropathie ein Sterberisiko von 50% während drei Jahren und von 60–70% im Laufe von fünf Jahren.

Frühdiagnostik und -therapie

Bei der Behandlung der DN stehen Frühdiagnose und -therapie an erster Stelle (Tabelle 1). Hier wurde in den letzten Jahren insbesondere auch von der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) viel Basis- und Informationsarbeit bezüglich einheitlicher Diagnosekriterien (Anwenderversion der Leitlinien, Kittelkarte zur „Bed-side“-Information) geleistet [8]. Die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) hat in ihren neuesten Stellungnahmen Gründe für Früherkennung und rechtzeitige

adäquate Behandlung zusammengefasst und entsprechende Empfehlungen herausgegeben [1, 3]. Dabei geht es neben dem erhöhten Mortalitätsrisiko um Organkomplikationen, aktuelle Therapieoptionen und um die besonders bei der Erstdiagnose relevanten differenzialdiagnostischen Probleme (Tabelle 1).

Probleme bereitet nach wie vor die exakte Einteilung des großen und facettenreichen Krankheitsbildes. Hier interferieren praktisch-klinische Interessen und die möglichst exakte Erfassung aller, auch seltener, Manifestationen [1, 3, 4, 8]. Die Einteilung der peripheren DN orientiert sich bei der klinischen Manifestation am Auftreten des Therapieschmerzes und an der gemeinsamen Langzeitkomplikation der sensomotorischen und autonomen Neuropathie, dem diabetisch-neuropathischen Fußsyndrom (Abb. 1) [4, 8].

— In einem Update wurde Anfang 2004 über neuere Therapiemöglichkeiten der diabetischen Neuropathie (DN) berichtet [7]. Es ging um den aktuellen Stand pathogenetisch begründeter Therapieformen, Probleme der Schmerzbehandlung und -diagnostik sowie einige Behandlungsmöglichkeiten der autonomen Neuropathie. Inwieweit hat sich die Behandlungssituation innerhalb der letzten zwei Jahre entwickelt und verändert?

Um Sie zu motivieren, die Diagnostik und Therapie diabetischer Neuropathien zu intensivieren, soll zunächst nochmal auf die Folgen und Risiken dieses facettenreichen Krankheitsbildes hingewiesen werden.

Reduzierte Lebenserwartung

Im Vordergrund aller prognostischen Überlegungen steht die reduzierte Lebenserwartung. Prospektive Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass sich bei Vorliegen einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie das Ster-

- Verkürzt nach einem Vortrag beim Symposium „Was gibt es Neues in der Diabetologie“, München Klinikum rechts der Isar, März 2006

Tabelle 1

Notwendigkeit von Frühdiagnose und Frühtherapie bei diabetischer Neuropathie [mod. nach 1, 3]

- Es können auch nicht diabetische Ursachen infrage kommen (besonders bei der Erstdiagnose)
- Es bestehen gute Therapieoptionen bei symptomatischen Neuropathien
- Etwa 50% der Neuropathien verlaufen asymptomatisch mit hohem Risiko für diabetisches Fußsyndrom und Amputation
- Eine autonome Neuropathie kann jedes Organ- und Funktionssystem des Körpers betreffen
- Eine kardiovaskuläre, autonome Neuropathie (neben anderen Langzeitkomplikationen) trägt wesentlich zu Organerkrankungen und einer gesteigerten Mortalität bei.

In Anlehnung an die herkömmliche, auch in den Leitlinien der DDG aufgenommene, vorwiegend topographische Einteilung von Thomas (1997) wurde im April 2005 ein offizielles Positionspapier der ADA publiziert: Nach der Lokalisation werden zwei große Krankheitsgruppen unterschieden (symmetrische Polyneuropathien sowie fokale und multifokale Neuropathien) und auch differenzialdiagnostische Aspekte berücksichtigt [3]. Sie wird sich wohl zur umfassenden Klassifikation des gesamten Syndroms durchsetzen.

Eine periphere DN ist bei einer Diabetesdauer unter fünf Jahren bei etwa 20% der erfassten Typ 2 Diabetiker nachweisbar, da die Erstdiagnose häufig erst nach einer undiagnostizierten Laufzeit gestellt wird. Aufgrund großer

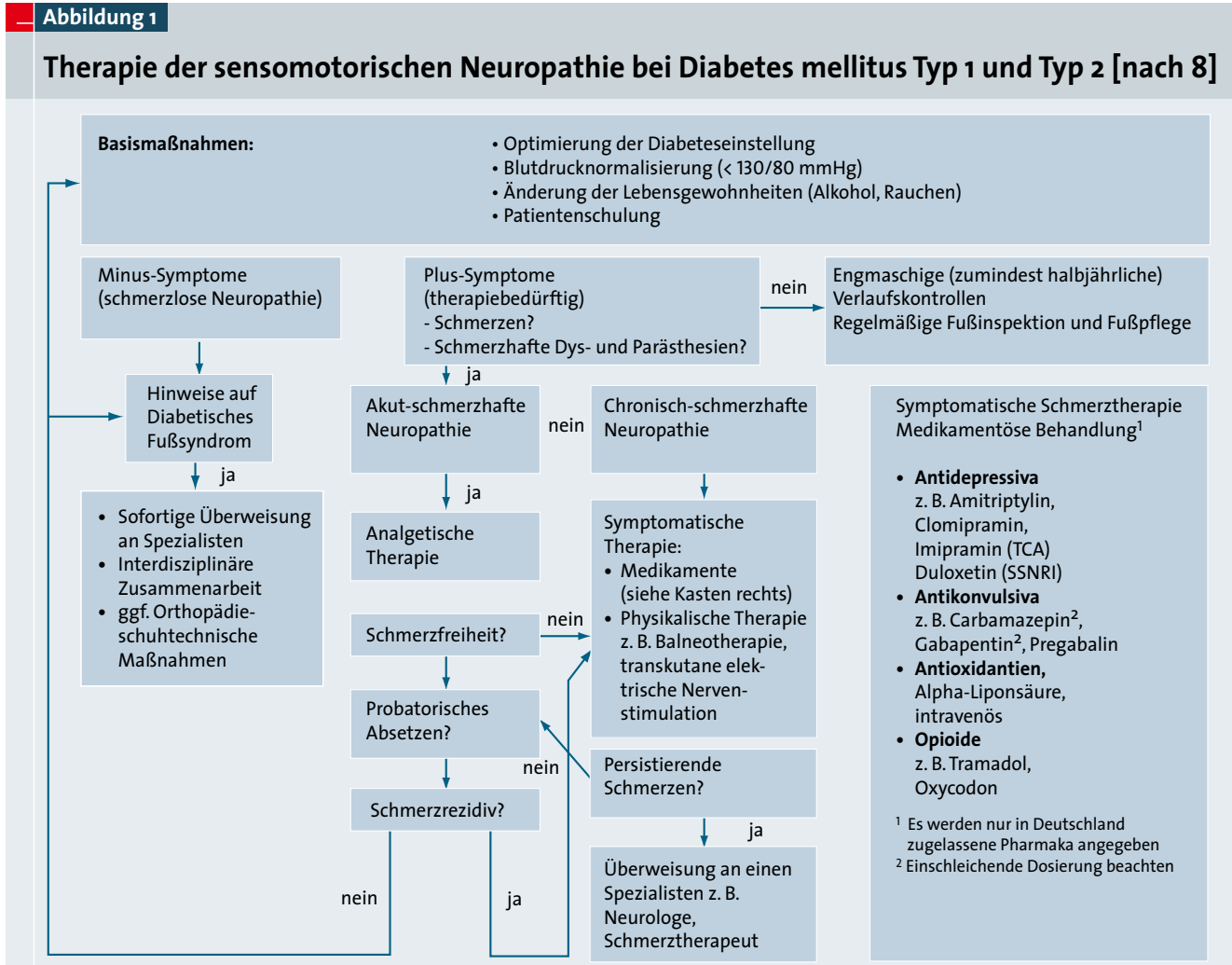
Querschnittsuntersuchungen kann man heute mit einer mittleren Häufigkeit der peripheren und autonomen Neuropathie von etwa 30% rechnen. Die Koinzidenz beider Neuropathieformen liegt bei etwa 50%.

Gezielt nach Schmerzen fragen!

Eine schmerzhaft Neuropathie haben 10–15% der manifesten Diabetiker. Bei einer angenommenen Diabeteshäufigkeit von 7,5% in Deutschland würde dies etwa zwei Millionen Patienten mit DN und etwa 600–900 000 mit schmerzhafter Neuropathie betreffen. Folglich müssen bei der Erst- und Verlaufsdiaagnose immer auch Schmerzphänomene gezielt erfragt werden.

Die aktuellen diagnostischen und therapeutischen Standards wurden in der evidenzbasierten Leitlinie zusammengefasst (2. Auflage Mai 2004). Die kurzgefasste Praxisversion zur sensorischen und autonomen DN steht im Internet (siehe Internet-Tipp S. xx) [8]. In den Leitlinien werden zur Standardisierung der Symptome und Untersuchungsbefunde validierte Scores zusammen mit einfachen Untersuchungsmethoden empfohlen (Downloads unter www.AGDN.org). Mit ihnen kann man das ganze Spektrum der peripheren Nervenfunktion erfassen.

Bei der Erst- und Verlaufsdiaagnose der DN müssen immer auch Schmerzphänomene gezielt hinterfragt und dokumentiert werden. Neuropathischer Schmerz und diabetisch-neuropathisches Fußsyndrom spielen bei dem Fließschema zur Therapie, das für die Praxis-Leitlinie erstellt wurde, eine zentrale Rolle (Abb. 1) [8].



Prospektive Studien zeigen Wert der optimierten Diabeteseinstellung

Basismaßnahmen, die alle Neuropathiemaniestationen betreffen, umfassen

- eine normnahe Diabeteseinstellung,
- die optimale Kontrolle einer Hypertonie,
- die Ausschaltung schädigender Noxen wie Alkohol und Nikotin sowie
- die Patientenschulung, wobei der Prophylaxe des DFS eine wesentliche Bedeutung zukommt (Abb. 1).

Nach wie vor ist die normnahe optimierte und aggressive Diabeteseinstellung die einzig gesicherte, kausal wirksame Therapie aller Neuropathieformen mit Zielwerten des HbA_{1c} unter 6,5–7%, wobei nach aktuellen Empfehlungen Werte < 6% unter Berücksichtigung des individuellen Hypoglykämierisikos angesteuert werden sollen (Tabelle 2). Hinzu kommen die optimale Behandlung von Dyslipidämie und Hypertonie. Die entsprechenden Behandlungskriterien wurden in einem Positionspapier der ADA vom Januar 2006 zusammengefasst (Tabelle 2) [1].

Dass eine effektive kausale Behandlung der Neuropathie durch eine normnahe Diabeteseinstellung möglich ist, hat insbesondere die epochale, in den 90iger-Jahren durchgeführte DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) bei 1441 Typ 1 Diabetikern mit einer signifikanten Besserung diabetischer Langzeitkomplikationen, einschließlich der peripheren Neuropathie von 50–70% gezeigt [Lit. bei 9]. Wie später 1998 publiziert, konnte auch das Auftreten einer autonomen Neuropathie mit einer Verdopplung der Herzfrequenzvariation bei intensivierter Insulintherapie im Vergleich zu einer konservativen Insulinbehandlung nach 4–6 Jahren verhindert werden.

Untermauert werden diese Ergebnisse durch weitere Langzeitergebnisse nach Fortführung der DCCT-Studie, die im Dezember 2005 und im Februar 2006 publiziert wurden [9, 12]. In diesen Studien (EDIC, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complica-

Tabelle 2	
Behandlungsziele bei erwachsenen Diabetikern [mod. nach 1]	
A1C	< 7% */**
Blutdruck	< 130/80 mmHg
LDL	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l)
Triglyzeride	< 150 mg/dl (< 1,7 mmol/l)
HDL	> 40 mg/dl (> 1,1 mmol/l)
* Ein normaler A1C-Wert unter 6% kann – allerdings bei erhöhtem Hypoglykämierisiko – die Komplikationsrate weiter senken.	
** Normalwert A1C 4,0–6,0% (DCCT-Standard)	

tions) hatten sich die HbA_{1c}-(Neuere Schreibweise: A1C)-Werte nach Ende der Interventionsstudie 1993 (im Mittel nach 6,5 Jahren) im folgenden Verlauf von elf (kardiovaskuläre Komplikationen) bzw. acht Jahren (periphere Neuropathie) weitgehend angeglichen (konventionelle Insulintherapie: A1C 7,8 +/- 1,3, intensivierte Insulintherapie: A1C 7,9 +/- 1,3).

Trotzdem waren nach elf Jahren in der früher mit intensivierter Insulintherapie behandelten Gruppe kardiovaskuläre Erkrankungen um etwa 50% weniger aufgetreten (alle kardiovaskulären Erkrankungen um 42% weniger, schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 57% weniger).

Wie aktuell publiziert betrifft dies auch die DN [9]. Hier waren die jährlichen Neuropathiemaniestationen bei den früher mit konventioneller Insulintherapie behandelten Typ 1 Diabetikern mit 25% gegenüber 15% bei den früher intensiv behandelten Patienten (drei und mehr Insulininjektionen) über einen Zeitraum von acht Jahren deutlich häufiger.

Metabolischer Gedächtniseffekt?

Bei der Verlaufsstudie zu den koronaren Ereignissen [12] und zum Auftreten der Neuropathie [9] scheint also ein metabolischer Gedächtniseffekt (metabolic memory) einer früheren, langjährigen guten Diabeteseinstel-

lung wirksam zu sein. Über einen Zeitraum von acht Jahren (EDIC-Studie) waren bei früherer intensivierter Insulintherapie auch neurologische Symptome und Befunde signifikant weniger (um 51% bzw. 43%) [9]. Die Reduktionen am Ende der EDIC-Studie entsprechen etwa denen am Ende der DCCT-Studie 1993.

Nutzen einer intensivierten multifaktoriellen Therapie

Die Anfang 2003 publizierte Steno-2-Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes und Albuminurie (> 300 mg/24 Std.) konnte zeigen, dass das Langzeitrisiko für eine autonome Neuropathie prospektiv über im Mittel 7,8 Jahre zusammen mit anderen Komplikationen (kardiovaskuläre Ereignisse, Retinopathie, Nephropathie) durch eine multifaktorielle medikamentöse Therapie um etwa 60% gesenkt werden konnte. Seither bildet die Forderung nach einer multifaktoriellen Behandlung mit Verbesserung der Diabeteseinstellung, Optimierung der Blutdrucktherapie (bevorzugt mit ACE-Hemmern) sowie einer lipidsenkenden Behandlung (besonders mit Statinen) die Grundlage aller präventiven Maßnahmen.

Unterstützt wird dies bei Typ 1 Diabetes durch eine neue, große prospektive Studie, bei der etwa 25% von 1172 Typ 1 Diabetikern nach im Mittel 7,3 Jahren eine periphere Neuropathie entwickelt hatten [11]. Neben den bekannten Risikofaktoren wie Alter, Diabetesdauer und HbA_{1c} zeigte eine logistische Regressionsanalyse signifikante Abhängigkeiten des Auftretens einer Neuropathie von Lipidstatus, Hypertonie, Rauchen und Körpergewicht. Das gleiche Risikospektrum konnte etwas später auch für die auto-

Internet-Tipps

Die Leitlinie zur diabetischen Neuropathie finden Sie unter:

www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Neuropathie_Leit-013.pdf

Downloads von Diagnosekriterien:
www.AGDN.org

Foto: H. S. Frießl, Haar



Merke

Im Vordergrund der diagnostischen und präventiven Bemühungen muss auch das diabetisch-neuropathische Fußsyndrom stehen, das das Endstadium der somatischen und der autonomen Neuropathie darstellt [1, 3, 4]. Besteht eine periphere Neuropathie, erhöht sich das Risiko für ein Fußulcus um das 8- bis 18-fache.

nome kardiale Neuropathie nachgewiesen werden, wobei die periphere Neuropathie als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer kardialen autonomen Neuropathie identifiziert werden konnte [13].

Als wesentliche Konsequenz beider Studien wurde von den Autoren die Forderung nach einer intensiven multifaktoriellen Therapie auch bei Typ 1 Diabetes erhoben. Ergänzt wird die Datenlage durch eine gerade publizierte, prospektive Verlaufsstudie über zehn Jahre, bei der die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Typ 1 Diabetikern mit bzw. ohne Albuminurie (> 300 mg/24 Std.) verglichen wurde. Auch hier konnte die kardiale autonome diabetische Neuropathie gemessen mit der Herzfrequenzvariation unter Taktatmung als unabhängiger Risikofaktor für nicht tödliche und tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bestätigt werden [2].

Aufgrund einer gerade in den letzten Jahren zunehmenden Evidenz können also heute die periphere Neuropathie und die kardiovaskuläre autonome Neuropathie als unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre tödliche und nicht tödliche Ereignisse angesehen werden, die einer möglichst frühen Diagnostik und Behandlung bedürfen (Tabelle 1).

Symptomatische und kausale medikamentöse Therapie

Aus den Leitlinien geht hervor, dass bei ausgeprägten Positivsymptomen und insbesondere bei Schmerzen und Krämpfen Medikamente eingesetzt werden müssen (Abb. 1). Infrage kommen Medikamente aus der Reihe der Antidepressiva, Antikonvulsiva und Opioide,

die in jüngster Zeit durch neue Pharmaka ergänzt wurden. Bezüglich der Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen müssen unbedingt entsprechende Fachinformationen und Dosierungshinweise beachtet und ggfs. eine einschleichende Therapie vorgenommen werden.

An Auslassversuch denken

Es ist auch daran zu denken, dass sich neuropathische Symptome unterschiedlicher Schwere spontan bessern können. Nach einer Behandlung über mehrere Monate sollte immer ein Auslassversuch in Erwägung gezogen werden. Die von der DDG empfohlenen Medikamente entsprechen im Wesentlichen denen der ADA [3].

Unverzichtbar ist, die Nebenwirkungen der Präparate zu kennen, v. a. bei älteren Patienten. Diese sind z. B. bei den Trizyklika (TCA's) zentrale, anticholinerge und kardiotoxische Wirkungen (Orthostase, Rhythmusstörungen), bei Carbamazepin zentral (Schwindel, Ataxie) und Herz-Kreislauf-bedingt.

Neuere schmerzwirksame Pharmaka aus der Reihe der Antiepileptika sind Gabapentin und Pregabalin (Lyrica®) sowie Duloxetin (Cymbalta®) aus der Reihe der Antidepressiva [7]. Bezüglich der Wirkungsmechanismen klinischer Anwendungen (Indikationen, Vorteile, Dosierung), Nebenwirkungen und Kontraindikationen muss auf die Literatur verwiesen werden [4, 5, 7, 10].

Entsprechend den vielfältigen, diskutierten und durch Untersuchungsergebnisse erweiterten Pathomechanismen der DN ergeben sich immer wieder neue Ansätze für eine kausale medikamentöse Therapie [Lit. bei 3].

Nach wie vor gelten die kürzlich publizierten ADA-Stellungnahmen, wonach eine ätiologisch spezifische Therapie der Nervenstörung neben der optimierten Stoffwechsellkontrolle derzeit nicht verfügbar ist [1, 3].

Bei der Therapie der DN sollte man eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Neurologen und Schmerztherapeuten denken. Außerdem setzt sich die Ansicht durch, therapeutische Maßnahmen bei schmerzhafter DN zu kombinieren [1, 3]. Dies kann z. B. vorübergehend eine Kombination von einem Antikonvulsivum mit einem Opioidanalgetikum bei starken Schmerzen betreffen. Weitere Optionen sind physio- und ergotherapeutische Behandlungsmethoden [4, 6, 8].

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Manfred Haslbeck, Internist, Praxisgemeinschaft, Humboldtstraße 27, D-81543 München; Inst. für Diabetesforschung, Kölner Platz 1, D-80804 München

Summary

Diabetic Neuropathy: New Therapeutic Options?

The importance of diabetic neuropathy as an independent risk factor for coronary heart disease and risk leading factor for the diabetic neuropathic foot syndrome has become firmly established. The first line treatment comprises optimal diabetic control and intensified multifactorial treatment with normalization of blood pressure and blood lipids. In this connection, a fascinating recent discovery is the so called "metabolic memory" of an earlier near normal diabetic control over years, with a reduction of about 50% in nonfatal and fatal cardiac events and the annual manifestation of diabetic neuropathy as a result of an intensive therapy.

Keywords: Diabetic neuropathy – Early Diagnosis – Near normal metabolic control – Metabolic memory – Multifactorial intervention – Symptomatic treatment

Literatur

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29 (2006), 54–542.
2. Astrup AS, et al.: *Diabetes Care* 29 (2006), 334–339.
3. Boulton AJM, et al.: *Diabetes Care* 28 (2005), 956–962.
4. Boulton AJM, et al.: *Diabetic Med.* 15 (1998), 508–514.
5. Duloxetine (Cymbalta) for Diabetic Neuropathic Pain. *The Medical Letter* 47 (2005), 67–68.
6. Forst T, et al.: *Diab. Nutr. Metab.* 17 (2004), 163–168.
7. Haslbeck M.: *MMW-Fortschr. Med.* 21 (2004), 451–462.
8. Haslbeck M, et al. in: Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.). *www.Deutsche-Diabetes-Gesellschaft.de* und *www.AWMF.de*
9. Martin CL, et al.: *Diabetes Care* 29 (2006), 340–344.
10. Pregabalin (Lyrica) for Neuropathic Pain and Epilepsy. *The Medical Letter* 47 (2005), 75–77.
11. Tesfaye S, et al.: *N. Engl. J. Med.* 352, 4 (2005), 341–350.
12. The Diabetes Control and Complications Trial (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: *N. Engl. J. Med.* 353, 25 (2005), 2643–2653.
13. Witte, DR, et al.: *Diabetologia* 48 (2005), 164–171.