

## Sensomotorische und autonome Neuropathie

Neue Therapieoptionen,  
die Sie kennen sollten

VON M. HASLBECK

**Kausal und evidenzbasiert wirksam ist bei Typ 1 Diabetes eine optimale Diabeteseinstellung und zusätzlich bei Typ 2 Diabetes ein multifaktorieller Therapieansatz (Statine, ACE-Hemmer). Darüber hinaus gibt es bei den somatischen und autonomen Neuropathien wesentliche Neuentwicklungen, die im folgenden Artikel zusammengefasst werden.**

FACHKOMMISSION  
DIABETES IN BAYERN E.V.**MMW-Fortbildungsinitiative:  
Diabetologie für den Hausarzt**Regelmäßiger 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. M. Haslbeck; Prof. Dr. P. Bottermann;  
Dr. R. Renner; alle München.

**Prof. Dr. med.  
Manfred Haslbeck**

Institut für Diabetes-  
forschung, München



Bei der diabetischen Neuropathie wurden neben einer Optimierung der Diabeteseinstellung immer wieder andere pathogenetisch begründbare Therapiemöglichkeiten beschrieben, die aber bis heute nicht gesichert sind. Das Spektrum symptomatischer Behandlungsformen ist vielfältig und wird laufend erweitert. Zur Erleichterung der Therapieentscheidungen dient ein Flussdiagramm aus der Praxisversion der Neuropathieleitlinien [3].

**Klassifikation, Schmerzdiagnostik  
und Basistherapie**

Eingehende Therapieempfehlungen sind in den evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur sensomotorischen und autonomen Neuropathie sowie ihren Anwenderversionen enthalten [1, 2, 3]. Alle Leitlinien sind im Internet abrufbar ([www.AWMF.de](http://www.AWMF.de)).

Aufgrund diagnostischer, therapeutischer und prophylaktischer Notwendigkeiten wurden die sensomotorischen Neuropathien nach den Vorschlägen der NeuroDiab-Gruppe der Europäischen Diabetes-Gesellschaft anhand klinischer Gesichtspunkte eingeteilt [4]: Dabei sind

- Nach einem Vortrag beim Symposium „Diabetes 2004“ in München, Februar 2004.

wichtige und häufige Manifestationen der sog. peripheren Neuropathie die chronisch-schmerzhafte, die schmerzlose Neuropathie und als Langzeitkomplikation das diabetisch-neuropathische Fußsyndrom. Die Diagnose erfolgt, außer bei subklinischer Neuropathie, mit einfachen neurologischen Untersuchungen unter Anwendung von validierten Symptom- und Defizit-Scores [1, 3].

Etwa 30% der manifesten Diabetiker haben eine Neuropathie. Bei einer eher niedrig angesetzten Häufigkeit des manifesten Diabetes von 7,5% in Deutschland entspricht dies etwa zwei Millionen betroffenen Patienten (davon über 90% Typ 2 Diabetiker). Von diesen haben etwa ein Drittel, also ca. 10%, mehr oder weniger ausgeprägte Schmerzen.

Zusätzlich zu den bisherigen Leitlinien-Empfehlungen sollen bei der Erst- und Verlaufsdiaagnose Schmerzphänomene objektiviert werden [5]. Dies kann durch eine gezielte Anamnese mit einer verbalen Rating-Skala („kein Schmerz“, „leichter“, „mittelgradiger“ und „starker“ Schmerz) orientierend erfolgen. Durchgesetzt hat sich die numerische Rating-Skala, die es erlaubt, einen Punkt für die medikamentöse Intervention festzulegen (Schmerzen etwa ab Punkt 4) (Abb. 1). Der Patient sollte ein Tagebuch führen (erhältlich bei der deutschen Schmerzhilfe e. V.).

Basismaßnahmen für Neuropathie-manifestationen umfassen eine normale Diabeteseinstellung, eine optimale Hypertoniekontrolle und die Ausschaltung schädigender Noxen wie Alkohol und Nikotin [1, 2], (Abb. 2). Eine

optimale oder zumindest verbesserte Diabeteseinstellung ist nach wie vor die einzig gesicherte kausale Therapieform mit Zielwerten des HbA<sub>1c</sub> unter 7 bzw. 6,5% [1, 2]. In ihrem neuesten Positionspapier empfiehlt die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) unter individueller Beachtung des Hypoglykämierisikos einen Wert unter 6% [6].

**Schmerzen und Schlafstörungen: wichtige Kriterien zur Therapieentscheidung**

Neben den Basismaßnahmen beruht eine wichtige Therapieentscheidung auf der Differenzierung zwischen schmerzlosen oder schmerzhaften Neuropathien (Abb. 2). Bei der häufigen hypästhetischen oder anästhetischen Manifestation steht die Prävention des diabetischen Fußsyndroms im Vordergrund. Liegen Schmerzen vor, muss zwischen einer akut oder chronisch-schmerzhafte (> drei Monate Dauer) Neuropathie unterschieden werden. Zusätzlich sind Schlafstörungen ein wichtiges Kriterium [8].

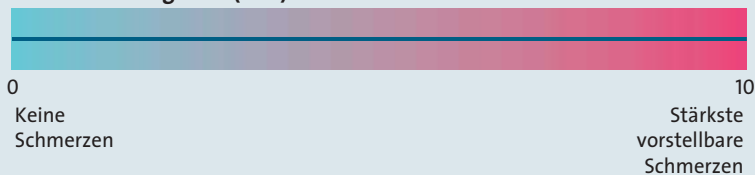
Bei ausgeprägten sensiblen Reizerscheinungen sowie Schmerzen müssen analgetisch wirksame Medikamente eingesetzt werden. Nach persönlicher Erfahrung sowie unter Beachtung medikamentöser Nebenwirkungen und Kontraindikationen können Analgetika der verschiedenen WHO-Stufen sowie Medikamente aus der Reihe der Antidepressiva und Antikonvulsiva eingesetzt werden.

Bei den autonomen gelten dieselben basistherapeutischen Grundlagen wie bei den sensomotorischen Neuropathien. Die symptomatische Therapie richtet sich nach den befallenen Organ- und

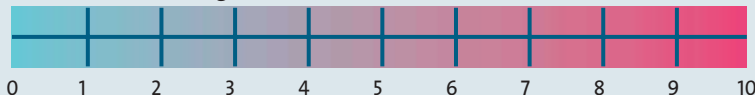
Abbildung 1

### Skalen zur Beurteilung der Schmerzstärke [nach 5]

#### Visuelle Analogskala (VAS)



#### Numerische Ratingskala (NRS)



Funktionssystemen. Wichtige Manifestationen sind neuropathische Schädigungen des kardiovaskulären, gastrointestinalen, urogenitalen und neuroendokrinen Systems sowie gestörte Sudomotorik, Vasomotorik und Trophik an den unteren Extremitäten [2, 3].

#### Neuere Therapieoptionen

In einem Konsensuspapier der Bundesärztekammer, der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und anderer Fachgremien (Mai 2002) wurden zur Therapie neuropathischer Schmerzen nur trizyklische Antidepressiva und Gabapentin empfohlen [7]. Im DMP-Programm „Typ 2 Diabetes“ wurden mit Fixierung auf den diabetisch-neuropathischen Fuß zur „Behandlung von diabetischen Nervenschäden“ die trizyklischen Antidepressiva (TCAs), Carbamazepin und Gabapentin angegeben.

#### Gabapentin und Pregabalin

Während Antidepressiva und andere Antikonvulsiva seit langem bei Diabetikern in der Schmerztherapie eingesetzt werden, hat Gabapentin (Neurontin®) erst in jüngster Zeit eine zunehmende Bedeutung erlangt [8]. Es ist ein lipophiles, antiepileptisch und analgetisch wirkendes GABA-Struktur-Analogon, das eine hohe Bindungsaktivität im Gehirn, insbesondere an Kalziumkanäle aufweist.

Mit Zulassung für alle neuropathischen Schmerzen kann es – entsprechend der Fachinformation – von initial 300 mg um täglich 300 mg bis zu 900 mg und dann, falls erforderlich, inner-

halb von einer Woche weiter bis 1800 mg gesteigert werden. Die maximale Tagesdosis beträgt 3600 mg. Das Präparat wird im Allgemeinen gut vertragen, kann aber individuell zu Symptomen wie Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen führen, die sich in der Regel im weiteren Therapieverlauf bessern.

Bei Behandlungsbeginn muss auf eine mögliche Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, insbesondere in Verbindung mit Alkohol, hingewiesen werden. Es bestehen keine wesentlichen Interaktionen mit anderen antiepileptisch wirksamen Medikamenten. Bei Therapieende soll die Medikamentendosis nur allmählich reduziert werden.

Die praktische Erfahrung der letzten beiden Jahre hat gezeigt, dass es sich bei Gabapentin um ein Medikament mit großem Wirkungsspektrum und Dosispielraum bei geringen Nebenwirkungen handelt. Nach den Erfahrungen des Autors können auch niedrige Behandlungsdosen, z. B. beginnend mit 300 mg abends bis insgesamt 900 mg über den Tag verteilt, individuell bereits gut wirksam sein und zu Schmerzfreiheit und Behebung der Schlafstörungen führen.

Ein weiteres Präparat, das sich derzeit in Studienphase 3 mit bisher über 9000 untersuchten Patienten mit Neuropathieschmerzen befindet, ist Pregabalin (Fa. Pfizer). Wie Gabapentin ist es ebenfalls ein GABA-Analogon, das an den spannungsabhängigen Kalziumkanälen angreift. Neben einer dosisabhängigen, rasch einsetzenden, Schmerzstillenden Wirkung besteht nach bishe-

riger Datenlage ein deutlicher Schlaf fördernder und anxiolytischer Effekt sowie eine Verbesserung des psychischen Wohlbefindens.

Pregabalin besitzt eine lineare Pharmakokinetik, wird nahrungsunabhängig und rasch resorbiert, hat keine Proteinbindung, wird nicht zu Gabapentin oder anderweitig metabolisiert, sondern rasch renal eliminiert. Bei niedrigen, therapeutisch wirksamen Behandlungsdosen und geringen Nebenwirkungen besitzt es offenbar ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

#### Weitere Psychopharmaka und Thioctsäure

Präparate aus der Gruppe der Antiepileptika wie z. B. Oxcarbazepin, Valproinat und Lamotrigin wurden in plazebokontrollierten Studien auch im Hinblick auf eine günstige Beeinflussung neuropathischer Schmerzen untersucht. Dies gilt auch für Duloxetin (Fa. Lilly), einen neuen, dual wirksamen, körpergewichtsneutralen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer aus der Reihe der Antidepressiva. Er wird zur Zeit im Hinblick auf eine zusätzliche analgetische Wirkung bei Neuropathieschmerzen untersucht [9].

Alphaliponsäure (Thioctsäure) kann mit der Indikation „Neuropathieschmerz“ eingesetzt werden [1, 3]. In einer Anfang 2004 publizierten Metaanalyse wurden die bisherigen Empfehlungen untermauert [1, 10]. In vier ausgewerteten, plazebokontrollierten Studien bei insgesamt 1258 Patienten mit behandlungsbedürftiger, schmerzhafter Neuropathie zeigte sich nach einer dreiwöchigen intravenösen Therapie mit 600 mg Alphaliponsäure eine signifikante Verbesserung eines vorher erhöhten Symptom-Scores (Schmerzen, Brennen, Parästhesien und Taubheitsgefühl). Eine erweiterte Empfehlung als pathogenetisch begründbare Therapie der diabetischen Neuropathie ist aber aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht möglich.

#### Autonome Neuropathie

Bedauerlich ist, dass die autonome Neuropathie in den Konsensusleitlinien zwar noch erwähnt wird [7], im DMP-Vertrag aber praktisch nicht mehr auftaucht.

Ihre klinische Bedeutung wird jedoch durch neuere prospektive Untersuchungen immer mehr untermauert, u. a. durch das deutlich erhöhte Mortalitätsrisiko bei kardiovaskulärer autonomer Neuropathie [2, 11].

**Erektile Dysfunktion**

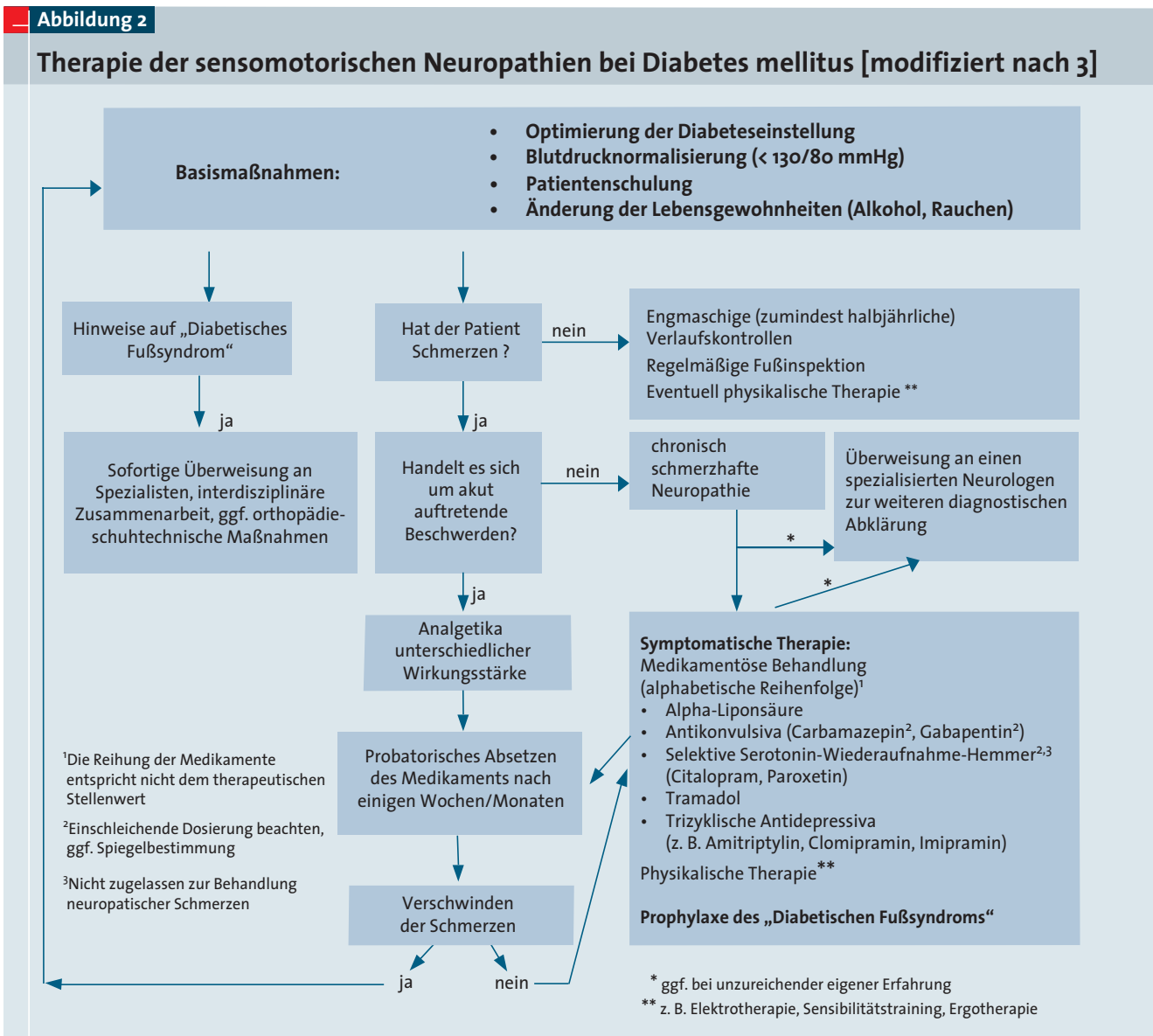
Eine aktuelle Erweiterung des therapeutischen Spektrums betrifft die erektile Dysfunktion. Im Vergleich zu Nichtdiabetikern kommt sie etwa zwei- bis dreimal so häufig vor und kann besonders bei Typ 1 Diabetes mit nur geringfügigen makrovaskulären Störungen als neuropathische Ursache ganz im Vordergrund stehen.

Nach einer großen, in Deutschland durchgeführten, epidemiologischen Studie (sog. Köln-Studie) bei fast 4500 Männern aller Altersstufen fand sich eine mittlere Häufigkeit von nahe 20%, d. h. etwa jeder fünfte Mann ist betroffen [2]. Es besteht eine deutliche Altersabhängigkeit: 2,3% bei 30- bis 39-jährigen, bis zu 53% bei 70- bis 80-jährigen Männern.

Nachdem frühere Therapieoptionen oft unbefriedigend waren, war die Einführung des PDE<sub>5</sub>-Hemmstoffs Sildenafil 1998 ein Durchbruch. Wirkprinzip ist die Hemmung von sog. Phosphodiesterasen, verantwortlich für den Abbau des zur Gefäßdilataion führenden zyklischen Guanisinmonophosphats (cGMP).

Seit 2003 sind in Deutschland zwei weitere Präparate dieser Stoffgruppe im Handel: Vardenafil (Levitra®) und Tadalafil (Cialis®). Tadalafil besitzt im Vergleich zu Sildenafil und Vardenafil einen langsameren Wirkungsbeginn und eine längere Wirkdauer bis zu 36 Stunden. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass bei Diabetikern oftmals höhere Wirkdosen erforderlich sind. Neben der Hauptwirkung, der Hemmung der PDE<sub>5</sub>, bestehen Unterschiede in der Affinität zu anderen Phosphodiesterasen [12].

Aufgrund ausgedehnter Studien mit dem IIEF-5, einem weltweit eingesetzten, validierten, einfachen Fragebogen zur „erektile Dysfunktion und sexuellen



Zufriedenheit“ [2], wurden keine wesentlichen Unterschiede der absoluten Wirkstärke der drei Präparate gefunden. Einzelne Vergleichsstudien untereinander liegen bereits vor.

Prinzipiell können bei allen PDE<sub>5</sub>-Hemmern dieselben Nebenwirkungen auftreten (bis zu etwa 10%) und es gelten die gleichen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen. Obwohl anfangs vermutet zeigen eine 2003 publizierte Metaanalyse über 120 Studien und gezielte kardiologische Untersuchungen bei koronarer Herzerkrankung unter körperlicher Belastung keine zusätzlichen Gefährdungen, insbesondere kein gesteigertes Risiko für Herzinfarkt und kardiovaskulär bedingten Tod [13]. Bedauerlich sind neuere gesetzliche Vorgaben, die im Gegensatz zur bisherigen heterogenen Rechtsprechung seit Anfang 2004 einen generellen Erstattungsabschluss bei allen Patienten – auch bei jungen Diabetikern mit krankheitsbedingter erektiler Dysfunktion – festlegen.

### Hemmung der Proteinkinase C

Bisher stehen bei sensomotorischer und autonomer Neuropathie evidenzbasiert die Optimierung der Diabeteseinstellung und bei Typ 2 Diabetes zusätzlich eine multifaktorielle medikamentöse Therapie mit annähernder Normalisierung von HbA<sub>1c</sub>, Blutdruck, Lipidprofil sowie Rauch-

verbot zur Verfügung [6, 14]. Ein neuer Kandidat einer pathogenetisch begründbaren Therapie ist ein spezifischer Hemmstoff der Proteinkinase C (PKC) [15].

PKC ist ein ubiquitär und besonders im vaskulären Gewebe vorkommendes Phosphorylierungsenzym. Es wird durch die Hyperglykämie aktiviert, wirkt auf Kapillarfunktion und Mikrozirkulation und beschleunigt unphysiologische Stoffwechselwege. Es wurde ein spezifischer Hemmstoff der PKC (Ruboxistaurin, Fa. Lilly) entwickelt, der bei Diabetikern in Phase-3-Studien günstige Wirkungen auf Retino-, Makulopathie und periphere Neuropathie zeigte. Bei noch laufenden klinischen Studien ist eine abschließende Bewertung des therapeutischen Nutzens aber derzeit noch nicht möglich.

### Fazit

Bei allen Bemühungen um neue Therapieoptionen, insbesondere bei symptomatischen Neuropathieformen, ist immer daran zu denken, dass unsere kausal-therapeutischen Möglichkeiten nach wie vor beschränkt sind und symptomatische Maßnahmen in fortgeschrittenen Neuropathiestadien häufig nur unbefriedigend wirken. Deshalb müssen Frühdiagnostik und Prävention, insbesondere bei längerer Diabetesdauer (über zehn Jahren), immer im Vordergrund stehen.

### Literatur

1. Haslbeck, M., et al.: In: Scherbaum, W. A., et al. (Hrsg.): Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. 1. Aufl., Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Mai 2000 (sensomotorische Neuropathien).
2. Haslbeck, M., et al.: In: Scherbaum, W. A., Landgraf, R. (Hrsg.): Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. 1. Aufl., Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Oktober 2002 (autonome Neuropathien).
3. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetes und Stoffwechsel 11 (Suppl. 2) (2002), 25–28.
4. Boulton, A. J., et al.: Diabetic Medicine 15 (6) (1998), 508–514.
5. Freynhagen, R., Baron, R.: Neuropathischer Schmerz. In: Pfizer GmbH (Hrsg.) 2003, S. 20–28.
6. Position Statement. American Diabetes Association. Diabetes Care 27 (Suppl. 1) (2004), S515–S535.
7. Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2. AZQ-Redaktion Versorgungsleitlinien, 1. Aufl., Mai 2002, S. 22.
8. Spruce, M. C., et al.: Diabetic Medicine 20 (2003), 88–98.
9. Sharma, A., et al.: J. Clin. Pharmacol. 40 (2000), 161–167.
10. Ziegler, D., et al.: Diabetic Medicine 21 (2004), 114–121.
11. Maser, R. E., et al.: Diabetes Care 26 (2003), 1895–1901.
12. Tadalafil (Cialis) for erectile dysfunction. The medical letter on drugs and therapeutics 45 (2003), 101.
13. Mittleman, M. A., et al.: Int. J. Clin. Pract. 57 (2003), 597–600.
14. Gaede, P., et al.: N. Engl. J. Med. 348 (2003), 383–393.
15. Forst, T., et al.: Diabetes und Stoffwechsel 11 (2002), 3–11.
16. Backonja, M., et al.: Clin. Ther. 25 (1) (2003), 81–104.

### Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Manfred Haslbeck, Internistische Praxisgemeinschaft, Humboldtstr. 27, D-81543 München.

### Zusammenfassung | MMW-Fortschr. Med. 146 (2004), 459–462

#### Neue Therapieoptionen bei verschiedenen Formen der diabetischen Neuropathie

Klassifikation, Häufigkeit und Therapiemöglichkeiten der diabetischen Neuropathie sind in den evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zur sensomotorischen und autonomen Neuropathie dargestellt (www.AWMF.de). Die Therapieentscheidungen zu Basismaßnahmen (z. B. Optimierung der Diabeteseinstellung, multifaktorielle medikamentöse Therapie), Neuropathieschmerz und diabetisch-neuropathischem Fußsyndrom können nach einem Flussschema getroffen werden. Neuere Therapieoptionen betreffen bei der Schmerzbehandlung Gabapentin, Pregabalin, Duloxetin und andere. Bei der

erektilen Dysfunktion gibt es neben Sildenafil die neuen PDE<sub>5</sub>-Hemmstoffe Vardenafil und Tadalafil. Kandidat für eine pathogenetisch begründbare Therapie ist der PKC-Hemmstoff Ruboxistaurin.

**Schlüsselwörter:** Diabetische Neuropathie – Leitlinien – Neuropathieschmerz – Flussdiagramm – Gabapentin – Pregabalin – Duloxetin – PDE<sub>5</sub>-Hemmer – Ruboxistaurin

#### New Options in the Treatment of Various Forms of Diabetic Neuropathy

The classification and incidence of diabetic neuropathy, and the therapeutic options available, are presented in the evidence-based guidelines of the German Diabetes Association for sensorimotor and autonomic neuropathy (www.

AWMF.de). Treatment decisions relating basic measures (e.g. optimization of management, multifactorial medication), neuropathic pain and diabetic-neuropathic foot syndrome can be taken on the basis of a simple care pathway.

More recent therapeutic options in the treatment of pain are gabapentin, pregabalin, duloxetine and other drugs. For the treatment of erectile dysfunction, the new PDE<sub>5</sub> inhibitors vardenafil and tadalafil are now available in addition to sildenafil. A new candidate for a pathogenetically valid treatment is the PKC inhibitor ruboxistaurin.

**Keywords:** Diabetic neuropathy – guidelines – neuropathic pain – care pathway – gabapentin – pregabalin – duloxetine – PDE<sub>5</sub>-inhibitors – ruboxistaurin