

## Screening, Diagnose und Management der diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie in der klinischen Praxis:

# Internationale Experten-konsensus-Empfehlungen

Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Nguyen KT, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton AJM  
Diabetes Res Clin Pract. 2022 Apr; 186:109063.

### Auf einen Blick:

- Die Diagnose einer diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie (DSPN) beruht in der klinischen Praxis auf der Beurteilung von neuropathischen Symptomen und Zeichen (Defiziten).
- Die DSPN-Therapie basiert auf drei Säulen: (1) Lebensstiländerung, eine optimale Blutzuckereinstellung und das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren, (2) eine Pharmakotherapie, die auf die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen abzielt (z. B. Alpha-Liponsäure und Benfotiamin), und (3) eine symptomatische Therapie von neuropathischen Schmerzen.
- Die Konsensus-Empfehlungen und ganzheitlichen Algorithmen zum Screening, zur Diagnose und zur Behandlung der DSPN in der klinischen Praxis wurden auf der Basis der Delphi-Methode erstellt.

### Einführung und Hintergründe

Rund ein Drittel der Menschen mit Diabetes weist eine DSPN auf. Die Erkrankung vermindert die Lebensqualität und erhöht die Morbidität und Mortalität. Neuropathische Schmerzen und Fußulzera führen zu erhöhten Kosten für das Gesundheitssystem. Da eine DSPN oftmals inadäquat diagnostiziert und behandelt wird, werden effektive Strategien in dieser Hinsicht benötigt. Die meisten Empfehlungen basieren auf systematischen Reviews, die häufig uneindeutig sind. Daher zielt dieser Bericht, der auf

eine internationale Konsensus-Konferenz zurückgeht, darauf ab, umfassende Empfehlungen und Algorithmen zu liefern, die für das Screening, die Diagnose und die Therapie in der klinischen Praxis geeignet sind.

### Konsensfindungsprozess

Ein Gremium, bestehend aus 15 internationalen Experten auf dem Gebiet der diabetischen Neuropathie, formulierte, basierend auf der persönlichen klinischen Erfahrung und Routine hinsichtlich der

Diagnose und Therapie der DSPN sowie unter Einbeziehung der aktuellen Literatur und Leitlinien, Konsensus-Empfehlungen und Algorithmen für das Screening, die Diagnose und die Therapie der DSPN in der klinischen Praxis.

Dabei wurde eine hierarchische Vorgehensweise angewendet, die die Evidenz von systematischen Reviews, Metaanalysen und individuellen randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigte und, wenn eine Evidenz aus klinischen Studien fehlte, zusätzlich die klinische Erfahrung der Experten mit einbezog. Um zum Konsens zu den verschiedenen Punkten zu gelangen, wurde die Delphi-Methode angewendet, bei der es sich um eine strukturierte Kommunikationsmethode handelt.

**Screening und Diagnose**

Meistens kommt es bei Patienten mit DSPN gleichzeitig zu Schäden an den kleinen und großen Nervenfasern, weshalb

der Untersuchung beider Aspekte mit geeigneten Maßnahmen die gleiche Bedeutung zukommt. Einigkeit besteht darin, dass die beidseitige Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens im Stimmgabeltest (große Fasern) und/oder die verminderte Wahrnehmung im PinPrick-Test als Minimalkriterien/-kriterium für die Diagnose einer DSPN in der klinischen Praxis geeignet sind/ ist (Konsensus-Statement. 3.1). Die Beurteilung neuropathischer Symptome und Zeichen sollte anhand validierter Scores erfolgen. Differentialdiagnostisch müssen andere Ursachen einer Polyneuropathie erwogen und mittels der Patientenanamnese und/oder anhand von Laborwerten ausgeschlossen werden. In Abbildung 1 ist der Algorithmus zum Screening und zur Diagnostik der DSPN in der klinischen Praxis dargestellt.

	Neuropathische Symptome	Neuropathische Zeichen / Defizite / Beeinträchtigungen	
Screening	Anamnese: <ul style="list-style-type: none"> <li>Charakteristika neuropathischer Schmerzen<sup>1</sup></li> <li>Schmerzstärke (NRS oder VAS)</li> <li>nicht schmerzhafte Symptome (z. B. Parästhesien, Taubheitsgefühl, sensorische Störungen, Bewegungsunsicherheit, Stürze)</li> </ul>	Funktionstest kleine Nervenfasern	Funktionstest große Nervenfasern
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerz-/Spitz-Wahrnehmung (PinPrick)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vibrationsempfinden (Stimmgabel)*</li> </ul>
Klinische Diagnose	Evtl. Diagnoseinstrumente zur Quantifizierung neuropathischer Symptome anwenden. <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beidseitige Beeinträchtigung des Vibrationsempfindens (Stimmgabel, große Fasern) und/oder des Schmerzempfindens (PinPrick, kleine Fasern)**</li> </ul>	
		Zusätzliche Tests der kleinen Fasern	Zusätzliche Tests der großen Fasern
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Temperaturempfinden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Berührungs- / Druckempfinden (10-g-Monofilament)</li> <li>Propriozeption</li> <li>Achillessehnenreflex***</li> </ul>
		Evtl. Diagnoseinstrumente zur Quantifizierung neuropathischer Zeichen einsetzen. <sup>3</sup> Quantitative Sensorische Testung (QST) falls angebracht.	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patientenanamnese: andere Ursachen einer Polyneuropathie ausschließen</li> <li>Laborparameter zur Differenzialdiagnose (ratsam: Vitamin B12, Serumproteinelektrophorese, eGFR, TSH, Blutbild, Leberenzyme, Vitamin D, Magnesium)</li> </ul>		
	Schmerzhaftes DSPN: <ul style="list-style-type: none"> <li>Das Vorhandensein neuropathischer Schmerzen und Zeichen einer DSPN mit gleicher Ausbreitung deutet auf eine schmerzhaftes DSPN hin.</li> <li>Neuropathische Schmerzen mit einer plausiblen neuroanatomischen Verteilung (z. B. distal symmetrisch) können auch ohne klinisch evidente DSPN auftreten.</li> <li>Die Schmerzen interferieren mit den täglichen Aktivitäten und dem Schlaf.</li> </ul>		
Bestätigte Diagnose*		Bestätigung Neuropathie kleiner Fasern	Bestätigung Neuropathie großer Fasern
		<ul style="list-style-type: none"> <li>intraepidermale Nervenfaserdichte (IENFD)<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nervenleitfähigkeitsmessung</li> </ul>

Abb. 1 | Screening und Diagnose der DSPN in der klinischen Praxis

\* Für Screeningzwecke kann ein einzelner Test ausreichen. Ein einziger beidseitig abnormer Screening-Test legt eine DSPN nahe und kann eine umfangreichere Diagnostik notwendig machen. \*\* Minimale Kriterien zur Diagnose einer DSPN in der klinischen Praxis. \*\*\* CAVE: Gesunde ältere Menschen können fehlende Reflexe aufweisen. + Eine bestätigte DSPN-Diagnose auf der Basis der Toronto-Konsensskriterien beinhaltet eine Überweisung zum Neurologen, wenn dies angebracht erscheint. # Normalerweise nur in seltenen schwierigen Fällen mit unklarer Diagnose. 1 Das „Douleur Neuropathique en 4 Questions“ (DN4-Interview) kann verwendet werden, um nach charakteristischen neuropathischen Schmerzen zu fahnden. 2 Dazu gehören z.B. der Neuropathy Symptom Score (NSS), der Total Symptom Score (TSS) oder der Neuropathy Total Symptom Score-6 (NTSS-6). 3 Dazu gehören z.B. der Neuropathy Disability Score (NDS), das Michigan Neuropathy Screening Instrument Examination (MNSI-E), der Modified Toronto Clinical Neuropathy Score (mTCNS) oder die Utah Early Neuropathy Scale (UENS). DSPN: diabetische sensomotorische Polyneuropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); NRS: numerische Bewertungsskala (Numeric Rating Scale); VAS: visuelle Analogskala; TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.

**Management**

(1) Kausale Behandlung

Bei Typ-1-Diabetes konnte gezeigt werden, dass eine intensive Insulintherapie das Auftreten einer DSPN verhindert beziehungsweise die Progression einer DSPN verlangsamt. Leider fehlt bei Typ-2-Diabetes die entsprechende Evidenz. Nichtsdestotrotz herrscht ein Konsens darüber, dass eine optimale Blutzuckereinstellung bei beiden Diabetes-Typen als Grundlage des DSPN-Managements zu betrachten ist (siehe Konsensus-Empfehlung für einen Algorithmus zur Therapiewahl in Abb. 2).

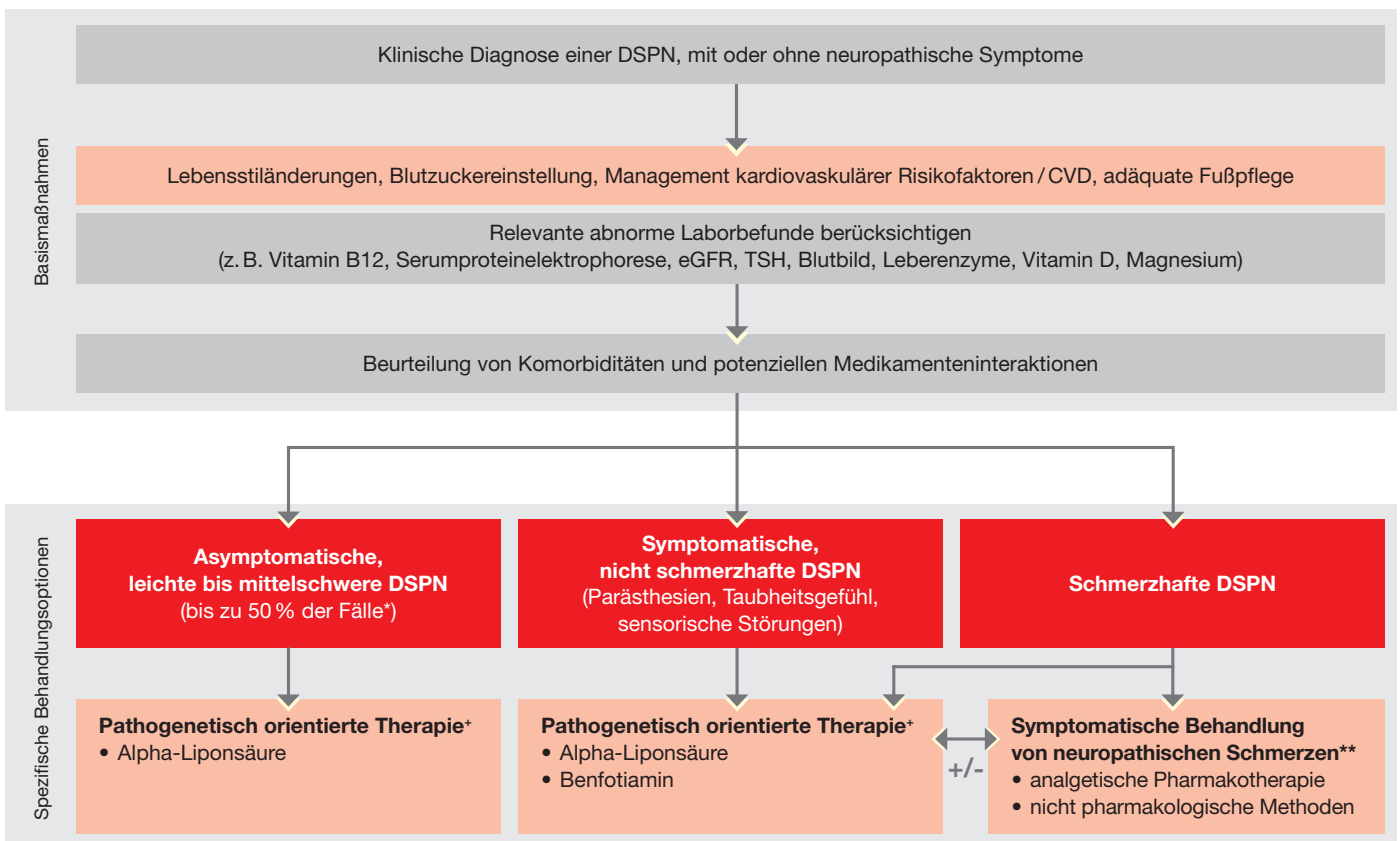
(2) Pathogenetisch orientierte Therapie

Vor allem das Antioxidans Alpha-Liponsäure und das Thiaminderivat (Prodrug) Benfotiamin spielen eine wichtige Rolle bei der Behandlung der zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen einer DSPN.

Beide Wirkstoffe sind in vielen Ländern weltweit zur Behandlung der DSPN zugelassen. Sowohl Alpha-Liponsäure als auch Benfotiamin verfügen über ein hervorragendes Sicherheitsprofil ebenso in der Langzeitbehandlung. Alpha-Liponsäure kann auch zur Behandlung neuropathischer Defizite verwendet werden (siehe Abb. 2).

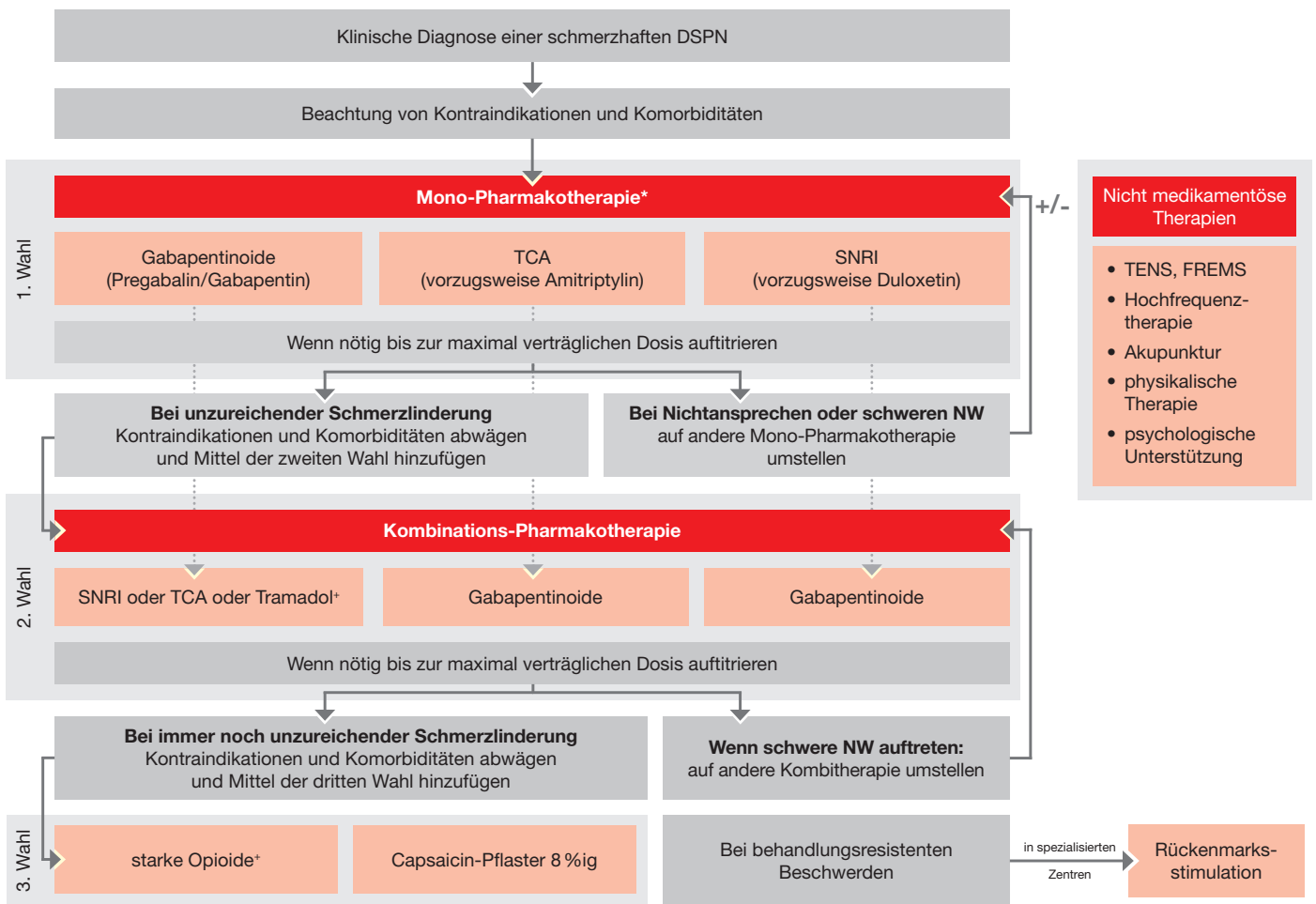
(3) Symptomatische Behandlung

Bei schmerzhafter DSPN werden Gabapentinoide (Pregabalin und Gabapentin) und Antidepressiva (Duloxetin und Amitriptylin) als Mittel der ersten Wahl betrachtet. Das Mittel der zweiten Wahl ist Tramadol, das Mittel der dritten Wahl sind starke Opiode. Die Evidenz aus klinischen Studien deutet allerdings darauf hin, dass Monotherapien nur eine maximale Ansprechrate von 50% erzielen. Deshalb können Kombinationen von Analgetika sinnvoll sein (siehe Konsensus-Empfehlung für einen Algorithmus zur analgetischen Pharmakotherapie in Abb. 3). Auch nicht pharmakologische Behandlungsoptionen können in Betracht gezogen werden.



**Abb. 2 |** Behandlungswahl bei DSPN in der klinischen Praxis

+ Wenn verfügbar. Verbessert auch Zeichen/Defizite/Beeinträchtigungen. \* Nach Pop-Busui et al. \*\* Mehr Details siehe Abb. 3; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung (Cardiovascular disease); DSPN: diabetisch sensorische Polyneuropathie; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate); TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon.



**Abb. 3 |** Algorithmus zur analgetischen Pharmakotherapie und nicht medikamentösen Behandlung bei schmerzhafter DSPN in der klinischen Praxis

\* Ein pathogenetisch orientierter Therapieansatz kann ebenfalls erwogen werden. DSPN: diabetische sensomotorische Polyneuropathie; TCA: trizyklische Antidepressiva (tricyclic antidepressants); SNRI: Serotonin-Norepinephrin-Reuptake-Inhibitoren; TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation; FREMS: frequenzmodulierte elektromagnetische neurale Stimulation; NW: Nebenwirkungen. + Wenn möglich nur zur Kurzzeitanwendung.

**Zusammenfassung**

Die DSPN ist immer noch eine unterdiagnostizierte und unzureichend behandelte Erkrankung, obwohl sie eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem darstellt. Deshalb ist es wichtig, Strategien zur Früherkennung und Prävention der Erkrankung zu erarbeiten und in die nationalen Diabetespläne zu implementieren. Es besteht weiterhin eine dringende Notwendigkeit der Optimierung der therapeutischen Ansätze gegen DSPN. Harmonisierte und zeitgemäße Algorithmen können dabei helfen, geeignete und effektive Behandlungsoptionen in der täglichen Praxis umzusetzen.



Bitte scannen Sie den QR-Code, um auf die Originapublikation zuzugreifen.

Ein Literaturservice von Wörwag Pharma

