

Periphere Polyneuropathie – Ursachen und Therapie

Neuropathische Schmerzen mit Trizyklika, SNRI, Gabapentin und Pregabalin lindern

Periphere Neuropathien, insbesondere die distale symmetrische Polyneuropathie (DSP), sind weit verbreitet. Als Hausarzt sollte man bei allen Diabetespatienten auf entsprechende Hinweise achten. Doch die Ursachen für DSP sind vielfältig. Wie viel Diagnostik muss sein, und was hilft bei neuropathischen Schmerzen?

JAMA

Die periphere Neuropathie betrifft rund 2 bis 7 Prozent der Bevölkerung. Häufig geht sie mit Schmerzen einher, und die betroffenen Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Stürze, Ulzerationen und Amputationen. Ein kürzlich veröffentlichter Übersichtsartikel befasste sich mit der Diagnostik und Therapie der distalen symmetrischen Polyneuropathie (DSP). Die DSP ist die häufigste Form der peripheren Neuropathie.

Ursachen der distalen symmetrischen Polyneuropathie

Die DSP kann im Zusammenhang mit vielen verschiedenen Erkrankungen auftreten. Die häufigste Ursache der DSP ist Diabetes, der für 32 bis 53 Prozent der Fälle verantwortlich ist. Da so viele Diabetespatienten eine Neuropathie aufweisen, erscheinen Neuropathiescreeningtests sinnvoll, beispielsweise die Überprüfung des Vibrationsempfindens mit einer 128-KHz-Stimmgabel oder der Sensibilität mit dem Monofilament. Eine DSP tritt oft bereits in prädiabetischen Stadien auf.

Alkohol ist der nächsthäufigste Grund, wobei man die Patienten genau befragen muss, um ihren Alkoholkonsum einschätzen zu können. Eine Neuropathie findet man meist

bei denjenigen, die jahrzehntelang täglich Alkohol konsumiert haben. Weitere häufige Neuropathieursachen sind Vitamin-B₁₂-Mangel, bestimmte genetische Erkrankungen (z.B. Charcot-Marie-Tooth-Krankheit oder familiäre Amyloidose), Chemotherapie, chronische Nierenerkrankungen und Paraproteinämie.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Ursachen, die eine DSP hervorrufen können, wie etwa bestimmte infektiöse, inflammatorische, toxische, vaskuläre, metabolische, iatrogene sowie neoplastische und paraneoplastische Ursachen. Trotz sorgfältiger Abklärung lässt sich in 24 bis 27 Prozent der Fälle keine Ursache nachweisen (idiopathische DSP).

Diagnostik

Bei Patienten mit peripherer Neuropathie stellt sich die Frage, wie umfangreich die diagnostische Abklärung sein soll. Die American Academy of Neurology (AAN) untersuchte im Jahr 2009 in einer systematischen Übersichtsarbeit, für welche diagnostischen Verfahren bei DSP eine gute Datenlage besteht. Gute Evidenz bestand für die Bestimmung des Nüchternblutzucker- und des Vitamin-B₁₂-Spiegels, für eine Serumproteinelektrophorese mit Immunfixation sowie für den Glukosetoleranztest. Weitere Labortests, Magnetresonanztomografie (MRT) oder elektrodiagnostische Tests wurden nicht diskutiert. Auch weitere Studien stützen eine limitierte Routinediagnostik bei DSP-Patienten. Gemäss einer Ärztemfrage veranlassen viele Mediziner ein grosses Blutbild und umfangreiche Stoffwechselltests. Rheumatologische und Schilddrüsentests spielen in der Routineabklärung der DSP dagegen keine bedeutende Rolle.

Trotz der AAN-Guidelines veranlassen sowohl Allgemeinmediziner als auch Neurologen zahlreiche Tests, wobei die von der AAN empfohlenen Untersuchungen häufig nicht durchgeführt werden. Diese einfachen, kostengünstigen Bluttests führen oft zu einer Änderung des Managements von DSP-Patienten, während elektrodiagnostische Tests und zerebrale sowie spinale MRT-Untersuchungen häufig veranlasst werden und hohe Kosten verursachen, aber nur selten zu einer Änderung der Managementstrategie führen. MRT-Untersuchungen erlauben vor allem Aussagen über das zentrale Nervensystem, daher spielen sie bei der DSP-Abklärung nur eine geringe Rolle. Elektrodiagnostische Tests sind bei der Abklärung bestimmter DSP-Patienten von Bedeutung, doch ist die Patientensubgruppe, die von elektrodiagnostischen Tests profitiert, nicht gut definiert.

Die wichtigsten Schritte in der Abklärung einer DSP sind eine sorgfältige Anamnese und eine neurologische Untersuchung.

MERKSÄTZE

- ❖ Ein Neuropathiescreening ist bei allen Diabetespatienten sinnvoll.
- ❖ Für trizyklische Antidepressiva, SNRI und spannungsabhängige Kalziumkanalliganden besteht starke Evidenz, dass sie neuropathische Schmerzen lindern können.
- ❖ Eine gute glykämische Kontrolle senkt bei Typ-1-Diabetes das DSP-Risiko, dagegen wirkt eine gute Stoffwechsellkontrolle bei Typ-2-Diabetes nur minimal DSP-präventiv.

Das Wichtigste auf einen Blick

- ❖ Diabetes, Prädiabetes, Alkoholkonsum, Vitamin-B₁₂-Mangel, bestimmte Erbkrankheiten, Chemotherapie, chronische Nierenerkrankungen und Paraproteinämie sind die häufigsten Ursachen der distalen symmetrischen Polyneuropathie (DSP).
- ❖ Trotz entsprechender Abklärung bleibt die Ursache der DSP in 24 bis 27 Prozent der Fälle unklar (idiopathische DSP).
- ❖ Anamnese und klinische Untersuchung sind die wichtigsten Komponenten der DSP-Abklärung. Darüber hinaus sollte bei unklarer Ursache Folgendes untersucht werden: grosses Blutbild, umfassende Abklärung der metabolischen Situation, Vitamin-B₁₂-Spiegel, Serumproteinelektrophorese mit Immunfixation, Glukosetoleranztest.
- ❖ Weitere Laboruntersuchungen sind nur erforderlich, wenn atypische Befunde vorliegen wie beispielsweise Asymmetrie, motorische Beteiligung, akuter oder subakuter Beginn sowie auffällige autonome Beteiligung.
- ❖ Bei Patienten, die sich mit DSP vorstellen, muss der Stellenwert elektrodiagnostischer Tests genauer definiert werden. Zudem sind Interventionen zur Reduktion von MRT-Untersuchungen erforderlich.
- ❖ Für trizyklische Antidepressiva, SNRI und spannungsabhängige Kalziumkanalliganden besteht starke Evidenz, dass sie neuropathische Schmerzen lindern können, insbesondere bei Patienten mit diabetischer DSP. Doch werden Schmerzen in dieser Patientengruppe zu selten diagnostiziert und behandelt.
- ❖ Eine gute Blutzuckerkontrolle kann die mit Typ-1-Diabetes assoziierte DSP wirksam verhindern. In der Prävention der mit Typ-2-Diabetes assoziierten DSP ist eine gute Stoffwechselkontrolle hingegen bestenfalls minimal effektiv. Daher sind neue Optionen zur Prävention und Therapie dieser häufigen Erkrankung erforderlich.

In einer Studie konnten niedergelassene Neurologen bei 64 Prozent der Patienten auf diese Weise die DSP-Ursache vor Einleitung weiterer diagnostischer Schritte ermitteln.

Therapie

Behandlung DSP-assoziiierter neuropathischer Schmerzen

16,2 Prozent der Diabetiker, die von Hausärzten betreut werden, leiden an einer chronischen schmerzhaften DSP, wie eine Studie aus dem Vereinigten Königreich ergab. Davon waren fast 40 Prozent noch nie wegen neuropathischer Schmerzen behandelt worden, 12 Prozent hatten ihrem Arzt nie von diesen Beschwerden berichtet. Allgemeinmediziner sollten Diabetespatienten daher von sich aus routinemässig nach neuropathischen Schmerzen fragen und Bescheid wissen, welche Medikamente nachweislich bei diesen Beschwerden helfen.

In vielen Studien wurde die medikamentöse Behandlung neuropathischer Schmerzen bei diabetischer DSP untersucht. Gemäss den amerikanischen und europäischen Leitlinien sind die wichtigsten Substanzklassen mit qualitativ hochwertiger Evidenz folgende:

- ❖ trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin)
- ❖ Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI; z.B. Duloxetin, Venlafaxin)
- ❖ spannungsabhängige Kalziumkanalliganden (z.B. Gabapentin, Pregabalin).

Welche dieser drei Substanzklassen am effektivsten ist, lässt sich derzeit nicht mit Sicherheit sagen, da es bis heute kaum direkte Vergleichsstudien gibt, die Studienergebnisse heterogen sind und das Biasrisiko in diesen Studien hoch ist. Daher empfehlen die Autoren, bei der Therapieentscheidung die Begleiterkrankungen des jeweiligen Patienten, potenzielle Nebenwirkungen der Substanz sowie die Therapiekosten zu berücksichtigen. Trizyklika, Gabapentin und Venlafaxin sind zumindest in den USA kostengünstiger als Duloxetin und Pregabalin.

Die systematischen Übersichtsarbeiten sowohl der AAN als auch der European Federation of Neurologic Societies (EFNS) stellen fest, dass Oxcarbazepin, Lamotrigin, Lacosamid, Clonidin und Mexiletin nicht zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie eingesetzt werden sollten. Während die AAN hinsichtlich Valproinsäure und Capsaicin zu einer positiven Schlussfolgerung kommt, weicht

die EFNS davon ab. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass der EFNS-Review mehr klinische Studien umfasste (auch Studien mit negativen Ergebnissen) als der AAN-Review.

Zwar gibt es Evidenz, die den Einsatz von Opioiden zur kurzfristigen Linderung neuropathischer Schmerzen stützt, doch rät ein aktuelles AAN-Positionspapier von Opioiden im langfristigen Management von Nichttumorschmerzen ab. Dieses Statement basiert auf zunehmender Evidenz, die eine erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten zeigt, die Opioide nehmen.

Was die Behandlung neuropathischer Schmerzen bei anderen Neuropathiesubtypen und nicht diabetischen Neuropathien anbelangt, ist die Datenlage deutlich schlechter als bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Jedoch fasste eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 alle Studien zur Therapie neuropathischer Schmerzen zusammen (55% der berücksichtigten Studien befassten sich mit der diabetischen DSP oder mit der postherpetischen Neuralgie). Dieser Review fand starke Evidenz für trizyklische Antidepressiva, SNRI und spannungsabhängige Kalziumkanalliganden, also für dieselben Substanzklassen, die auch bei der diabetischen DSP ausführlich erläutert wurden. Die derzeitige Evidenzlage stützt demnach den Einsatz von Trizyklika, SNRI und spannungsabhängigen Kalziumkanalliganden bei allen neuropathischen Schmerzzuständen. Falls ein Medikament aus einer dieser drei Substanzklassen nicht die gewünschte Wirkung zeigt oder mit entsprechenden Nebenwirkungen verbunden ist, sollte ein Vertreter einer anderen Substanzklasse verordnet werden. Auch eine Kombination aus Vertretern unterschiedlicher Substanzklassen kann sinnvoll sein.

Krankheitsmodifizierende Therapie bei DSP

In verschiedenen Studien wurde der Effekt der glykämischen Kontrolle auf die Entwicklung einer DSP untersucht. In einer Metaanalyse aus zwei Studien mit Typ-1-Diabetikern reduzierte eine konsequentere Glukosekontrolle das jährliche absolute Risiko für die Entwicklung einer DSP um 1,84 Prozent. Die meisten ausgewerteten Patienten stammten aus den Diabetes Control and Complication Trials 1993 (DCCT), und es soll nicht verschwiegen werden, dass die DCCT-Patienten mit einer strafferen Blutzuckereinstellung ein dreifach erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien hatten.

Unklar ist nach wie vor, ob eine bessere glykämische Kontrolle bei Typ-2-Diabetikern das jährliche Risiko für die Entwicklung einer DSP reduziert. In einer Metaanalyse konnte für Typ-2-Diabetiker mit intensiver glykämischer Kontrolle gegenüber Patienten mit einer weniger straffen Blutzuckereinstellung lediglich ein nicht signifikanter Trend in Richtung einer jährlichen Risikoreduktion für die Entwicklung einer DSP um 0,58 Prozent gezeigt werden. Ähnlich wie bei den Typ-1-Diabetikern stieg auch bei den Typ-2-Diabetikern mit intensiver glykämischer Kontrolle das Risiko für schwere Hypoglykämien im Vergleich zur Kontrollgruppe um den Faktor 3 an. Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes ist der DSP-präventive Effekt einer intensiven Stoffwechselkontrolle bei Typ-2-Diabetes demnach wahrscheinlich nur gering, was die Notwendigkeit neuer krankheitsmodifizierender Therapien unterstreicht. Prädiabetes ist eine weitere häufige Ursache für DSP, doch ob eine Behandlung hinsichtlich der DSP präventiv oder therapeutisch wirksam ist, bleibt unklar. ❖

Andrea Wülker

Callaghan BC et al.: Distal symmetric polyneuropathy. A review. *JAMA* 2015; 314(20): 2172–2181.

Interessenlage: Zwei der drei Autoren haben Forschungsgelder und Berater- oder Referentenhonorare von verschiedenen Institutionen erhalten.