



Foto: freshidea / stock.adobe.com

Schmerzhafte diabetische Polyneuropathie

Rückenmarkstimulation ist Option bei Therapieresistenz

Etwa jeder dritte Mensch mit Diabetes entwickelt eine diabetische sensomotorische Polyneuropathie. Medikamentöse Therapieansätze haben oft nur eine begrenzte Effektivität. Anhaltende Besserung scheint eine hochfrequente Spinal Cord Stimulation zu bewirken.

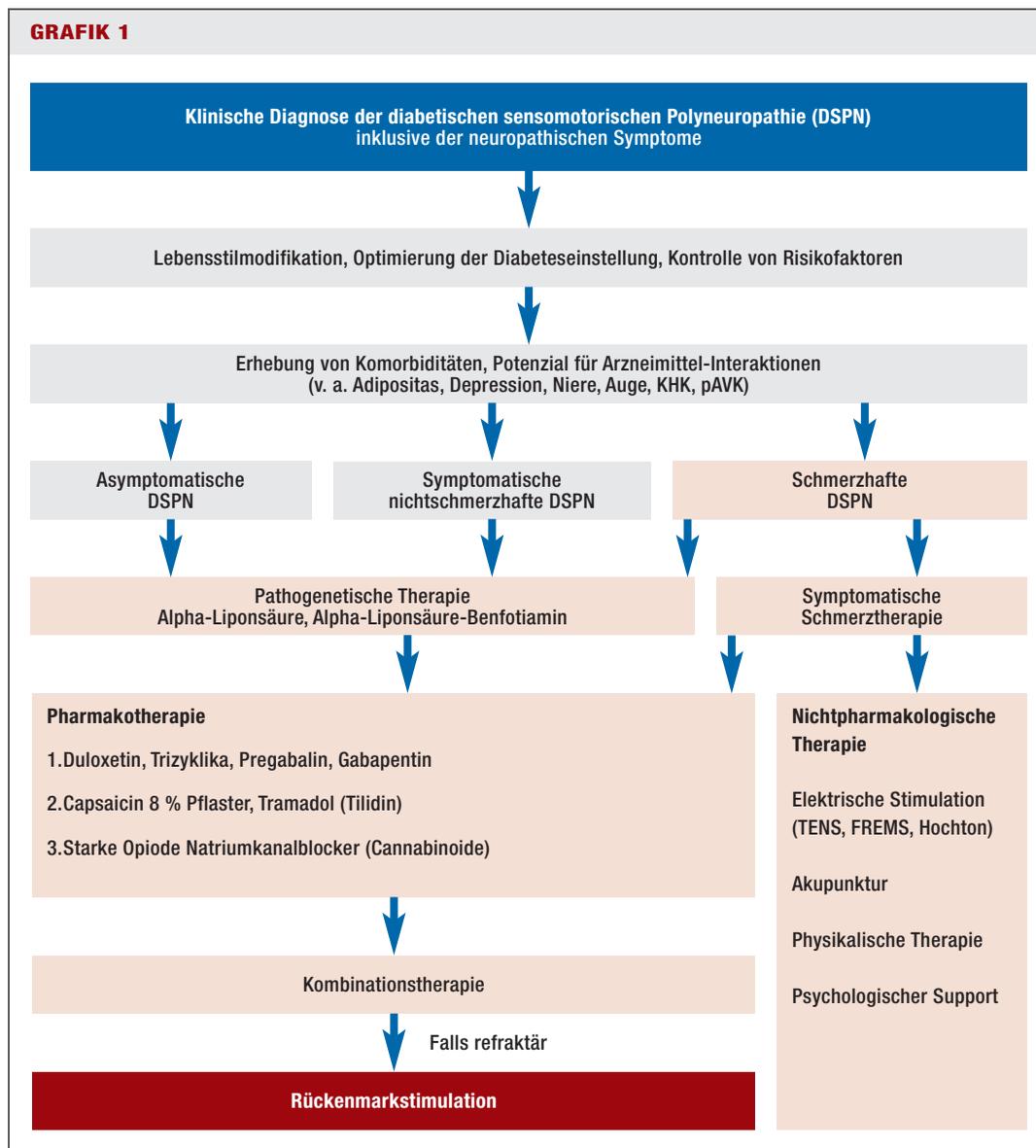
Die diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN), ist die zahlenmäßig häufigste und klinisch bedeutsamste Manifestationsform der diabetischen Neuropathie. Sie wird in ihrer klinischen Bedeutung und in dem Ausmaß, in dem sie die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt, jedoch nach wie vor unterschätzt (1). Die Prävalenz der schmerzhaften DSPN liegt je nach Definition zwischen 13 und 26 %. Zu den typischen Symptomen zählen Schmerzen, Parästhesien, Dysästhesien und Taubheitsgefühl sowie deutlich seltener Allodynie und Hyperalgesie als evozierte Schmerzen. Neuropathische Symptome können sich typischerweise von distal (Zehen, Füße) nach proximal (Unterschenkel) ausbreiten („dying back neuropathy“). Die Ausprägung der Schmerzen wird als brennend („burning feet“), bohrend, einschneidend, krampfartig oder stechend beschrieben. Nächtliche Exazerbationen der Beschwerden und ebenso eine Besserung beim Gehen sind für dieses Krankheitsbild charakteristisch (2, 3, 4).

Eine sensibel-schmerzhafte DSPN wird durch geeignete Screeningtests mithilfe von Bedside-Instrumenten wie Stimmgabel, Monofilament beziehungsweise Plastik-Metall-Stift zur Messung der Vibrations-, Berührungs- und Temperaturempfindung diagnostiziert. Die neurologische Untersuchung sollte

bei jedem Diabetespatienten mindestens einmal im Jahr – am besten unter Verwendung einfacher standardisierter Scores für neuropathische Symptome und Defizite – durchgeführt werden, wie dem Neuropathie-Symptom-Score (NSS), dem Neuropathie-Defizit-Score (NDS) oder dem Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI). Bei neuropathischen Schmerzen kommt die numerische Ratingskala NRS zum Einsatz (Skala von 0 = kein Schmerz bis 10 = maximal vorstellbarer Schmerz). Die Intensität der Schmerzen bewertet der Patient selbst. Im Allgemeinen gilt ein Schmerzniveau von 4 als klinisch relevanter Indikator zur Schmerztherapie (2, 4).

Vor und während der Schmerztherapie immer kausale Therapie anstreben

Eine möglichst normnahe Diabeseinstellung ist die primäre Maßnahme, um das Fortschreiten der DSPN hinauszuzögern. Zudem müssen bei allen Diabetes-typen Risikofaktoren wie Adipositas, Bewegungsmangel, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum und sämtliche assoziierten Begleiterkrankungen berücksichtigt und therapiert werden, möglichst durch Änderung des Lebensstils. Die Schmerztherapie zielt lediglich auf eine Symptomlinderung ab, ohne eine



Grafik 1: Klinische Diagnose der diabetischen sensomotorischen Polyneuropathie und die therapeutischen Behandlungspfade in Abhängigkeit von der Symptomatik.

Abbildung angelehnt an Ziegler D 2020 (1)

Verzögerung des neuropathischen Prozesses oder auch eine Verbesserung der neuronalen Funktion herbeizuführen.

Die Therapie der schmerzhaften DSPN kann sich schwierig gestalten, da die Einstellung der optimalen Wirkdosis häufig durch dosisabhängige Nebenwirkungen erschwert ist. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten ist eine mindestens 50%ige, durch eine Einzelsubstanz bedingte Schmerzreduktion zu erwarten, sodass nicht selten eine analgetische Kombinationstherapie erforderlich wird. Ein mögliches evidenzbasiertes Therapieschema für die Praxis zeigt *Grafik 1*.

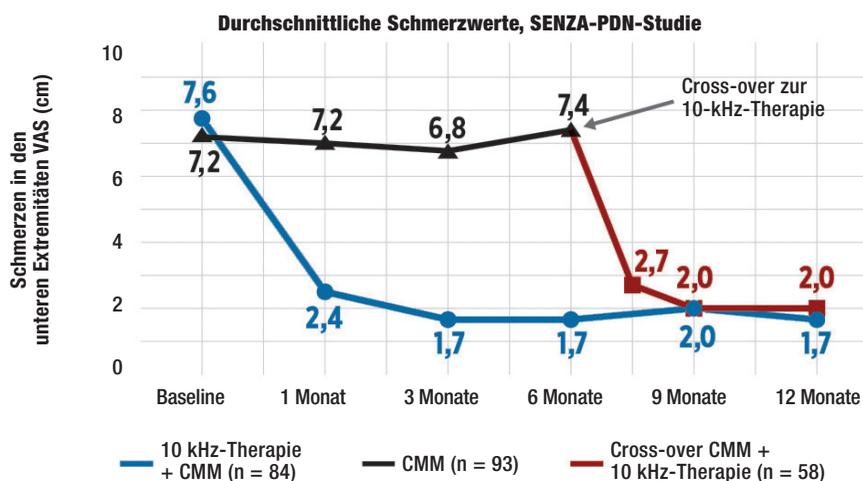
Realistische Ziele einer medikamentösen Therapie bei neuropathischen Schmerzen sind (5):

- Schmerzreduktion um 30–50 % auf der VAS (Visuelle Analogskala) oder der NRS (Numerische Rating Skala)
- Verbesserung des Schlafs

- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung/Wiedererlangung sozialer Aktivitäten und der sozialen Teilhabe
- Erhaltung/Wiedererlangung der Arbeitsfähigkeit

Hochfrequente Rückenmarkstimulation als Option bei Therapieresistenz

Patienten mit Pharmakotherapie-refraktären neuropathischen Schmerzen stellen eine therapeutische Herausforderung dar. Alternative nichtpharmakologische Therapieoptionen wie die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) beziehungsweise Muskelstimulation (sog. Hochtontherapie) oder Physiotherapie können im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie in Betracht gezogen werden. Sie sind nahezu frei von Nebenwirkungen, ihr Evidenzgrad ist im Vergleich zur Pharmakotherapie aber als deutlich niedriger zu bewerten. Empfehlenswert ist

GRAFIK 2

Grafik 2: Abnahme der Schmerzen in den unteren Extremitäten unter alleiniger konventioneller medikamentöser Therapie (CMM) oder in Kombination mit hochfrequenter Rückenmarkstimulation (Petersen EA, et al., 2022).

es, die psychische Situation zu berücksichtigen, da Patienten unter Wechselbeziehungen zwischen Depression, Diabetes und Schmerz leiden können.

In den vergangenen Jahren kommt vermehrt die hochfrequente Rückenmarkstimulation (Spinal Cord Stimulation, SCS) im schmerzmedizinisch-neurochirurgischen Setting zum Einsatz. Dabei werden Elektroden anatomisch im Epiduralraum platziert, die mit einer Frequenz von 10 000 Hertz (10-kHz-SCS) Impulse an das Rückenmark abgeben. Eine kürzlich publizierte randomisierte kontrollierte Studie (6) bietet Level-1-Evidenz bezüglich der Wirksamkeit. Gegenüber einer Standardtherapie zeigte sich nach 6 Monaten eine signifikante Schmerzreduktion mit hohen Ansprechraten (79 vs. 5 %) sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Nach 6 Monaten wurde die SCS allen Teilnehmern mit Standardtherapie angeboten, bei denen nach weiteren 6 Monaten diese Ergebnisse bestätigt werden konnten (7).

Nach der Indikationsstellung gemäß Leitlinie (4) wird vor der dauerhaften Implantation des Impulsgenerators zunächst die individuelle Wirksamkeit der SCS geprüft. Während dieser Testphase erfolgt die Stimulation mit einem externen Stimulator. Die vorgenannten Studien haben gezeigt, dass die Implantation der SCS-Geräte auch bei Patienten, die aufgrund der Diabeteserkrankung ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, sicher und in der Regel komplikationslos verläuft, wobei erhöhte Infektionsraten nicht nachgewiesen werden konnten. Bei Ansprechen auf die SCS-Testphase erfolgt die Implantation des dauerhaften, wiederaufladbaren Impulsgenerators im Rücken- beziehungsweise Gesäßbereich. Bei Non-Respondern ist die Therapie komplett reversibel. Die Elektroden lassen sich ohne Neben- oder Nachwirkungen wieder entfernen.

Ein anschließendes Follow-up durch regelmäßige Kontrollen ist unabdingbar. Hierbei haben sich Netzwerke zwischen den behandelnden Medizern und Zuweisern als sehr nützlich erwiesen, um eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten zu ermöglichen. Die Erfolge in der Behandlung von neuropathischen

Rücken- und Beinschmerzen mit der hochfrequenten 10-kHz-SCS führten zur Frage, ob die 10-kHz-SCS kombiniert mit konventioneller medikamentöser Therapie (CMM) neuropathische Schmerzen bei Patienten mit DSPN lindern kann, die sich als therapieresistent gegenüber alleinigem CMM gezeigt haben.

Spinal Cord Stimulation plus Arzneimittel im Studiensetting

In die SENZA-PDN-Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen eine schmerzhafte DSPN vor mindestens 12 Monaten diagnostiziert worden war und deren Schmerzen sich als refraktär gegenüber der Pharmakotherapie erwiesen haben und mindestens 5 von 10 cm auf der VAS betragen. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte multizentrisch in 18 Einrichtungen in den USA. Von 216 Teilnehmern wurden 103 auf Pharmakotherapie (CMM) und 113 Teilnehmer auf CMM mit zusätzlicher 10-kHz-SCS randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde ein Ansprechen mit Schmerzlinderung um mindestens 50 % auf der VAS ohne neurologische Verschlechterung definiert. Neben dem primären Endpunkt wurden acht sekundäre Endpunkte erhoben, die unter anderem die neurologischen Symptome sowie die Lebensqualität umfassten.

Nach 6 Monaten konnten die Patienten gemeinsam mit ihrem behandelnden Arzt entscheiden, den Behandlungsarm zu wechseln, wenn der Behandlungserfolg nicht ausreichend war (weniger als 50 % Verbesserung). Während von den 113 Probanden der SCS-Gruppe niemand wechselte, waren es aus der CMM-Gruppe 77 von 95 Patienten. Die Auswertung über 12 Monate schloss 84 Teilnehmer ein, die initial auf SCS randomisiert worden waren, und 58 Teilnehmer, die nach 6 Monaten SCS im Cross-over erhielten.

Die Fortführung von SENZA-PDN über 12 Monate bestätigte die 6-Monats-Ergebnisse: Die Ansprechraten (Schmerzlinderung 50 %) nach 12 Monaten lagen bei 86 % der Studienteilnehmer mit 10-kHz-SCS. Die durchschnittliche Schmerzlinderung



Abbildung 1: Spinal Cord Stimulation (SCS).
Links: Stimulations-Device mit Elektroden.
Mitte: Platzierung von Device und Elektroden.
Rechts: Intraoperative Röntgenkontrolle nach der Platzierung der Elektroden.

zung gegenüber dem Ausgangswert betrug 77,1 %. Von 154 permanent implantierten Impulsgeneratoren wurden 5 explantiert (Explantationsrate: 3,2 %), die auf verfahrensbedingte Infektionen zurückzuführen waren. Inwieweit die als Sekundärbefunde bei mehr als 60 % der 10-kHz-SCS-Behandlungsgruppe beobachteten Verbesserungen der sensomotorischen Nervenfunktionen zu reproduzieren sind, bleibt weiteren genaueren Studien vorbehalten. Auf dem jährlichen Treffen der NANS (North American Neuromodulation Society) im Januar 2022 wurde die Auswertung nach 18 Monaten vorgestellt, welche die Ergebnisse der 12-Monats-Daten bestätigte. Bei Patienten mit schmerzhafter DSPN, deren Schmerzen sich mittels konventioneller medikamentöser Therapie nicht ausreichend lindern lassen, erwies sich die 10-kHz-SCS als vielversprechende Behandlungsoption (Grafik 2).

Über die SENZA-PDN-Studie hinaus liegen weitere Daten zur Behandlung der schmerzhaften DSPN mit SCS vor, die diese Ergebnisse bestätigen (8, 9).

Schmerzreduktion um über 50 % nach 6 Monaten, Opiate häufig abgesetzt

Die hochfrequente Rückenmarkstimulation kam am Krankenhaus in Linz-Remagen erstmals 2018 bei Patienten mit therapierefraktärer schmerzhafter DSPN zum Einsatz in der Hoffnung, ähnlich gute Behandlungsergebnisse zu erhalten, wie sie mit dieser Methode bei chronisch-neuropathischen Rücken- und Beinschmerzen regelmäßig erzielt werden können. Eine retrospektive Auswertung der ersten 12 Patienten hat dies vollumfänglich bestätigt.

Alle 12 Diabetespatienten, die mit der 10-kHz-SCS behandelt worden waren (Alter 18–80 Jahre), hatten distal betonte neuropathische Schmerzen von mittelschwerer bis schwerer Ausprägung in den unteren Extremitäten, die sich unter konventioneller Behandlung nicht verbessern ließen. Einschlusskriterien waren eine unzureichende Schmerzlinderung und/oder inakzeptable medikamentöse Nebenwirkungen. Zum Ausschluss führten periphere Gefäßkrankungen ohne palpable Fußpulse, beidseits aktive Fußulzera, lokale Infektion oder andere Hautveränderungen am Ort der Inzision, psychiatrische Probleme, die potenziell die Kooperation beeinträchtigen könnten, Schwangerschaft, ernsthafte Herz- oder Lungenfunktionsstörungen.

Das SCS-System wurde nur bei erfolgreicher Probestimulation ($\geq 50\%$ Schmerzreduktion nach 10 Ta-

gen) implantiert. Die Schmerzintensität wurde ex ante zu Beginn und nach 3 und 6 Monaten erhoben. Als Behandlungserfolg (Response) nach 6 Monaten wurde eine Verbesserung der Schmerzintensität um $\geq 50\%$ auf der NRS definiert.

Bei 10 von 12 Patienten wurde ein ausgeprägter Schmerzurückgang beobachtet, sodass sie nachfolgend das definitive Implantat erhielten, und 9 von 12 Patienten sprachen auch nach 6 Monaten an. Die Schmerzreduktion nach 6 Monaten betrug 80 %. 6 von 10 Patienten der SCS-Gruppe konnten ihre Schmerzmedikation reduzieren, bei 2 von ihnen beschränkte sich die Schmerztherapie einzig auf die 10-kHz-SCS.

Diese Real-World-Anwendungsstudie weist ebenfalls auf eine anhaltende Schmerzreduktion durch 10-kHz-SCS hin. In der Langzeitbeobachtung zeigt sich die Responderrate wie auch die Schmerzreduktion bis Juni 2022 konstant. Mittlerweile wird diese Therapieform in Linz-Remagen regelmäßig bei Patienten mit therapierefraktärer schmerzhafter DSPN eingesetzt. Opiode, die bei der ausgeprägten, schmerzhaften Neuropathie zum Einsatz kommen, können im Verlauf der SCS-Behandlung nicht selten abgesetzt werden.

Fazit für die Praxis

Bei einer relevanten Anzahl von Patienten mit schmerzhafter DSPN wird auch nach Ausschöpfung aller medikamentösen Maßnahmen einschließlich zentral wirksamer Opiate keine signifikante Schmerzabnahme erreicht.

Die 10-kHz-SCS kann mit deutlicher Schmerzreduktion, hoher Responderrate und Reduktion der Schmerzmedikation zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Mobilität der Betroffenen beitragen.

Aufgrund der vorliegenden Studienlage ist die Rückenmarkstimulation ab 2021 in der Praxisempfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft zur diabetischen Neuropathie als neue vielversprechende Option mit aufgenommen worden.

DOI: 10.3238/PersNeuro.2022.12.16.02

Prof. Dr. med. Dan Ziegler

Institut für Klinische Diabetologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ),
 Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung
 an der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Dr. med. Thorsten Luecke M. D.
 Verbundkrankenhaus Linz-Remagen

Dr. med. Ardeshir Ardeshiri
 Klinikum Itzehoe, Wirbelsäulenchirurgie

Dr. med. Wolfram Kluge
 Klinikum Itzehoe, Schmerzambulanz

Interessenkonflikt: Prof. Ziegler erhielt Berater- und Autorenhonorare und Unterstützung bei dem Verfassen des vorliegenden Manuskripts von Nevro Dr. Luecke, Dr. Ardeshiri und Dr. Kluge geben keine Interessenkonflikte an.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit5022

Rückenmarkstimulation ist Option bei Therapieresistenz

Ziegler, Dan; Luecke, Thorsten; Ardeshiri, Ardeshir; Kluge, Wolfram

LITERATUR

1. Ziegler D: Diabetische Polyneuropathie. *Diabetologie* 16, 2020; 195–206. <https://doi.org/10.1007/s11428-020-00577-z>.
2. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Thy Nguyen K, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton AJM: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109063.
3. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D: Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–54.
4. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J: DDG-Praxisempfehlung. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie* 2021; 16, Suppl 2: S336-S50.
5. Khan C, Abholz HH, Ellger B, Gries FA, Haller N, Haslbeck M, Hübner P, Keller J, Landgraf R, Layer P, Maier C, Marx N, Meyerrose B, Neundörfer B, Ollenschläger G, Pannek J, Prange H, Richter B, Rietzsch H, Spranger J, Weikert B, Weinbrenner S, Wilm S, Ziegler D: Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter, Kurzfassung, Version 1.0, April 2012. *Diabetol Stoffwechsel* 7: 243–85 (AWMF-RegisterNr.:nvl-001e).
6. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al.: Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; 78 (6): 687–98, DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.0538.
7. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al.: Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients With Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 1. Januar 2022; 45 (1): e3–e6. <https://doi.org/10.2337/dc21-1813>.
8. Chen JL, Hesseltine AW, Nashi SE, et al.: A Real-World Analysis of High-Frequency 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Diabetes Science and Technology* November 2021, DOI: 10.1177/19322968211060316.
9. Strand NH, Burkey AR: Neuromodulation in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Review of Evidence for Spinal Cord Stimulation. *Journal of Diabetes Science and Technology* November 2021, DOI: 10.1177/19322968211060075.