

a-t 1996; Nr. 11: 107-8, 113

Dat
ei

MÖGLICHKEITEN UND GRENZEN DER BEHANDLUNG VON POLYNEUROPATHIEN

Häufigste Ursache nicht entzündlicher Polyneuropathien ist der Diabetes mellitus (40%), gefolgt von chronischem Alkoholabusus (10%). Zu 5% geht die Schädigung von Medikamenten aus, z.B. Antiinfektiva wie Isoniazid (ISOZID u.a.), Ethambutol (MYAMBUTOL u.a.), Nitrofurantoin (FURADANTIN u.a.), Metronidazol (CLONT u.a.), Sulfonamiden und Chloroquin (RESOCHIN u.a.), ferner von Zytostatika, Amiodaron (CORDAREX) und hochdosiertem Vitamin B6 (B6-VICOTRAT FORTE u.a.)¹ sowie Umwelt- und Gewerbegeiften. Oft bleibt die Ätiologie offen oder gilt als "multifaktoriell" (30%). Polyneuropathien bei Grunderkrankungen wie terminaler Niereninsuffizienz, Leberzirrhose oder Schilddrüsenfunktionsstörungen sind selten. Als Auslöser von Vitaminmangelzuständen (Vitamin B1, B2, B6, B12, Folsäure, Vitamin E) kommen bei ausgewogener Ernährung nur Malabsorptionssyndrome in Betracht.^{2,3}

Die Einteilung der Polyneuropathien orientiert sich vorwiegend an Symptomen (motorisch, sensibel oder gemischt sensomotorisch) und Verteilungsmuster (proximal oder distal betont, asymmetrisch oder symmetrisch). Symmetrische, distal betonte sensomotorische Polyneuropathien, meist mit ausgeprägten sensiblen Störungen, dominieren.

Für die Patienten stehen sensible Reizsymptome (Parästhesien, Dysästhesien, Hyperpathien, Kälte- und Wärmegefühle, Schmerzen mit brennendem, einschließendem und neuralgischem Charakter) im Vordergrund. Ausfallerscheinungen wie Hypästhesien, Taubheitsgefühl und eingeschränkte Temperaturwahrnehmung werden weniger als störend empfunden. Neuralgische, einschließende und reißende Schmerzen kennzeichnen besonders den radikulären oder mononeuritischen Typ der Neuropathie, periphere, diffuse, quälende und brennende Dauerschmerzen eher den symmetrischen sensiblen oder sensomotorischen Typ.¹⁻³

Bei jedem zweiten Patienten mit peripherer diabetischer Neuropathie soll auch das vegetative Nervensystem betroffen sein. Besondere Bedeutung wird der kardiovaskulären autonomen

diabetischen Neuropathie beigemessen, die die Sterblichkeit der Patienten innerhalb von fünf bis zehn Jahren verfünffachen soll.⁴ In erster Linie gelten maligne Arrhythmien als Ursache, wie sie auch bei autonomen kardialen Dysfunktionen im Rahmen chronischer Lebererkrankungen auftreten.

KAUSALE BEHANDLUNG: Können Kontakt mit Umwelt- und Gewerbegiften eingeschränkt, Alkoholabusus beendet oder **auslösende Arzneimittel abgesetzt** werden, bilden sich die Beschwerden meist allmählich zurück. Zur Behandlung von Polyneuropathien im Rahmen chronischer Schwermetallvergiftungen dienen spezielle Chelatbildner als Antidote (z.B. Dimercaprol [BAL], Penicillamin [TROLOVOL u.a.]). Die Isoniazid-Polyneuropathie läßt sich mit Vitamin B6 verhindern (10% bis 20% der Isoniaziddosis) oder behandeln (100 bis 200 mg).³

Für Diabetiker kommt einer straffen Stoffwechselführung besondere Bedeutung zu. **Intensivierte Insulintherapie** verringert die Häufigkeit einer Polyneuropathie innerhalb von fünf Jahren im Vergleich zu konventioneller Insulintherapie auf ein Drittel. Klinische Zeichen (Beschwerden, neurologischer Befund) wie auch objektive Kriterien einer Neuropathie (Nervenleitgeschwindigkeit) entstehen unter intensivierter Insulintherapie halb so häufig. Das Auftreten autonomer Neuropathien läßt sich durch intensivierte Insulintherapie innerhalb von fünf Jahren auf die Hälfte reduzieren.⁵

Bei Insulinmangel und chronischer Hyperglykämie entsteht in Neuronen durch Aldose-Reduktase vermehrt Sorbitol. Die darauf beruhende Hyperosmose soll Nerven schädigen. **Hemmstoffe der Aldose-Reduktase** (Sorbiniol, Tolrestat [Italien: ALREDASE u.a.]) bessern in einzelnen Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen Beschwerden, Nervenleitgeschwindigkeit und histologische Befunde. Wegen zweifelhafter Nutzen/Risiko-Relation wird dennoch von Aldose-Reduktase-Hemmstoffen abgeraten.^{6,7} Sorbiniol mußte wegen schwerster toxisch-allergischer Reaktionen zurückgezogen werden.

Mangel an **Myo-Inositol** als Bestandteil der membranständigen Natrium-Kalium-ATPase fördert angeblich die energetische Erschöpfung der Nervenzellen. Für die klinische Wirksamkeit einer "Substitution" von Myo-Inositol fehlen Belege.⁸

SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG: Diese zielt auf sensible Reizempfindungen wie Schmerzen, Parästhesien und Brennen. Neuralgische Symptome beginnen oft akut, klingen dann aber nach plateauartiger Phase spontan ab. Neue oder zunehmende Beschwerden kündigen nicht unbedingt eine Verschlechterung der Neuropathie an. Sie treten auch im Rahmen regenerativer Phasen auf. Symptomatische Verfahren sind deshalb nie auf Dauer einzuleiten. Ihre Notwendigkeit ist laufend zu überprüfen.

Rund 45% der Patienten mit schmerzhafter Polyneuropathie sprechen auf **Scheinmedikamente** an. Der vor allem in den ersten vier Wochen deutliche Effekt verliert sich innerhalb von sechs Monaten. Placebo lindert die Intensität der Schmerzen etwa um 25%.⁸

Die gut untersuchten **trizyklischen Antidepressiva** helfen besonders bei anhaltenden, brennenden Schmerzen mit peripherem Verteilungstyp, aber auch bei neuralgischen Schmerzen (vgl. [a-t 10 \[1993\], 95](#)).^{9,10} Desipramin (PERTOFRAN u.a.) wirkt bei schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie ähnlich gut (61% Besserung versus 74%) wie das meist verwendete Amitriptylin (SAROTEN u.a.). Die Tagesdosen liegen um 100 mg und damit etwa im Bereich der antidepressiven Therapie. Der Effekt setzt nach ein bis zwei Wochen ein, also früher als die antidepressive Wirkung. Anticholinerge Störwirkungen bereiten gerade Diabetikern mit autonomer Neuropathie besondere Probleme. Deshalb wird

mit niedrigen Dosierungen begonnen und nach langsamer Steigerung die geringste wirksame Dosis gesucht. Das weniger stark anticholinerg wirkende Desipramin könnte für diese Patienten vorteilhaft sein. **Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer** wie Fluoxetin (FLUCTIN) und Paroxetin (SEROXAT, TAGONIS) sind in der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie weitgehend unwirksam.**10,28** Auch bei Zoster-Neuralgien gelten Antidepressiva vom Amitriptylin-Typ mit als Mittel der Wahl und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer als nicht nützlich.**12,13**

Einige **Antikonvulsiva** verschaffen bei schmerzhaften Polyneuropathien und Trigemini-Neuralgien Linderung (a-t 3 [1982], 28), vor allem Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) und Phenytoin (PHENHYDAN u.a.). 60% bis 80% der Patienten sprechen an, unter Plazebo 20% bis 40%.**14** Antikonvulsiva sollen sich zur Therapie der schwer beeinflussbaren, einschießenden Schmerzen eignen. In einer kleineren unkontrollierten Studie läßt sich ein Nutzen von Carbamazepin auch bei alkohol-toxisch bedingter und urämischer Polyneuropathie erkennen.**11**

Antiepileptika bleiben Mittel der Reserve. Mit Benommenheit, Schwindel und Gangunsicherheit ist bei jedem dritten bis vierten Patienten zu rechnen. Wegen schwerwiegender Störwirkungen (Exanthem, Leukopenie, Leberfunktionsstörungen u.a.) bricht einer von 20 bis 30 Patienten die Behandlung ab.

Nicht-Opioid-Analgetika wie Paracetamol (BENURON u.a.) oder niedrig dosierte Azetylsalizylsäure (ASPIRIN u.a.) reichen zur Schmerzlinderung oft nicht aus. Aufgrund von Folge- und Begleiterkrankungen bei Diabetes mellitus steigt die Gefahr von Störwirkungen (z.B. an Magen-Darm und Nieren). Nur begrenzte Erfahrungen existieren für Opioide, die allenfalls vorübergehend bei vorwiegend neuralgischen Schmerzen vertretbar erscheinen.**8,15,16**

Schwach wirksame, sedierende **Neuroleptika** werden gelegentlich zur Therapie von schmerzhaften Neuropathien vorgeschlagen, z.T. in Kombination mit einem Antidepressivum.⁶ Aussagekräftige plazebokontrollierte Studien fehlen.

Unter **Lidokain-Kurzzeitinfusion** fällt ein globaler Schmerz-Score bei 15 Patienten mit schmerzhafter Neuropathie über die folgenden acht Tage günstiger aus als nach Kochsalzinfusion.¹⁷ Praktikabler könnte die Einnahme des strukturverwandten Antiarrhythmikums **Mexiletin** (MEXITIL u.a.) sein. In einer kleinen Cross-over-Studie beeinflußt Mexiletin die Schmerzsymptomatik nach sechs Monaten besser als ein Scheinmedikament.¹⁸ In einer größeren Doppelblindstudie läßt sich hingegen im Parallelgruppenvergleich kein Unterschied sichern. Nur die retrospektive Auswertung einzelner Symptome wie Stechen, Brennen, Kribbeln und Wärmegefühl fällt zugunsten von Mexiletin aus.¹⁹ In höheren Dosierungen nehmen Übelkeit, Erbrechen und Tremor zu.

Die äußerliche Anwendung von **Capsaicin** – als 0,075%ige (Großbritannien: AXSAIN 0,075%, a-t 9 [1992], 88), seltener als 0,025%ige Creme (USA: ZOSTRIX) viermal täglich – bei schmerzhaften Polyneuropathien oder Neuralgien erfreut sich zunehmender Beliebtheit. Nach anfänglichen schmerzhaften und brennenden Empfindungen soll die kontinuierliche Anwendung durch Verarmung der Nervenfasern an Substanz P, einem Transmitter für Schmerzreize, die Schmerzwahrnehmung herabsetzen.**20** In einer Metaanalyse von vier plazebokontrollierten Doppelblindstudien lindert eine 0,075%ige Creme über vier bis acht Wochen Schmerzen bei drei von vier Patienten mit diabetischer Neuropathie. Auf Plazebo-Creme spricht jeder zweite an.**21**

Schon das bloße Einreiben mindert Schmerzempfindungen. Patienten mit Polyneuropathie

verschaffen sich häufig durch Massieren betroffener Hautareale Linderung. Wegen des charakteristischen brennenden Wärmegefühls ist eine plazebokontrollierte Studie mit Capsaicin kaum doppelblind durchführbar. Im Vergleich mit hyperämischer Creme (Methylnicotinat) findet sich kein Unterschied.²²

Etwa 60% der Anwender empfinden starkes Brennen nach Auftragen des Scharfstoffs aus Spanischem Pfeffer. Jeder zehnte bricht die Behandlung innerhalb der ersten beiden Wochen ab. Im weiteren Verlauf verliert sich das Brennen bei zwei von drei Patienten.²³ Exantheme, trockene Haut, Zunahme der Schmerzen sowie Husten- und Niesreiz nach Austrocknen der Creme kommen vor. Die Langzeitverträglichkeit bleibt fraglich. Wegen struktureller Nervenschäden im Tierversuch gilt Capsaicin als potentiell neurotoxisch. Durch zusätzliche Einschränkung der Schmerz- und Wärmewahrnehmung unter Capsaicin könnte bei Patienten mit Polyneuropathie die Gefahr von Hitzetraumen zunehmen.²⁴

Die in den 70er Jahren als Lebermittel propagierte **Liponsäure (THIOCTACID u.a.)** soll heute ausschließlich zur Behandlung von "Mißempfindungen bei diabetischer Polyneuropathie" dienen. Mit drei kleineren Doppelblindstudien ließ sich bislang kein Nutzen sichern ([a-t 3 \[1994\], 26](#)). Bei 260 Diabetikern mit Polyneuropathie soll eine dreiwöchige Behandlung (dreimal 5 Tage) mit 600 mg oder 1200 mg Liponsäure intravenös die neuropathische Symptomatik günstiger beeinflusst haben als Plazebo oder 100 mg Liponsäure i.v.²⁵ Hauptzielparameter ist der Gesamtscore der Symptome Schmerzen, Brennen, Parästhesie und Taubheitsgefühl. 70% bzw. 80% der Patienten erfahren unter Liponsäure eine 30%ige Besserung der Beschwerden im Vergleich zu einem nicht genannten Ausgangsbefund, unter Plazebo "nur" 60%. Beurteilt nach Einzelsymptomen hatten die Teilnehmer in den Liponsäure-Gruppen zu Beginn stärkere Beschwerden als Patienten des Plazebo-Arms. Polyneuropathische Symptome sprechen aber auf ein Scheinmedikament um so besser an, je schlechter der Ausgangsbefund ist. "Die Studie strotzt nur so von methodischen Mängeln"⁸ (z.B. Symptombewertung nicht durch Patienten, keine objektive Beurteilung der Neuropathie, nachträglicher Ausschluß von 51 Personen [16%] trotz vollständiger Behandlung, keine "Intention to treat"-Analyse), so daß sich die Aussagekraft "auf Null reduziert".⁸

Bis jetzt fehlt somit auch für die massiv propagierte intravenöse Therapie ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis.²⁶ Bei kardialer Neuropathie sollen 800 mg Liponsäure per os das "Leistungsspektrum der Herzfrequenz-Variabilität" verbessern.²⁷ Offen bleibt dabei, welche klinische Bedeutung dieser Meßgröße zukommt.

FAZIT: Die Behandlung von Polyneuropathien bleibt häufig unbefriedigend. Vorrangig sind auslösende Noxen zu meiden (Alkohol, Medikamente, Umweltgifte) und der Stoffwechsel von Diabetikern straff einzustellen. Symptomatisch wirkende Medikamente erzeugen hohe Plazeboeffekte.

Am günstigsten schneiden trizyklische Antidepressiva vom Amitriptylin (SAROTEN u.a.)-Typ ab. Antikonvulsiva wie Carbamazepin (TEGRETAL u.a.) und Phenytoin (PHENHYDAN u.a.) versprechen ebenfalls Linderung, werden aber schlechter vertragen. Peripher oder zentral ansetzende Analgetika versagen oft. Antiarrhythmika wie Mexiletin (MEXITIL u.a.) ermöglichen eher marginale Erfolge. Die Ergebnisse mit Capsaicin-Creme bleiben widersprüchlich. Ein befristeter Therapieversuch läßt sich vertreten. Belege für einen klinischen Nutzen der Liponsäure (THIOCTACID u.a.), die inzwischen in mehr als 60 Handelspräparaten angeboten und massiv beworben wird, fehlen weiterhin.

© 1996 arznei-telegramm