
Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation – aktueller Stand der Evidenz und Bedeutung für die Versorgung in Deutschland



Healthcare Heads GmbH

Fleethörn 7 | 24103 Kiel | Germany

+49 431 800 147 0 | info@healthcareheads.com

www.healthcareheads.com

CEO: Dr. med. Susanne Habetha MPH, Sven Sauermann

Sitz: Kiel | Amtsgericht Kiel | HRB 21293 KI

Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation – aktueller Stand der Evidenz und Bedeutung für die Versorgung in Deutschland

Dr. med. Susanne Habetha MPH
Sven Sauermann

Healthcare Heads GmbH
Fleethörn 7
24103 Kiel

Kiel, Dezember 2022

1 Vorwort

Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation ist ein minimalinvasives Neuromodulationsverfahren. Es wird bereits seit Jahrzehnten als eine wirkungsvolle Therapie für chronische Schmerzen unterschiedlicher Ursache weltweit eingesetzt. Seit etwa zehn Jahren wird die Methode zunehmend auch bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie angewendet.

Die schmerzhafte diabetische Neuropathie ist als eine häufige Komplikation bei Diabetes mellitus eine weit verbreitete Erkrankung mit Relevanz für die gesamte Gesellschaft. Die betroffenen Patienten leiden dabei vor allem unter chronischen Schmerzen, die zu zahlreichen und starken Beeinträchtigungen und einer verminderten Lebensqualität führen.

Bei einem Teil dieser Patienten lassen sich die Schmerzen mit Hilfe der in den klinischen Leitlinien empfohlenen medikamentösen Therapie nicht ausreichend lindern und gleichzeitig bestehen große Herausforderungen in Bezug auf die Nebenwirkungen und die Adhärenz dieser Therapie, sodass für diese Patienten ein Bedarf für eine andere wirkungsvollere Behandlungsmethode besteht. Diese Lücke kann mit der epiduralen Rückenmarkstimulation geschlossen werden.

In dem vorliegenden Dokument wird der aktuelle wissenschaftliche Stand zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation transparent und übersichtlich dargestellt. Die Grundlage hierfür bietet eine systematische, reproduzierbare Literaturrecherche der aktuellen klinischen Evidenz. Die Ergebnisse werden nachvollziehbar dargestellt und im Kontext der Vergütung durch die gesetzliche Krankenversicherung im deutschen Gesundheitswesen ausführlich erläutert.

Mit dem daraus entstandenen umfangreichen Dokument soll allen an der Versorgung beteiligten Akteuren eine evidenzbasierte Information zur Verfügung gestellt werden, um dazu beizutragen, die Kommunikation zu diesem Thema weiterzuentwickeln, und Entscheider auf unterschiedlichen Ebenen zu unterstützen.

Unser Dank gilt allen, die an der Entstehung des Dokuments beteiligt waren. Der Firma Nevro danken wir für den Auftrag und die Finanzierung sowie die Bereitstellung von Literatur und Informationen zum Behandlungsverfahren und zu den verwendeten Medizinprodukten. Wir bedanken uns bei Gerd Gottschalk (Direktor Market Access International bei Nevro Germany GmbH) für den kooperativen Austausch zur Konzeption der Arbeit und die vielfältigen fachlichen Diskussionen und Revisionen sowie dem gesamten Team von Healthcare Heads GmbH, welches dieses Projekt an unterschiedlichen Stellen nach den Kriterien der guten wissenschaftlichen Praxis unterstützt hat.

Inhalt

1	Vorwort.....	3
	Inhalt.....	4
	Abbildungsverzeichnis	6
	Tabellenverzeichnis	6
	Disclaimer.....	7
	Die Autoren	8
2	Abkürzungen.....	9
3	Einführung und Zielsetzung.....	12
4	Zusammenfassung.....	14
5	Beschreibung der Erkrankung.....	16
5.1	Einordnung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie.....	16
5.2	Entstehung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie	17
5.3	Diagnostik der schmerzhaften diabetischen Neuropathie.....	18
5.4	Relevanz für die Patienten und die Gesellschaft	21
5.4.1	Relevanz für die Patienten	21
5.4.2	Relevanz für die Gesellschaft.....	22
6	Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie	25
6.1	Behandlungsziel	25
6.2	Behandlungsmöglichkeiten.....	26
6.2.1	Medikamentöse Therapie	26
6.2.2	Unterstützende nicht medikamentöse Therapie	27
6.2.3	Neuromodulation	27
6.3	Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation	29
6.3.1	Methode und zugrundeliegende Technologie	30
6.3.2	Wirkmechanismus	32
6.3.3	Indikationsstellung.....	33
6.3.4	Behandlungsablauf.....	35
6.3.5	Verbreitung der Methode	38

7	Kodierung und Vergütung	40
7.1	Vergütung im stationären Sektor.....	40
7.2	Kodierung der Behandlung	42
7.2.1	ICD-Kodierung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie.....	42
7.2.2	OPS-Kodierung für die Implantationsprozedur	43
7.3	Vergütung im aG-DRG-System 2022.....	43
8	Systematische Literaturrecherche und -auswahl	46
8.1	Fragestellung	46
8.2	Parameter zur Wirksamkeit und Sicherheit.....	46
8.3	Basis zur Beurteilung des Evidenzgrads.....	48
8.4	Einschlusskriterien für die Literatúrauswahl	49
8.5	Literaturrecherche	50
8.6	Literatúrauswahl	50
8.7	Ergänzende Recherche	52
9	Systematische Literatúrauswertung	54
9.1	Beurteilung des Evidenzgrads.....	55
9.1.1	Beschreibung der Studien.....	56
9.1.2	Verblindung bei Studien mit epiduraler Rückenmarkstimulation	60
9.1.3	Zusammenfassende Beurteilung der Studienqualität.....	61
9.2	Darstellung der Studienergebnisse	62
9.2.1	Ergebnisse zur Stimulationsart.....	63
9.2.2	Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	64
9.2.3	Ergebnisse zur Sicherheit.....	79
10	Versorgungslücke in der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie... 82	
10.1	Einschränkungen der medikamentösen Therapie	82
10.2	Limitationen anderer Neuromodulationsverfahren	84
10.3	Die epidurale Rückenmarkstimulation schließt eine Versorgungslücke	85
10.3.1	Verbesserte Wirksamkeit	85
10.3.2	Hohes Sicherheitsniveau	88
10.3.3	Bedeutung der Stimulationsart	90
11	Erfüllung der besonderen Anforderungen des SGB V.....	92
11.1	Zweckmäßigkeit der Behandlung	92

11.2	Ausreichende und notwendige Versorgung	94
11.3	Wirtschaftlichkeit der Behandlung	94
11.4	Aktueller Stand der medizinischen Erkenntnisse	96
11.5	Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst	98
12	Der Nutzen wird als erbracht angesehen.....	99
13	Herausforderungen für die epidurale Rückenmarkstimulation.....	101
14	Zusammenfassende Bewertung	103
15	Literaturverzeichnis.....	106
Anhang 1:	Tabellarische Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien.....	118
Anhang 2:	Suchstrategien	148
	Suchstrategie Medline via PubMed (zuletzt aktualisiert am 04.08.2022)	148
	Suchstrategie Cochrane Library (zuletzt aktualisiert am 04.08.2022).....	149

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 5-1:

Ausbreitungsmuster der schmerzhaften diabetischen Neuropathie im Zeitverlauf
(Abbildung verändert nach Pop-Busui et al., 2022 (6)). 20

Abbildung 8-1:

PRISMA Ablaufdiagramm der Literatursuche..... 53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 6-1:

Anzahl der OPS-Kodes für die Implantation oder den Wechsel eines
Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation 2016 bis 2021 (64–69). 39

Tabelle 8-1:

Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (76). 48

Tabelle 8-2:

PICOS Kriterien für die systematische Literatursuche und -auswahl..... 49

Tabelle 9-1:

Überblick über die 11 systematisch ausgewerteten Publikationen. 55

Tabelle 9-2:

Zuordnung der ausgewerteten Publikationen zu den Evidenzstufen
gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (76). 56

Disclaimer

Die Informationen in diesem Dokument stellen keinerlei Therapieempfehlungen zur Anwendung der Rückenmarkstimulation oder anderer Methoden im Einzelfall dar. Informationen über die Anwendung der Produkte zur Durchführung der Rückenmarkstimulation sind in der jeweiligen Gebrauchsanweisung hinterlegt.

Alle Aussagen in diesem Dokument wurden mit größtmöglicher Neutralität, basierend auf einem systematischen, transparenten und nachvollziehbaren Ansatz unter Einhaltung wissenschaftlicher Kriterien recherchiert und ausgewertet. Alle darüber hinaus im Gesamtzusammenhang, basierend auf der Expertise der Autoren im Rahmen der Zielsetzung dieses Dokuments getätigte Aussagen, werden durch weitere Quellen belegt.

Soweit sich die Informationen auf juristische Inhalte, wie Gesetzestexte und Rechtsprechungen, beziehen, so dienen diese der Information und Einordnung und als Grundlage für die Einschätzung der Autoren und ersetzen unter keinen Umständen eine Rechtsberatung durch einen Juristen.

Bezüglich der Angaben zur Kodierung und Vergütung ist zu beachten, dass alle Informationen mit den im Jahr 2022 gültigen Klassifikationen recherchiert und ermittelt wurden und diese Informationen auch nur für dieses Jahr gelten können. Darüber hinaus ist im Einzelfall die vollständige und korrekte Kodierung der Behandlung vor Ort ausschlaggebend, die zu abweichenden Leistungsbezeichnungen und damit zu einer abweichenden DRG-Zuordnung und damit auch Vergütung führen kann. Für die richtige und vollständige Kodierung des Einzelfalls ist laut den Deutschen Kodierrichtlinien der behandelnde Arzt verantwortlich und es gelten stets die aktuellen Bestimmungen der jeweils gültigen Versionen von ICD-10-GM und OPS sowie des aG-DRG-Systems, inklusive der Deutschen Kodierrichtlinien.

Alle Informationen sind nach bestem Wissen recherchiert und dargestellt, erheben allerdings keinen Anspruch auf Richtigkeit und Vollständigkeit.

Die Autoren übernehmen daher keinerlei Haftung in diesem Zusammenhang.

Die Autoren

[Dr. med. Susanne Habetha MPH](#)

Dr. Susanne Habetha ist Ärztin und hat ergänzend zu ihrer medizinischen Ausbildung und klinischen Tätigkeit einen Master of Public Health mit dem Schwerpunkt „Management im Gesundheitswesen“ erworben. Im Rahmen ihrer mehrjährigen Tätigkeit im InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH) hat sie an der Entwicklung des G-DRG-Systems mitgewirkt. Frau Dr. Habetha ist Mitgründerin und Geschäftsführerin von Healthcare Heads GmbH – Market Access Navigators und im Rahmen der Entwicklung von Market Access Lösungen auf die evidenzbasierte Bewertung von Therapieverfahren spezialisiert.

[Sven Sauermann](#)

Sven Sauermann ist Facharzt für Chirurgie und hat an der Entwicklung und Einführung des G-DRG-Systems im InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH) mitgewirkt. Weiterhin hat er betriebswirtschaftliche Expertise mit dem Schwerpunkt Gesundheits- und Sozialwirtschaft an der Fachhochschule in Remagen erworben und war in verschiedenen Positionen für Medizinunternehmen in den Bereichen Reimbursement, Market Access und Hospital und Health Economics tätig. Herr Sauermann ist Mitgründer und Geschäftsführer des Beratungsunternehmens Healthcare Heads GmbH – Market Access Navigators.

2 Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BDI	Beck-Depressions-Inventar (Beck Depression Inventory)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSG	Bundessozialgericht
BWR	Bewertungsrelation
CEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
CGIC	Clinician Global Impression of Change
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DN4	Douleur Neuropathique en 4 Questions
DKR	Deutsche Kodierrichtlinien
DRG	Diagnosis Related Group
DRGS	Dorsal Root Ganglion Stimulation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-DRG-System	German-Diagnosis Related Groups-System
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hz	Hertz
ICD-10 GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH
INS	International Neuromodulation Society
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kHz	Kilohertz
KI	Konfidenzintervall

µs	Mikrosekunde
mA	Milliampere
MCID	Minimum Clinically Important Difference (geringster klinisch relevanter Unterschied)
MDNS	Michigan Diabetic Neuropathy Score
Mio.	Million
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MOS SF-36	Medical Outcomes Study Short Form 36
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NPS	Neuropathic Pain Scale
NRS	Numerische Ratingskala
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PGIC	Patient Global Impression of Change
PICOS	Patient/Intervention/Comparison/Outcome/Study design
PKV	Private Krankenversicherung
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
PRO	Patient Reported Outcome (Patienten-berichtete Endpunkte)
PSQ-3	Pain and Sleep Questionnaire
QALYs	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)
RWD	Real-World Daten
SF-MPQ	Short-Form McGill Pain Questionnaire
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se) (Adverse event(s))

V	Volt
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VRS	Verbale Ratingskala
ZE	Zusatzentgelt

Gender Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung unterschiedlicher geschlechtsspezifischer Bezeichnungen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Hinweis zu Übersetzungen

Alle Übersetzungen von Zitaten aus dem Englischen ins Deutsche wurden von der Healthcare Heads GmbH angefertigt.

3 Einführung und Zielsetzung

Die schmerzhafte diabetische Neuropathie ist eine häufige und gefürchtete Komplikation bei Diabetes mellitus. Sie ist durch eine Schädigung von Nervenfasern gekennzeichnet, was zu einer den Patienten stark belastenden Symptomatik mit schweren Schmerzen führen kann. Hierdurch sind die Patienten in ihrer alltäglichen Lebensführung und Lebensqualität stark beeinträchtigt. Dementsprechend ist auch die Gesellschaft durch die dauerhafte Behandlung dieser chronischen Erkrankung sowie den Produktionsverlust der Patienten stark belastet.

Da die derzeit verfügbare Therapie mit Medikamenten nicht für alle Patienten eine ausreichende Behandlung der Schmerzen gewährleistet, besteht ein großer Bedarf an Therapiealternativen. Als alternative Therapien kommen Neuromodulationsverfahren wie z.B. die epidurale Rückenmarkstimulation zum Einsatz. Vor diesem Hintergrund hat die Bedeutung dieser Behandlung für die Versorgung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie in Deutschland eine hohe Relevanz.

Das vorliegende Dokument stellt die Bedeutung der epiduralen Rückenmarkstimulation für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie für die Versorgung im deutschen Gesundheitswesen anhand von wissenschaftlicher Evidenz dar. Dazu wurde die klinische Evidenz systematisch, transparent und nach definierten Kriterien recherchiert, ausgewertet, dargestellt und bewertet. Durch die systematische und transparente Vorgehensweise soll die Nachvollziehbarkeit der Bewertung gewährleistet werden.

Für die Anwendung einer Methode in der klinischen Routine ist im deutschen Gesundheitswesen die Frage der Vergütung essenziell. Daher wird anhand der ausgewerteten Evidenz ausgeführt, wie die Behandlung die im Sozialgesetzbuch V (SGB V) verankerten Anforderungen für die Vergütung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland erfüllt.

Das Dokument soll Mediziner oder Wissenschaftler ebenso wie alle anderen im Versorgungskontext beteiligten Fachkreise, inklusive der Entscheider im Bereich der Leistungserbringer und der Kostenträger, durch eine gemeinsame Informationsbasis unterstützen und fachliche Diskussionen ermöglichen. Die medizinisch-wissenschaftlichen Inhalte werden daher sprachlich möglichst gut nachvollziehbar dargestellt, ohne sie inhaltlich zu stark zu verkürzen. Außerdem zielen grundlegende Informationen zur Erkrankung und anderen relevanten Aspekten darauf ab, ein besseres Verständnis des Kontextes insgesamt zu ermöglichen.

Beginnend mit den Abschnitten über die Erkrankung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie, den Behandlungsmöglichkeiten und der Vergütung im stationären Sektor wird im Anschluss die systematische Literaturrecherche und Auswertung von 11 Publikationen im Detail dargestellt. Es folgt die Beurteilung der Bedeutung der epiduralen

Rückenmarkstimulation für die Versorgung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie im deutschen Gesundheitswesen einerseits im medizinischen Kontext und andererseits in Bezug auf die Erfüllung der sozialrechtlichen Anforderungen. Eine zusammenfassende Bewertung bildet den Abschluss des Dokuments.

Ergänzend soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass für 2023 eine Überarbeitung geplant ist. Da die S3-Leitlinie „Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF-Register Nr. 041/002) für die Beurteilung der epiduralen Rückenmarkstimulation im Kontext des Deutschen Gesundheitswesens maßgeblich ist, soll die für 2023 erwartete, aktualisierte Fassung der S3-Leitlinie in die vorliegende Darstellung mit einbezogen werden. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments befand sich die 2013 veröffentlichte und seit 31.7.2018 nicht mehr gültige Version der S3-Leitlinie in Überarbeitung (1). Im Zuge dieser Aktualisierung des vorliegenden Dokuments soll darüber hinaus die systematische Literaturrecherche aktualisiert werden, um neu erschienene Publikationen in die systematische Literaturauswertung mit einzubeziehen.

4 Zusammenfassung

Die epidurale Rückenmarkstimulation ist ein seit Jahrzehnten erfolgreich eingesetztes minimalinvasives Neuromodulationsverfahren zur Behandlung von chronischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache. Eine elektrische Stimulation am Rückenmark führt über eine Veränderung der Schmerz Wahrnehmung zu einem schmerzlindernden Effekt. Die Stimulation kann auf unterschiedliche Arten basierend auf unterschiedlichen Technologien erfolgen. Die epidurale Rückenmarkstimulation wird unter anderem zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie eingesetzt.

Die schmerzhaft diabetische Neuropathie stellt eine häufige Komplikation bei Diabetes mellitus dar. Sie ist durch eine Schädigung peripherer Nerven bedingt (Polyneuropathie) und typischerweise durch brennende Schmerzempfindungen in den Füßen gekennzeichnet. Die Symptome breiten sich symmetrisch von der Körperperipherie her zur Körpermitte hin aus und nehmen im Zeitverlauf zu. Die Erkrankung ist mit zahlreichen und schwerwiegenden Gesundheitsrisiken verbunden.

Die Schmerzsymptome führen zu einem bedeutenden Verlust an Lebensqualität. Die Patienten sind in ihren Alltagsaktivitäten stark eingeschränkt sowie von Schlafstörungen und psychischen Begleiterkrankungen betroffen. Die Häufigkeit der Erkrankung verbunden mit hohen Behandlungskosten ergeben eine große gesellschaftliche Bedeutung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie.

Die medikamentöse Behandlung bildet gemäß den deutschen und internationalen klinischen Leitlinien den zentralen Bestandteil für die Therapie der Schmerzsymptome. Sie ist durch eine begrenzte Wirksamkeit mit einer mittleren Schmerzreduktion von 30% bis 50% und teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und Therapieabbrüchen charakterisiert und limitiert. In der Folge können bestimmte Patienten nicht ausreichend mit der medikamentösen Therapie behandelt werden. Für diese therapierefraktären Patienten besteht eine Versorgungslücke.

Anhand von 11 systematisch recherchierten Publikationen zu zwei Stimulationsarten (niedrigfrequente- und 10 kHz Stimulation) wurde die Wirksamkeit und die Sicherheit der epiduralen Rückenmarkstimulation systematisch ausgewertet. Die ausgewertete Evidenz inklusive qualitativ hochwertiger Studien (Evidenzstufe Ia und Ib) zeigt eine signifikant stärkere Schmerzreduktion und Verbesserung weiterer (patienten)relevanter Endpunkte der epiduralen Rückenmarkstimulation gegenüber der medikamentösen Behandlung bei therapierefraktären Patienten. Die Schmerzreduktion fällt dabei in den Studien mit der 10 kHz Stimulation deutlich höher aus als mit der niedrigfrequenten Stimulation. Darüber hinaus ergeben sich Hinweise darauf, dass die epidurale Rückenmarkstimulation zusätzlich den Krankheitsverlauf und die verbundenen Gesundheitsrisiken günstig beeinflussen kann.

Aus den Studien geht hervor, dass sich mögliche Nebenwirkungen der epiduralen Rückenmarkstimulation in der Regel gut beheben lassen und die Methode vollständig reversibel ist. Verglichen mit der medikamentösen Therapie kann die epidurale Rückenmarkstimulation als die sicherere Methode angesehen werden. Darüber hinaus zeigen langfristige Nachbeobachtungen, dass die epidurale Rückenmarkstimulation auch über längere Zeiträume wirksam und sicher angewendet werden kann. Real-World Daten belegen die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse in der Routineversorgung.

Auf Basis der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und -auswertung wird der Nutzen der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung therapierefraktärer Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie als erbracht angesehen. Sie erfüllt auch die im SGB V definierten sozialrechtlichen Anforderungen für die Vergütung durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in Deutschland. Die Vergütung für die Implantation des Neurostimulationssystems ist im stationären Bereich durch ein Zusatzentgelt geregelt und auch im ambulanten Bereich möglich.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation auf Basis der ausgewerteten hochwertigen Evidenz eine große Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können, hat. Diese Patienten können bei entsprechender Eignung durch die epidurale Rückenmarkstimulation von einer wirksamen Behandlung mit langfristig akzeptabler Sicherheit für eine dauerhaft und stark beeinträchtigende Erkrankung profitieren.

5 Beschreibung der Erkrankung

Die Schädigung von Nerven (Neuropathien) stellt die häufigste Komplikation bei Diabetes mellitus (auch bekannt als Zuckerkrankheit) dar (2,3). Die schmerzhafte diabetische Neuropathie ist die häufigste Erscheinungsform (3,4). Sie gilt als die teuerste Komplikation der Diabeteserkrankung und als diejenige, die den Patienten am stärksten behindert (5). Die Patienten leiden dauerhaft (chronisch) an Schmerzen, Empfindungsstörungen und weiteren Symptomen und sind durch damit verbundene zusätzliche Gesundheitsrisiken dauerhaft und fortschreitend stark belastet (2,6).

In den folgenden Abschnitten wird auf die Einordnung, Entstehung, Diagnostik und Relevanz der schmerzhaften diabetischen Neuropathie für die Patienten und die Gesellschaft näher eingegangen.

5.1 Einordnung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Unter dem Begriff > diabetische Neuropathie < werden unterschiedliche neuropathische Erkrankungen infolge eines Diabetes mellitus an unterschiedlichen Orten des Nervensystems mit vielfältigen Manifestationen zusammengefasst (2,3). Es treten sowohl schmerzlose als auch schmerzhafte Erscheinungsformen der diabetischen Neuropathie auf (2,3) und es kann einerseits das somatische und andererseits das autonome Nervensystem betroffen sein (3,7).

Die weitere Differenzierung der Erscheinungsformen der diabetischen Neuropathie kann anhand klinischer Kriterien erfolgen (4,7). So werden beispielsweise die subklinische Neuropathie (ohne Symptome, aber mit pathologischen Befunden), die schmerzlose Neuropathie, die fokalen Neuropathien (auf einen oder mehrere Orte begrenzt) und die chronisch schmerzhafte Neuropathie unterschieden (4,7). Letztere gehört zu den häufigen Verlaufsformen (4,7).

Die Erkrankung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie kann einerseits aus der Perspektive der Diabetologie (für die Grunderkrankung Diabetes mellitus) und andererseits aus der Perspektive der Schmerzmedizin (für das Symptom Schmerz) betrachtet werden. Da die Schmerzbehandlung im vorliegenden Dokument das Thema ist, steht hier die Perspektive der Schmerzmedizin im Vordergrund.

Die durch eine diabetische Neuropathie verursachten Schmerzen zählen zu den neuropathischen Schmerzformen (6,8). Neuropathische Schmerzen entstehen definitionsgemäß infolge einer Läsion oder Krankheit des somatosensorischen Nervensystems (8,9). Das bedeutet, dass die Teile des Nervensystems, die sich auf die Körperwahrnehmung beziehen (z.B. Berührungsempfindung), betroffen sind. Der schmerzhaften diabetischen Neuropathie liegt typischerweise eine somatosensorische Neuropathie des peripheren Nervensystems zugrunde (3,4). Sie tritt generalisiert (viele

Nerven betreffend) auf und wird daher auch spezifischer als Polyneuropathie bezeichnet (4,8).

In der Fachliteratur variiert die Nomenklatur, so finden sich z.B. folgende Bezeichnungen für dieselbe Nervenerkrankung: i) „sensomotorische diabetische Polyneuropathie“ (4), ii) „distal-symmetrische diabetische sensomotorische Polyneuropathie (DSPN)“ (7), iii) „diabetic peripheral neuropathy (DPN)“ („diabetische periphere Neuropathie (DPN)“) (6) oder iv) „distal symmetric polyneuropathy (DSPN)“ („distale symmetrische Polyneuropathie“) (3).

Für das vorliegende Dokument wurde die Bezeichnung „diabetische Neuropathie“ bzw. „schmerzhafte diabetische Neuropathie“ gewählt (außer es ist bei abweichenden Begriffen in den zitierten Originalquellen zum besseren Verständnis erforderlich, diese zu verwenden), weil sie erkennen lässt, dass es sich hierbei um eine mit Diabetes mellitus verbundene Nervenerkrankung handelt, bei der das Symptom Schmerz im Vordergrund steht und damit die wesentlichen Merkmale in einem nachvollziehbaren Ausdruck vereint. In der englischsprachigen Fachliteratur findet man häufig die entsprechende Bezeichnung „painful diabetic neuropathy“ (PDN) (z.B. (10–15)).

5.2 Entstehung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Der schmerzhaften diabetischen Neuropathie liegt eine Schädigung peripherer Nerven zugrunde (6,7), die als Komplikation infolge der Grunderkrankung Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 auftritt (2,6). Allerdings kann die diabetische Neuropathie auch bei einer gestörten Glukosetoleranz als Vorstufe des Diabetes (Prädiabetes) auftreten (2,3).

In einer aktuellen und umfassenden Publikation in der Reihe klinischer Kompendien der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft (American Diabetes Association) wird der Entstehungsprozess der diabetischen peripheren Neuropathie anhand der aktuellen Evidenz zusammengefasst (6). Demnach ist nicht allein der bei Diabetes mellitus krankhaft erhöhte Blutzuckerspiegel ursächlich für die Ausbildung einer diabetischen Neuropathie, sondern ein insgesamt veränderter Stoffwechsel (6,13). In Studien konnte auch ein vom Blutzuckerspiegel unabhängiger Zusammenhang zwischen den Faktoren des metabolischen Syndroms (z.B. Übergewicht, Fettstoffwechselstörung, Bluthochdruck) und dem Risiko für die Entstehung einer distalen symmetrischen Polyneuropathie gezeigt werden (16,17).

Laut Pop-Busui et al. (6) haben diese Erkenntnisse dazu geführt, dass eher eine Störung der Energieversorgung in Nervenzellen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der diabetischen Neuropathie spielt (18). Experimentelle Studien stützen eine multifaktorielle Pathogenese mittels oxidativen und entzündlichen Stresses im Zusammenhang mit einer Stoffwechselstörung (3). Sloan et al. fassen zusammen, dass der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ein komplexes Zusammenspiel von Risikofaktoren, vaskulären

und metabolischen Anomalien sowie psychosozialen Faktoren zugrunde liegt, welches zu Veränderungen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem führt (10).

Ziegler et al. (7) zählen diverse Risikofaktoren, -indikatoren bzw. Komorbiditäten, die eine diabetische Neuropathie begünstigen, auf. Dazu gehören neben der Dauer der diabetischen Erkrankung, Augen- und Nierenkomplikationen des Diabetes und die Einstellung des Blutzuckerspiegels u.a. auch Bluthochdruck, Durchblutungsstörungen, Depression, Fettstoffwechselstörungen, Faktoren des Lebensstils sowie demografische Faktoren (7).

Die für Störungen des Stoffwechsels empfindlichste Stelle des peripheren Nervensystems stellen die dünnen C-Fasern („small fibers“) dar, die nicht – wie sonst typisch für Nervenzellen inklusive ihrer langen Ausläufer – von einem schützenden Zellmantel (Myelin) umhüllt sind (6). Diese Nervenfasern leiten u.a. Schmerz- und Temperaturreize in Richtung des zentralen Nervensystems weiter und bilden die Mehrheit der peripheren sensorischen Nervenfasern (Axone) (6). Hier zeigen sich zuerst die degenerativen Veränderungen der Nerven, welche der diabetischen Neuropathie zugrunde liegen (4,6,19).

Erst im weiteren Krankheitsverlauf sind auch größere, durch Myelin geschützte sensorische Nervenfasern („large fibers“), die u.a. Empfindungen über Berührung und Druck sowie Vibration und Tiefensensibilität leiten, bis hin zu motorischen Nerven betroffen (6,19). Je nachdem, welche Nervenfasern hauptsächlich von der Neuropathie betroffen sind, wird auch von einer Small-Fiber- und Large-Fiber-Neuropathie gesprochen, wobei Mischformen am häufigsten vorkommen (3,19).

5.3 Diagnostik der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Neuropathische Schmerzen, wie sie bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie auftreten, werden übereinstimmend gemäß der S2k-Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ (8) und der S1-Leitlinie „Diagnostik bei Polyneuropathien“ (2) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) anhand typischer Symptome und Befunde diagnostiziert, die in erster Linie mithilfe der Anamnese, Schilderung der Beschwerden durch den Patienten und der klinischen Untersuchung eruiert werden. Die Diagnose der diabetischen Neuropathie kann als Ausschlussdiagnose angesehen werden, bei der Anzeichen und/oder Symptome einer Funktionsstörung peripherer Nerven bei Diabetes mellitus nach Ausschluss anderer Ursachen bestehen (3). Im Folgenden werden die Symptome und das klinische Erscheinungsbild näher erläutert.

Die Symptomatik der Neuropathie basiert auf der Funktion der geschädigten Nervenfasern (6,8). Daraus leitet sich ab, dass die Symptomatik abhängig von der Art der betroffenen Nervenfasern variiert (3) und die schmerzhaft diabetische Neuropathie

neben Schmerzen mit zahlreichen weiteren Symptomen einhergeht (4). Dementsprechend werden in der Untersuchung gezielt die Eigenschaften der potenziell geschädigten Nervenfasern geprüft: Schmerzwahrnehmung und Temperaturempfinden für die dünnen Nervenfasern sowie Vibrationsempfinden, Reflexe, Druck und Lageempfinden (Propriozeption) für die dickeren, myelinisierten Fasern (6). Die vollständige neurologische Untersuchung umfasst weiterhin die Testung der Motorik, des autonomen Nervensystems und vieler weiterer neurologischer Funktionen (2). Durch den zusätzlichen Einsatz unterschiedlicher apparativer diagnostischer Verfahren (z.B. elektrophysiologische Testung der Nervenleitgeschwindigkeit) kann die Schädigung von Nervenfasern bestätigt und differenziert erfasst werden (2,8). Auch andere, nicht durch den Diabetes mellitus verursachte Neuropathien treten gehäuft bei Diabetespatienten auf, die differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden müssen (4).

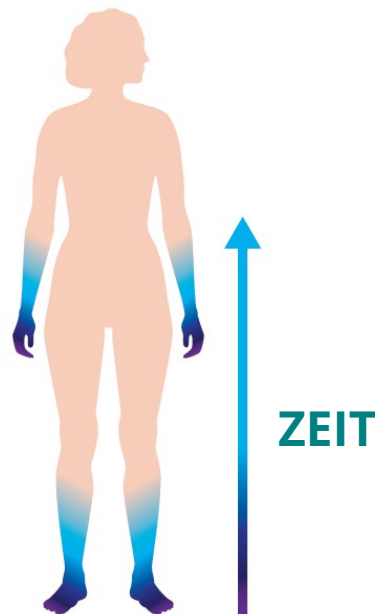
Die neuropathischen Schmerzen werden typischerweise als brennend geschildert mit einschließenden Schmerzattacken, verstärkter Schmerzwahrnehmung (Hyperalgesie) und Schmerzen, die durch äußere – normalerweise nicht schmerzhaft – Reize ausgelöst werden (Allodynie) (8). Die Schmerzen treten unabhängig von physischer Belastung oder Bewegung (8) in Ruhe auf und nehmen in der Nacht typischerweise zu (4,6).

Insbesondere in frühen Stadien der sensomotorischen diabetischen Polyneuropathie mit überwiegender Schädigung der dünnen Nervenfasern stellen die Schmerzen und Störungen der Schmerzwahrnehmung die Leitsymptome dar (4,6). Die brennenden Schmerzen in den Füßen können auch als „Burning Feet“-Syndrom in Erscheinung treten (4).

Weitere typische Symptome sind stechende Schmerzen (3,4), elektrisierende Empfindungsstörungen (3,4), Kribbelparästhesien (auch als Ameisenlaufen beschrieben) (4,8), Dysästhesien (unangenehme Parästhesien) (4,8), Taubheitsgefühle (4,8), Verlust des Lageempfindens (6) mit Gleichgewichtsstörungen und Fallneigung (19), Druck- oder Engegefühl in der Extremität (8), die teilweise erst im weiteren Krankheitsverlauf mit fortschreitender Nervenschädigung auch dickerer Nervenfasern auftreten.

Die Symptome der schmerzhaften diabetischen Neuropathie breiten sich symmetrisch von distal nach proximal an den Fußspitzen beginnend und später in gleicher Weise auch an der oberen Extremität aus (6) (s. Abbildung 5-1). Dadurch entsteht im Ergebnis ein strumpffartiges Verteilungsmuster der Symptome an der unteren Extremität (6,20). Später im Krankheitsverlauf bildet sich entsprechend ein handschuhförmiges Muster an der oberen Extremität (6,20). Dieses Muster ist durch den entlang der langen Nervenfortsätze (Axone) verlaufenden Krankheitsprozesses (2) mit fortschreitendem Verlust von Nervenfasern (6) bedingt.

Abbildung 5-1: Ausbreitungsmuster der schmerzhaften diabetischen Neuropathie im Zeitverlauf (Abbildung verändert nach Pop-Busui et al., 2022 (6)).



Die Intensität und subjektiv empfundene Schwere bzw. Erträglichkeit des Schmerzes sollten vom Patienten auch zur Verlaufsbeurteilung dokumentiert werden (4). Es stehen unterschiedliche diagnostische Instrumente zur Verfügung, sogenannte Skalen, mit denen der Patient anhand von Zahlen (Numerische Ratingskala, NRS), einer visuellen Einteilung (Visuelle Analogskala, VAS) oder anhand von beschreibenden Worten (Verbale Ratingskala, VRS) die Schmerzintensität angeben kann (4). Gemäß der S2k-Leitlinie zu neuropathischen Schmerzen (8) wird die Schmerzintensität in Deutschland typischerweise mit der 11-teiligen NRS in abgestuften Ausprägungen von null („kein Schmerz“) bis zehn („maximal vorstellbarer Schmerz“) gemessen.

Weiterhin kommen in der Diagnostik der schmerzhaften diabetischen Neuropathie validierte Fragebogen zum Einsatz (29). Mit ihnen können ergänzend insbesondere die subjektive Schmerzwahrnehmung und psychosoziale Komponenten erfasst werden (29). Mit dem Michigan Diabetic Neuropathy Score steht beispielsweise ein validiertes Instrument zur Verfügung, das sowohl eine klinische Untersuchung als auch eine apparative Diagnostik beinhaltet, um den Schweregrad der diabetischen Neuropathie zu bestimmen (21). Weitere Fragebogen-basierte diagnostische Instrumente zur Bestimmung des Schweregrads einer Neuropathie sind z.B. Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) und Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) (15) oder Neuropathie-Symptom-Score (NSS) und Neuropathie-Defizit-Score (NDS) (7).

Die diagnostischen Instrumente werden auch in klinischen Studien eingesetzt, um die Veränderungen der Krankheit unter einer bestimmten Behandlung, ggf. im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, zu erfassen und auswerten zu können.

Aufgrund der mit der schmerzhaften diabetischen Neuropathie verbundenen zahlreichen und schwerwiegenden Gesundheitsrisiken ist eine frühe Diagnosestellung wichtig, um den Verlauf günstig zu beeinflussen (4,7). Daher soll gemäß klinischen Leitlinien und internationaler Literatur für entsprechende Risikogruppen ein regelmäßiges Screening zur Früherkennung der diabetischen Neuropathie durchgeführt werden (3,4,6,7). Bei bestehendem Krankheitsverdacht folgt die umfangreichere „Basisdiagnostik“ zur Diagnosestellung und als Basis für eine geeignete Therapie (4,7). Falls zur Diagnosestellung erforderlich, sollten zusätzliche spezifische Untersuchungen durch einen entsprechend spezialisierten Arzt erfolgen (7). Ebenso ist die Einbeziehung eines in Schmerzdiagnostik und Schmerztherapie erfahrenen Arztes erforderlich, wenn die Krankheitsursache unklar ist oder die Schmerzsymptome therapieresistent sind (7).

5.4 Relevanz für die Patienten und die Gesellschaft

Die schmerzhafte diabetische Neuropathie ist nicht nur eine chronische Erkrankung, sondern schreitet im Verlauf weiter voran mit zunehmender Verstärkung der Symptome und zahlreicher damit verbundener Belastungen und Risiken (3,4). Die Relevanz dieser Erkrankung für den einzelnen Patienten, aber auch im gesellschaftlichen Kontext, wird als bedeutend angesehen (22) und nachfolgend ausgeführt.

5.4.1 Relevanz für die Patienten

In zahlreichen Quellen wird bei den Beeinträchtigungen durch die schmerzhafte diabetische Neuropathie übereinstimmend ein bedeutender Verlust an Lebensqualität an erster Stelle genannt. Pop-Busui et al. stellen in einem Positionspapier der Amerikanischen Diabetes Gesellschaft auf Basis entsprechender Quellen fest, dass neuropathische Schmerzen zu körperlicher Behinderung sowie Beeinträchtigung von täglichen Aktivitäten und im psychosozialen Bereich führen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vermindern (3). Galer et al. konnten in einer multizentrischen Studie zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten durch das Symptom Schmerz erheblich beeinträchtigt wird (23). Die Studienteilnehmer gaben an, dass insbesondere der Schlaf und die Lebensfreude beeinträchtigt waren, aber auch Freizeitaktivitäten, normale Arbeit, Mobilität sowie allgemeine und soziale Aktivitäten. Die Beeinträchtigungen machen sich z.B. daran fest, dass ein Drittel der Patienten in dieser Studie eine Gehhilfe oder einen Rollstuhl benötigten (23). Beispielsweise kann schon der Kontakt mit Socken, Schuhen oder der Bettdecke zu starken Schmerzempfindungen führen (3).

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich das Symptom Schmerz negativ auf die psychische Gesundheit auswirkt (23), häufig treten Ängste und eine Depression auf (22). Mit der typischen Zunahme der Schmerzen während der Nacht sind entsprechende Störungen des Schlafes verbunden (4,6), die sowohl die Dauer als auch die Qualität des Schlafes betreffen (22). Der Schlafentzug wiederum kann sich verstärkend auf die

Erkrankung auswirken und zusätzliche negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit und die Alltagsaktivitäten haben (15).

Alleman et al. konstatieren in ihrem systematischen Review von 30 Publikationen aus den Jahren 2003 bis 2012, dass die Lebensqualität, der Schlaf und das tägliche Funktionsniveau der Patienten umso stärker beeinträchtigt sind, je mehr die Schmerzintensität zunimmt (22). Zu der Belastung durch den Schmerz an sich kommt sicherlich hinzu, dass die Symptome der schmerzhaften diabetischen Neuropathie zuerst an den Füßen und dann auch den Händen auftreten (6) und damit besonders „alltagsrelevante“ Körperstrukturen betreffen.

Auch die weiteren Symptome bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie führen zu relevanten Beeinträchtigungen und zusätzlichen gesundheitlichen Risiken. So führt z.B. das beeinträchtigte Lageempfinden und Taubheitsgefühle an den Füßen zu häufigeren Stürzen (3,19). In einer Studie mit 360.559 Teilnehmern waren Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie signifikant häufiger von Stürzen und damit verbundenen Verletzungen betroffen als Diabetespatienten ohne Neuropathie (2,2% versus 1,1% innerhalb von zwei Jahren, $p < 0,0001$) (24). Weiterhin besteht infolge der diabetischen Neuropathie, bedingt durch den Sensibilitätsverlust, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Ulzerationen am Fuß (3,25) und für das Diabetische Fußsyndrom (3,4), an dessen Entstehung die diabetische Neuropathie zu 85% bis 90% beteiligt ist (7).

Das Risiko für eine Amputation (die bei Patienten mit Diabetes mellitus ohnehin schon erhöht ist) war innerhalb eines Jahres bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie um den Faktor 16,24 höher als bei Patienten mit Diabetes, aber ohne Neuropathie ($p = 0,0003$) (24). Die „Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (4) bezeichnet die „sensomotorische diabetische Polyneuropathie“ als „wichtigsten Risikofaktor für nichttraumatische Amputationen an den unteren Extremitäten“.

Insgesamt zeigt sich für die schmerzhafte diabetische Neuropathie, dass das Symptom Schmerz eine entscheidende Rolle spielt, die Krankheit aber auch aufgrund diverser weiterer Symptome eine erhebliche und im Krankheitsverlauf zunehmende Belastung für die Patienten bedeutet, verbunden mit gravierenden gesundheitlichen Risiken (z.B. Amputation) und Einschränkungen der Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität. Grundsätzlich ist ein Rückgang der Symptome durch Besserung der Funktionsdefizite nicht zu erwarten und allenfalls in frühen Erkrankungsstadien möglich (4).

5.4.2 Relevanz für die Gesellschaft

Die Relevanz einer Erkrankung für die Gesellschaft bemisst sich insbesondere daran, wie häufig diese auftritt und welche Kosten mit ihr verbunden sind.

Die Angaben zur Häufigkeit der diabetischen Neuropathie zeigen eine große Spannweite (3,4) was unter Umständen damit zusammenhängt, dass nicht alle Erkrankungen sicher diagnostiziert werden (6,10). Während Diabetes mellitus eine weltweit häufige Erkrankung mit steigender Prävalenz ist, ist nur ein Teil der Patienten von einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie betroffen. Die Prävalenz der diabetischen Neuropathie steigt mit der Dauer der Diabetes Erkrankung an (3), es sind mehr ältere als jüngere Menschen betroffen (6) und Frauen haben ein um 50% größeres Erkrankungsrisiko als Männer (14).

Die Häufigkeit einer peripheren diabetischen Neuropathie in einer Studie mit über 1.000 Teilnehmern aus Deutschland, der Schweiz und Österreich betrug 17,1% bei Diabetes mellitus Typ 1 und 34,8% bei Diabetes mellitus Typ 2 (26). In einer Population von 15.692 Diabetespatienten in England war ca. ein Drittel (34%) von neuropathischen Schmerzen betroffen und bei 21% der Patienten wurde eine schmerzhaft diabetische Neuropathie diagnostiziert (14). Das bedeutet, dass bei zahlreichen Patienten Schmerz bereits als Symptom auftrat, ohne dass eine Neuropathie anhand einer eingeschränkten Nervenfunktion (z.B. Verminderung des Vibrationsempfindens oder Abschwächung des Achillessehnenreflexes) nachweisbar war (14). Pop-Busui et al. legen in ihrem Positionspapier dar, dass bis zu 25% der Patienten mit diabetischer Neuropathie Schmerzsymptome entwickeln (3).

In ihrer Übersicht europäischer Studien stellen Alleman et al. (22) eine Prävalenz der schmerzhaften diabetischen Neuropathie von 5,8% bis 34,0% dar. Die Verteilung der Symptomschwere in den ausgewerteten Studien lag bei 15,7% bis 36,4% der Patienten mit leichten, 13,8% bis 57,1% mit moderaten und 10% bis 35% mit schweren Schmerzen (22). In einer englischen Kohorte von Patienten mit Diabetes mellitus zeigten 52% der Patienten keine Symptome, 14% leichte Symptome, 18% moderate Symptome und 16% schwere Symptome (14). Die Prävalenz in einer Gruppe von 360.559 Diabetespatienten in den USA betrug 23,3% für die schmerzhaft diabetische Neuropathie und 4,8% für die diabetische Neuropathie ohne Schmerzsymptome (24).

Gemäß der systematischen Literaturlauswertung von Alleman et al. lagen die Gesundheitsausgaben für Patienten mit diabetischer Neuropathie (bezogen auf Europa und das Jahr 2005) zwischen 1.902 € (keine Schmerzsymptome) und 3.795 € (schwere Schmerzsymptome) pro Jahr und Patient (22). Sie setzten sich aus stationären und ambulanten Behandlungskosten inklusive Medikamente zusammen, wobei ein Anteil von 30% bis 32% auf die Medikamente entfiel (22). Der gleiche Zusammenhang ergab sich in einer vergleichenden Studie mit mehr als 300.000 Teilnehmern in den USA zwischen Schmerzsymptomen und der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen: Patienten mit Diabetes mellitus allein bzw. Neuropathie ohne Schmerzsymptome bzw. mit moderaten oder schweren Schmerzen unterschieden sich mit zunehmender Schwere der Erkrankung bzw. Symptome höchst signifikant ($p < 0,0001$) im Ausmaß der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und den damit verbundenen Kosten (27).

Kiyani et al. konnten in einer großen Studie in den USA zeigen, dass die Gesundheitsausgaben für Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie über einen Zeitraum von fünf Jahren höher waren als für Patienten mit Diabetes mellitus ohne Neuropathie und die Differenz vom ersten bis zum fünften Jahr von 20% auf 31% anstieg (24).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie vergleicht die Leistungsausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Diabetespatienten mit und ohne diabetische Neuropathie bzw. schmerzhafter diabetischer Neuropathie in Deutschland (28). Auf Basis einer retrospektiven Analyse von 4,9 Mio. Versicherten wiesen 20% der identifizierten Diabetespatienten eine Neuropathie auf, von denen 35% von einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie betroffen waren (28). Die jährlichen Gesamtkosten waren viermal höher für Patienten mit diabetischer Neuropathie (13.433 €) als ohne (3.221 €) (28). Weiterhin verursachten die Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie Kosten (22.266 €), die mehr als doppelt so hoch waren wie die der Patienten mit diabetischer Neuropathie, aber ohne Schmerzsymptomatik (9.727 €) (28). Gleichermaßen fielen die Krankengeldzahlungen und die Arbeitsunfähigkeitstage bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie höher aus (28).

Die Erkrankung reduziert auch die Produktivität der Patienten in Form von geringerer Produktivität während der Arbeit und häufigeren Unterbrechungen der Beschäftigung. Die hieraus resultierenden Produktivitätsverluste bezogen auf einige europäische Staaten werden in der systematischen Literaturschau von Alleman et al. (bezogen auf das Jahr 2008) mit 5.646 € / 10.552 € / 16.597 € pro Jahr für eine leichte / moderate / schwere schmerzhafter diabetischer Neuropathie angegeben (22).

In Zusammenschau der starken Belastungen durch die Erkrankung, der Häufigkeit des Auftretens insgesamt mit ca. 20% bis 25% bei einer Diabeteserkrankung und auch schwerer Verläufe sowie der sich daraus ergebenden Kosten ist der schmerzhaften diabetischen Neuropathie eine große Bedeutung im gesellschaftlichen Kontext beizumessen.

6 Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Raghu et al. folgern in ihrer systematischen Literaturlauswertung, dass eine wirksame Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie als weltweit führende Ursache neuropathischer Schmerzen eine hohe gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung hat (29). Allerdings besteht aktuell kein Konsens bezüglich einer schrittweisen Vorgehensweise in der Therapie (19).

Für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ist eine ärztliche Spezialisierung auf das Gebiet der Schmerzmedizin zunächst nicht erforderlich. Allerdings sollten gemäß den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) Patienten, bei denen die Ursache der Schmerzen unklar oder die Behandlung nach bis zu 12 Wochen bei eingeschränkter Lebensqualität nicht erfolgreich ist, zu einem schmerzmedizinisch erfahren Arzt überwiesen werden (7).

In den nachfolgenden Abschnitten werden aktuelle Erkenntnisse und Empfehlungen, insbesondere aus klinischen Leitlinien, dargestellt sowie die Einschränkungen der Therapieoptionen beschrieben. Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation wird in dem separaten Abschnitt 6.3 erläutert und deren Wirksamkeit und Sicherheit (mögliche Nebenwirkungen) werden anhand der systematischen Literaturlauswertung in Abschnitt 9 detailliert ausgeführt.

6.1 Behandlungsziel

Das Ziel der medizinischen Behandlung besteht idealerweise in der Bekämpfung der Ursache der Erkrankung. Für die schmerzhafte diabetische Neuropathie steht solch eine kausale Therapie, verbunden mit der Chance auf Heilung, nicht zur Verfügung (3,4,6,7,10). Allein eine erfolgreiche Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes mellitus Typ 2 kann das Fortschreiten einer diabetischen peripheren Neuropathie nicht aufhalten (3,6).

Dementsprechend stehen einerseits die Prävention und andererseits die Behandlung der Symptome, insbesondere der Schmerzen, im Vordergrund (4,6). Die Leitlinie der DGN „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ definiert folgende Punkte als „realistische Therapieziele“ (8):

- „Schmerzreduktion um $\geq 30\%$
- Verbesserung der Schlafqualität
- Verbesserung der Lebensqualität
- Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges
- Erhaltung der Arbeitsfähigkeit
- Verbesserung der Funktionalität“.

Die „Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ stuft eine Verminderung der Schmerzintensität um mindestens 30% oder eine als „erträglich“ empfundene Schmerzintensität in Ruhe als „ausreichende Schmerzlinderung“ ein (4).

Damit der Patient realistische Erwartungen an die Therapie hat und von der Wirkung nicht enttäuscht wird, sollen die Therapieziele individuell festgelegt und gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden (7,10).

6.2 Behandlungsmöglichkeiten

Mit einer verbesserten Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage soll zumindest versucht werden, das Fortschreiten der schmerzhaften diabetischen Neuropathie aufzuhalten (7,8,19). Die spezifische Therapie des Schmerzes erfolgt symptomatisch mit Medikamenten (s. Abschnitt 6.2.1) und sollte durch nicht medikamentöse Maßnahmen in einem multidisziplinären Therapiekonzept unterstützt werden (7,8) (s. Abschnitt 6.2.2). Darüber hinaus kommen bei bestimmten Patienten spezialisierte Neuromodulationsverfahren zum Einsatz, zu denen die epidurale Rückenmarkstimulation (s. Abschnitt 6.3) gehört.

Die Schmerztherapie soll auf einer exakten Schmerzanalyse basieren, mit der die Lokalisation, Art und Stärke der Schmerzen erfasst werden (4). Die Schmerzanalyse dient sowohl zur Erstellung eines individuellen Behandlungsplans als auch zur Verlaufsdokumentation (4).

6.2.1 Medikamentöse Therapie

Die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit Medikamenten erfolgt rein symptomatisch (7,19). Es stehen unterschiedliche Wirkstoffgruppen zur Verfügung, die nicht spezifisch auf die schmerzhafte diabetische Neuropathie ausgerichtet sind, sondern bei unterschiedlichen neuropathischen Schmerzformen eingesetzt werden (19,30). Ein „Beweis für ein Mittel der ersten Wahl“ ist laut „Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ aufgrund unzureichender Evidenz nicht gegeben (4). Folgende unterschiedliche Medikamente gelten gemäß der Leitlinie zur Therapie neuropathischer Schmerzen als Mittel der ersten Wahl (8):

- Bestimmte Antikonvulsiva (Wirkstoffe aus der Epilepsitherapie: Pregabalin, Gabapentin)
- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva
- Selektiver Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer Duloxetine.

Die Wahl des Medikaments soll sich nach dem konkreten Einzelfall richten und neben der Schmerzcharakteristik auch das Komorbiditäts- und Risikoprofil des Patienten sowie die Medikamentenanamnese und Risiken der Wirkstoffe berücksichtigen (4,7,10). Auch die

Dosis ist abhängig von der Wirkung und möglichen Nebenwirkungen individuell festzulegen (8). Letztlich muss die Wirksamkeit individuell erprobt werden (4,7). Durch die Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe kann ggf. die Dosis des einzelnen Wirkstoffs reduziert und damit die Wirksamkeit verbessert und Risiken vermieden werden (4,7,8). In der klinischen Praxis zeigt sich, dass Kombinationstherapien häufig angewendet werden (10,11,13,31,32), ohne dass ein Vorteil eindeutig belegt ist (13).

Der Einsatz von Opioiden zur Schmerztherapie wird kontrovers diskutiert. In der Leitlinie der DGN aus 2019 werden bestimmte Opioide (z.B. Tramadol) als Medikamente der dritten Wahl empfohlen, wobei auf die Nebenwirkungen und das Abhängigkeitspotential verwiesen wird (8). Pop-Busui et al. raten in ihrem aktuellen Kompendium aus 2022 aufgrund der erheblichen Risiken bei mäßiger Evidenz für den Nutzen von Opioiden ab (6). Die Amerikanische Vereinigung für klinische Endokrinologie (American Association of Clinical Endocrinology) spricht in ihrer in 2022 aktualisierten klinischen Leitlinie ebenfalls eine Empfehlung gegen die Verwendung von Opioiden aus und begründet diese mit einem hohen Abhängigkeitsrisiko und anderen Komplikationen (33).

Weiterhin besteht die Möglichkeit einer topischen medikamentösen Therapie, bei der der Wirkstoff unmittelbar am Schmerzort angewendet wird (8). Die Applikation erfolgt über ein Pflaster auf der Haut, aus dem der Wirkstoff (z.B. Capsaicin) freigesetzt wird. Sie eignen sich besonders bei fokalen Nervenläsionen und sind mit weniger systemischen Nebenwirkungen verbunden (8).

Weitere Wirkstoffe kommen zum Einsatz, teilweise ohne Zulassung (8), von denen viele aufgrund fehlender bzw. unklarer Evidenz derzeit nicht empfohlen werden können (10–12,30).

6.2.2 Unterstützende nicht medikamentöse Therapie

In einem umfassenden Behandlungskonzept können unterstützende, nicht invasive und nicht medikamentöse Therapien integriert werden (7,11). Sie sollten allerdings nicht als alleinige Maßnahme eingesetzt werden (11). In der Nationalen VersorgungsLeitlinie werden Akupunktur, Psychotherapie/Verhaltenstherapie, Rehabilitation und Schulung aufgeführt (4), auch Yoga (11) sowie physische Aktivität (11,33) und die Umstellung der Ernährung (11,33) werden genannt.

6.2.3 Neuromodulation

Ergänzend zur medikamentösen Therapie stehen unterschiedliche Verfahren zur Neuromodulation für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie zur Verfügung.

Die International Neuromodulation Society (INS) definiert Neuromodulation als ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, das mithilfe von medizintechnischen Geräten

die Aktivität des Nervensystems verstärkt oder unterdrückt (34). Die Geräte können implantierbar oder nicht implantierbar sein und geben elektrische, chemische oder andere Wirkungsmittel ab, um die Gehirn- und Nervenzellaktivität reversibel zu verändern (34). Seit den 1960er Jahren ist die Neuromodulation als Therapie verfügbar (34).

Zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie werden insbesondere folgende Neuromodulationsverfahren eingesetzt:

- Epidurale Rückenmarkstimulation (35,36)
- Spinalganglienstimulation (Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRGS)) (35)
- Transkutane elektrische Nervenstimulation TENS (35,36)
- Intrathekale Schmerztherapie (36).

Die Methoden der Spinalganglienstimulation, TENS und intrathekalen Schmerztherapie werden nachfolgend beschrieben. Die ausführliche Darstellung der epiduralen Rückenmarkstimulation findet sich in Abschnitt 6.3.

Spinalganglienstimulation

Die Methode der Spinalganglienstimulation ist ein minimalinvasives Neuromodulationsverfahren, bei dem ein Neurostimulationssystem implantiert und Elektroden zur elektrischen Stimulation an einem oder mehreren Spinalganglien platziert werden (37,38). Dem Stimulationsort entsprechend deckt die schmerzreduzierende Wirkung ein spezifisches Dermatom-bezogenes Areal ab (11,38). Teilweise wird die Spinalganglienstimulation als eine Form der Weiterentwicklung der epiduralen Rückenmarkstimulation angesehen (39). Aufgrund des unterschiedlichen anatomischen Wirkorts, der sich auch im Namen der Methode widerspiegelt, sowie der eigenständigen wissenschaftlichen Forschung und klinischen Studien wird die Spinalganglienstimulation in diesem Dokument als separate Methode angesehen und ist nicht Bestandteil der systematischen Literaturschau (s. Abschnitt 8 und 9). Derzeit wird die verfügbare Evidenz noch nicht als ausreichend angesehen, um die Methode für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie empfehlen zu können (12,19,29,40).

Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)

Die TENS ist ein nicht invasives Neuromodulationsverfahren, bei dem von außen elektrische Reize an peripheren Nerven appliziert werden (8). Die Methode wird bereits seit langem eingesetzt, ohne dass eine eindeutige Evidenz zugrunde liegt (36). Für eine Empfehlung der TENS liegt gemäß der Leitlinie der DGN keine ausreichende Evidenz vor (8). Im Cochrane Review von 2019 (41) wird gefolgert, dass auf Basis der ausgewerteten Evidenz keine verlässliche Aussage zu einem möglichen Schaden oder Nutzen der Therapie getroffen werden kann.

Intrathekale Schmerztherapie

Mit der Intrathekalen Schmerztherapie können Medikamente gezielt an den Ort der Wirkung (Rückenmark) verabreicht werden (36). Hierfür wird eine Pumpe implantiert, über die der Wirkstoff (z.B. Morphin) in die zerebrospinale Flüssigkeit eingeleitet wird (36). Die Anwendung der Intrathekalen Schmerztherapie liegt im Bereich therapieresistenter Schmerzen nach erfolgloser konservativer Behandlung (11). Für den Einsatz speziell bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie liegt jedoch noch keine Evidenz vor (19).

6.3 Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation

Die epidurale Rückenmarkstimulation ist das zur Therapie neuropathischer Schmerzen am häufigsten eingesetzte Neuromodulationsverfahren (34). Es handelt sich um eine minimalinvasive und reversible Behandlung mittels elektrischer Stimulation (42).

Für die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation werden international leicht unterschiedliche Begriffe verwendet.

In der englischsprachigen Literatur ist der Begriff „spinal cord stimulation“ üblich. Wörtlich übersetzt bedeutet dies lediglich „Rückenmarkstimulation“. Es finden sich auch andere Bezeichnungen wie „dorsal column spinal cord stimulation“ (19) oder „elektrische Rückenmarkstimulation“ (7). In der zugehörigen klinischen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) wird der Begriff „epidurale Rückenmarkstimulation“ verwendet und explizit als synonym mit den Bezeichnungen „DCS = Dorsal column stimulation“ und „SCS = Spinal cord stimulation“ erklärt (1).

In der ersten Publikation zu dieser Methode wurde diese „dorsal column stimulation“ genannt (43). Seinerzeit wurde die Stimulation subdural – innerhalb der das Rückenmark schützenden harten Hirnhaut (Dura mater) – appliziert. Dieses Vorgehen wurde aufgegeben und heute erfolgt die Stimulation von außerhalb der Dura – epidural.

Um diesen methodisch relevanten Aspekt darzustellen und weil sich das vorliegende Dokument auf den deutschen Versorgungskontext bezieht, wurde einheitlich der Begriff aus der Leitlinie der AWMF „epidurale Rückenmarkstimulation“ verwendet.

In den folgenden Abschnitten wird die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation detailliert beschrieben. Dies umfasst Informationen zur zugrundeliegenden Technologie, zum Wirkmechanismus, zur Indikationsstellung sowie zum Ablauf der Behandlung und zur Verbreitung der Methode.

Die Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie werden anhand der systematischen Literaturlauswertung in Abschnitt 9.2 ausführlich dargestellt.

6.3.1 Methode und zugrundeliegende Technologie

In den folgenden Abschnitten wird die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation basierend auf der zugrundeliegenden Stimulationstechnologie erläutert.

6.3.1.1 Entwicklungshistorie

Die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation wurde erstmals 1967 zur Schmerztherapie angewendet (44) und hat sich seitdem zunehmend im klinischen Alltag etabliert (36). Die Technologie hat sich im Laufe der Zeit stetig weiterentwickelt (39,44), so dass heute komplexe Elektroden, unterschiedliche Stimulationsarten und neue Batteriesysteme verfügbar sind (44). Zu den häufigsten Anwendungsgebieten gehören Schmerzen des Rumpfes und der Gliedmaßen (inklusive Failed Back Surgery Syndrom), das komplexe regionale Schmerzsyndrom, ischämische Schmerzen, refraktäre Angina pectoris und neuropathische Schmerzen (inklusive schmerzhafte diabetische Neuropathie) (44).

Die erste und erfolgreiche Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie wurde 1996 publiziert (45), gefolgt von einer Publikation in 2009 (46) und schließlich 2012 der als „Pilotstudie“ bezeichneten Fallserie mit 15 Patienten von Pluijms et al. (47). Im Jahr 2014 wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) veröffentlicht (48), welche bereits in die hier durchgeführte systematische Literaturlauswertung einbezogen wurden (s. Abschnitt 9).

6.3.1.2 Stimulationstechnologie

Die Systeme zur epiduralen Rückenmarkstimulation bestehen aus drei wesentlichen Bestandteilen:

- Stimulationselektrode(n)
- Implantierbarer Impulsgenerator
- Energiequelle.

Die Stimulationselektroden stehen in zwei Varianten zur Verfügung, einmal als Stabelektrode und einmal als Plattenelektrode mit jeweils vier bis 32 Kontakten (49). Über die Elektroden wird die elektrische Stimulation an die Umgebung abgegeben. Der Impulsgenerator ist für die Erzeugung der elektrischen therapeutisch wirksamen Stimulation verantwortlich (49). Die Energiequelle befindet sich entweder in derselben Geräteeinheit wie der Impulsgenerator und kann entweder wiederaufladbar oder nicht wiederaufladbar sein (49) oder die Energiezufuhr erfolgt von extrakorporal mittels Induktion oder Mikrowellen.

6.3.1.3 Unterschiedliche Stimulationsarten

Die epidurale Rückenmarkstimulation lässt sich individuell programmieren (49). Hierfür können vier Parameter jeweils unterschiedlich eingestellt und kombiniert werden (49):

- Elektrodenkonfiguration
- Amplitude (gemessen in Milliampere (mA) oder Volt (V))
- Pulsbreite (gemessen in μ s)
- Frequenz (gemessen in Hertz (Hz) oder Kilohertz (kHz)).

Die Frequenz ist ausschlaggebend für die Definition von drei unterschiedlichen Stimulationsarten (36):

1. Niedrigfrequente Stimulation
2. Hochfrequente Stimulation
3. Burst Stimulation.

Die niedrigfrequente Stimulation wird auch als tonische (49), herkömmliche (35) oder traditionelle (19) epidurale Rückenmarkstimulation bezeichnet. Die Stimulationsfrequenz wird je nach Quelle etwas unterschiedlich mit 40 Hz bis 100 Hz (49), 40 Hz bis 60 Hz (35) oder 60 Hz bis 200 Hz (38) angegeben. Als „hochfrequent“ wird eine Stimulationsfrequenz teilweise ab 500 Hz und teilweise ab 10.000 Hz (10 kHz) bezeichnet (49). In der Literatur wird häufig die 10 kHz (HF10 / HFX) Stimulation, wie sie mit dem Senza System der Firma Nevro Corp. appliziert werden kann (15), als „hochfrequente Stimulation“ bezeichnet (11,15,36,49). Zur eindeutigen Kennzeichnung und Unterscheidung der drei Stimulationsarten wird im Folgenden von niedrigfrequenter Stimulation, 10 kHz Stimulation und Burst Stimulation gesprochen.

Die niedrigfrequente Stimulation erzeugt eine Parästhesie, eine Empfindung die von Patienten oft als „brummend“ oder „kribbelnd“ beschrieben wird (39). Das Areal, in dem der Patient die Parästhesie wahrnimmt, muss mit dem Schmerzareal übereinstimmen, um eine Reduktion der Schmerzintensität zu erzielen (36,50). Die Stärke der Parästhesie sollte so gewählt werden, dass die Schmerzen ausreichend gelindert und mögliche Beschwerden durch die Parästhesie vermieden werden (49,50).

Das 10 kHz Stimulation ist durch Stimulationsphasen von 30 μ s Dauer mit einer hohen Frequenz von 10.000 Hz und einer niedrigen Amplitude (0,5mA bis 3,5mA) gekennzeichnet (15,51). Sie wird auch als „high-frequency“ oder 10 kHz Stimulation (15) bzw. HF10 (51) oder „HFX“ (52) Therapie bezeichnet. Hierbei wird keine Parästhesie erzeugt, die schmerzreduzierende Wirkung wird Parästhesie-unabhängig und damit Parästhesien-frei erzielt (53). Somit ist es intraoperativ nicht erforderlich, durch die Platzierung der Elektrode das Parästhesieareal mit dem Schmerzareal in Übereinstimmung zu bringen (49,50). Für den Patienten bedeutet dies, dass hierdurch die Belastung eines

intraoperativen Wachzustands vermieden wird und zusätzlich kann die Dauer der Operation verkürzt werden (54).

Die Burst Stimulation stellt eine spezielle Form der niedrigfrequenten Stimulation dar und wird in Form von Salven von Stimulationsimpulsen mit einer Frequenz von z.B. 500 Hz (bis zu 1.000 Hz) appliziert, wobei die Salven eine Frequenz von 40 Hz aufweisen (49). Sie soll damit natürlich vorkommende Stimulationsmuster nachahmen (36), wobei die Patienten keine oder nur geringe Parästhesien empfinden (55,56).

Mit den sogenannten Closed-loop Systemen (geschlossene Systeme) steht eine automatische Anpassung der Stimulationsparameter an veränderte Bedingungen, z.B. aufgrund von bestimmten Aktivitäten oder Positionen des Patienten, zur Verfügung (49). Hierfür können als Rückkoppelungsmechanismen die Accelerometer Technologie oder das Evoked Compound Action Potential Feedback eingesetzt werden (49). Damit soll, wenn niedrigfrequente Stimulationsfrequenzen (unterhalb von 10 kHz) verwendet werden, die Stimulation besser im therapeutischen Bereich gehalten werden (44).

6.3.1.4 Verfügbare Produkte

Die zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation erforderlichen Geräte (Stimulationselektroden, Impulsgeneratoren mit Energiequelle und Zubehör) werden von unterschiedlichen Herstellern in Deutschland vertrieben. Die unterschiedlichen Produkte sind nicht für spezifische Schmerzindikationen vorgesehen (42). Sie unterscheiden sich allerdings in den Möglichkeiten die Stimulation einzustellen, der Energiequelle und anderen Details, so dass sich die Auswahl der Produkte an den Erfordernissen des Einzelfalles orientieren sollte (42).

Das Senza System von der Firma Nevro Corp. ist derzeit das einzige Gerät, mit dem eine 10 kHz Stimulation durchgeführt werden kann (38), aber auch eine niedrigfrequente oder „Burst10k“ Stimulation einstellbar sind und diese Stimulationsformen kombiniert werden können (57).

6.3.2 Wirkmechanismus

Mit der epiduralen Rückenmarkstimulation wird die Wahrnehmung neuropathischer und anderer Schmerzen durch elektrische Stimulation der hinteren Säule des Rückenmarks modifiziert (42).

Die Entwicklung der Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation geht auf die Erkenntnisse über die Regulierung der Schmerzwahrnehmung im Rückenmark von Melzack und Wall aus 1965 (58) zurück (39). Der als „Gate Control Theorie des Schmerzes“ bekannte Mechanismus besagt, dass im hinteren (dorsalen) Abschnitt des Rückenmarks die eingehenden Reize aus der Peripherie moduliert werden, bevor sie an das Gehirn weitergeleitet werden (58). Ein gestörtes Zusammenspiel von verstärkenden und

dämpfenden Nervenfunktionen ist demnach in die Entstehung von Schmerzphänomenen involviert (58). Dieses kann von außen beeinflusst werden, indem Reize (z.B. Vibration oder Kratzen) erzeugt werden, welche die Schmerzreize dämpfen (58).

Während der Wirkmechanismus initial also auf die Gate Control Theorie abzielte, wird heute eine Wirkung auf noch komplexere neuronale Zusammenhänge als ursächlich für die Schmerzlinderung angesehen (38,39,44), teils bereits durch Studien belegt und teils mehr angenommen. Hierbei sind nicht nur Mechanismen auf Höhe des Rückenmarks, sondern ebenfalls absteigende Regulierungen aus dem Gehirn (10,36,44) sowie weitere Orte fehlerhafter Reizverarbeitung relevant (29,44). Grundsätzlich scheint bei chronischen Schmerzzuständen eine Verschiebung zugunsten von verstärkenden gegenüber dämpfenden Mechanismen eine Rolle zu spielen (8,10). Es konnte gezeigt werden, dass die epidurale Rückenmarkstimulation ihre Wirkung nicht nur am Ort der Applikation entfaltet, sondern auch auf weitere, entfernte Orte, an denen Schmerzreize verarbeitet werden (38).

Der Wirkmechanismus der epiduralen Rückenmarkstimulation ist bisher noch nicht im Detail bekannt bzw. vollumfänglich erforscht (38) und ihn besser zu verstehen, ist weiterhin Gegenstand der Forschung in diesem ausgesprochen komplexen Themengebiet (38,50).

Im Rahmen der Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation kommen unterschiedliche Stimulationsarten zum Einsatz, die alle gleichermaßen darauf abzielen, die Schmerzwahrnehmung durch die Applikation von elektrischen Impulsen am Rückenmark zu beeinflussen.

Die Stimulation im niedrigen Frequenzbereich regt bestimmte sensorische Nervenfasern im Rückenmark an, was der Patient als Kribbeln (Parästhesie) wahrnimmt (36,50). Im Sinne der Gate Control Theorie führen diese Reize dazu, dass die Schmerzreize gedämpft werden (36,50). Die Wahrnehmung sensorischer und akut schmerzhafter Reize wird durch diese Wirkung nicht nennenswert beeinträchtigt (38).

Bei der Parästhesie-unabhängigen 10 kHz Stimulation steht eine Aktivierung dämpfender Interneurone im Hinterhorn des Rückenmarks im Vordergrund (50).

6.3.3 Indikationsstellung

Die Auswahl geeigneter Patienten stellt den wichtigsten Schritt vor einer Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation dar (49). Die Methode wird grundsätzlich nachrangig zur medikamentösen Therapie eingesetzt, wenn mit dieser und ggf. weiteren konservativen Maßnahmen keine ausreichende Reduktion der Schmerzintensität erreicht werden kann. Die Indikationsstellung sollte idealerweise in einer multidisziplinären Schmerzkonferenz erfolgen (11).

Nachfolgend werden Empfehlungen aus klinischen Leitlinien und Kontraindikationen dargestellt.

6.3.3.1 Leitlinien

Die aktuell verfügbare Leitlinie der AWMF zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei chronischen Schmerzen stammt aus dem Jahr 2013 und ist bereits seit mehreren Jahren abgelaufen (1). Da hier der technologische Fortschritt der letzten Jahre mit Entwicklung neuer Stimulationsarten und aussagekräftige Studien zur Anwendung bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie noch nicht berücksichtigt sind, werden die Empfehlungen zu dieser Indikation hier nicht herangezogen. Die überarbeitete Version der Leitlinie stand zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments noch nicht zur Verfügung.

Die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft wurden in 2021 dahingehend geändert, dass eine Empfehlung für die epidurale Rückenmarkstimulation aufgenommen wurde (7). Sie gründet sich auf „zunehmende Evidenz“ in Form des RCTs von Petersen et al. (7), in dem die 10 kHz Stimulation mit gängiger konservativer Behandlung verglichen wird (15). Gemäß Empfehlung ist „bei Schmerzen, die nicht hinreichend auf die Pharmakotherapie ansprechen, (...) die Indikation für eine elektrische Rückenmarkstimulation zu erwägen“ (7). Die Therapie soll nur in „hierfür spezialisierten Zentren“ durchgeführt werden (7).

Die Empfehlung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) für die Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei neuropathischen Schmerzen wurde anhand von zwei Erkrankungen (Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) und Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)) entwickelt (42,59). Das NICE schließt andere neuropathische Schmerzerkrankungen und auf Nachfrage hin (60) die schmerzhafte diabetische Neuropathie explizit in ihre aktuelle Empfehlung zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei neuropathischen Schmerzen mit ein (42,59). Innerhalb der Gruppe neuropathischer Schmerzen wird hier keine separate Evidenz für verschiedene Ursachen gefordert (42,60). Die Betrachtung neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Ursachen als ein „einheitliches Anwendungsgebiet“ wurde auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen eines Beratungsgesprächs gemäß § 137h Abs. 6 SGB V¹ als plausibel angesehen (61).

Das NICE empfiehlt die Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei erwachsenen Patienten, die trotz „geeigneter konventioneller medizinischer Behandlung“ chronische Schmerzen einer Intensität von mindestens 50mm (auf einer VAS von 0mm bis 100mm) über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten aufweisen und bei denen die Teststimulation erfolgreich war (42,59). Die Dauer der Wirksamkeit wurde

¹ § 137h SGB V: „Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse“

anhand von Studiendaten über einen Zeitraum von fünf Jahren als ausreichend angesehen (42,59). Die Indikationsstellung sollte unter Einbeziehung eines entsprechend erfahrenen, multidisziplinären Teams erfolgen (42,59).

Weiterhin liegt vom NICE eine separate Leitlinie zum Senza System für die 10 kHz Stimulation vor. Die Methode wird bei chronischen neuropathischen Bein- oder Rückenschmerzen nach erfolgloser Operation (Failed Back Surgery Syndrom - FBSS) vom NICE als mindestens ebenso wirksam angesehen wie die niedrigfrequente Stimulation, wobei Parästhesien vermieden werden (54). Andere Ursachen neuropathischer Schmerzen werden in die Empfehlung mit einbezogen (54).

Zur Anwendung von Closed-loop Systemen wird derzeit eine separate Leitlinie vom NICE entwickelt (62).

Gemäß der klinischen Leitlinie der Amerikanischen Vereinigung für klinische Endokrinologie sollten neuromodulatorische Behandlungsverfahren wie z.B. die 10 kHz Stimulation bei therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Neuropathie berücksichtigt werden (33).

6.3.3.2 Kontraindikationen

Als wesentliche Kontraindikation für die Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation gilt eine erfolglose Teststimulation (42,59,63). Die Kontraindikationen sind im Einzelnen in den jeweiligen Gebrauchsanweisungen der unterschiedlichen Produkte beschrieben (42). So soll die Therapie z.B. nicht bei Patienten angewendet werden, die ein hohes Risiko für einen operativen Eingriff haben oder nicht dazu in der Lage sind, das Stimulationssystem zu bedienen (63).

6.3.4 Behandlungsablauf

In diesem Abschnitt wird der Ablauf einer Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation in ihren drei wesentlichen Abschnitten beschrieben:

1. Teststimulation
2. Dauerhafte Implantation
3. Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation.

Die Implantation der Elektroden zur Teststimulation sowie zur dauerhaften Anwendung stellen Eingriffe an hochsensiblen Strukturen in unmittelbarer Nähe des zentralen Nervensystems dar. Darüber hinaus haben Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie aufgrund des zugrunde liegenden Diabetes mellitus häufig weitere Erkrankungen (Komorbiditäten), z.B. des Herz-Kreislaufsystems, und erhöhte Risiken, z.B. für Infektionen. Die Implantation der permanenten Elektroden wird daher typischerweise

im Rahmen eines stationären Aufenthaltes durchgeführt, um mögliche Komplikationen frühzeitig erkennen zu können.

Die dauerhafte Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation erfolgt in der häuslichen Umgebung des Patienten unter in der Regel ambulanter Betreuung durch entsprechend qualifiziertes Fachpersonal.

6.3.4.1 Teststimulation

Eine Phase der Teststimulation ist erforderlich, um festzustellen, wie der Patient von der Behandlung profitiert und sie toleriert (42,59). Nur nach erfolgreicher Teststimulation wird ein vollständiges Stimulationssystem dauerhaft implantiert (42,59,63).

Zur Durchführung der Teststimulation werden Elektroden (Test- oder permanente Elektroden) implantiert und mit einem externen Impulsgeber verbunden (49). Typischerweise werden die Elektroden unter fluoroskopischer Kontrolle (39) auf Höhe der schmerzrelevanten Segmente positioniert. Für die Behandlung von Schmerzen in den unteren Extremitäten, wie sie bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie vorherrschen, erfolgt die Platzierung auf Höhe der unteren thorakalen Segmente (11,39). Bei der niedrigfrequenten Rückenmarkstimulation ist zu beachten, dass die Elektroden so platziert werden, dass eine Überlappung der erzeugten Parästhesie mit dem Schmerzareal gewährleistet ist (s. Abschnitt 6.3.1.3).

Die Stimulationselektroden liegen im epiduralen Raum von dorsal am Rückenmark (36). Das bedeutet, dass die Elektroden innerhalb der knöchernen Wirbelsäule, aber außerhalb des zentralen Nervensystems auf dem das Rückenmark umgebenden Durasack aufliegen.

Während der Teststimulation wird die elektrische Stimulation über einen temporären, externen Impulsgenerator appliziert (49). Die unterschiedlichen Parameter werden in dieser Phase so programmiert, dass der Patient den größtmöglichen Nutzen von der epiduralen Rückenmarkstimulation erfährt (49). Die erfolgreiche Programmierung der Stimulationsparameter während der Teststimulation erfordert das Zusammenspiel zwischen Patient, behandelndem Arzt bzw. Ärzten und technischer Unterstützung durch den Hersteller des Stimulationsgerätes (49).

Für die Dauer der Teststimulation gibt es keine konkreten Vorgaben (49). Üblich ist ein Zeitraum in der Größenordnung von drei bis zehn Tagen (1). Infektionsrisiken durch ausgedehnte Testphasen sollten vermieden werden (48).

Wenn mit der Teststimulation keine ausreichende Wirkung auf die Schmerzintensität erzielt werden kann, werden die Elektroden wieder entfernt (64). Was genau eine erfolgreiche Teststimulation ausmacht ist nicht einheitlich definiert (39). Meier et al. geben an, dass in den meisten Studien eine Reduktion der Schmerzintensität um mindestens 50% als Definitionskriterium dient (39). Diese Einschätzung deckt sich mit den Angaben in den hier ausgewerteten 11 Publikationen. In der Praxis scheinen jedoch zahlreiche

weitere Faktoren eine Rolle zu spielen (39). So kann im Einzelfall u.a. abgewogen werden, ob der Patient auch bei einer Schmerzreduktion von weniger als 50% bzw. von einer Verbesserung der Lebensqualität (s. Abschnitt 9.2.2.3) und/oder des Funktionsniveaus (s. Abschnitt 9.2.2.5) entsprechend profitiert und eine dauerhafte Implantation indiziert ist.

Der Patient sollte in jedem Fall darüber aufgeklärt werden, dass die Schmerzen auch bei optimaler Therapie meist nicht vollständig unterdrückt werden können (49).

6.3.4.2 Dauerhafte Implantation

Für die langfristige Behandlung werden implantierte Testelektroden ggf. mit Elektroden für den dauerhaften Gebrauch (permanente Elektroden) ausgetauscht. Typischerweise werden entweder zwei Stabelektroden oder eine Plattenelektrode implantiert (49). Für die Implantation einer Plattenelektrode ist ein chirurgischer Eingriff in Form einer Laminotomie oder Laminektomie erforderlich, während die Stabelektrode perkutan platziert werden kann (49).

Der implantierbare Impulsgenerator wird in einer subkutanen Tasche über dem Gesäßmuskel oder in der Bauchdecke platziert und mit der Stimulationselektrode subkutan verbunden (1).

6.3.4.3 Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation

Jeder einzelne der vier programmierbaren Parameter der epiduralen Rückenmarkstimulation (s. Abschnitt 6.3.1.2) kann individuell für den jeweiligen Patienten angepasst werden (49). So können bestimmte „Programme“ durch den Arzt voreingestellt werden, die der Patient dann in der langfristigen Anwendung selbstständig – je nach Situation – auswählen kann (49). Bei der Anwendung von geschlossenen (Closed-loop) Systemen werden automatisch unterschiedliche Stimulationsprogramme abhängig von den jeweiligen Bedingungen, z.B. unterschiedliche Aktivitäten des Patienten oder physiologische Veränderungen, ausgewählt (49).

Im Laufe der langfristigen Anwendung der Therapie muss die Energiequelle gewechselt werden (49). Das bedeutet, dass nach einigen Jahren der implantierte Impulsgenerator in einem kleinen chirurgischen Eingriff ausgetauscht werden muss. Die Lebensdauer der Energiequelle hängt vom Energieverbrauch der eingestellten Stimulation und der jeweiligen Energiequelle (49) sowie der technischen Spezifikation des eingesetzten Gerätes ab (49).

Nicht-wiederaufladbare Impulsgeneratoren haben eine wesentlich geringere Lebensdauer als wiederaufladbare Geräte (49) und müssen häufiger gewechselt werden. Wiederaufladbare Geräte werden vom Patienten regelmäßig aufgeladen. Die Ladeabstände können je nach Energieverbrauch der Stimulationsart zwischen einem Tag und einigen Wochen variieren (49).

Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation ist mittels Entfernung des Stimulationssystems vollständig reversibel (50).

Während der langfristigen Anwendung der Rückenmarkstimulation können die Stimationsparameter jederzeit überprüft und an veränderte Bedingungen und Bedürfnisse des Patienten angepasst werden, was insbesondere für die schmerzhafte diabetische Neuropathie von wesentlicher Bedeutung ist, da somit dem chronisch fortschreitenden Verlauf der Erkrankung Rechnung getragen werden kann.

6.3.5 Verbreitung der Methode

6.3.5.1 Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation in Deutschland

Die Verbreitung einer stationär durchgeführten Methode lässt sich in Deutschland anhand von Leistungsdaten der Krankenhäuser darstellen. Diese werden u.a. in Form der „Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik)“ vom Statistischen Bundesamts (Destatis) zur Verfügung gestellt. Sie enthält die in den Krankenhäusern in einem Jahr erbrachten und mit OPS-Kodes verschlüsselten stationären Leistungen. Dementsprechend gibt die Anzahl der einzelnen OPS-Kodes in der DRG-Statistik die Anzahl der jeweiligen erbrachten Leistungen bzw. behandelten Fälle wieder – vorbehaltlich etwaiger Ungenauigkeiten im Dokumentationsprozess.

Die Implantation eines Neurostimulationssystems zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation lässt sich bereits seit mehr als 20 Jahren mit einem spezifischen OPS-Kode verschlüsseln. Im aktuellen OPS sind drei Codebereiche für die Implantation bzw. den Wechsel eines Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation mit jeweils vier bzw. drei spezifischen einzelnen Kodes relevant (65) (s.a. Abschnitt 7.2.2):

- 5-039.e- „Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode“
- 5-039.f- „Wechsel eines Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation ohne Wechsel einer Neurostimulationselektrode“
- 5-039.n- „Implantation eines Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation ohne Implantation einer Neurostimulationselektrode“

Da hier die Verbreitung insgesamt und nicht für eine spezifische Systemart dargestellt werden soll, wurde die Häufigkeit der gesamten Codebereiche recherchiert.

Es ist zu beachten, dass die Anwendung der Methode anhand der DRG-Statistik nicht auf eine bestimmte Indikation eingegrenzt werden kann. Da die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation nicht nur bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie, sondern zahlreichen weiteren Schmerzindikationen angewendet wird, lässt sich hier nur die Anzahl der bei allen Indikationen in Deutschland stationär erbrachten Behandlungen

darstellen (s. Tabelle 6-1). Die Zahlen aus der DRG-Statistik geben jedoch nicht alle Behandlungen in Deutschland wieder, da die Implantation bzw. der Wechsel eines Neurostimulators teilweise auch ambulant durchgeführt werden.

Tabelle 6-1: Anzahl der OPS-Kodes für die Implantation oder den Wechsel eines Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation 2016 bis 2021 (66–71).

Jahr	2021	2020	2019	2018	2017	2016
Summe der OPS-Kodes aus den Codebereichen 5-039.e-; 5-039.f-; 5-039.n-	2.744	2.823	3.134	3.051	2.901	2.654

Die Zahlen der DRG-Statistik zeigen, dass die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation bereits seit mehreren Jahren auf einem nahezu gleichbleibenden Niveau in Deutschland angewendet wird.

6.3.5.2 Verbreitung weltweit

Sdrulla et al. geben in ihrer Übersichtsarbeit aus 2018 an, dass weltweit ca. 50.000 Systeme zur epiduralen Neurostimulation pro Jahr implantiert werden (38). Die Relevanz der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung neuropathischer Schmerzen unterschiedlicher Ursache spiegelt sich auch in einer umfangreichen Evidenz und in der Empfehlung in diversen klinischen Leitlinien aus unterschiedlichen Ländern wider. Beispielhaft seien hier für die schmerzhaft diabetische Neuropathie die Leitlinie der „American Association of Clinical Endocrinology“ (33), das Kompendium der „American Diabetes Association“ (6) und zwei Leitfaden des „National Institute for Health and Care Excellence“ (NICE) (42,54) genannt.

In Europa sind diverse Systeme verschiedener Hersteller für die niedrigfrequente Stimulation zertifiziert und erhältlich (42). Für die Anwendung der 10 kHz Stimulation ist bisher nur das Senza System (Nevro Corp.) zugelassen (40). Eine Zulassung der FDA zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie erfolgte Anfang 2022 für zwei Systeme der Firma Medtronic (Intellis und Vanta) (72) und liegt seit Juli 2021 für das Senza System vor (52).

7 Kodierung und Vergütung

Die Implantation des Neurostimulationssystems zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie wird in einem operativen Eingriff durchgeführt (s. Abschnitt 6.3.4). Diese Leistung kann sowohl stationär als auch ambulant erbracht und abgerechnet werden. Die langfristige Betreuung und Nachsorge der Patienten finden grundsätzlich im ambulanten Bereich statt.

Die Vergütung im ambulanten Bereich erfolgt für Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über den EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) und für privat versicherte Patienten (PKV) über die GOÄ (Gebührenordnung für Ärzte). Die ambulante Vergütung erfolgt nicht pauschal, sondern ist im Einzelfall von den unterschiedlichen Leistungen für den einzelnen Patienten abhängig und lässt sich nicht allgemeingültig darstellen. Stationär erbrachte Leistungen werden einheitlich über das aG-DRG-System mittels Fallpauschalen abgerechnet.

Daher beschränkt sich die allgemeingültige Darstellung der Vergütung auf einen typischen stationären Behandlungsfall mit Implantation eines Stimulationssystems zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation. Die Kodierung und Vergütung bei Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation in anderen Indikationen wird hier nicht dargestellt und muss anhand der jeweiligen Fallmerkmale separat ermittelt werden.

7.1 Vergütung im stationären Sektor

Alle stationären Behandlungsfälle in Deutschland werden über das aG-DRG-System als Fallpauschalen (Diagnosis Related Groups (DRGs)) vergütet. Um Behandlungsfälle sachgerecht zu vergüten, stehen ca. 1.300 verschiedene Fallpauschalen zur Verfügung. Die Vergütungsbeträge werden direkt mit den Krankenkassen abgerechnet. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um gesetzlich oder privat versicherte Patienten handelt. Auch die Trägerschaft des Krankenhauses (kirchliche, private oder kommunale Trägerschaft) spielt dabei keine Rolle. Das bedeutet, dass alle stationär behandelten Patienten in Deutschland nach dem aG-DRG-System abgerechnet und vergütet werden.

DRGs (Fallpauschalen)

Jeder einzelne stationäre Behandlungsfall wird genau einer DRG zugeordnet. Für jede DRG wird – basierend auf Kostendaten von sogenannten Kalkulationskrankenhäusern – vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) eine sogenannte Bewertungsrelation (BWR) berechnet. Durch die Multiplikation mit Basisfallwerten, die auf Ebene der Bundesländer verhandelt werden, ergibt sich der pauschale Vergütungsbetrag, den die Krankenhäuser direkt für einen Fall mit den Krankenkassen abrechnen. Für die

allgemeingültige Darstellung der stationären Vergütung wird der Bundesbasisfallwert verwendet.

Die Zuordnung der Behandlungsfälle zu den verschiedenen DRGs erfolgt über einen logischen Algorithmus, in welchem die DRGs über sogenannte Leistungsbezeichner definiert sind. Leistungsbezeichner sind grundsätzlich alle Parameter, die geeignet sind, für die Zwecke der Abrechnung eine Fallgruppe zu beschreiben und von anderen Fallgruppen abzugrenzen. Zu den Leistungsbezeichnern gehören zum Beispiel Diagnose- oder Prozeduren-Kodes, das Alter, das Geschlecht und zahlreiche andere Merkmale.

Zusatzentgelte

Für bestimmte Leistungen stehen zusätzlich zu den DRGs Zusatzentgelte (ZE) für die Vergütung von Leistungen zur Verfügung. Diese werden typischerweise vom InEK dann kalkuliert, wenn dies notwendig ist, um spezialisierte und kostenträchtige Leistungen bzw. Leistungskomplexe sachgerecht zu entwickeln (73). Die Leistung muss über Leistungsbezeichner definierbar sein, Kosten in relevanter Höhe beinhalten und über mehrere DRGs streuen. Sie muss notwendig sein, um eine Schieflage bei erkennbar vorliegenden spezialisierten Versorgungsstrukturen, die ohne Zusatzentgelt zu einer einseitigen Benachteiligung führen würde, zu verhindern (73).

Im Ergebnis stehen sogenannte „bewertete“ und „unbewertete“ Zusatzentgelte zur Verfügung, die zusammen mit dem Fallpauschalen-Katalog jährlich vom InEK veröffentlicht werden. Basierend auf der dem InEK zur Verfügung stehenden Kalkulationsgrundlage ist das InEK bei bewerteten Zusatzentgelten in der Lage, einen Vergütungsbetrag zu ermitteln und diesen im Fallpauschalen-Katalog auszuweisen. Für unbewertete Zusatzentgelte ist dies nicht möglich, so dass Krankenhäuser diesen Betrag individuell kalkulieren und mit den Kostenträgern vereinbaren müssen.

Pflegeerlös

Seit 2019 werden die Pflegekosten für die Pflege am Bett nicht mehr für die DRG-Kalkulation herangezogen und stehen damit seit 2020 nicht mehr für die Vergütung der Behandlungsfälle über die DRGs zur Verfügung. Die Kosten für die Pflege werden individuell, basierend auf den tatsächlich anfallenden Kosten, mit den Kostenträgern vereinbart. Um eine Doppelfinanzierung zu vermeiden, wurden daher die Kosten einerseits aus den DRGs herausgerechnet, andererseits wurde ein eigenes Pflegeentgelt pro Tag berechnet, welches den Krankenhäusern zur Sicherung des Cash-flows vergütet wird. Diese Pflege-Vergütung wird mit den tatsächlichen Pflegekosten am Ende einer Periode verglichen und ausgeglichen.

Vergütung

Die korrekte und vollständige Dokumentation aller Diagnosen, Prozeduren und sonstigen Merkmale, die sich in Leistungsbezeichner übersetzen lassen, ist eine erste wichtige Voraussetzung, um die sachgerechte und spezifisch kalkulierte Vergütung für die

Behandlung zu erhalten. Die korrekte Übersetzung dieser Parameter in die entsprechenden Leistungsbezeichner, das eigentliche „Verschlüsseln“, führt dann dazu, dass für einen Behandlungsfall die sachgerechte DRG – ggf. inklusive Zusatzentgelten – ermittelt und abgerechnet werden kann. Damit identische Leistungen in unterschiedlichen Krankenhäusern identisch vergütet werden, müssen sie identischen DRGs zugeordnet werden. Um das zu gewährleisten, ist es notwendig, identische Leistungen identisch zu verschlüsseln (kodieren). Dieses Ziel wird durch Kodierregeln erreicht. Diese finden sich in den jeweils gültigen Versionen von ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification) und OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) sowie den Deutschen Kodierrichtlinien (DKR) in der jeweils gültigen Version.

7.2 Kodierung der Behandlung

Die Hauptdiagnose, ggf. Nebendiagnosen, eines Falles sowie die erbrachten medizinischen Leistungen und Verfahren (diagnostische-, therapeutische- und pflegerische Prozeduren) sind mit ICD- bzw. OPS-Kodes so spezifisch wie möglich zu kodieren. Jeder Behandlungsfall hat genau eine Hauptdiagnose und kann für die Zuordnung im aG-DRG-System mehrere Nebendiagnosen- und Prozedurenkodes haben.

7.2.1 ICD-Kodierung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie

Basierend auf den DKR (Kodierrichtlinie D002) (74) ist die Hauptdiagnose definiert als „die Diagnose, die nach Analyse als diejenige festgestellt wurde, die hauptsächlich für die Veranlassung des stationären Krankenhausaufenthaltes des Patienten verantwortlich ist.“

Abweichungen von dieser Regel werden z.B. durch „Spezielle Kodierrichtlinien“ festgelegt. Sowohl für die Erkrankung „Diabetes mellitus“ (DKR Kapitel 4), als auch für die Behandlung von „Schmerzen“ (DKR 1806) gibt es eigene Kodierrichtlinien, die zu beachten sind (74).

Entsprechend gilt bei chronischen und therapieresistenten Schmerzen (DKR 1806) (74): „Wird ein Patient speziell zur Schmerzbehandlung aufgenommen und wird ausschließlich der Schmerz behandelt, ist der Code für die Lokalisation des Schmerzes als Hauptdiagnose anzugeben. (...) Die zugrunde liegende Erkrankung ist analog zu DKR D002 Hauptdiagnose (Seite 4) Absatz ‚Zuweisung eines Symptoms als Hauptdiagnose‘ als Nebendiagnose zu kodieren.“

Basierend auf der Anwendung dieser Regeln wird ein typischer Behandlungsfall mit einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit einer Hauptdiagnose aus M79.6- „Schmerzen in den Extremitäten“ und der zugrundeliegenden Erkrankung (Diabetes mellitus) kodiert. ICD-Kodes für Diabetes mellitus finden sich in den Codebereichen E10 bis E14 (75).

Für manche Diagnose-Kodes sieht die ICD-Klassifikation eine Doppelkodierung, z.B. anhand des sogenannten „Kreuz-Stern-Systems“, vor (75). Diese wird u.a. verwendet, um die Ätiologie und die Manifestation zu einer Erkrankung bezeichnen zu können. Dies gilt auch für den Diabetes mellitus. Beispielsweise ist der Diagnosekode E11.40 mit einem † („Kreuz“) gekennzeichnet, weshalb im beschriebenen klinischen Zusammenhang der zugehörige, mit einem * („Stern“) gekennzeichnete Kode G63.2* „Diabetische Polyneuropathie“ zusätzlich anzugeben ist (75). Auf weitergehende Ausführungen zum „Kreuz-Stern-System“ sei hier verzichtet.

7.2.2 OPS-Kodierung für die Implantationsprozedur

Für die Kodierung der Implantation von Neurostimulatoren stehen im OPS diverse Codebereiche zur Verfügung, die anhand unterschiedlicher Kriterien definiert sind (65). Es werden drei Kategorien von OPS-Kodes anhand des Wirkungsortes der Stimulation unterschieden: am peripheren oder zentralen Nervensystem oder am Rückenmark (65). Des Weiteren spielen Kriterien wie „vollimplantierbar“ oder „wiederaufladbar“ eine Rolle sowie individuell und situationsabhängig, ob „nur“ ein Neurostimulator oder auch die Elektroden implantiert oder gewechselt werden. Da die Ersteinstellung stets auf den Implantationsprozess folgt, ist diese mit den Codes für die Erstimplantation bereits beschrieben (65).

Für die Implantation der Neurostimulationselektroden stehen für die „Rückenmarkstimulation“ unterschiedliche OPS-Kodes, z.B. für „Plattenelektroden“ bzw. zur temporären oder Dauerstimulation, zur Verfügung, die passend zur individuellen Situation auszuwählen sind. Sind die implantierten Materialien „MRT-fähig“ so sind auch für diese Eigenschaft spezifische OPS-Kodes aus dem Bereich 5-934.- anzugeben.

Die Durchführung einer Revision oder Explantation der Elektrode(n) bzw. des Neurostimulators wird mit separaten OPS-Kodes spezifisch kodiert und führt zu einer anderen Vergütung als die Implantation.

7.3 Vergütung im aG-DRG-System 2022

Die Vergütung für eine stationäre Behandlung wird – wie bereits ausführlich beschrieben – durch die Zuordnung des Behandlungsfalles zu einer DRG definiert. Die Zuordnung ist dabei von den verschiedenen Leistungsbezeichnern und den Definitionen der DRGs bestimmt.

Die Ermittlung der Vergütung wird beispielhaft anhand eines typischen Behandlungsfalles zur Erstimplantation eines MRT-fähigen, wiederaufladbaren Neurostimulators zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mittels der epiduralen Rückenmarkstimulation dargestellt und wie folgt kodiert:

Hauptdiagnose:

- M79.67 „Schmerzen in den Extremitäten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]“

Nebendiagnosen:

- E11.40† „Diabetes mellitus, Typ 2: Mit neurologischen Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet“
- G63.2* „Diabetische Polyneuropathie“

Prozeduren:

- 5-039.e2 „Implantation oder Wechsel eines Neurostimulators zur epiduralen Rückenmarkstimulation mit Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode: Mehrkanalstimulator, vollimplantierbar, mit wiederaufladbarem Akkumulator“
- 5-039.35 „Andere Operationen an Rückenmark und Rückenmarkstrukturen: Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode zur Rückenmarkstimulation: Implantation oder Wechsel mehrerer permanenter Elektroden zur epiduralen Dauerstimulation, perkutan“
- 5-934.3 „Verwendung von MRT-fähigem Material: Neurostimulator, Ganzkörper-MRT-fähig“
- 5-934.4 „Verwendung von MRT-fähigem Material: Eine oder mehrere permanente Elektroden zur Neurostimulation, Ganzkörper-MRT-fähig“.

Aufgrund dieser Leistungsbezeichner wird der entsprechende Behandlungsfall im aG-DRG-System 2022 der DRG I19A „Implantation und Wechsel von Neurostimulatoren und Neurostimulationselektroden bei Krankheiten und Störungen an Muskel-Skelett-System und Bindegewebe ohne Implantation oder Wechsel eines permanenten Elektrodensystems“ zugeordnet.

Da die Vergütung der Behandlungsfälle über die DRG I19A allein nicht sachgerecht ist, werden die zusätzlichen Kosten der Fälle, die mit dem OPS-Kode 5-039.e2 kodiert werden, mit einem unbewerteten Zusatzentgelt (ZE2022-61: „Neurostimulatoren zur Hirn- oder Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Mehrkanalstimulator, wiederaufladbar“) vergütet, welches u.a. über den OPS-Kode 5-039.e2 ausgelöst wird (76).

Das ZE2022-61 wird auch über die OPS-Kodes für die Implantation bzw. den Wechsel eines vollimplantierbaren Neurostimulators mit wiederaufladbarem Akkumulator ohne Implantation oder Wechsel einer Neurostimulationselektrode (5-039.n2, 5-039.f2) sowie weiteren OPS-Kodes aus anderen Therapiebereichen ausgelöst (76).

Die stationäre Vergütung für die Implantation eines Neurostimulationssystems zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation setzt sich dementsprechend aus drei Komponenten zusammen.

- DRG-Erlös: 4.737,67 € – basierend auf der beschriebenen DRG-Zuordnung zur DRG I19A mit einer Bewertungsrelation von 1,236 und einem für die Berechnung verwendeten Bundesbasisfallwert von 3.833,07 €.
- Zusatzentgelt, unbewertet – ein vom Krankenhaus zu kalkulierender und mit den Kostenträgern zu vereinbarenden Vergütungsbetrag für das unbewertete Zusatzentgelt ZE2022-61 „Neurostimulatoren zur Hirn- oder Rückenmarkstimulation oder zur Stimulation des peripheren Nervensystems, Mehrkanalstimulator, wiederaufladbar“
- Pflegeerlös – der sich aus der Fall-individuellen Verweildauer, der Pflegeerlös Bewertungsrelation pro Tag in der DRG I19A und dem Krankenhaus-individuellen Pflegeentgeltwert berechnet.

Da im Einzelfall die Leistungen abweichen können und somit auch unterschiedliche Leistungsbezeichner oder abweichende Kombinationen von Leistungsbezeichnern kodiert werden, kann die tatsächliche Kodierung und Vergütung im Einzelfall von der hier beschriebenen typischen Vergütung für einen typischen Behandlungsfall abweichen.

8 Systematische Literaturrecherche und -auswahl

Im Folgenden wird die Durchführung der systematischen Literaturrecherche und -auswahl beschrieben und die zugrundeliegende Fragestellung ausgeführt.

8.1 Fragestellung

Die Fragestellung der hier durchgeführten systematischen Literaturrecherche und -auswertung setzt sich wie folgt zusammen:

- Wie hoch ist der Grad der Wirksamkeit einer Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation und wie unterscheidet sich die Wirksamkeit gegenüber der Kontrollgruppe (falls vorhanden)?
- Wie sicher ist eine Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation bei erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie und wie unterscheidet sich die Sicherheit gegenüber der Kontrollgruppe (falls vorhanden)?
- Welche Rolle spielen unterschiedliche Stimulationsarten in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation?
- Auf welchem Grad der Evidenz basieren die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie?

8.2 Parameter zur Wirksamkeit und Sicherheit

Die Relevanz der Ergebnisse hängt wesentlich davon ab, anhand welcher Parameter die Wirksamkeit und Sicherheit einer Methode erfasst wird. Bei der Nutzenbewertung des G-BA finden patientenrelevante Endpunkte eine besondere Berücksichtigung (77). Dieser Anspruch findet sich auch im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (78), das im Auftrag des G-BA Nutzenbewertungen durchführt, wieder, Die Zielgrößen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden zur Beurteilung des auf den Patienten bezogenen Nutzens hervorgehoben, wobei u.a. auch die Zufriedenheit der Patienten ergänzend einbezogen werden kann (78). Häufig werden patientenrelevante Endpunkte direkt vom Patienten angegeben (z.B. die Lebensqualität mithilfe von Fragebogen oder die Schmerzintensität auf einer Schmerzskala), die dann auch als Patient Reported Outcomes (PROs) bezeichnet werden.

Vor diesem Hintergrund sowie unter Beachtung der in der einschlägigen wissenschaftlichen Literatur typischerweise berichteten Endpunkte wurden die in dieser Arbeit verwendeten Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie wie folgt definiert.

Parameter zur Bewertung der Wirksamkeit:

- Verbesserung des Symptoms Schmerz (patientenrelevanter Endpunkt)
- Anteil erfolgreich behandelter Patienten (Responderrate, patientenrelevanter Endpunkt))
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (patientenrelevanter Endpunkt)
- Verbesserung der schmerzbezogenen Schlafqualität (patientenrelevanter Endpunkt)
- Verbesserung des Funktionsniveaus (patientenrelevanter Endpunkt)
- Patientenzufriedenheit mit der Behandlung (patientenrelevanter Endpunkt)
- Verbesserung des neurologischen Befundes (patientenrelevanter Endpunkt)
- Reduktion der Schmerzmedikation (patientenrelevanter Endpunkt)
- Verringerung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen
- Crossover Rate
- Therapieadhärenz

Die Mortalität wurde nicht als Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation herangezogen, da sich die Indikation auf das Symptom Schmerz bezieht und hiermit verbundene patientenrelevante Endpunkte untersucht werden. Ein unabhängiger Zusammenhang zwischen diabetischer Neuropathie und Mortalität wird jedoch beschrieben (10).

Parameter zur Bewertung der Sicherheit:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit bzw. ohne Verbindung zum Implantat, zur Implantationsprozedur oder zur Stimulation
- Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit bzw. ohne Verbindung zum Implantat, zur Implantationsprozedur oder zur Stimulation

Die technische Weiterentwicklung der epiduralen Rückenmarkstimulation im Laufe der langjährigen Anwendung hat dazu geführt, dass heutzutage unterschiedliche Stimulationsarten eingesetzt werden (36). Daher erscheint es notwendig, die Methode anhand der Stimulationsarten differenziert zu betrachten.

Dementsprechend erfolgte die Auswertung separat für folgende drei Stimulationsarten (s. Abschnitt 6.3.1.3):

1. Niedrigfrequente Stimulation
2. 10 kHz Stimulation
3. Burst Stimulation.

8.3 Basis zur Beurteilung des Evidenzgrads

Zur Beurteilung der Aussagekraft von Studienergebnissen ist der Evidenzgrad ein entscheidender Faktor. Generell gilt: Je höher der Evidenzgrad ist, desto verlässlicher können die Ergebnisse angesehen werden. Die Einteilung des Evidenzgrads erfolgt anhand definierter Merkmale der Studienmethodik (z.B. vergleichend, randomisiert etc.). Sie folgt typischerweise einem Schema in fünf Stufen, wobei im Detail – je nach Herkunft des Schemas – Unterschiede in der Definition der Stufen bestehen können.

Beispielsweise definiert das verbreitete Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (79) für die Bewertung von Therapien fünf Stufen mit Unterebenen, so dass insgesamt zehn Evidenzgrade unterschieden werden (1a-c, 2a-c, 3a und b, 4, 5). In Deutschland ist der Gemeinsame Bundesausschuss mit der Nutzenbewertung von Methoden zur Prüfung der Leistungserbringung zulasten der GKV betraut. Gemäß seiner Verfahrensordnung legt der G-BA hierfür ein Schema mit einer Differenzierung in insgesamt sieben Evidenzgrade (Ia und Ib, IIa und Iib, III, IV, V) zugrunde (77). Die Anforderungen der Evidenzgrade an die Studienmethodik sind bei beiden Schemata vergleichbar.

Da die vorliegende Literaturlauswertung im Kontext des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt wurde, wurde für die Beurteilung des Evidenzgrads der ausgewerteten Studien die Einteilung gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (77) verwendet (s. Tabelle 8-1).

Tabelle 8-1: Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (77).

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b
Iib	Prospektive vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektive vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen

8.4 Einschlusskriterien für die Literatursuche

Die in den vorangehenden Abschnitten dargestellten Parameter zur Beantwortung der Fragestellung wurden in Form des sogenannten „PICOS“-Schemas als Einschlusskriterien für die Literatursuche transparent festgelegt (Tabelle 8-2). Die Begriffe hinter dem Akronym „PICOS“ stehen für Population (Patienten), Intervention (untersuchte Methode), Comparison (Vergleichsintervention), Outcomes (Ergebnisparameter) und Study design (Studiendesign). Das „PICOS“-Schema wird in der evidenzbasierten Medizin eingesetzt. Es dient dazu, für eine klinisch relevante Fragestellung konkrete Kriterien als Basis für eine systematische Literaturrecherche, -auswahl und -auswertung zu definieren.

Tabelle 8-2: PICOS Kriterien für die systematische Literatursuche und -auswahl.

Population	Erwachsene Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie.
Intervention	Epidurale Rückenmarkstimulation, differenziert nach Stimulationsarten, allein oder zusätzlich zu gängiger (bestmöglicher) konservativer Behandlung.
Comparison	Gängige (bestmögliche) konservative Behandlung oder epidurale Rückenmarkstimulation mit einer anderen Stimulationsart – sofern eine Kontrollgruppe vorhanden ist.
Outcomes	
Wirksamkeit (Efficacy)	Schmerzreduktion, Responderrate, Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Verbesserung der schmerzbezogenen Schlafqualität, Verbesserung des Funktionsniveaus, Patientenzufriedenheit, Verbesserung des neurologischen Befundes, Reduktion der Schmerzmedikation, Verringerung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen, Crossover Rate, Therapieadhärenz.
Sicherheit (Safety)	Unerwünschte Ereignisse: schwerwiegende und nicht schwerwiegende Ereignisse mit bzw. ohne Verbindung zum Implantat, zur Implantationsprozedur oder zur Stimulation.
Study design	
Wirksamkeit (Efficacy)	Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte vergleichende Studien, Kohortenstudien, Fallserien und andere nicht vergleichende Studien mit mind. 20 Studienteilnehmern, prospektive und retrospektive Registerstudien. Bei gemischten Populationen muss eine getrennte Untersuchung und Darstellung für die untersuchte Indikation vorliegen.
Sicherheit (Safety)	Metaanalysen, randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte vergleichende Studien, Kohortenstudien, Fallserien und andere nicht vergleichende Studien mit mind. 20 Studienteilnehmern, prospektive und retrospektive Registerstudien. Bei gemischten Populationen muss eine getrennte Untersuchung und Darstellung für die untersuchte Indikation vorliegen.

Die Auswahl des Studiendesigns wurde eher breit gefasst, um eine möglichst umfassende Übersicht über die vorhandene Evidenz geben zu können. Der unterschiedliche Evidenzgrad der ausgewerteten Studien wurde hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt. Einzelfallberichte (case reports) sind in der vorliegenden Literaturübersicht nicht zielführend, da ihnen keine systematische Datenerfassung zugrunde liegt. Um bei Fallserien und anderen nicht vergleichenden Studien ein Verzerrungspotenzial infolge sehr kleiner Fallzahlen auszuschließen, wurden nur Studien mit mindestens 20 Teilnehmern in die systematische Auswertung einbezogen. Für alle Studien mit gemischten Populationen gilt, dass die Patienten mit der Indikation schmerzhafte diabetische Neuropathie getrennt untersucht und dargestellt werden mussten, um die indikationsspezifische Auswertung zu ermöglichen.

8.5 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in zwei unterschiedlichen Literaturdatenbanken durchgeführt:

- Medline via PubMed (zuletzt aktualisiert am 04.8.2022)
- The Cochrane Library² (zuletzt aktualisiert am 04.8.2022).

Anhand der im PICOS Schema (s. Tabelle 8-2) definierten Kriterien wurden spezifische Suchalgorithmen für die jeweilige Literaturdatenbank erstellt. Die Durchführung der Suche wurde detailliert dokumentiert und findet sich im Anhang.

Insgesamt wurden mit der systematischen Literaturrecherche 329 Quellen identifiziert. Weitere Quellen wurden nicht einbezogen.

8.6 Literaturauswahl

Die 329 in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Quellen wurden in einen systematischen Auswahlprozess, der dem PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) Prinzip (80) folgt, einbezogen. Der Auswahlprozess wird entsprechend als PRISMA Ablaufdiagramm dargestellt (s. Abbildung 8-1).

Die Literaturrecherche und -auswahl wurden von den Autoren Dr. med. Susanne Habetha MPH und Sven Sauermann unabhängig durchgeführt. Im Falle einer abweichenden Beurteilung wurde die Lösung per Diskussion erzielt oder durch Hinzuziehung einer dritten Person. Es wurden keine automatisierten Unterstützungssysteme eingesetzt.

² The Cochrane Library databases collection – Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Die Auswahl erfolgte in mehreren Schritten:

- Anwendung von Filterkriterien
 - Publikationsjahr 2012 oder jünger
Es wurde eine erste „Pilotstudie“ zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie aus dem Jahr 2012 (47) identifiziert. Seitdem sind über die letzten zehn Jahre bedeutende klinische Studien, insbesondere randomisierte kontrollierte Studien, hinzugekommen (19). Außerdem erscheint eine zeitliche Einschränkung sinnvoll, um den technologischen Fortschritt zu berücksichtigen (44). So kann die mit den aktuell relevanten Technologien erzielte Evidenz für die heutige Anwendung bewertet werden.
 - Sprache: Deutsch oder Englisch
 - Volltext verfügbar
Es wurden ausschließlich Publikationen in die Auswahl einbezogen, die im Volltext verfügbar waren oder vergleichbar detaillierte Informationen zur Methodik und den Ergebnissen beinhalten, da dies eine Voraussetzung ist, um die inhaltlichen Aspekte der jeweiligen Studie umfassend nachvollziehen zu können.
- Ausschluss von Duplikaten
- Screening von Titeln/Abstracts
- Volltextprüfung

Anhand der genannten Filterkriterien wurden 164 Quellen ausgeschlossen. Weiterhin wurden 11 Duplikate identifiziert und ausgeschlossen. Damit wurden 154 Quellen in den inhaltlichen Auswahlprozess einbezogen. Durch das Screening von Titeln und Abstracts wurden weitere 96 Quellen ausgeschlossen. Die verbleibenden 58 Quellen wurden anhand des Volltextes geprüft.

Mögliche Gründe für einen Ausschluss waren:

- Anderes Thema
- Andere Population
- Andere Methode (Intervention)
- Andere Fragestellung (Outcomes)
- Anderes Studiendesign
- Hintergrundliteratur (z.B. Reviews)

Durch das Kriterium „Anderes Studiendesign“ wurden unter anderem 12 Studien aufgrund einer zu geringen Teilnehmerzahl (drei bis 15 Teilnehmer bei Fallserien und

anderen nicht vergleichenden Studien) bzw. einer fehlenden separaten Untersuchung und Darstellung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie bei gemischten Populationen aus der systematischen Auswertung ausgeschlossen.

Im Ergebnis resultierten 11 Quellen aus dem Auswahlprozess, welche die Einschlusskriterien (s. Abschnitt 8.4, Tabelle 8-2) erfüllen und in die Literaturlauswertung einbezogen wurden.

8.7 Ergänzende Recherche

Zusätzlich zur systematischen Literaturrecherche in den Literaturdatenbanken Medline und The Cochrane Library wurde gezielt nach deutsch- und englischsprachigen evidenzbasierten Expertenbewertungen und Leitlinien auf folgenden Internetseiten gesucht:

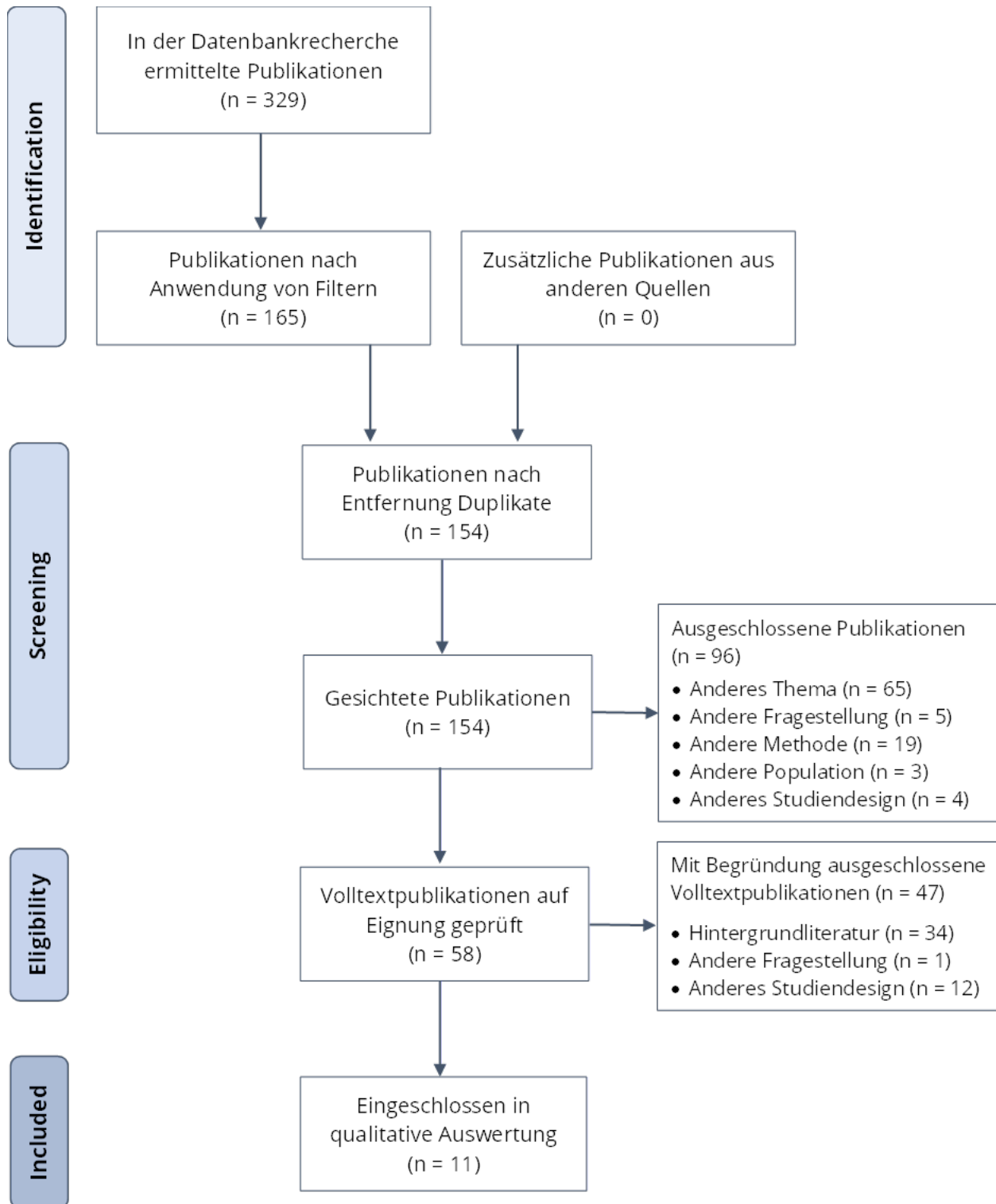
- AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (<https://www.awmf.org/>) (07.08.2022)
- NIHR (National Institute for Health and Care Research) Health Technology Assessment Programme (<https://www.nihr.ac.uk/>) (07.08.2022)
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>) (07.08.2022).

Bei der Suche wurden insgesamt 6 Quellen identifiziert, die für die Fragestellung potenziell relevante Informationen beinhalten:

- „Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen“ (1)
- „Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (4)
- „Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation“ (81)
- „Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. Technology appraisal guidance [TA159]“ (42,59)
- „Senza spinal cord stimulation system for delivering HF10 therapy to treat chronic neuropathic pain. Medical technologies guidance [MTG41]“ (54)
- „GID-MT567 Evoke Spinal Cord Stimulator for managing chronic neuropathic or ischaemic pain“ (62)

Weitere evidenzbasierte Leitlinien, insbesondere aus Deutschland und den USA, sind in die Erstellung dieses Dokuments eingeflossen.

Abbildung 8-1: PRISMA Ablaufdiagramm der Literatursuche



9 Systematische Literaturlauswertung

In diesem Abschnitt wird die systematische Auswertung der eingeschlossenen Studien dargestellt. Als Ergebnis der systematischen Literaturrecherche und -auswahl wurden insgesamt 11 Publikationen identifiziert (s. Abschnitt 8.6), die anhand der zuvor festgelegten Fragestellung (s. Abschnitt 8.1) ausgewertet wurden. Die Tabelle 9-1 gibt einen Überblick über die Studien, die den 11 systematisch ausgewerteten Publikationen zugrunde liegen. Eine detaillierte Beschreibung jeder einzelnen Publikation findet sich im Anhang.

Die Datenextraktion für die systematische Literaturlauswertung wurde von einer Person (Dr. med. Susanne Habetha MPH) ausgeführt und von einer weiteren Person (Sven Sauermann) unabhängig davon auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft.

Die Darstellung der systematischen Literaturlauswertung beginnt mit der Beurteilung des Evidenzgrads der jeweiligen Studien, um die Aussagekraft der Ergebnisse besser beurteilen zu können. Die Beurteilung erfolgt auf der in Abschnitt 8.3 erläuterten Einteilung der Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (77).

Nachfolgend werden die Studienergebnisse für die in der Fragestellung (s. Abschnitt 8.1) definierten Parameter zur Wirksamkeit und Sicherheit der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie aufgeführt.

Tabelle 9-1: Überblick über die 11 systematisch ausgewerteten Publikationen.

Studien-Cluster	Anzahl Publikationen (Jahre)	Stimulationsart	Anzahl Teilnehmer (initial) / Länder (wie angegeben)	Max. Beobachtungszeitraum	Studiendesign
„Multicenter RCT“	2 (2014 und 2016)	Niedrigfrequente Stimulation	60 / Niederlande, Belgien, Dänemark, Deutschland	6 Monate	RCT
„Two-center RCT“	2 (2014 und 2015)	Niedrigfrequente Stimulation	36 / Niederlande	6 Monate (RCT), 24 Monate (Nachuntersuchung)	RCT (n = 36) und Nachuntersuchung (n = 17)
„Senza-PDN“ Studie	3 (2021 und 2022)	10 kHz Stimulation	216 / USA	6 Monate (RCT), 12 Monate (Nachuntersuchung)	RCT und Nachuntersuchung inkl. Crossover
Metaanalysen (quantitative Auswertung)	2 (2021)	Niedrigfrequente Stimulation	2 Publikation mit unterschiedlicher Analysemethodik derselben 2 RCTs mit insgesamt je 96 Patienten	6 bzw. 12 Monate	Systematische quantitative Auswertung von RCTs
Langzeitstudie	1 (2018)	Niedrigfrequente Stimulation	48 / teilweise überlappend mit „Two-center“ RCT	60 Monate	Prospektive einarmige Studie
Real-World-Studie	1 (2022)	10 kHz Stimulation	89 / Datenbasis: „HFXCloud™“	46,3 Monate (im Mittel 21,8 Monate)	Retrospektive Registerstudie

9.1 Beurteilung des Evidenzgrads

Die 11 ausgewerteten Publikationen lassen sich insgesamt drei unterschiedlichen Evidenzstufen (Ia, Ib, IV) gemäß der Einteilung des G-BA (77) zuordnen. Die Tabelle 9-2 gibt einen Überblick über die Zuordnung der 11 eingeschlossenen und systematisch ausgewerteten Publikationen zu den vom G-BA definieren Evidenzstufen.

Es fällt auf, dass neun von 11 Publikationen auf den beiden höchsten Evidenzstufen (Ia und Ib) beruhen. Dies sind zwei Metaanalysen (29,82), die jeweils zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) untersuchen und damit der höchsten Evidenzstufe Ia entsprechen. Weitere sechs Publikationen (5,15,25,48,64,83) beruhen auf drei randomisierten kontrollierten Studien entsprechend der Evidenzstufe Ib. Die verbleibenden drei Publikationen, zwei prospektive Langzeitstudien (84,85) und eine retrospektive Analyse von Real-World Daten aus einem kommerziellen Register (20), sind der Evidenzstufe IV zuzuordnen.

Tabelle 9-2: Zuordnung der ausgewerteten Publikationen zu den Evidenzstufen gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (77).

Evidenzstufe	Definition	Publikationen
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe I b	n = 2 Publikationen: 2 Metaanalysen von jeweils 2 RCTs über 6 Monate (Raghu et al., 2021 (29); Duarte et al., 2021 (82))
Ib	Randomisierte klinische Studien	n = 6 Publikationen: 3 RCTs über 6 Monate (de Vos et al., 2014 (48); Slangen et al., 2014 (64); Duarte et al., 2016 (5); Petersen et al., 2021 (15)) 2 nach Crossover vergleichende Verlaufskontrollen eines RCTs über 12 Monate (Petersen et al., 2022(a) (25); Petersen et al., 2022(b) (83))
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe II b	Keine
IIb	Prospektive vergleichende Kohortenstudien	Keine
III	Retrospektive vergleichende Studien	Keine
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien	n = 3 Publikationen: 2 nicht vergleichende prospektive Langzeitstudien (van Beek et al., 2018(a) (84); van Beek et al., 2018(b) (85)) 1 retrospektive Registerstudie (kommerzielle Real-World Daten) (Chen et al., 2022 (20))
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Expertinnen und Experten, Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen	Keine (bereits in der Literaturrecherche ausgeschlossen)

9.1.1 Beschreibung der Studien

Metaanalysen

Die beiden Metaanalysen (29,82) beschreiben detailliert die angewendete Methodik und die Ergebnisse. Die zwei ausgewerteten RCTs von de Vos et al. (48) und Slangen et al. (64) aus dem Jahr 2014 werden hinsichtlich der Populationen, des Studiendesigns und des Behandlungsprotokolls als vergleichbar eingestuft (82). In beiden RCTs wird die niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation plus bestmögliche konservative

Behandlung mit der alleinigen bestmöglichen konservativen Behandlung verglichen (48,64).

Duarte et al. (82) führen die Auswertung für einen der beiden RCTs nicht anhand der publizierten Gruppenergebnisse, sondern – methodisch hochwertiger – anhand der individuellen Patientendaten durch und geben explizit an, hierfür gültigen internationalen methodischen Anforderungen (Richtlinie des Centre for Reviews and Dissemination und PRISMA) zu folgen. Duarte et al. werten in ihrer Metaanalyse außer den schmerzbezogenen Parametern auch die Lebensqualität aus (82). Duarte et al. stellen fest, dass sich die Schlussfolgerungen der Analyse nicht verändern würden, wenn auch für den zweiten RCT individuelle Patientendaten verfügbar gewesen wären (82). Dies könnte vielmehr die Chance für weitere Analysen (z.B. den Einfluss demografischer und krankheitsspezifischer Parameter auf den Therapieerfolg) bieten (82).

Raghu et al. (29) fokussieren in ihrer Metanalyse auf die Schmerzintensität. Hierfür werden die publizierten Studienergebnisse gemäß der Intention-to-treat-Analyse verwertet (29), mit der die Verlässlichkeit einer Auswertung gestärkt werden kann. Außer einer quantitativen Metaanalyse der beiden RCTs mittels „random effects modelling“ werden aus weiteren Studien, gruppiert nach Verzerrungsrisiko und Beobachtungszeitraum, Mittelwerte für die Veränderung der Schmerzintensität zum Ausgangswert ermittelt (29). Neben der epiduralen Rückenmarkstimulation werden auch Studien zu weiteren invasiven Neuromodulationsverfahren ausgewertet (29), die jedoch nicht Thema der vorliegenden Auswertung sind.

Randomisierte kontrollierte Studien

Die in den zwei Metaanalysen untersuchten RCTs (48,64) sind auch in die vorliegende Auswertung eingeschlossen. Bei de Vos et al. (48) wurden 60 Studienteilnehmer in insgesamt sieben Schmerzkliniken (Niederlande, Dänemark, Belgien, Deutschland) im Verhältnis 2:1 in die Interventions- (n = 40) und Kontrollgruppe (n = 20) randomisiert zugeteilt. Die Patienten in der Interventionsgruppe erhielten die epidurale Rückenmarkstimulation plus gängige konservative Behandlung, die Patienten in der Kontrollgruppe allein die gängige konservative Behandlung. Zwischen den Gruppen bestanden hinsichtlich der Ausgangswerte keine signifikanten Unterschiede (48). Der Beobachtungszeitraum betrug sechs Monate und wurde von 36 Teilnehmern der Interventionsgruppe und 18 Teilnehmern in der Kontrollgruppe erreicht (48). Die Auswertung folgte dem Intention-to-treat-Prinzip (48), wobei auch die Daten der Studienabbrecher in den Ergebnissen der jeweiligen Gruppe berücksichtigt werden, um die Gefahr falsch positiver Ergebnisse zu minimieren. Nach sechs Monaten hatten Patienten aus der Kontrollgruppe ohne zufriedenstellende Verbesserung die Möglichkeit, ebenfalls eine Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation zu erhalten (Crossover) (48).

In die Studie von Slangen et al. (64) wurden 36 Patienten an zwei Schmerzkliniken in den Niederlanden eingeschlossen, die der Interventions- (n = 22) bzw. Kontrollgruppe (n = 14) im Verhältnis 3:2 randomisiert zugewiesen wurden. Es wurde die epidurale Rückenmarkstimulation plus bestmögliche konservative Behandlung mit der alleinigen bestmöglichen konservativen Behandlung verglichen. Bezüglich der Ausgangswerte bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (64). Auch Slangen et al. (64) wendeten das Intention-to-treat-Prinzip mit Auswertung aller Teilnehmer gemäß ihrer ursprünglichen Gruppenzuordnung an. Für die Auswertung nach sechs Monaten konnten Daten von 19 Patienten in der Interventionsgruppe und von 14 Patienten in der Kontrollgruppe erhoben werden (64).

Das Risiko dieser beiden randomisierten kontrollierten Studien (48,64) aufgrund von Störfaktoren verzerrte Ergebnisse zu produzieren (Verzerrungsrisiko), wird in den ausgewerteten Metaanalysen detailliert untersucht und dargestellt (29,82). Beide RCTs haben demnach in den meisten Kategorien ein geringes Verzerrungsrisiko, z.B. in Bezug auf den Randomisierungsprozess, die Einhaltung der geplanten Interventionen, die Beichterstattung und das Ausmaß fehlender Daten (29,82). Die fehlende Verblindung beider RCTs führt gemäß den Metaanalysen zu einem hohen Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Einschätzung subjektiver Parameter (z.B. Schmerzintensität) durch die Patienten und Beurteilung durch die Untersucher (29,82). Die Verblindung von Studien mit epiduraler Rückenmarkstimulation stellt aufgrund des Wirkmechanismus (s. Abschnitt 6.3.2) eine generelle Herausforderung dar und wird daher weiter unten in einem separaten Abschnitt näher erläutert.

Die Publikation von Duarte et al. aus 2016 (5) greift auf die Daten der randomisierten kontrollierten Studie von de Vos et al. (48) mit 60 Studienteilnehmern zurück. Der Fokus dieser zweiten Publikation liegt auf der Schmerzintensität sowie der Lebensqualität in dem Studienzeitraum von sechs Monaten und errechnet zusätzlich die qualitätsadjustierten Lebensjahre (Quality Adjusted Life Years, QALYs) (5). Mithilfe der QALYs kann der Nutzen der beiden Behandlungsalternativen verglichen werden.

Petersen et al. (15) führten den bisher größten RCT („Senza-PDN“ Studie) mit 216 Teilnehmern an insgesamt 18 akademischen Zentren und unabhängigen Schmerzkliniken in den USA durch. Er wurde im Sinne einer sogenannten „pragmatischen klinischen Studie“ („pragmatic clinical trial“ gemäß der Beschreibung von Williams et al. (86)) gestaltet, um mit hochwertiger Evidenz die klinische Entscheidungsfindung unterstützen (15) und Evidenzlücken füllen zu können (87). Vor der Randomisierung wurde die Eignung der Patienten durch ein unabhängiges ärztliches Gremium geprüft und Ereignisse in Bezug auf die Sicherheit der Behandlung wurden von einem „Ausschuss für klinische Ereignisse“ beaufsichtigt (87).

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die Interventions- (n = 113) und Kontrollgruppe (n = 103) randomisiert und nach Blutzuckerkontrolle und Schmerzintensität stratifiziert zugeordnet (15). Die Studie vergleicht die Behandlung mit der epiduralen

Rückenmarkstimulation zusätzlich zur gängigen konservativen Behandlung mit der alleinigen Anwendung der gängigen konservativen Behandlung. Die Ausgangswerte waren in beiden Gruppen vergleichbar (Cohen $d < 0,20$), bis auf die Schmerzintensität in der unteren Extremität, die eine kleine Differenz (Cohen $d = 0,22$) mit (tendenziell nachteiligen) höheren Werten in der Interventionsgruppe aufwies (15). Anders als bei den zuvor beschriebenen RCTs wurde in der Studie von Petersen et al. (15) die epidurale Rückenmarkstimulation mit einer Stimulationsfrequenz von 10 kHz angewendet (s. Abschnitt 6.3).

Der primäre Endpunkt der Studie (Anteil Patienten mit mindestens 50% Schmerzreduktion auf der VAS ohne Verschlechterung des neurologischen Befundes nach drei Monaten) wurde mittels der die Verlässlichkeit der Ergebnisse stärkenden Intention-to-treat-Analyse untersucht (15). Die Auswertung zahlreicher sekundärer Endpunkte folgte der Per-Protokoll-Analyse (15), bei der alle Teilnehmer einbezogen werden, die gemäß dem vorgesehenen Ablauf an der Studie teilgenommen haben (Interventionsgruppe: 87 von 113, Kontrollgruppe: 93 von 103 nach sechs Monaten (15)).

Nach der sechsmonatigen Studienzeit bestand für die Teilnehmer der Senza-PDN Studie die Möglichkeit, bei Erfüllung bestimmter medizinischer Voraussetzungen zu der jeweils anderen Behandlung zu wechseln (Crossover). Dadurch war in der Nachbeobachtungszeit (Follow-up) für die Patienten mit Crossover ein Vergleich zwischen der Behandlung ohne und mit epiduraler Rückenmarkstimulation möglich. Hierzu wurden zwei Publikationen von Petersen et al. eingeschlossen, die über die Ergebnisse nach 12 Monaten Beobachtungszeit berichten (25,83).

Nicht vergleichende Studien

Die Publikation von van Beek et al. aus 2015 (84) ist eine Verlaufsstudie, die auf dem von de Vos et al. publizierten multizentrischen RCT (48) aufbaut. Es werden die Ergebnisse im Zeitverlauf bis 24 Monate Nachbeobachtung für die Patienten mit epiduraler Rückenmarkstimulation (Interventionsgruppe) berichtet und mit den Ausgangswerten bzw. Ergebnissen am Ende der randomisierten Studie (nach sechs Monaten) verglichen (84). Dieses Vorgehen entspricht einem einarmigen Studiendesign, da keine Vergleiche zwischen den beiden initialen Gruppen des RCT durchgeführt werden. Ergänzend ist zu erwähnen, dass in der Publikation von van Beek et al. (84) die Einleitung verkürzt ist und der Diskussionsteil fehlt. Da die Beschreibung der Methodik und Ergebnisse jedoch in gewohnter, ausführlicher Form erfolgt, wurde die Publikation in die Auswertung einbezogen.

Für ihre Langzeitstudie haben van Beek et al. (85) 40 Studienteilnehmer mit einem dauerhaft implantierten Neurostimulator über einen Zeitraum von insgesamt fünf Jahren nachbeobachtet. Die Patienten rekrutieren sich aus zwei verschiedenen Ausgangsstudien: einer prospektiven Pilotstudie zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie ($n = 11$, Publikation von Pluijms et al. aus

2012) (47) sowie der randomisierten kontrollierten Studie von Slangen et al. aus 2014 (64) (n = 29), welche in die vorliegende Auswertung eingeschlossen wurde (s. oben). Die gemeinsame Auswertung der Patienten war möglich, da die Ein- und Ausschlusskriterien in beiden Studien identisch waren (85). Neben der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit der epiduralen Rückenmarkstimulation wurden in dieser Studie auch mögliche Assoziationen zwischen verschiedenen Ausgangswerten und einer erfolgreichen Teststimulation untersucht (85).

Bei der Studie von Chen et al. (20) handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten aus einem multizentrischen, kommerziellen Register (HFxCloud™). Die Auswertung umfasst 89 Patienten, die mit der 10 kHz Stimulation behandelt wurden (20). Mit dieser Registerauswertung stehen ergänzend zu den anderen Studien Daten zur Verfügung, die im Rahmen der Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation unter Alltagsbedingungen dokumentiert wurden, sogenannte Real-World-Daten (RWD). Sie ermöglichen Aussagen über die Wirksamkeit der Methode über einen Zeitraum von durchschnittlich 21,8 Monaten (min. 4,3 max. 46,3 Monate) (20) in der Routineanwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation. Die Auswahl der Patienten ist dabei ggf. weniger repräsentativ, da die Behandlung durch die Kostenträger der Patienten (z.B. Krankenversicherung) gedeckt war und keine Randomisierung durchgeführt wurde (20).

9.1.2 Verblindung bei Studien mit epiduraler Rückenmarkstimulation

Bei vergleichenden Studien kann die Verlässlichkeit der Ergebnisse durch eine sogenannte Verblindung erhöht werden. Dabei haben die Studienteilnehmer und/oder Untersucher (Einfach-/Doppelblindstudie) keine Kenntnis über die jeweilige Maßnahme (Intervention oder Kontrolle). Findet der Vergleich von zwei Maßnahmen ohne Verblindung statt, sind insbesondere vom Patienten berichtete Endpunkte (z.B. Schmerzintensität oder Schlafqualität) und subjektive Befunderhebungen durch die Untersucher anfällig für eine Verzerrung, z.B. im Sinne des Placeboeffektes. Der Placeboeffekt beruht auf einer positiven Erwartungshaltung in Bezug auf eine Behandlung und kann die Reaktion darauf erheblich beeinflussen (88).

Inwiefern eine Verblindung erfolgreich umgesetzt werden kann, hängt stark von der untersuchten Methode und Vergleichsintervention ab. Beim Vergleich der epiduralen Rückenmarkstimulation mit konservativer Behandlung ist eine Verblindung aufgrund der Notwendigkeit einer Operation und dauerhaften Anwendung der Stimulationsbehandlung in der Interventionsgruppe gegenüber einer Medikamenteneinnahme oder anderen konservativen Behandlung in der Vergleichsgruppe nicht möglich.

Grundsätzlich besteht für Neurostimulationsverfahren die Möglichkeit, eine Stimulation im therapeutisch wirksamen Bereich mit einer unwirksamen Stimulation zu vergleichen. Hierfür erhalten alle Studienteilnehmer ein Neurostimulationssystem. Studien, welche die

epidurale Rückenmarkstimulation mit niedriger Frequenz anwenden, können jedoch auch in diesem Design nicht verblindet werden, da die niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation über die Erzeugung eines Kribbelempfindens (Parästhesie) in dem vom Schmerz betroffenen Areal wirkt (29) (s. Abschnitt 6.3.2). Die Patienten nehmen die Parästhesien und damit die aktive Therapie eindeutig wahr.

Die Parästhesie-freie epidurale Rückenmarkstimulation mittels 10 kHz Technologie (s. Abschnitt 6.3.1.3) bietet grundsätzlich die Möglichkeit, vergleichende Studien verblindet durchzuführen. Allerdings stellt hierbei der hohe Energieverbrauch für die Stimulation eine Herausforderung dar, denn die Aufladung des Stimulators wäre bei Behandlung häufiger erforderlich als bei Placebostimulation (48). Ebenso ist zu bedenken, dass auch eine Stimulation mit niedriger Frequenz und der chirurgische Eingriff allein zu einem messbaren Placeboeffekt führen können.

Das methodische Mittel der Verblindung zur Erhöhung der Studienqualität ist demnach für die Untersuchung der epiduralen Rückenmarkstimulation nicht bzw. nur eingeschränkt umsetzbar.

9.1.3 Zusammenfassende Beurteilung der Studienqualität

Mit insgesamt 11 systematisch recherchierten Publikationen, davon zwei Metaanalysen von RCTs (Evidenzstufe Ia), sechs Publikationen zu drei randomisierten kontrollierten Studien (Evidenzstufe Ib) und drei nicht vergleichenden Studien (Evidenzstufe IV), ist eine umfangreiche und zugleich sehr hochwertige Evidenz in die systematische Auswertung eingegangen.

Die einzelnen Originalstudien umfassen insgesamt 412 Teilnehmer. Fünf Publikationen zu drei Originalstudien (insgesamt 107 Teilnehmer) plus zwei Metaanalysen berichten Ergebnisse für die niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation und vier Publikationen zu zwei Originalstudien (insgesamt 305 Teilnehmer) für die Stimulation mit einer Frequenz von 10 kHz. Damit steht für beide Stimulationstechnologien eine ausreichende Evidenz für eine differenzierte Beurteilung zur Verfügung.

Die Beobachtungszeit beträgt sechs Monate bis zu fünf Jahre, aus zwei Studienpopulationen liegen Langzeitergebnisse jenseits von 12 Monaten vor (20,84,85). Zusätzlich erlaubt die Auswertung von Real-World Daten (20) eine Aussage dazu, inwieweit die unter Studienbedingungen erzielten Ergebnisse auch unter Alltagsbedingungen erreicht werden können.

Die eingeschlossenen Publikationen zeichnen sich u.a. durch eine transparente und nachvollziehbare Darstellung der Methodik und Ergebnisse aus. Qualitätsmerkmale der Studien sind z.B.

- Auswertung der RCTs gemäß dem Intention-to-treat-Prinzip
- Breites Spektrum vordefinierter Endpunkte
- Umfangreiche Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Klare Definition von Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Hinsichtlich der Ausgangsmerkmale ähnliche Interventions-/Kontrollgruppen
- Geringe Rate an Studienabbrechern

Allen Studien ist u.a. gemeinsam, dass die teilnehmenden Patienten mit der gängigen (bestmöglichen) konservativen Behandlung nicht ausreichend therapiert werden konnten und die Implantation des dauerhaften Stimulationssystems erst nach einer erfolgreichen Phase der Teststimulation (s. Abschnitt 6.3.4.1) erfolgte. Die Kriterien für eine erfolgreiche Teststimulation waren (soweit angegeben) über die ausgewerteten Studien hinweg einheitlich definiert als eine Schmerzreduktion um mindestens 50% verglichen mit dem Ausgangswert. Dies erleichtert zum einen die Vergleichbarkeit der Studien untereinander und zeigt zum anderen die konsistente Indikationsstellung für die Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie.

Die für die vorliegende systematische Auswertung identifizierten Studien weisen keine Verblindung auf, so dass bei der Beurteilung der Ergebnisse eine mögliche Verzerrung im Sinne des Placeboeffektes für alle Studien zu bedenken ist. Die in den Studien über längere Zeiträume (bis zu fünf Jahre) beobachtete Stabilität der Ergebnisse spricht jedoch gegen einen relevanten Placeboeffekt.

Sämtliche ausgewerteten Studien wurden an jeweils mehr als einem Behandlungszentrum, teilweise in unterschiedlichen Ländern, durchgeführt. Dieses multizentrische Studiendesign erhöht die Generalisierbarkeit und Aussagekraft der Ergebnisse einer Studie (89).

9.2 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Literatursystematische Auswertung (s. Abschnitt 8.1) wurden relevante Ergebnisparameter definiert (s. Abschnitt 8.2). Dies sind einerseits Parameter, anhand derer die Wirksamkeit einer Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mittels der epiduralen Rückenmarkstimulation beurteilt werden kann, und andererseits die Sicherheit dieser Behandlung. Zu jedem Parameter werden die Ergebnisse nachfolgend in einem separaten Abschnitt getrennt erläutert.

Weiterhin werden die Ergebnisse anhand der in der jeweiligen Studie eingesetzten Stimulationsart (z.B. 10 kHz Stimulation) differenziert, um die Frage nach deren Rolle beantworten zu können (s. Abschnitt 8.1).

Um die Lesbarkeit und Übersichtlichkeit in diesem Abschnitt zu gewährleisten, werden die Studienergebnisse teilweise zusammengefasst oder verkürzt wiedergegeben. Eine detailliertere und umfassendere Darstellung der einzelnen Publikationen findet sich im Anhang.

In diesem Sinne wurde für eine vereinfachte Darstellung auch die Bezeichnung der Kontrollintervention in den RCTs vereinheitlicht. In den Vergleichsgruppen wurden die Patienten jeweils auf die bestmögliche, gängige Art und Weise konservativ behandelt. Hierfür finden sich in den einzelnen Studien unterschiedliche Bezeichnungen wie „konventionelle konservative Therapie“ (48), „beste konservative Behandlung“ (15,64) oder „konventionelle medizinische Praxis“ (5). Im Folgenden werden diese Begriffe zu „konservative Behandlung“ vereinheitlicht.

Für den Fall, dass zu einer Studie mehrere Publikationen eingeschlossen wurden, werden die Ergebnisse differenziert, z.B. für unterschiedliche Zeitpunkte oder Studienabschnitte, dargestellt, um eine Doppelung der Ergebnisse zu vermeiden. Insoweit die beiden Publikationen von Petersen et al. zum Verlauf der Senza-PDN Studie nach 12 Monaten (25,83) die gleichen Ergebnisse berichten, wurde für die vorliegende Auswertung auf die ausführlichere Darstellung in dem jüngeren Artikel (83) zurückgegriffen. So wurde vermieden, dass Ergebnisse doppelt berücksichtigt werden.

Soweit nicht anders angegeben, gilt für diesen Abschnitt, dass nur statistisch signifikante Unterschiede und Veränderungen aufgeführt werden. Die angegebenen Werte entsprechen typischerweise dem Mittelwert mit Standardabweichung bzw. 95%-Konfidenzintervall (KI) und dem Signifikanzwert (p).

9.2.1 Ergebnisse zur Stimulationsart

Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation kann mithilfe von unterschiedlichen Stimulationsarten durchgeführt werden. Grundsätzlich können die niedrigfrequente, die 10 kHz Stimulation und die Burst Stimulation sowie zusätzlich geschlossene (Closed-loop) Systeme eingesetzt werden (s. Abschnitt 6.3.1.3).

Da die Technologien der 10 kHz und Burst Stimulation erst nach der niedrigfrequenten verfügbar waren, wird in älteren Studien allgemein von epiduraler Rückenmarkstimulation gesprochen, ohne die Stimulationsart näher zu beschreiben. Die Stimulationstechnologien unterscheiden sich jedoch insbesondere darin, dass nur die niedrigfrequente Technologie eine Parästhesie (Kribbelempfinden) im Schmerzareal erzeugt. Dies wird in den betroffenen Studien entsprechend beschrieben, so dass die Bestimmung der Stimulationsart hierüber eindeutig möglich ist.

In sieben der 11 ausgewerteten Publikationen wird die niedrigfrequente Stimulationstechnologie eingesetzt. Fünf Originalstudien wurden zwischen 2014 und 2018 veröffentlicht (5,48,64,84,85) und zwei Metaanalysen im Jahr 2021 (29,82).

Vier Publikationen zur 10 kHz Stimulation stammen aus den Jahren 2021 (15) und 2022 (20,25,83). Petersen et al. geben für die Senza-PDN Studie an, dass die Stimulation bipolar mit einer Pulsbreite von 30µs und einer Amplitude von 0,5mA bis 3,5mA appliziert wurde (15).

Studien zur Burst Stimulation oder zur Anwendung von geschlossenen (Closed-loop) Systemen konnten anhand der definierten Einschlusskriterien (s. Abschnitt 8.4) nicht in die systematische Literaturschau einbezogen werden, da sie z.B. eine andere Population betrafen (90,91) oder die Anforderungen an das Studiendesign nicht erfüllten (55,56).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit werden nachfolgend jeweils separat für die niedrigfrequente und die 10 kHz Stimulation dargestellt.

9.2.2 Ergebnisse zur Wirksamkeit

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der 11 ausgewerteten Publikationen systematisch anhand der vordefinierten Parameter zur Wirksamkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (s. Abschnitt 8.2) aufbereitet.

9.2.2.1 Wirksamkeit auf das Symptom Schmerz

Da für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie keine kausale Therapie verfügbar ist, zielen die verfügbaren Behandlungsmethoden auf eine Linderung der Symptome ab (3,4,6,7,10). Hierbei steht die Linderung des am stärksten belastenden Symptoms Schmerz (s. Abschnitt 5.4.1) im Vordergrund. Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sieht chronische Schmerzen darüber hinaus nicht nur als Symptom, sondern als eine eigenständige medizinische Erkrankung an (42), was die Relevanz unterstreicht.

Schmerzen sind eine individuelle Wahrnehmung und entziehen sich einer äußerlichen, apparativen Messung (92). Dennoch lassen sie sich mit unterschiedlichen Instrumenten erfassen, die auf unterschiedliche Art und Weise die subjektive Einschätzung des Patienten „ablesbar“ machen. Durch diese Art der „Messung“ können Schmerzen im zeitlichen Verlauf sowie als Vergleich zwischen verschiedenen Individuen bzw. Gruppen dargestellt werden. Somit kann das Symptom Schmerz als wichtiger patientenrelevanter Endpunkt (78) in Studien erfasst und ausgewertet werden.

In den ausgewerteten Studien wurden unterschiedliche Messinstrumente und innerhalb einer Studie mehrere Instrumente verwendet. Ein international weit verbreitetes valides

und belastbares Instrument zur Messung von subjektiven Erfahrungen wie chronischem Schmerz ist die Visuelle Analogskala (VAS) (93). Hierbei markiert der Patient die Schmerzintensität auf einer typischerweise 10cm langen Linie zwischen den Endpunkten „kein Schmerz“ und „maximal vorstellbarer Schmerz“ (8). Für die Auswertung wird die Position der Markierung als Wert in cm ausgemessen (8). Der nachfolgenden Ergebnisdarstellung liegt eine Skala von 0cm bis 10cm zugrunde. Im Falle einer abweichenden Skalierung wird diese an der betreffenden Stelle angegeben.

Gemäß einem Konsenspapier liegt der minimale klinisch relevante Unterschied (Minimum Clinically Important Difference, MCID) bei einer Verbesserung um 10-30%, ein moderater Unterschied entspricht einer Verbesserung um mindestens 30% und ein beträchtlicher Unterschied einer Verbesserung um mindestens 50% (94).

Mit der in Deutschland am meisten verbreiteten numerischen Ratingskala (NRS) wird der Schmerz anhand von 11 Zahlen (null „kein Schmerz“ bis zehn „maximal vorstellbarer Schmerz“) quantifiziert (8). Auf der NRS liegt der minimale klinisch relevante Unterschied (MCID) bei einer Reduktion um $\geq 30\%$ (94,95).

Weiterhin werden sogenannte Likert Skalen zur Erfassung von Schmerz eingesetzt, die Bestandteil unterschiedlicher Erhebungsinstrumente sind. Für diese Art der Skalen werden meist vier bis fünf Antwortkategorien verbal beschrieben (z.B. „sehr stark“, „gering“) oder als Symbol (z.B. Smileys) vorgegeben (8).

Niedrigfrequente Stimulation

Die Wirksamkeit der niedrigfrequenten Stimulation auf das Symptom Schmerz wurde in allen sieben ausgewerteten Publikationen ausführlich dargestellt. Es stehen Ergebnisse aus zwei RCTs, zwei Metaanalysen von RCTs und zwei nicht vergleichenden Langzeitstudien über 24 Monate sowie fünf Jahre zur Verfügung.

Der Schweregrad des Schmerzes wurde in dem RCT von Slangen et al. mithilfe des „modified Brief Pain Inventory“ Instruments für die schmerzhafte diabetische Neuropathie (mBPI-DPN) erfasst und das Ergebnis in Form von zwei zusammengesetzten Punktwerten zur Intensität des Schmerzes (Pain Severity Index, PSI) und der Störung des Alltags durch den Schmerz (Pain Interference Index, PII), berichtet (64). Nach sechs Monaten Behandlung war die Intensität des Schmerzes in der Gruppe mit epiduraler Rückenmarkstimulation ($n = 22$) höchst signifikant niedriger als in der Gruppe mit konservativer Behandlung ($n = 14$) ($4,0 \pm 2,8$ vs. $6,5 \pm 2,1$ Punkte, $p < 0,001$) und die Störung des Alltags durch den Schmerz hoch signifikant geringer ($3,5 \pm 2,6$ vs. $5,5 \pm 1,5$ Punkte, $p < 0,008$) (64). Die auf der NRS gemessene Schmerzintensität unterschied sich in beiden Gruppen nach sechs Monaten höchst signifikant ($p < 0,001$) mit minus 3,1 Punkten in der Interventionsgruppe und ohne Veränderung in der Kontrollgruppe tagsüber (minus 2,4 vs. 0,9 Punkte nachts, $p < 0,003$) (64). Unter Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation reduzierte sich die Schmerzintensität auf der NRS um 50% oder mehr bei 41% der Patienten ($n = 9$) tagsüber und bei 36% der Patienten ($n = 8$) nachts (64).

Der Anteil in der Kontrollgruppe mit einer Schmerzreduktion um mindestens 50% war hoch signifikant niedriger mit 0% der Patienten tagsüber ($p < 0,001$) und 7% nachts ($p < 0,01$) (64). Auf der Patient Global Impression of change (PGIC) Skala für Schmerz wurde in der Kontrollgruppe von keinem Patienten eine Verbesserung angegeben, gegenüber 12 Patienten (55%) mit einer deutlichen Verbesserung um sechs oder mehr Punkte in der Interventionsgruppe ($p < 0,001$) (64).

Die Studienteilnehmer aus der Interventionsgruppe des RCTs von Slangen et al. (64), die nach einer erfolgreichen Teststimulation mit einem dauerhaften System zur epiduralen Rückenmarkstimulation versorgt wurden (17 von 22), wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten nachverfolgt (84). Die mittels mBPI-DPN dokumentierte Intensität des Schmerzes erreichte mit einem Wert von $4,8 \pm 2,7$ nach 24 Monaten keine signifikante Verbesserung mehr gegenüber dem Ausgangswert (84), während die Störung des Alltags durch den Schmerz bis zu 24 Monate durchgängig als signifikant verbessert eingeschätzt wurde ($p < 0,05$) (84). Auf der PGIC Skala für Schmerz gaben 53% der Patienten ($n = 9$) eine klinische relevante Verbesserung an (84).

Die auf der NRS gemessene Schmerzreduktion war in dieser Gruppe nach wie vor höchst signifikant verglichen mit dem Ausgangswert (tagsüber $4,0 \pm 3,0$ vs. $7,3 \pm 1,7$; $p < 0,001$, nachts $3,5 \pm 3,0$ vs. $6,7 \pm 2,2$; $p < 0,001$) (84). Eine Schmerzreduktion um mindestens 50% auf der NRS tagsüber gaben 47% der Patienten ($n = 8$) an und für die Nacht 35% der Patienten ($n = 6$), womit das Niveau verglichen mit den 6-Monats Ergebnissen (9 bzw. 8 von 17 Patienten) geringfügig rückläufig war (84). Neun von 17 Patienten (53%) gaben nach 24 Monaten klinisch relevante Verbesserungen auf der PGIC Skala für Schmerz an (84).

Die im RCT von de Vos et al. auf einer VAS (0mm bis 100mm) gemessene Schmerzintensität hatte sich in der Interventionsgruppe nach einem Monat um $55\% \pm 41\%$ von 73 ± 16 mm auf 29 ± 28 mm verringert und blieb mit einem Wert von 31 ± 28 mm ($p < 0,001$) stabil bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten (48). In der Kontrollgruppe konnte keine Veränderung der Schmerzintensität festgestellt werden (67 ± 21 mm vs. 67 ± 18 mm) und der Unterschied zwischen den Gruppen nach sechs Monaten war höchst signifikant ($p < 0,001$) (48). Mit epiduraler Rückenmarkstimulation wurde eine Verringerung der Schmerzintensität um mehr als 50% bei 25 Patienten (60%) (hiervon bei 16 Patienten mehr als 75%) erreicht gegenüber einem Patienten (5%) in der Kontrollgruppe (48). In der Kontrollgruppe gaben acht Patienten (40%) eine Zunahme der Schmerzintensität an (48).

In der zweiten Publikation zu dem RCT von de Vos et al. wird das Ausmaß der Schmerzreduktion in eine minimale klinisch relevante Reduktion (10-30%) bei vier Patienten (11%), eine moderate Reduktion (30% - 50%) bei drei Patienten (8%) und eine beträchtliche Reduktion ($\geq 50\%$) bei 24 Patienten (67%) klassifiziert (5). Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe mit konservativer Behandlung bei sechs Patienten (33%) eine

minimale klinisch relevante Schmerzreduktion (10-30%) festgestellt und bei einem Patienten (6%) eine beträchtliche Reduktion (5).

Die quantitative Metaanalyse der zwei RCTs von Slangen et al. (64) und de Vos et al. (48) zeigt für die Veränderung der Schmerzintensität in der Intention-to-treat Analyse nach sechs Monaten im Vergleich zum Ausgangswert eine Überlegenheit der tonischen epiduralen Rückenmarkstimulation gegenüber der konservativen Behandlung (29). Die Differenz der Schmerzreduktion betrug 37,84 Punkte (KI: 28,83;46,85) auf einer VAS von null bis 100 Punkten ($p < 0,0001$) (29). Die Auswertung von drei Fallserien mittels modifizierter Intention-to-treat bzw. Per-Protokoll-Analyse ergab eine signifikante Verbesserung der Schmerzintensität nach sechs und 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und die Wirksamkeit schien im Langzeitverlauf über 60 Monate anzuhalten (29).

Duarte et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse die Schmerzintensität zum letzten verfügbaren Messzeitpunkt als primären Endpunkt (82). In der gepoolten Analyse der RCTs von Slangen et al. (64) und de Vos et al. (48) war die Reduktion der Schmerzintensität nach sechs Monaten mit epiduraler Rückenmarkstimulation statistisch signifikant größer als mit der konservativen Behandlung (Differenz: -3.13, KI: -4,19; -2;08) (82). Der Anteil von Patienten, die eine Reduktion der Schmerzintensität von mindestens 50% angaben, war unter Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation signifikant höher als unter konservativer Behandlung (relatives Risiko: 0,08, KI: 0,02;0,38) (82).

Mit der Langzeitstudie von van Beek et al. stehen Daten zur Schmerzintensität über einen Zeitraum von fünf Jahren zur Verfügung (85). Hier zeigt sich, dass die Schmerzintensität auf der NRS zu allen jährlichen Untersuchungszeitpunkten gegenüber den Ausgangswerten signifikant niedriger war und sich untereinander nicht signifikant unterschieden (85). Allerdings ist eine Tendenz erkennbar, dass die Schmerzintensität über die fünf Jahre langsam ansteigt (Wert auf der NRS nach 12 Monaten: $3,8 \pm 2,3$ tagsüber/ $3,9 \pm 2,4$ nachts, nach 60 Monaten: $4,3 \pm 2,2$ tagsüber/ $4,6 \pm 2,5$ nachts) (85). Der Anteil der Patienten mit einer Reduktion von mindestens 50% auf der NRS lag nach fünf Jahren bei 36% (8 von 22 Patienten) am Tag und bei 32% (7 von 22 Patienten) in der Nacht und war damit im Zeitverlauf leicht rückläufig (85). Eine (sehr) starke Verbesserung der Schmerzen wurde mittels PGIC Skala nach fünf Jahren von 50% der Patienten (11 von 22) angegeben, während dies nach einem Jahr noch für 72% (26 von 36) zutraf (85).

10 kHz Stimulation

In dem RCT von Petersen et al. zeigte sich in der Per-Protokoll-Analyse nach sechs Monaten für die Schmerzreduktion um mindestens 50% auf der VAS ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit einem Anteil von 85,1% der Patienten in der Interventionsgruppe und 5,4% in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (15). Die Schmerzintensität bei den Patienten in der Kontrollgruppe blieb nach sechs Monaten unverändert gegenüber dem Ausgangswert, während sich die Schmerzintensität in der

Interventionsgruppe von 7,6cm (KI: 7,3;7,9) auf 1,7cm (KI: 1,3;2,1) verbesserte (15). Nach drei Monaten wiesen 78,4% der Patienten (69 von 88) unter 10 kHz Stimulation eine Schmerzintensität von maximal drei auf der VAS auf im Vergleich zu 5,2% der Patienten (5 von 96) mit konservativer Behandlung ($p < 0,001$) (15). Eine Zunahme der Schmerzintensität wurde bei zwei von 87 Patienten (2%) in der Gruppe mit 10 kHz Stimulation beobachtet und bei 48 von 93 Patienten (52%) in der Kontrollgruppe (15).

Die Folgestudie zu dem RCT von Petersen et al. (15) wertet die Ergebnisse von drei Gruppen nach 12 Monaten aus: i) Patienten der initialen Interventionsgruppe mit 10 kHz Stimulation, ii) Patienten der initialen Kontrollgruppe mit konservativer Behandlung und Wechsel (Crossover) zur epiduralen Rückenmarkstimulation nach sechs Monaten sowie iii) Patienten mit fortgesetzter konservativer Behandlung (25,83). Ein Crossover war möglich, wenn die Schmerzreduktion auf der VAS geringer als 50% ausfiel, der Patient mit der Therapie nicht zufrieden und aus ärztlicher Sicht geeignet war (15). Aus der Kontrollgruppe entschieden sich 77 Patienten (81%) für die epidurale Rückenmarkstimulation, während aus der Interventionsgruppe kein Patient zur konservativen Behandlung wechselte ($p < 0,001$) (25,83).

Die Schmerzreduktion in der Interventionsgruppe blieb nach 12 Monaten auf demselben höchst signifikant verbesserten Wert von 1,7cm (KI: 1,3;2,1) auf der VAS ($p < 0,001$) unverändert im Vergleich zu dem Ergebnis nach sechs Monaten (25). Die Patienten aus der Kontrollgruppe mit Crossover zur 10 kHz Stimulation nach sechs Monaten erzielten nach 12 Monaten eine ähnliche starke Schmerzreduktion mit einem Wert von 2,0cm (KI: 1,6;2,4) auf der VAS, entsprechend einer höchst signifikanten Reduktion um 70,3% (KI: 63,4;77,1) ($p < 0,001$) (25).

Insgesamt erhielten 154 Studienteilnehmer (90 Patienten aus der initialen Interventionsgruppe und 64 Patienten nach Crossover) ein System für die dauerhafte Anwendung der 10 kHz Stimulation (25,83). In dieser Gruppe wurde eine Reduktion der Schmerzintensität um 5,6cm auf der VAS bzw. 74,3% (KI: 70,1;78,5) erzielt (83).

Mit der Publikation von Chen et al. konnte für die Behandlung mit der 10 kHz Stimulation zusätzlich anhand von Daten aus der Routineversorgung eine beträchtliche und anhaltende Wirkung auf das Symptom Schmerz gezeigt werden (20). Die Schmerzintensität war zum letzten Beobachtungszeitpunkt (nach 21,8 (KI: 4,3;46,3) Monaten) um $60,5\% \pm 23,6\%$ verringert (20).

9.2.2.2 Behandlungserfolg und Responderrate

In den ausgewerteten Studien wird häufig der Therapieerfolg als Endpunkt definiert. Erfolgreich behandelte Patienten werden auch als „Responder“ bezeichnet und ihr Anteil an der jeweiligen Gruppe bestimmt. Die Definition eines Responders bzw. des Therapieerfolgs beinhaltet dabei immer die Reduktion von Schmerzen (z.B. um mindestens 50%), teilweise in Kombination mit weiteren Parametern.

In der Studie von Petersen et al. (15) wird zusätzlich die Rate der sogenannten „Remitter“ berichtet. Dieses Konzept ist in zahlreichen medizinischen Bereichen verbreitet, z.B. Onkologie und Rheumatologie (96) und beschreibt im deutschen Sprachgebrauch typischerweise einen Patienten „in Remission“. Remission bezeichnet die Reduktion oder Abwesenheit von Krankheitserscheinungen, ohne dass eine Heilung erreicht wird. Die in der Senza-PDN Studie (15) verwendete Definition eines Remitters bzw. einer Remission bei chronischem Schmerz geht auf Amirdelfan et al. zurück, wonach ein Patient als Remitter gewertet wird, wenn die Schmerzintensität auf der VAS über mindestens sechs Monate bei höchstens 3cm – entsprechend leichtem oder minimalem Schmerz – liegt (96). Dieser Schwellenwert auf der VAS wurde seither mehrfach zur Messung des Therapieerfolgs der epiduralen Rückenmarkstimulation bei unterschiedlichen Indikationen verwendet (15,97,98).

Niedrigfrequente Stimulation

Slangen et al. definieren den Behandlungserfolg in ihrem RCT als eine Schmerzreduktion um mindestens 50% auf der NRS für vier Tage bei Tag oder bei Nacht (64). Alternativ musste die Veränderung des klinischen Zustands vom Patienten (anhand der Patient Global Impression of change, PGIC gemessen) mit einem Wert von mindestens sechs von sieben möglichen Punkten auf der Likert Skala für Schlaf und Schmerz angegeben werden, entsprechend einer klinisch relevanten Veränderung (64). In der Intention-to-treat Auswertung erfüllten 13 von 22 Patienten mit epiduraler Rückenmarkstimulation diese Bedingung, einem Anteil von 59% in der Interventionsgruppe entsprechend (64). Demgegenüber lag der Anteil in der Kontrollgruppe bei 7% (einer von 14 Patienten). Der Unterschied zwischen den Gruppen war hoch signifikant ($p < 0,009$) (64). Das Chancenverhältnis (Odds ratio, OR) für den Behandlungserfolg lag bei 18,8 (KI: 2,1;170,2) bzw. 24,7 (KI: 2,4;250,2) nach Bereinigung um den Parameter Geschlecht (64).

In der Folgeuntersuchung der 17 Patienten mit einem dauerhaft implantierten Stimulationssystem aus dem RCT von Slangen et al. über 24-Monate wurden die Bedingungen für einen Behandlungserfolg von 65% der Patienten ($n = 11$) erfüllt (84). Im Vergleich zu dem Anteil nach sechs Monaten gab es damit keine statistisch signifikante Veränderung (84).

In dem RCT von de Vos et al. (48) war der primäre Endpunkt definiert als Anteil der Patienten mit einer Schmerzreduktion auf der VAS um 50% oder mehr nach sechs Monaten pro Gruppe. Dieser Therapieerfolg wurde unter sechsmonatiger Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation von 60% ($n = 25$) der Patienten erreicht und von 5% ($n = 1$) der Patienten in der Kontrollgruppe (48). Der Unterschied zwischen den Gruppen war höchst signifikant ($p < 0,001$).

Van Beek et al. konnten in ihrer Langzeitstudie zeigen, dass die Bedingungen für den Behandlungserfolg (mindestens 50% Reduktion auf der NRS bei Tag oder Nacht oder eine klinische relevante Verbesserung (plus ≥ 6 Punkte auf der PGIC Skala)) nach 60 Monaten

von 55% der Patienten (12 von 22) erfüllt wurden (85). Der Anteil zeigt damit einen Rückgang im Zeitverlauf von einem Jahr bis fünf Jahren auf (86%, 71%, 77%, 67%, 55%) (85).

10 kHz Stimulation

Der Behandlungserfolg war in dem RCT von Petersen et al. (15) definiert als eine Reduktion der Schmerzintensität auf der VAS von mindestens 50% ohne Verschlechterung des neurologischen Befundes nach drei Monaten in der Intention-to-treat Population. Diese Bedingung wurde in der Interventionsgruppe mit 10 kHz Stimulation von 79% der Patienten (75 von 95) erreicht und in der Kontrollgruppe von 5% der Patienten (5 von 94) (15). Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 73,6% (KI: 64,2;83,0) und war höchst signifikant ($p < 0,001$) (15). Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation blieb auch nach Anwendung von Sensitivitätsanalysen in Bezug auf fehlende Daten der konservativen Behandlung überlegen (15).

In der Per-Protokoll-Analyse lag der Anteil der Responder mit mindestens 50% Schmerzreduktion nach sechs Monaten bei 85% der Patienten (74 von 87) in der Interventionsgruppe und war damit höchst signifikant größer als in der Kontrollgruppe mit 5% der Patienten (5 von 93) ($p < 0,001$) (15). Der Anteil der Patienten, die eine Remission erzielten (VAS höchstens 3cm für mindestens sechs Monate), betrug unter Behandlung mit der 10 kHz Stimulation 60% und unter konservativer Behandlung 1% und war damit höchst signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$) (15).

Von den insgesamt 154 Patienten mit epiduraler Rückenmarkstimulation (initiale Interventionsgruppe und Crossover Patienten aus der Kontrollgruppe) wurden nach 12 Monaten 85% der Patienten (121 von 142) als Responder eingestuft (83). Die einzelnen Responderraten in der initialen Interventionsgruppe und der Gruppe nach Crossover zur 10 kHz Stimulation waren mit 86% respektive 84% vergleichbar (25,83).

In der Registerauswertung von Chen et al. betrug der Anteil der Responder mit einer Schmerzreduktion um mindestens 50% verglichen mit dem Ausgangswert 79,5% (58 von 73 Patienten) nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 21,8 (KI: 4,3;46,3) Monaten (20). Bezogen auf die einzelnen Untersuchungszeitpunkte blieb die Responderrate unter der 10 kHz Stimulation im Zeitverlauf mit 79,5% ($n=73$) nach drei Monaten, 80,3% nach sechs Monaten, 84,7% nach 12 Monaten und 88,9% ($n=27$) nach 24 Monaten (20) stabil.

9.2.2.3 Wirksamkeit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein wichtiger Aspekt bei der Beurteilung des Nutzens einer medizinischen Intervention (78). Das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient dazu, das subjektive Gesundheitserleben wissenschaftlich abzubilden (4) und ist ein typischer patientenrelevanter Endpunkt bzw. PRO in klinischen Studien. Es umfasst körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene

Komponenten des Befindens und der Funktionsfähigkeit der Patienten (4). Die Lebensqualität kann mithilfe von allgemeinen und/oder krankheitsspezifischen, standardisierten Fragebogen quantitativ erfasst werden. In den systematisch ausgewerteten Publikationen wurden häufig der Fragebogen EQ-5D eingesetzt sowie unterschiedliche krankheitsspezifische Fragebogeninstrumente verwendet.

Mit dem EQ-5D Fragebogen werden fünf Dimensionen der Lebensqualität abgefragt. Hieraus kann über ein für die jeweilige Region (Land) validiertes Verfahren ein Indexwert errechnet werden (99). Dieser Index liegt zwischen den Werten 0 (sehr schlecht) und 1 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt der minimale klinisch relevante Unterschied (MCID) zwischen 0,03 und 0,05 (100). Zusätzlich soll der Befragte auf einer Visuellen Analogskala (EQ VAS) mit Werten von null bis 100 die aktuelle Lebensqualität einschätzen (99). Der Fragebogen Medical Outcomes Study Short Form 36 (MOS SF-36) beinhaltet 36 Fragen mit vorgegebenen Antwortmöglichkeiten, die im Ergebnis jeweils zu den physischen und den psychischen Komponenten zu einem Gesamtpunktwert zusammengefasst werden (64).

Niedrigfrequente Stimulation

Die Lebensqualität wurde in dem RCT von Slangen et al. (64) mit den beiden Fragebogen EQ-5D und MOS SF-36 erhoben. Nach sechs Monaten zeigte sich in der Intention-to-treat-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der EQ-5D Index Wert nahm unter der Therapie mit epiduraler Rückenmarkstimulation um 0,25 zu im Vergleich zu 0,0 in der Kontrollgruppe (nicht signifikant, $p < 0,776$).

Die fehlende Verbesserung der Lebensqualität bei deutlicher Verbesserung des Symptoms Schmerz (s. Abschnitt 9.2.2.1) wird u.a. auf eine hohe Variabilität in den Daten und eine geringe Fallzahl zurückgeführt (64). Duarte et al. geben darüber hinaus zu bedenken, dass es unklar ist, ob die Ergebnisse des EQ-5D bezüglich potenziell unausgewogener Ausgangswerte bereinigt wurden und weisen darauf hin, dass der verwendete EQ-5D Index auf der englischen Bevölkerung beruht, wobei die Studie in den Niederlanden durchgeführt wurde (5).

Für die Patienten, die ein dauerhaftes System zur epiduralen Rückenmarkstimulation erhalten hatten ($n = 17$), ergaben sich über 24 Monate Beobachtungszeit zu einigen Zeitpunkten für bestimmte Parameter signifikante Verbesserungen der Lebensqualität (84). Während der EQ-5D Index nach drei, neun und 12 Monaten höchst signifikant verbessert war, wies der Wert nach 24 Monaten keine signifikante Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert auf (84). Im MOS SF-36 Fragebogen ergaben sich für die physischen Komponenten signifikant verbesserte Werte nach drei, neuen 12 und 24 Monaten und für die mentalen Komponenten nach drei, sechs, neuen und 12 Monaten (84).

De Vos et al. erfassten die Lebensqualität in ihrem RCT mittels der Selbsteinschätzung der Patienten auf der VAS des EQ-5D Fragebogens sowie Fragen zur Lebensqualität aus dem

schmerzbezogenen Fragebogen Short-Form McGill Pain Questionnaire (MPQ-QoL) (48). Mit beiden Instrumenten wurde eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität in der Interventionsgruppe festgestellt (EQ-5D: $p < 0,05$, MPQ-QoL: $p < 0,001$) (48). Die Lebensqualität nach sechs Monaten Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation wurde von den Patienten hoch signifikant höher eingeschätzt als nach konservativer Therapie (48).

Duarte et al. (5) geben in ihrer Publikation zu dem RCT von de Vos et al. ergänzend qualitätsadjustierten Lebensjahre (QALYs)³ gemäß der Fläche unter der Kurve („area under the curve“) an. Vor dem Hintergrund, dass die Einschätzung der Lebensqualität zu Beginn der Studie einen starken Prädiktor für die QALY Gesamtpunktzahl darstellt, wurde die Bestimmung der QALYs um unausgewogene EQ-5D Ausgangswerte bereinigt (5). Nach dieser notwendigen Bereinigung war der Zugewinn an QALYs in der Gruppe mit epiduraler Rückenmarkstimulation statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$, KI: 0,04;0,11) (5).

Die Metaanalyse von Duarte et al. gibt für den EQ-5D Index und die VAS signifikant höhere Werte bei Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation gegenüber konservativer Behandlung nach sechs Monaten an (Differenz EQ-5D Index: 0,16, KI: 0,02;0,30; Differenz EQ-5D VAS: 11,21, KI: 2,26;20,16) (82).

10 kHz Stimulation

In dem RCT von Petersen et al. (15) wurde die Lebensqualität mit unterschiedlichen Instrumenten erfasst. Auf der EQ-5D VAS zeigte sich in der Intention-to-treat-Analyse eine Zunahme der Lebensqualität nach sechs Monaten in der Gruppe mit 10 kHz Stimulation um 16 Punkte (KI: 11,3;20,5) gegenüber null Punkten in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$) (15). Der EQ-5D Index war in der Interventionsgruppe nach 6 Monaten um einen Wert von 0,129 auf 0,765 (KI: 0,737;0,793, $p < 0,001$) angestiegen. Das entspricht einem Anstieg um das 2,5- bis 4,5-Fache des minimalen klinisch relevanten Unterschieds (15,100). Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe eine Verringerung des EQ-5D Indexes um einen Wert von 0,031 verzeichnet (15).

Die Verbesserung der Lebensqualität zeigte in der Folgeuntersuchung nach 12 Monaten eine weitere Zunahme der Lebensqualität mit plus 17,0 Punkten (KI: 11,9;22,0) auf der EQ-5D VAS bzw. einem Anstieg des EQ-5D Index um 0,136 (KI: 0,104;0,169) (beide $p < 0,001$) in der Interventionsgruppe (83). Die Patienten mit Crossover zur 10 kHz Stimulation nach sechs Monaten wiesen eine vergleichbare Zunahme der Lebensqualität mit plus 17,3 Punkten (KI: 11,2;23,4) auf der EQ-5D VAS ($p < 0,01$) und einem Anstieg des EQ-5D Index um 0,130 (KI: 0,094;0,166) ($p < 0,001$) auf (83). Zusätzlich wurde eine höchst signifikante

³ Mithilfe von QALYs kann der Nutzen einer Behandlung als Wert zwischen den Werten null (Tod) und 1 (ein Jahr in voller Gesundheit) ausgedrückt werden.

Steigerung der Lebensqualität in allen vier Subskalen des Diabetes Quality of Life Fragebogens angegeben ($p < 0,001$) (83).

9.2.2.4 Wirksamkeit auf die schmerzbezogene Schlafqualität

Da die Schmerzsymptomatik bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie nachts typischerweise zunimmt und den Schlaf entsprechend beeinträchtigt (4,6), ist die Schlafqualität aus Sicht der Patienten ein besonders relevanter Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Die Leitlinie der DGN listet die Verbesserung der Schlafqualität an zweiter Stelle nach der Schmerzreduktion als Therapieziel auf (8).

In den ausgewerteten Studien wurde die Schlafqualität z.B. mithilfe der Medical Outcomes Study Sleep Scale oder einer anderweitigen Befragung der Patienten erfasst.

Niedrigfrequente Stimulation

Die Schlafqualität war in dem RCT von Slangen et al. (64) insgesamt niedrig und zeigte in der Intention-to-treat Population in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen der Schlafdauer oder Schlafqualität per Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-S). Zwischen den Gruppen ergab sich ein signifikanter Unterschied auf der PGIC Skala für Schlaf mit 36% der Patienten ($n = 8$), die eine klinisch relevante Verbesserung unter Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation angaben, verglichen mit keinem Patienten in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$) (64).

In der Folgeuntersuchung der 17 Patienten mit dauerhaft implantiertem System zur epiduralen Rückenmarkstimulation war der Wert für Schlafprobleme auf der MOS-S Skala im Zeitraum von drei bis 24 Monate nach Therapiebeginn signifikant verbessert (84). Eine klinisch relevante Verbesserung per PGIC Skala wurde nach 24 Monaten von 9 Patienten (53%) angegeben, einem Patienten mehr als nach sechs Monaten (84).

Der Anteil der Patienten mit einem gestörten Schlaf war in dem RCT von de Vos et al. nach sechs Monaten mit epiduraler Rückenmarkstimulation von ca. 70% auf 30% gesunken gegenüber nahezu unveränderten Anteilen in der Kontrollgruppe (48).

In der Langzeitstudie von van Beek et al. war der Anteil der Patienten mit einer (sehr) starken Verbesserung des Schlafes in der Tendenz rückläufig mit 53% (19 von 36) der Patienten nach 12 Monaten und 32% (7 von 22) nach 60 Monaten (85).

10 kHz Stimulation

In dem RCT von Petersen et al. wurde die Störung des Schlafes durch den Schmerz mithilfe des Pain and Sleep Questionnaire erfragt (15). Die Patienten in der Interventionsgruppe gaben an, dass sich die Störung des Schlafes um 61,9% (KI: 54,4;69,4) verringerte, während sie in der Kontrollgruppe um 5,3% (KI: -15,0;4,4) zunahm (15).

Die Untersuchung der Schlafqualität in der Folgeuntersuchung des RCT von Petersen et al. zeigte nach 12 Monaten eine signifikant geringere schmerzbedingte Störung des

Schlafes gleichermaßen in der initialen Interventionsgruppe (um 62,4% (KI: 54,5; 70,3)) und bei den Patienten, die nach sechs Monaten aus der Kontrollgruppe zur Behandlung mit der 10 kHz Stimulation wechselten (um 60,6% (KI: 52,3;69,0)) (83).

Die Patienten in der Registerauswertung von Chen et al. gaben zu 78,5% (51 von 65 Patienten) an, dass sich ihr Schlaf unter der Behandlung mit der 10 kHz Stimulation verbesserte (20).

9.2.2.5 Wirksamkeit auf das Funktionsniveau der Patienten

Das Funktionsniveau der Patienten gibt Aufschluss über die Leistungsfähigkeit in alltagsrelevanten Funktionsbereichen, wie dem psychischen, sozialen und beruflichen Bereich, und kann daher als patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden. Zur Erfassung des Funktionsniveaus stehen unterschiedliche Bewertungsskalen zur Verfügung.

Niedrigfrequente Stimulation

In den ausgewerteten Studien mit niedrigfrequenter epiduraler Rückenmarkstimulation wurde das Funktionsniveau nicht untersucht bzw. berichtet.

10 kHz Stimulation

Petersen et al. erfassten in ihrem RCT das allgemeine Funktionsniveau der Patienten mithilfe der Bewertungsskala Global Assessment of Functioning (15). Nach sechs Monaten unter Behandlung mit der 10 kHz Stimulation zeigte sich eine Verbesserung um 17,7 Punkte (KI: 13,8;21,6), im Gegensatz zu keiner Veränderung in der Kontrollgruppe (15).

In der Folgeuntersuchung nach 12 Monaten zeigte sich eine anhaltende Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus der Patienten auf der Global Assessment of Functioning Skala um 20,7 Punkte (KI: 16,5;24,9) in der initialen Interventionsgruppe und um 16,9 Punkte (KI: 12,4;21,4) für die Patienten aus der Kontrollgruppe nach Crossover (83).

Auch Patienten, die außerhalb von Studien in der Routineversorgung behandelt wurden, gaben zu einem Anteil von 76.0% (57 von 75 Patienten) an, dass sich das Funktionsniveau unter der 10 kHz Stimulation verbessert hatte (20).

9.2.2.6 Patientenzufriedenheit mit der Behandlung

Die Zufriedenheit mit einer Behandlung wird im Rahmen von Studien meist anhand von individuellen Fragebögen erfasst. So wird beispielsweise gefragt, ob der Patient die Therapie weiterempfehlen oder ob er sie noch einmal wählen würde bzw. wie zufrieden er mit der Therapie ist. Die Patientenzufriedenheit stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der gemäß dem Methodenpapier des IQWiG bei Nutzenbewertungen einer Intervention mit einbezogen werden kann (78).

Niedrigfrequente Stimulation

De Vos et al. (48) fragten die Patienten in ihrem RCT u.a. nach der Zufriedenheit mit der Behandlung und ob die Patienten eine Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation empfehlen würden. Die Patienten, die ein dauerhaft implantiertes Stimulationssystem erhalten hatten, würden bis auf zwei Patienten (n = 35, 95%) alle die epidurale Rückenmarkstimulation weiterempfehlen und waren im Durchschnitt mit der Behandlung zufrieden (48). Die Patienten in der Kontrollgruppe waren mehrheitlich unzufrieden mit der Behandlung (signifikanter Unterschied zur Interventionsgruppe, $p < 0,001$) (48).

10 kHz Stimulation

Die Befragung der Studienteilnehmer im RCT von Petersen et al. ergab, dass 92% der Patienten (80 von 87) in der Gruppe mit 10 kHz Stimulation zufrieden oder sehr zufrieden mit ihrer Behandlung waren (15). Dagegen zeigten sich in der Kontrollgruppe deutlich weniger Patienten (6%, 6 von 93) mit der Behandlung zufrieden oder sehr zufrieden (15).

Die Patienten in der gesamten Gruppe von 154 Patienten, die nach dem Crossover nach sechs Monaten ein System zur dauerhaften 10 kHz Stimulationsbehandlung erhalten hatten, waren damit nach 12 Monaten zu 60% „sehr zufrieden“ und zu 32% „zufrieden“ (83). Die standardisierte Befragung von Patienten und Untersuchern mithilfe des Patient/Clinician Global Impression of Change Fragebogens ergab nach 12 Monaten ähnlich hohe Werte für die Patienten aus dem RCT von Petersen et al. unter der Behandlung mit der 10 kHz Stimulation in der Interventionsgruppe und der Crossover Gruppe (deutliche Verbesserung: 79%/77% CGIC bzw. 73%/71% PGIC) (83).

9.2.2.7 Wirksamkeit auf den neurologischen Befund

In einigen Studien wurde der Schweregrad der zugrundeliegenden diabetischen Neuropathie mit untersucht. Neben der Schmerzbeschreibung durch den Patienten werden hierfür einerseits die neurologische Untersuchung durch den Behandler und andererseits apparative Methoden wie z.B. die Neurographie eingesetzt. Bei der klinischen Untersuchung muss grundsätzlich beachtet werden, dass der Befund stärker vom Untersucher abhängig ist als bei anderen, z.B. apparativen, diagnostischen Methoden. Daher ist das Ergebnis einer klinischen Untersuchung grundsätzlich weniger standardisiert und vergleichbar.

Weiterhin werden in diesem Abschnitt Ergebnisse zur Schmerzqualität berichtet. Hierfür wurden in den ausgewerteten Publikationen unterschiedliche diagnostische Instrumente, meist Fragebogen, eingesetzt.

Da die Neuropathie die Patienten nicht nur durch das Symptom Schmerz beeinträchtigt, sondern auch durch zahlreiche weitere Symptome und gesundheitliche Risiken (z.B. eine

Amputation, s. Abschnitt 5) hat eine Verbesserung der Neuropathie eine unmittelbar patientenrelevante Bedeutung.

Niedrigfrequente Stimulation

Für die Anwendung der niedrigfrequenten Stimulation wurden Angaben zur Schmerzqualität gemacht, nicht jedoch zum neurologischen Befund.

In dem RCT von Slangen et al. (64) wurde der Fragebogen Neuropathic Pain Scale eingesetzt, um die unterschiedlichen Qualitäten von neuropathischen Schmerzen näher zu beurteilen. In neun von zehn Kategorien war das Ergebnis in der Gruppe mit epiduraler Rückenmarkstimulation nach sechs Monaten signifikant besser als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$, $p < 0,01$ oder $p < 0,001$), nur die Kategorie „tiefer Schmerz“ zeigte keinen signifikanten Unterschied (64).

Die Verlaufsuntersuchung von van Beek et al. für 17 Patienten mit einem dauerhaft implantierten Stimulationssystem wies nach 24 Monaten signifikant bessere Werte in sechs von 10 Kategorien der Neuropathic Pain Scale auf ($p < 0,05$ oder $p < 0,001$) (84).

De Vos et al. (48) erfassten die Schmerzqualität in ihrem RCT mithilfe der Gesamtzahl der Wörter aus dem McGill Pain Questionnaire und dem zugehörigen Bewertungsindex. Nach sechs Monaten verwendeten die Patienten unter Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation signifikant weniger Worte und Worte für eine erträglichere Qualität des Schmerzes, während die Anzahl der Worte in der Kontrollgruppe unverändert blieb (48).

10 kHz Stimulation

Der neurologische Befund wurde in dem RCT von Petersen et al. mithilfe einer klinischen Untersuchung in Übereinstimmung mit Empfehlungen von Fachgesellschaften und Abstimmung mit der US Food and Drug Administration (FDA) erhoben (15). Die Befunderhebung wurde durch die Festlegung des Ablaufs und der verwendeten Methoden sowie eines Trainings der Untersucher so weit wie möglich standardisiert (15). Es wurden motorische und sensorische Funktionen sowie Reflexe geprüft (15). In der klinischen Beurteilung zeigte sich nach sechs Monaten in der Gruppe mit 10 kHz Stimulation bei 62% der Patienten versus 3% in der Gruppe mit konservativer Behandlung eine Verbesserung des neurologischen Befundes, entsprechend einer höchst signifikanten Differenz von 58,6% (KI: 47,6;69,6, $p < 0,001$) (15).

Weiterhin wurden mit zwei weiteren diagnostischen Instrumenten gleichartige Ergebnisse zur Schmerzqualität erfasst: Mit dem Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) Screening Instrument hatte der Anteil von Patienten mit einer hierüber bestätigten schmerzhaften diabetischen Neuropathie (ab einem Punktwert von drei) in der Interventionsgruppe nach sechs Monaten um 34,5% (von 83 auf 54 von 84 Patienten) abgenommen (15). In der Kontrollgruppe wurde eine Abnahme um 1,1% (von 88 auf 87 von 91 Patienten) verzeichnet (15). Ebenso zeigte sich auf allen vier Subskalen des

Fragebogens Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2) eine Verbesserung in der Gruppe mit 10 kHz Stimulation, während es in der Kontrollgruppe keine Veränderungen gab (15).

In der Folgeuntersuchung nach 12 Monaten hatte der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des neurologischen Befundes in der Interventionsgruppe im Vergleich zu den Werten nach sechs Monaten weiter zugenommen (6 Monate: 59%, 12 Monate: 68%) (83). Dies gilt explizit auch für die sensorische Testung (6 Monate: 56%, 12 Monate: 66%) (83). Bei den Patienten mit Crossover aus der Kontrollgruppe lagen die Anteile mit einer Verbesserung des neurologischen Befundes bei 62%/58% nach Crossover im Vergleich zu 0%/4% nach sechs Monaten mit konservativer Behandlung (83).

Die Ergebnisse sowohl im DN4 Screening als auch in allen Skalen des SF-MPQ-2 Fragebogens waren unter der Behandlung mit der 10 kHz Stimulation höchst signifikant verbessert ($p < 0,001$), und zwar in der Interventionsgruppe ebenso wie bei den Patienten mit Crossover nach sechs Monaten (83).

9.2.2.8 Wirksamkeit auf die Schmerzmedikation

Die medikamentöse Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ist mit gravierenden Limitationen verbunden (s. Abschnitt 10.1). Aus Patientensicht sind insbesondere die Nebenwirkungen hervorzuheben. Eine Verringerung der Schmerzmedikation (entweder Dosisreduktion oder Absetzen von Medikamenten) kann direkt zur Entlastung der Patienten durch Vermeidung bzw. Verringerung von Nebenwirkungen beitragen. Weiterhin können durch eine Reduktion der Schmerzmedikation Kosten im Gesundheitswesen vermieden werden. Der Medikamentengebrauch kann direkt bestimmt und mithilfe spezifischer Instrumente dargestellt werden.

Niedrigfrequente Stimulation

In dem RCT von Slangen et al. konnten 32% ($n = 7$) der Interventionsgruppe die Schmerzmedikation reduzieren, zwei von diesen konnten sie komplett absetzen (64). Bei 55% der Patienten ($n = 12$) wurde keine Veränderung dokumentiert (64). In der Kontrollgruppe gaben 29% der Patienten ($n = 4$) eine Zunahme der Medikation an, ein Patient den Wechsel der Wirkstoffklasse und 64% ($n = 9$) wiesen keine Veränderung auf (64).

Die Einnahme der Schmerzmedikation wurde in dem RCT von de Vos et al. (48) mithilfe der Medication Quantification Scale III (MQS) bestimmt, der sich aus der Dosis und einem wirkstoffspezifischen Schädigungsgewicht für die Summe aller eingenommenen Medikamente errechnet. Die Patienten mit epiduraler Rückenmarkstimulation nahmen nach sechs Monaten demnach höchst signifikant weniger Schmerzmedikamente ein ($p < 0,001$) (48).

10 kHz Stimulation

In den ausgewerteten Studien mit 10 kHz Stimulation wurde die Wirksamkeit auf die Schmerzmedikation nicht untersucht bzw. berichtet.

9.2.2.9 Wirksamkeit auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen

Mit der erfolgreichen Anwendung einer Therapie ist grundsätzlich die Erwartung verbunden, dass aufgrund rückläufiger Beschwerden auch weniger Gesundheitsleistungen in Anspruch genommen werden. Daher kann die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen als Maß dafür dienen, wie erfolgreich die Patienten ihre Behandlung wahrnehmen. Darüber hinaus ergeben sich aus der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen auch ökonomisch relevante Ergebnisse, etwa zur Kalkulation von Kosten versus Einsparungen bei sinkender Inanspruchnahme.

In keiner der ausgewerteten Studien wurde die Wirksamkeit auf die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen untersucht bzw. berichtet.

9.2.2.10 Crossover Rate

Vergleichende Studien können so aufgebaut sein, dass die Patienten aus der Interventions- bzw. Kontrollgruppe nach einem bestimmten Zeitraum zu der jeweils anderen Behandlung wechseln. Dieser Vorgang wird als Crossover bezeichnet und kann entweder fester Bestandteil des Studienprotokolls sein oder den Patienten optional angeboten werden. Auf diese Weise wird den Studienteilnehmern keine Behandlungsalternative vorenthalten. Ein optionales Crossover war Bestandteil von zwei der ausgewerteten Studien. Hierbei kann die Häufigkeit des Crossovers auch als ein Indikator für die Zufriedenheit mit der jeweils erhaltenen Behandlung gewertet werden.

Niedrigfrequente Stimulation

Bei dem RCT von de Vos et al. mit niedrigfrequenter Stimulation bestand für die Patienten in der Kontrollgruppe (konservative Behandlung) die Möglichkeit, nach sechs Monaten zur Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation zu wechseln, sofern sich die Schmerzen nicht adäquat gebessert hatten (5,48). Diese Option wurde von 78% der Patienten (14 von 18) in der Kontrollgruppe gewählt (5).

10 kHz Stimulation

Der RCT von Petersen et al. sah sechs Monaten die Möglichkeit zum Crossover vor unter der Bedingung, dass die Schmerzreduktion auf der VAS weniger als 50% betrug, der Patient mit der aktuellen Behandlung unzufrieden war und nach Einschätzung des Arztes für die jeweils andere Therapie geeignet (15,83). Während aus der Interventionsgruppe kein Patient in zu alleiniger konservativer Behandlung wechseln wollte, entschieden sich in der Kontrollgruppe 77 von 95 (81%) Patienten für die 10 kHz Stimulation (83). Von

diesen erhielten nach Durchführung der Teststimulation insgesamt 64 Patienten ein dauerhaftes Implantat zur 10 kHz Stimulation (83).

9.2.2.11 Therapieadhärenz

Die Therapieadhärenz (oder Therapietreue, bzw. veraltet als Compliance bezeichnet) ist besonders bei chronischen Erkrankungen ein aussagekräftiger Parameter. Nur, wenn eine Therapie langfristig erfolgreich angewendet wird, kann sie dauerhaft ihre Wirksamkeit entfalten. Daten zur Adhärenz sind daher zur Beurteilung des Erfolgs einer langfristigen Behandlung von chronischen Erkrankungen relevant.

Niedrigfrequente Stimulation

Van Beek et al. konnten zeigen, dass die epidurale Rückenmarkstimulation nach einem Zeitraum von fünf Jahren noch von 80% der Patienten angewendet wurde (85).

Duarte et al. berichten, dass 34 von 36 (94%) Patienten in der Interventionsgruppe die Therapie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation nach der sechsmonatigen Phase des randomisierten Vergleichs fortsetzten (5).

10 kHz Stimulation

In dem RCT von Petersen et al. setzten 96% der Patienten (148 von 154) mit einem dauerhaft implantierten Neurostimulationssystem (teilweise nach Crossover aus der Kontrollgruppe nach sechs Monaten) ihre Teilnahme an der Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten fort (83).

9.2.3 Ergebnisse zur Sicherheit

Der Fragestellung folgend (s. Abschnitt 8.1) wurde neben der Wirksamkeit einer Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation auch deren Sicherheit systematisch ausgewertet. Nachfolgend werden die in den 11 ausgewerteten Studien berichteten schwerwiegenden (z.B. lebensbedrohliche Ereignisse oder Ereignisse, die einen Krankenhausaufenthalt erfordern/verlängern) und nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit bzw. ohne Verbindung zum Implantat, zur Implantationsprozedur oder zur Stimulation dargestellt.

Insgesamt treten unerwünschte Ereignisse (UE) und vor allem schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) selten auf und lassen sich typischerweise durch gezielte Maßnahmen gut beheben. Letztlich kann die Behandlung durch Explantation aller Komponenten des Neurostimulationssystems vollständig beendet werden und ist damit vollständig reversibel. Zu den UE mit Bezug zum Implantat gehören z.B. das Auftreten von Infektionen, Schmerzen im Bereich des implantierten Neurostimulators oder eine Dislokation der Stimulationselektrode. In einer der ausgewerteten Studien (RCT von

Slangen et al. aus dem Jahr 2014) trat ein Todesfall infolge einer extrem seltenen Komplikation der epiduralen Rückenmarkstimulation (Durapunktion) auf (64).

Niedrigfrequente Stimulation

In dem RCT von de Vos et al. wird über einen Zeitraum von sechs Monaten das Auftreten von sieben UE in der Interventionsgruppe beschreiben (48). Während der Teststimulation trat bei zwei Patienten eine inkomplette Überlagerung der durch die epidurale Rückenmarkstimulation erzeugten Parästhesie und dem Schmerzareal auf, was mit der Implantation einer zweiten Stimulationselektrode behoben werden konnte (48). Eine Infektion während der Teststimulation wurde erfolgreich behandelt und es konnte nachfolgend die Implantation des dauerhaften Stimulationssystems erfolgen (48). Bei einem Patienten wurde die Implantationsprozedur durch eine vorher nicht bekannte Störung der Blutgerinnung (Koagulopathie) erschwert, was zu einem verlängerten stationären Aufenthalt führte (48). In zwei Fällen konnten Schmerzen durch den implantierten Neurostimulator und in einem Fall eine Elektrodendislokation jeweils durch eine Repositionierung des Geräteteils behoben werden (48). Die Häufigkeit von UE mit Bezug zum Diabetes mellitus war in beiden Gruppen vergleichbar (48).

Slangen et al. berichten zwei UE in ihrem sechsmonatigen RCT. Zum einen eine Infektion des Neurostimulationssystems nach sechs Wochen gefolgt von der Explantation (64). Da sich der Patient nicht vollständig davon erholte und zusätzlich eine autonome Neuropathie entwickelte, erfolgte keine Reimplantation (64). Zum anderen kam es bei der Implantation der Elektrode für die Teststimulation zu einer Durapunktion mit nachfolgender Entwicklung eines subduralen Hämatoms und letztlich Todesfolge (64).

In der Nachbeobachtung der Interventionsgruppe aus dem RCT von Slangen et al. wurden zusätzlich über einen Zeitraum von 24 Monaten sechs Eingriffe durchgeführt, um bei zwei Patienten einen neuen Neurostimulator zu implantieren und bei vier Patienten die Stimulationselektrode zu revidieren (84).

Die Langzeitauswertung von 40 Patienten über einen Zeitraum von 60 Monaten beinhaltet auch die Studienpopulation von Slangen et al. (RCT), so dass die hier berichteten UE teilweise bereits in den Publikationen von Slangen et al. (64) und van Beek et al. (84) aufgeführt wurden. Neben der bei Slangen et al. berichteten Infektion wird eine chronische Infektion der subkutanen Tasche für den Neurostimulator nach zwei Monaten beschrieben, die zur Explantation nach acht Monaten führte (85). Eine Repositionierung der Stimulationselektrode wurde insgesamt bei fünf Patienten durchgeführt und bei vier Patienten wurde die Stimulationselektrode wegen einer Beschädigung ausgetauscht (85). Bei zehn Patienten traten Schmerzen in der subkutanen Tasche für die Batterie auf, von denen ein Patient erheblich und trotz Verlagerung der Batterie länger andauernd betroffen war (85).

Da die verwendeten Neurostimulatoren nicht wiederaufladbar waren, war bei acht Patienten ein Batteriewechsel erforderlich, bei fünf Patienten zwei Wechsel und bei 19

Patienten wurde die Batterie nicht gewechselt (85). Eine Anpassung der Stimulationsparameter erfolgte bei 23 Patienten hinsichtlich der Elektrodenkonfiguration, bei 31 Patienten wurde die Pulsbreite und bei 28 Patienten die Frequenz verändert (85). In sechs Fällen wurde das Neurostimulationssystem wegen dauerhaft ausbleibendem Behandlungserfolg entfernt (85).

In der Metaanalyse von Raghu et al. wurden aus der Auswertung von sechs Studien mit tonischer epiduraler Rückenmarkstimulation folgende Risiken für UE errechnet: Infektion: 4%; Elektrodenrevision: 13% (4% pro Follow-up Jahr); Austausch des Neurostimulators: 0% (nach sechs Monaten), 12% (nach zwei Jahren), 17% (nach drei Jahren) und 45% (nach fünf Jahren); Explantation: 20% nach fünf Jahren (29).

10 kHz Stimulation

In den Publikationen zu dem RCT von Petersen et al. wurden unerwünschte Ereignisse unter der 10 kHz Stimulation über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 12 Monaten berichtet (15,25,83). Die Studie wurde durch einen „Ausschuss für klinische Ereignisse“ beaufsichtigt (15).

Infektionen mit Bezug zur Behandlung traten bei 5,2% der Patienten (n = 8) auf, von denen drei die Studienteilnahme nach konservativer Behandlung fortsetzen konnten (83). Bei fünf Patienten (3,2%) war eine Explantation erforderlich, wobei ein Patient später erneut ein Stimulationssystem erhielt und die Studie fortsetzen konnte (83).

Insgesamt drei Patienten setzten die Studie nach einer chirurgischen Revision (bei zwei Patienten (1,3%) am Neurostimulator und bei einem Patienten (0,6%) wegen einer Elektrodendislokation) fort (25,83).

Es wurden keine stimulationsbezogenen neurologischen Defizite festgestellt (83). Weiterhin wurden innerhalb von 12 Monaten keinerlei Explantationen aufgrund eines ausbleibenden Behandlungserfolgs dokumentiert (25,83).

Im Gegensatz zur niedrigfrequenten Stimulation entfällt bei der 10 kHz Stimulation eine inkomplette Überlagerung von Parästhesie und Schmerzareal als UE, weil bei der Behandlung mit der 10 kHz Stimulation keine Parästhesien erzeugt werden (s. Abschnitt 6.3.1.3). Mehrere Patienten brachen die Studie aus gesundheitlichen Gründen ab, die keinen Bezug zur durchgeführten Studie hatten (15).

Aus der Studie von Chen et al. stehen keine Informationen zur Sicherheit der Behandlung mit epiduraler Rückenmarkstimulation mit 10 kHz Frequenz zur Verfügung (20).

10 Versorgungslücke in der Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie

Die Behandlung neuropathischer Schmerzen wird in der Literatur einstimmig als „schwierig zu behandeln“ (30) oder als „Herausforderung“ (8,10) beschrieben. Dies macht sich insbesondere an der unzureichenden Wirksamkeit der medikamentösen Therapie fest (30). Auch Patienten mit einer schweren Schmerzsymptomatik lassen sich häufig medikamentös nicht ausreichend behandeln und werden als „refraktär“ bezeichnet (10). So wird beispielsweise in den Praxisempfehlungen der DDG empfohlen, Patienten bezüglich der medikamentösen Therapie vor Enttäuschungen zu bewahren (7).

Strand & Burkey (35) und Staudt et al. (11) sowie weitere Autoren sprechen von einem „substantial“ bzw. „considerable“ „unmet need“ – einer erheblichen Versorgungslücke in Bezug auf die konservative Behandlung. In der Folge können Patienten nicht ausreichend behandelt werden und sind den Beeinträchtigungen durch die schmerzhaft diabetische Neuropathie – chronische Schmerzen, verminderte Lebensqualität, Schlafmangel u.a. – weiter ausgesetzt (35).

Auch die hohe Crossover Rate in zwei randomisierten kontrollierten Studien (5,15) spricht für einen erheblichen nicht abgedeckten Behandlungsbedarf. Die Patienten in den Kontrollgruppen mit konservativer Behandlung wählten nach sechs Monaten Studienzeit zu 78% (5) bzw. 81% (83) die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation (Crossover).

Die konkreten Einschränkungen der medikamentösen Therapien und weiterer Neuromodulationsverfahren außer der epiduralen Rückenmarkstimulation werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

10.1 Einschränkungen der medikamentösen Therapie

Die Einschränkungen der medikamentösen Therapie ergeben sich im Wesentlichen aus einer unzureichenden Wirksamkeit und den Nebenwirkungen (30). Zusätzlich wird die Schmerztherapie durch die Komorbiditäten des Diabetes mellitus und deren Behandlung erschwert, wodurch bestimmte Wirkstoffe kontraindiziert sein können (10). Im Ergebnis brechen viele Patienten die Behandlung ab und werden nicht ausreichend behandelt.

Medikamente wirken unzureichend

Die Leitlinie der DGN stellt fest, dass die Behandlung neuropathischer Schmerzen trotz medikamentöser Therapieoptionen eine Herausforderung darstellt (8). Nicht alle Patienten sprechen ausreichend auf die Therapie an und Nebenwirkungen werden teilweise nicht toleriert (8). Gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (4) sowie der klinischen Leitlinie der Amerikanischen Vereinigung für klinische Endokrinologie (33) ist

mit einer durchschnittlichen Schmerzlinderung von 30% bis 50% zu rechnen. Diese Erwartung schlägt sich in der Formulierung entsprechend zurückhaltender Behandlungsziele nieder (4,8) (s. Abschnitt 6.1). Die Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) zur epiduralen Rückenmarkstimulation bezieht sich auf Studien, aus denen hervorgeht, dass nur 30% bis 40% der Patienten befriedigend behandelt werden können (1). Aus anderen Studien geht hervor, dass ca. 30% der Patienten eine Schmerzreduktion um 30% erreichen können (20).

Finnerup et al. haben in ihrer Metaanalyse anhand von insgesamt 229 doppelt verblindeten RCTs eine sehr mäßige Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung mit einer Number needed to treat (NNT) zwischen ca. vier und zehn kalkuliert, um eine Reduktion neuropathischer Schmerzen um mindestens 50% zu erzielen (30). Das bedeutet, dass im Mittel je nach Wirkstoff vier bis zehn Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten eine relevante Verbesserung der Schmerzen zu erreichen. Für die Wirkstoffe der ersten Wahl lag die NNT bei 3,6 (Trizyklische Antidepressiva), 6,3 (Gabapentin), 6,4 (Selektive Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer) und 7,7 (Pregabalin) (30).

Umgekehrt erreichte in einer kanadischen Studie im Mittel nach 12 Monaten nur knapp ein Drittel von 43 Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzen und des Funktionsniveaus, wobei der größte Teil der Patienten (80,8%) mit einer medikamentösen Kombinationstherapie behandelt wurde (32).

Die Studienzeiträume in der Metaanalyse von Finnerup et al. betrugen meist weniger als 12 Wochen, maximal 24 Wochen (30). Daher muss die langfristige Wirksamkeit der medikamentösen Therapie als bisher durch kontrollierte Studien nicht ausreichend untersucht angesehen werden.

Nebenwirkungen behindern die Therapie

Mit der Number needed to harm (NNH) wird ausgedrückt, wie viele Patienten behandelt werden müssen, um bei einem Patienten einen Schaden herbeizuführen. Je niedriger die Zahl ist, desto ungünstiger ist die Sicherheit der Methode. Für die Wirkstoffe der ersten Wahl lag die NNH bei 11,8 (Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer), 13,4 (Trizyklische Antidepressiva), 13,9 (Pregabalin) und 25,6 (Gabapentin) (30). In der Netzwerk-Metaanalyse von 65 RCTs (12.632 Patienten) von Griebeler et al. lag die Häufigkeit von typischen Nebenwirkungen für Trizyklische Antidepressiva zwischen 2% und 89%, für Serotonin- und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer zwischen 6% und 32%, für Pregabalin zwischen 2% und 40% und für Gabapentin zwischen 22% und 48% (101).

Als typische Nebenwirkungen gelten für i) Pregabalin: Schläfrigkeit, Schwindel, verschwommenes Sehen, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen,

Mundtrockenheit, Ödeme und Gewichtszunahme, ii) Gabapetin: Schwindel, Schläfrigkeit, periphere Ödeme und Gangstörung, abnormes Denken iii) Duloxetin: Übelkeit, Schläfrigkeit, Hyperhidrosis und Anorexie und iv) Trizyklische Antidepressiva: gastrointestinale Probleme, orthostatische Hypotonie, Mundtrockenheit, Harnverhalt und Veränderungen der Reizleitung am Herzen (QTc-Verlängerung) (11,36).

Vor den Risiken einer Therapie mit Opioiden wird in den Leitlinien besonders gewarnt (4,8). Hierbei ist mit schwerwiegenden Nebenwirkungen in Form von Abhängigkeit und Atemdepression (11) bis hin zum Tod durch Überdosis (8) sowie paradoxer Hyperalgesie (erhöhte Schmerzempfindlichkeit) (11) und weiteren Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindelgefühl (36) zu rechnen.

Mangelnde Adhärenz

Viele Patienten setzen die Medikamente ab und bleiben unbehandelt bzw. unzureichend behandelt (10). Eine große Studie mit 12.074 Patienten konnte zeigen, dass die Therapie mit drei gängigen Wirkstoffen (Duloxetin, Gabapentin, Pregabalin) innerhalb eines Jahres von ca. zwei Drittel oder mehr der Patienten abgebrochen wurde, und zwar bei schätzungsweise bis zu 50% der Patienten innerhalb der ersten 3 Monate (102). Die hohe Abbruchrate in dieser Studie spricht für eine hohe Unzufriedenheit der Patienten und/oder schlechte Verträglichkeit der Medikamente (102). Von diesen Patienten wechselten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung nicht einmal 15% zu einem anderen Wirkstoff (102).

10.2 Limitationen anderer Neuromodulationsverfahren

Laut einem aktuellen systematischen Review von D'Souza et al. wird die Evidenz für die Anwendung anderer Neuromodulationsverfahren zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie als unzureichend angesehen (13).

Für die nicht invasive Behandlung mit TENS besteht die wesentliche Einschränkung darin, dass die Evidenz derzeit keine klare Beurteilung hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit der Methode zulässt (8,36,41).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse für die Spinalganglienstimulation auf die Anwendung bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie wird als unklar eingeschätzt (29). Die Behandlung kann im Einzelfall erwogen werden (19). Eine weitere Limitation der Spinalganglienstimulation wird in der technischen Komplexität des Implantationseingriffs gesehen (29).

Weiterhin wird diskutiert, ob mit der Dermatom-bezogenen und damit in der Ausdehnung klar umschriebenen Wirkung das diffuse Verteilungsmuster der Schmerzen bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie adäquat behandelt werden kann (40). Die periphere Nervenstimulation ist ebenfalls durch die umschriebene Wirkung im

Versorgungsbereich des jeweiligen Nervens in ihrer Wirksamkeit bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie begrenzt (40).

Bei der intrathekalen Schmerztherapie sind insbesondere die teils schwerwiegenden Nebenwirkungen der verabreichten Opioid-Wirkstoffe limitierend zu beachten (36). Außerdem stellt die dauerhafte Anwendung mit der Notwendigkeit, das Medikament regelmäßig aufzufüllen, eine Herausforderung für die Patienten dar (13).

10.3 Die epidurale Rückenmarkstimulation schließt eine Versorgungslücke

Basierend auf den Ergebnissen der systematischen Literaturschau (s. Abschnitt 9) kann die mit niedriger oder 10 kHz Frequenz angewendete epidurale Rückenmarkstimulation die Forderung nach einer effektiveren und besser verträglichen Therapie für Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie (102) erfüllen. Die verfügbare Evidenz zur Beurteilung der epiduralen Rückenmarkstimulation weist trotz geringerer Studienzahl insgesamt wesentlich längere Beobachtungszeiträume als pharmakologische Studien auf, so dass auch die bei chronischen Erkrankungen besonders relevante langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit beurteilt werden kann. Die untersuchten Patienten gelten als therapierefraktär, da sie medikamentös nicht ausreichend behandelt werden konnten.

10.3.1 Verbesserte Wirksamkeit

Anhand von insgesamt drei randomisierten kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass die epidurale Rückenmarkstimulation mittels der niedrigfrequenten und 10 kHz Stimulationsart bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie, die mit medikamentöser Therapie bislang nicht erfolgreich behandelt werden konnten, die Schmerzintensität in klinisch relevantem Ausmaß signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduzieren kann (5,15,48,64). Zwei RCTs mit 60 und 36 Studienteilnehmern wurden mit der niedrigfrequenten Stimulation durchgeführt und ein RCT mit 216 Teilnehmern mit der 10 kHz Simulation. Studien zur Burst Stimulation und zu geschlossenen (Closed-loop) Systemen wurden im Rahmen der vorliegenden systematischen Literaturrecherche und -auswahl nicht identifiziert bzw. erfüllten nicht die Einschlusskriterien (s. Abschnitt 8).

Schmerzreduktion

Die Schmerzreduktion fiel in allen drei RCTs für die epidurale Rückenmarkstimulation signifikant höher aus als für die konservative Behandlung in der Kontrollgruppe (5,15,48,64). Die Größenordnung der Schmerzreduktion liegt vor allem für die 10 kHz Stimulation deutlich höher als bei der medikamentösen Behandlung (s. Abschnitt 10.1). Petersen et al. vergleichen die Numbers needed to treat (NNT) für die 10 kHz Stimulation

mit denen der medikamentösen Behandlung. Hierbei schneidet die 10 kHz Stimulation mit einer NNT von 1,3 deutlich besser ab als die medikamentöse Behandlung mit dem Wirkstoff mit der günstigsten NNT von 3,6 (Trizyklische Antidepressiva) (83). Auch in der Crossover Gruppe wurde mit der 10 kHz Stimulation eine vergleichbare Reduktion der Schmerzintensität und Responderrate erzielt wie in der initialen Interventionsgruppe (25,83).

Für die niedrigfrequente Stimulation betrug in der Studie von de Vos et al. der Unterschied zwischen den Gruppen nach sechs Monaten im Mittel 36mm auf einer VAS von 0mm bis 100mm und die Reduktion unter Stimulation 58% (5,48). In der Kontrollgruppe hatte sich die Schmerzintensität nicht verändert (48). Slangen et al. fanden eine Schmerzreduktion um 3,6 Punkte unter niedrigfrequenter Stimulation vs. 0 Punkte auf der NRS tagsüber und um 2,4 Punkte vs. 0,9 Punkte nachts (64). Der Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Schmerzintensität um 50% oder mehr tagsüber bzw. nachts betrug für die niedrigfrequente Stimulation 41% bzw. 36% vs. 0% bzw. 7% (64). Mit der 10 kHz Stimulation wurde nach sechs Monaten eine Reduktion der Schmerzintensität um 76,3% in der Stimulationsgruppe erreicht, während sich in der Kontrollgruppe keine Veränderung ergab (15).

Die Responderrate bzw. Rate der Patienten mit erfolgreicher Behandlung war durchweg signifikant höher unter der epiduralen Rückenmarkstimulation als mit konservativer Behandlung. Sie lag per Intention-to-treat-Analyse nach sechs Monaten bei 59% (64) und 60% (48) für die niedrigfrequente Stimulation und bei 79% für die 10 kHz Stimulation (15). Der Anteil der Remitter mit einer Schmerzintensität von höchstens 3cm auf der VAS – einem leichten oder minimalen Schmerz entsprechend – lag unter der 10 kHz Stimulation bei 60% (15).

In der quantitativen Metaanalyse war die niedrigfrequente Stimulation nach sechs Monaten der konservativen Behandlung hinsichtlich der Reduktion der Schmerzintensität um 37,84 Punkte auf der VAS (KI: 28,83;46,85) überlegen (7).

Mit der Real-World-Studie von Chen et al. konnte gezeigt werden, dass die 10 kHz Stimulation auch im klinischen Alltag erfolgreich angewendet werden kann (20). Die aufgrund der zuvor durchgeführten Studien erwarteten Ergebnisse konnten mit einer Responderrate von 79,5% auch unter Routinebedingungen über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 21,8 Monaten erzielt werden (20). Die erfolgreiche Anwendung der 10 kHz Stimulation in der Routineversorgung wird auch dadurch gestützt, dass dies mittels Real-World Daten bereits an einem größeren Patientenkollektiv (n = 1.660) für chronische Rücken- bzw. Beinschmerzen gezeigt wurde (103).

Schmerzreduktion im Langzeitverlauf

In zwei nicht vergleichenden Langzeitstudien liegen Daten für die niedrigfrequente Stimulation über 24 Monate (84) sowie fünf Jahre (85) mit teilweise überlappenden

Populationen vor. Die schmerzreduzierende Wirkung blieb im Zeitverlauf über fünf Jahre signifikant gegenüber dem Ausgangswert (85). Es zeigte sich jedoch eine nicht signifikante Tendenz zunehmender Schmerzintensität (85). So veränderte sich auch der Anteil von Patienten mit einer Schmerzreduktion um mindestens 50% im Zeitraum von 12 bis 60 Monaten von 42% über 43%, 47% und 37% bis zu 36% am Tag bzw. von 36% über 40%, 35% und 33% bis zu 32% in der Nacht (85). Die Responderrate sank in dem Zeitraum von 12 Monaten bis 60 Monate nach Therapiebeginn von 86% auf 55% (85).

Für die Anwendung der 10 kHz Stimulation zur epiduralen Rückenmarkstimulation lag der Beobachtungszeitraum in der systematischen Literaturschau bei bis zu 12 Monaten (83). Die höchst signifikant auf einen Wert von 1,7cm auf der VAS reduzierte Schmerzintensität blieb über 12 Monate konstant im Vergleich zum Wert nach sechs Monaten (25). Die Responderrate lag nach 12 Monaten bei 86% (83) und damit nahezu unverändert im Vergleich zu 85% in der Per-Protokoll-Analyse nach sechs Monaten (15). Mittlerweise wurden die 18-Monats-Ergebnisse der Studie veröffentlicht: die Schmerzintensität war nach 18 Monaten nahezu unverändert im Vergleich zu den 12-Monats-Werten mit 1,7cm auf der VAS in der Interventionsgruppe (n = 83) (104,105), was einer Schmerzreduktion um 78% entspricht (105). Die Ergebnisse der Patienten aus der Kontrollgruppe nach optionalem Crossover zur 10 kHz Stimulation (n = 59) waren nach 18 Monaten mit 70% Schmerzreduktion auf einen Wert von 2,2cm auf der VAS nicht signifikant unterschiedlich zur Interventionsgruppe (104,105). Die Responderrate lag nach 18 Monaten insgesamt bei 85% (121 von 142 Patienten) und der Anteil der Remitter⁴ bei 68% (96 von 142 Patienten) (104).

Die stärkere Reduktion der Schmerzintensität durch die 10 kHz Stimulation im Vergleich zu der Wirkung der niedrigfrequenten Stimulation steht im Einklang mit der Anwendung bei Rücken- und Beinschmerzen. Kapural et al. konnten in einem RCT mit 198 Teilnehmern die Überlegenheit der 10 kHz Stimulation gegenüber der niedrigfrequenten Stimulation über einen Zeitraum von 24 Monaten demonstrieren (106).

Die wirkungsvolle Schmerzreduktion wiederum stellt aus Patientensicht den entscheidenden Faktor für den Nutzen der Therapie dar. Die Schmerzsymptome bedingen die Beeinträchtigungen der Lebensqualität, der Alltagsaktivitäten, des Schlafes und der psychischen Gesundheit (22). Mit steigender Schmerzintensität nehmen die Lebensqualität und die Produktivität der Patienten ab (22).

Verbesserung der Lebensqualität

Mit der Verbesserung der Lebensqualität und Schlafqualität konnte eine signifikante Wirkung auf weitere wichtige patientenrelevante Endpunkte in den ausgewerteten Studien sowohl für die niedrigfrequente als auch für die 10 kHz Stimulation demonstriert werden. Die Lebensqualität steigerte sich in den RCTs (auf der EQ-5D VAS mit 100

⁴ Schmerzintensität auf der VAS über mindestens sechs Monate bei höchstens 3cm

Punkten) nach sechs Monaten in einem Bereich von plus 11 Punkte bei der niedrigfrequenten Stimulation (5) bis plus 16 Punkte unter der 10 kHz Stimulation (83) und war damit gegenüber der Kontrollgruppe signifikant höher. Petersen et al. stellen auf Basis der Ergebnisse ihres RCTs fest, dass die epidurale Rückenmarkstimulation mit 10 kHz Frequenz durch die Verbesserung des Schlafes sowie verschiedener Parameter der Lebensqualität einen weitreichenden Effekt auf das Leben der Patienten hat (15).

Verbesserung des neurologischen Befundes

Auffällig ist eine Wirkung der 10 kHz Stimulation auf den neurologischen klinischen Befund (Testung von Motorik, Sensorik und Reflexen). Die schmerzhaft diabetische Neuropathie war nach sechs Monaten bei 62% der Patienten gebessert (15) und nach 12 Monaten bei 68% der Patienten (83). Dieser positive Effekt auf den neurologischen Befund konnte bisher nur bei der Behandlung mit der 10 kHz Stimulation und weder bei der medikamentösen Behandlung noch anderen Neuromodulationsverfahren gezeigt werden (35).

Verbesserung des Funktionsniveaus

Eine Verbesserung des Funktionsniveaus der Patienten und damit der Belastung im Alltag wurde anhand von Daten aus einem RCT (15,83) und Real-World Daten (20) für die 10 kHz gezeigt. In der Kontrollgruppe des RCTs ergab sich demgegenüber keine Veränderung im selben Zeitraum (15). In der Nachfolgeuntersuchung nach 12 Monaten blieb die Verbesserung des Funktionsniveaus in derselben Größenordnung erhalten und wurde auch von den Patienten mit Crossover nach sechs Monaten erreicht (83). In der Studie von Chen et al. unter Routinebedingungen gaben 76.0% der Patienten eine Verbesserung des Funktionsniveaus an (20).

Hohe Patientenzufriedenheit und Adhärenz

Darüber hinaus fiel die Zufriedenheit der Patienten mit der epiduralen Rückenmarkstimulation sehr hoch aus (15,48,83). In zwei RCTs wurde berichtet, dass die Schmerzmedikation reduziert werden konnte (48,64). Die Therapieadhärenz war mit 94% regelmäßiger Nutzung der 10 kHz Stimulation nach sechs Monaten (5) bzw. 80% nach fünf Jahren Therapie mit der niedrigfrequenten Stimulation (85) anhaltend hoch.

10.3.2 Hohes Sicherheitsniveau

Die Ergebnisse der systematischen Literaturschau bezüglich der Sicherheit der Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation mit niedriger oder 10 kHz Frequenz bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie liegen in Bezug auf Art und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse konsistent auf einem erwarteten und gut verträglichen Niveau (s. Abschnitt 9.2.3).

In Verbindung mit den Implantaten traten einige schwerwiegende UE auf. Dabei handelte es sich meist um eine Revision oder den Austausch von Elektroden oder dem Impulsgenerator aufgrund von Dislokation, Infektion, Defekt oder Beschwerden. Die Revision von Elektroden wies in der Metaanalyse von Raghu et al. eine Häufigkeit von 13% auf (29).

In der Studie von Slangen et al. trat ein Todesfall infolge einer sehr seltenen Durapunktion auf (64). In den anderen Studien wurden keine Hinweise darauf gefunden, dass Todesfälle bei einer Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation ein besonderes Risiko darstellen.

Da das Risiko für Infektionen und Wundheilungsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus grundsätzlich erhöht ist, sollte auf diese Komplikationen besonders geachtet werden. Die Ergebnisse der ausgewerteten Studien (s. Abschnitt 9.2.3) lassen mit Häufigkeiten von 3,2% (15), 4,5% (64) und 5,0% (48) in den RCTs über sechs Monate bis zu 5,2% nach 12 Monaten (83) sowie 5% in der Langzeitanwendung über fünf Jahre (85) nicht erkennen, dass Infektionen ein erhöhtes Sicherheitsrisiko darstellen.

Für Wundheilungsstörungen ergab sich ebenfalls kein Anhalt für eine Häufung. Zu diesem Ergebnis kommen auch Strand & Burkey in ihrem Review (35).

In den Studien über 24 Monate und fünf Jahre zeigt sich, dass die epidurale Rückenmarkstimulation langfristig sicher angewendet werden kann und Nebenwirkungen durch gezielte Maßnahmen gut behoben werden können (84). Innerhalb von fünf Jahren traten bei 40 Patienten mit niedrigfrequenter Stimulation zwei Fälle von tiefen Infektionen auf (5% der Patienten), die zu einer Explantation des Stimulationssystems führten (85). Die häufigste Ursache für einen erneuten Eingriff war der Austausch der Energiequelle bei 33% der Patienten innerhalb von fünf Jahren, gefolgt von der Revision (10%) und dem Austausch (8%) von Elektroden sowie einer Repositionierung des Neurostimulators (3%) (85). Schmerzen im Bereich des Neurostimulators wurden von 25% der Patienten berichtet und eine unangenehme Stimulation von 23% der Patienten (85).

Die niedrigfrequente Stimulation wurde von 20% der Patienten innerhalb von fünf Jahren abgebrochen und das Neurostimulationssystem entfernt, weil der Behandlungserfolg dauerhaft ausblieb (13). Patienten mit einem schlechteren neurologischen Ausgangsbefund brachen die Therapie häufiger ab (13).

Nach 12 Monaten Behandlung mit der 10 kHz Stimulation wurden keine Abbrüche wegen eines ausbleibenden Behandlungserfolgs berichtet (25,83). Patienten, bei denen eine Revision bzw. Explantation erforderlich war, konnten teilweise die Behandlung fortsetzen (83). Auch in den mittlerweile für die 10 kHz Stimulation verfügbaren 18-Monats-Daten gab es keinerlei Explantationen aufgrund einer fehlenden Wirksamkeit (105). Zudem war die Rate der Krankenhausaufenthalte in der Kontrollgruppe um den Faktor 1,5 höher als in der Interventionsgruppe (105).

Im Vergleich zur medikamentösen Therapie treten bei der epiduralen Rückenmarkstimulation damit insgesamt weniger und seltener Nebenwirkungen auf (30,101) (s.a. Abschnitt 10.1), zumal ein Austausch der Energiequelle bei neueren, wiederaufladbaren Geräten eher seltener zu erwarten ist als in der Studie von van Beek et al. (85). Auch die Abbruchrate liegt deutlich unter der für Medikamente berichteten (68).

Der Vollständigkeit halber soll hier berichtet werden, dass aus den Studien, die aufgrund einer geringen Teilnehmerzahl aus der systematischen Literaturschau ausgeschlossen wurden (47,55,107–109), keine Hinweise auf eine abweichende Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen der epiduralen Rückenmarkstimulation hervorgehen.

Die Anwender (Implantationszentren) werden von den Herstellern der unterschiedlichen Systeme bei der Anwendung unterstützt und zu Beginn intensiv geschult und in Form eines Proctoring begleitet. Auf diese Weise wird von der technischen Seite her eine größtmögliche Sicherheit der Anwendung gewährleistet.

Darüber hinaus wurde die produktbezogene Sicherheit der zugelassenen Geräte im Rahmen der CE-Kennzeichnung nachgewiesen.

10.3.3 Bedeutung der Stimulationsart

Im Folgenden werden einige Aspekte hinsichtlich eines Vergleichs der niedrigfrequenten Stimulation mit der 10 kHz Stimulation erläutert.

Die Wirksamkeit auf die schmerzhafte diabetische Neuropathie über längere Zeiträume über 18 Monate hinaus muss für die 10 kHz Stimulation noch belegt werden. Die Ergebnisse nach 12 und 18 Monaten lassen jedoch keine Tendenz zur Abschwächung der Wirkung erkennen (25,83,104,105). Die Behandlung von Bein- und Rückenschmerzen mit der 10 kHz Stimulation wurde bereits über einen längeren Zeitraum von 24 Monaten ohne ein Nachlassen der Wirksamkeit erprobt (106). Bei der niedrigfrequenten Stimulation ist eine Tendenz zur Gewöhnung über längere Zeiträume hinweg erkennbar (85). Diese Beobachtung steht im Einklang mit einer nachlassenden Wirkung der niedrigfrequenten Stimulation über die Zeit, im Sinne einer Toleranz, bei anderen Schmerzursachen (35).

Die absolute Schmerzreduktion und der Anteil der Responder war in den ausgewerteten Studien unter der 10 kHz Stimulation höher als unter der niedrigfrequenten Stimulation. Hagedorn et al. bezeichnen die Wirkung der 10 kHz Stimulation auf das Symptom Schmerz als „weitaus besser“ gegenüber der niedrigfrequenten Stimulation (19). In zwei 2022 erschienenen Metaanalysen wurden die niedrigfrequente und die 10 kHz Stimulation anhand der drei randomisierten Studien von Slangen et al. (64), de Vos et al. (48) und Petersen et al. (15) miteinander verglichen (110,111). Beide Metaanalysen zeigen, dass mit der 10 kHz Stimulation nach sechs Monaten eine signifikant stärkere Schmerzreduktion erzielt wurde als mit der niedrigfrequenten Stimulation (73,7% vs.

47.5% Schmerzreduktion ($p < 0,0001$) (110) bzw. um 2,07 stärkere Schmerzreduktion (KI: -3,26; -0,87), moderate Sicherheit (111)).

Die anhaltende Verbesserung des klinisch neurologischen Befundes durch die 10 kHz Stimulation (15,83) unterscheidet die Methode nicht nur von der niedrigfrequenten Stimulation, sondern auch von anderen Neurostimulationsverfahren und der medikamentösen Therapie (35).

Weiterhin kann die Vermeidung von Parästhesien bei der 10 kHz Stimulation ein Vorteil sein, da intensive Parästhesien den Schlaf und Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit verlangen (z.B. Autofahren), stören können (54). Manche Patienten können die Parästhesie als unangenehm empfinden (49), insbesondere weil die schmerzhaft diabetische Neuropathie typischerweise schon mit Parästhesien einhergeht.

Langfristig erscheint die Einstellung der Stimulationsparameter im Rahmen regelmäßiger Kontrolluntersuchungen bei der hochfrequenten Stimulation weniger aufwendig zu sein (54), was für die langfristige Behandlung einer chronisch fortschreitenden Schmerzerkrankung von besonderer Bedeutung ist.

In Bezug auf die Sicherheit der beiden Stimulationsarten konnten im Rahmen der systematischen Literaturschau keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Das Spektrum und die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse waren vergleichbar mit eher weniger Geräte-bezogenen UE bei der 10 kHz Stimulation (83).

Neben der therapeutischen Entscheidung für die Stimulationsart ist im Einzelfall auch zu entscheiden, welches Gerät verwendet wird. Dabei spielen u.a. die Art der erforderlichen Elektroden (Stab- bzw. Plattenelektrode) (11), die Art der Energiequelle (z.B. wiederaufladbar) oder die Möglichkeit eine Magnetresonanztomographie mit dem implantierten Gerät durchführen zu können (MRT-Fähigkeit), eine Rolle. Mit der technischen Weiterentwicklung steht bei einigen Geräten auch die Option zur Verfügung, zwischen verschiedenen Stimulationsarten wechseln zu können. Dies kann z.B. dafür genutzt werden, die Behandlung nicht mit der niedrigfrequenten Stimulation, sondern mit einer Stimulationsart, bei der der Patient keine Parästhesie empfindet, zu beginnen (49). Die niedrigfrequente Stimulation mit Erzeugung einer Parästhesie kann dann nach Bedarf des einzelnen Patienten zusätzlich bzw. für eine kombinierte Stimulationsform mit eingesetzt werden (49).

Letztlich liegt es in der Verantwortung des behandelnden Arztes die für den individuellen Patienten am besten passende Behandlung und medizinischen Geräte auszuwählen (49).

11 Erfüllung der besonderen Anforderungen des SGB V

In Deutschland gelten Bedingungen für die Abrechnung von Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), die u.a. im Sozialgesetzbuch V (SGB V) geregelt sind. Demnach müssen Leistungen „ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich“ sein und „sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten“ (§ 12 Abs. 1 SGB V, „Wirtschaftlichkeitsgebot“). Die Qualität und Wirksamkeit der Leistungen müssen „dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ entsprechen und „den medizinischen Fortschritt“ berücksichtigen (§ 2 Abs. 1 SGB V). Darüber hinaus muss die ärztliche Behandlung nach „den Regeln der ärztlichen Kunst“ erfolgen und „ausreichend und zweckmäßig“ sein (§ 28 Abs. 1 SGB V).

Weiterhin gelten für die stationäre Behandlung die Regelungen nach § 39 SGB V und ergänzend ist § 137c SGB V zu beachten. Für die stationäre Behandlung gilt demnach das sogenannte „Erlaubnisprinzip mit Verbotsvorbehalt“. Das bedeutet, dass eine gesonderte Zulassung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im stationären Leistungsbereich der GKV nicht erforderlich ist und Leistungen nur dann von der Vergütung ausgeschlossen werden, wenn der G-BA hierzu nach entsprechender Prüfung und Bewertung eine Richtlinie erlässt.

Nachfolgend wird erläutert, wie die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation mittels der niedrigfrequenten und der 10 kHz Stimulationsart die Bedingungen für eine Vergütung im Leistungsbereich der GKV erfüllt.

11.1 Zweckmäßigkeit der Behandlung

Die systematische Literatursauswertung (s. Abschnitt 9) hat ergeben, dass die epidurale Rückenmarkstimulation mit der niedrigfrequenten und der 10 kHz Stimulation für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie zweckmäßig ist. Diese Beurteilung gründet sich darauf, dass die Methode die Schmerzintensität bei Patienten, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können, wirksam reduzieren kann und gut verträglich ist (s. Abschnitt 10.3).

Die betroffenen Patienten profitieren von einer klinisch bedeutenden Reduktion der Schmerzintensität, Steigerung der Lebensqualität sowie Verbesserung des Schlafes und des Funktionsniveaus. Da bei der schmerzhaften diabetischen Neuropathie teils starke Beeinträchtigungen in diesen Bereichen vor allem durch das Symptom Schmerz vorliegen (s. Abschnitt 5), kann die Behandlung als zweckmäßig gelten.

Die Schmerzintensität war ein Endpunkt in allen 11 ausgewerteten Publikationen, andere Parameter wurden nicht in allen Studien berichtet. Es liegen jedoch ausreichend

Ergebnisse zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung sowohl für die niedrigfrequente als auch für die 10 kHz Stimulation vor.

Die Zweckmäßigkeit der Behandlung zeigt sich besonders deutlich in den drei RCTs (Evidenzstufe Ib) im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe mit konservativer, das bedeutet medikamentöser, Behandlung (5,15,48,64). Bei Slangen et al. war die Schmerzreduktion signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen mit einer Abnahme tagsüber von 3,6 Punkten auf der NRS mit niedrigfrequenter Stimulation gegenüber keiner Verbesserung in der Kontrollgruppe (64). De Vos et al. fanden ebenfalls eine signifikant stärkere Reduktion der Schmerzintensität unter der niedrigfrequenten Stimulation (48). Hier erzielten 60% der Patienten eine Reduktion um mehr als 50% gegenüber einem Patienten (5%) in der Kontrollgruppe (48).

Während die Schmerzintensität unter der 10 kHz Stimulation um durchschnittlich $76\% \pm 26\%$ abnahm, verzeichnete die Kontrollgruppe eine Zunahme um $7\% \pm 32\%$ (15). Die durchschnittliche Schmerzstärke lag nach sechs Monaten Behandlung mit 1,7cm (KI: 1,3;2,1) nur noch im Bereich leichter bis minimaler Schmerzen (15).

Im Langzeitverlauf über fünf Jahre kann die niedrigfrequente Stimulation trotz einer Tendenz zur Gewöhnung und nachlassenden Schmerzreduktion als zweckmäßig angesehen werden. Die Responderrate lag nach fünf Jahren mit 55% (85) immer noch über dem, was für eine medikamentöse Therapie laut Leitlinien erwartet wird (4) (s.a. Abschnitt 10.1). Für die 10 kHz Stimulation blieb die Wirkung über einen Zeitraum von 12 Monaten unverändert hoch (86% Responderrate) (25,83).

Anhand von Real-World Daten wurde für die 10 kHz Stimulation eine vergleichbare Schmerzreduktion wie unter Studienbedingungen gezeigt und die Patienten zu 78,5% bzw. 76,0% an, dass sich ihr Schlaf und Funktionsniveau verbessert hatte (20). Somit kann die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie auch unter Alltagsbedingungen als zweckmäßig angesehen werden. Die erfolgreiche Anwendung der 10 kHz Stimulation in der Routineversorgung wird auch dadurch gestützt, dass dies mittels Real-World Daten bereits an einem größeren Patientenkollektiv ($n = 1.660$) für chronische Rücken- bzw. Beinschmerzen gezeigt wurde (103).

Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation ist auch insofern zweckmäßig, als dass die Methode sicher angewendet werden kann mit insgesamt geringeren Nebenwirkungen als die medikamentöse Therapie (30,101) (s. Abschnitt 10.1 und 10.3.2).

Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation erscheint darüber hinaus insbesondere deshalb zweckmäßig, da die Patienten zuvor mit den verfügbaren Methoden nicht ausreichend behandelt werden konnten. Die epidurale Rückenmarkstimulation kann aufgrund der ausgewerteten Evidenz in diesen Fällen eine zweckmäßige – wirksam schmerzreduzierende – Behandlungsoption bieten.

11.2 Ausreichende und notwendige Versorgung

Die medikamentöse Therapie der schmerzhaften diabetischen Neuropathie gewährleistet in vielen Fällen keine ausreichende Behandlung (11,35), obwohl Wirkstoffe der ersten, zweiten und dritten Wahl zum Einsatz kommen (83). Das bedeutet, dass die betroffenen Patienten dauerhaft und fortschreitend unter teils stark beeinträchtigenden Symptomen, insbesondere Schmerzen in den unteren Extremitäten, leiden (s. Abschnitt 5 und 10). Die Behandlung dieser Patienten wird generell als eine große Herausforderung angesehen (8,10).

Eine wirkungsvolle und sichere Therapie, wie sie die Anwendung der niedrigfrequenten und insbesondere der 10 kHz Stimulation zur Durchführung der epiduralen Rückenmarkstimulation in dieser besonders belasteten Patientenpopulation darstellt, muss – bei entsprechender Eignung der Patienten – in diesen Fällen als eine ausreichende und notwendige Versorgung betrachtet werden. Denn ohne diese Therapiealternative wären diese Patienten weiterhin nicht ausreichend behandelt.

11.3 Wirtschaftlichkeit der Behandlung

In § 12 Abs. 1 SGB V ist gefordert, dass Leistungen, die von der GKV vergütet werden, „wirtschaftlich“ sein müssen. Eine Definition von „wirtschaftlich“ wird in § 12 Abs. 1 SGB V jedoch nicht gegeben. Es kann als allgemeingültig betrachtet werden, dass nur eine wirksame Therapie auch wirtschaftlich sein kann. Führt der notwendige Aufwand nicht zu einer gewünschten Wirkung, erscheint die Vergütung durch die GKV nicht gerechtfertigt. Daraus ergibt sich, dass wirksame Therapien unabhängig von ihren Kosten ein besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis haben als nicht wirksame Therapien.

Die Wirksamkeit einer Methode bildet daher die Basis sowohl für den klinischen als auch für den ökonomischen Nutzen. Nur ein positiver Behandlungseffekt, der durch eine ausreichend wirksame und sichere Methode erzielt wird, rechtfertigt die Vergütung durch die GKV. Nachfolgend wird hierauf Bezug nehmend die Wirtschaftlichkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation anhand deren Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie dargelegt.

Die Wirksamkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie mit der niedrigfrequenten und der 10 kHz Stimulationsart wurde anhand von 3 RCTs mit einer Dauer von jeweils sechs Monaten (5,15,48,64), Nachbeobachtungen über 12, 24 und 60 Monate (25,83–85), zwei Metaanalysen (29,82) sowie Real-World Daten (20) gezeigt. Die Ergebnisse werden in den Abschnitten 9.2.2 und 10.3.1 ausgeführt. Demnach wird mit der epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können, ein signifikant besseres Behandlungsergebnis als mit konservativer Therapie erzielt.

Dies gilt insbesondere für die 10 kHz Stimulation, da die Schmerzreduktion in den betreffenden Studien größer ausfiel als in den Studien zur niedrigfrequenten Stimulation. Zusätzlich kann mit der 10 kHz eine Verbesserung des neurologischen Befundes der schmerzhaften diabetischen Neuropathie erzielt werden (15,83), was bisher bei keiner anderen Schmerztherapie gezeigt werden konnte (35). Die Besserung des neurologischen Befundes kann wiederum zu geringeren Risiken, z.B. durch das diabetische Fuß-Syndrom, Stürze oder Amputationen (15), und damit zur Vermeidung von Behandlungsaufwand führen.

Die Ergebnisse zur Sicherheit der Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation zeigen, dass im Laufe der Behandlung kleinere chirurgische Eingriffe wie die Repositionierung von Elektroden oder der Austausch der Energiequelle nach mehreren Jahren der Nutzung erforderlich sein können (s. Abschnitt 9.2.3 und 10.3.2). Die aufgetretenen Ereignisse ließen sich typischerweise gut beheben und eine Fortsetzung der Therapie ist auch nach vorübergehender Explantation möglich (83). Aufgrund der in den ausgewerteten Studien berichteten unerwünschten Ereignisse ist nicht zu erwarten, dass die aus der Wirksamkeit resultierende Wirtschaftlichkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation relevant beeinträchtigt wird.

Die Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation ist daher auf Basis der ausgewerteten Evidenz bei Patienten, bei denen eine medikamentöse Therapie trotz Einsatz unterschiedlicher Wirkstoffe (auch in Kombination) die Schmerzsymptome der diabetischen Neuropathie nicht ausreichend lindern kann, als wirtschaftlich zu betrachten. Denn der Aufwand für die Behandlung wird durch eine entsprechende Wirksamkeit in einer sonst unzureichend behandelten Gruppe von Patienten gerechtfertigt. Folglich ergibt sich in dieser Anwendungssituation ein günstigeres Kosten-Nutzen-Verhältnis für die epidurale Rückenmarkstimulation als für eine nicht (ausreichend) wirksame medikamentöse Behandlung.

Außerdem kann bei einer wirkungsvollen Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation der Medikamentenverbrauch reduziert werden (48,64). Dies führt auch zur Vermeidung von Nebenwirkungen durch Medikamente (10,40), insbesondere bei Opioiden (6,11,82), und dem damit verbundenen Aufwand.

Für die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation liegen auch gesundheitsökonomische Analysen vor. Die ökonomische Auswertung des RCTs von Slangen et al. zeigte, dass die Behandlung mit niedrigfrequenter Stimulation im Vergleich zur konservativen Therapie nach Extrapolation auf einen Zeitraum von 4 Jahren kosteneffektiv wurde (112).

Gemäß Leitlinie des NICE sind für die 10 kHz Stimulation nicht mehr Kosten als für die niedrigfrequente Stimulation zu erwarten (54). Im RCT von Petersen et al. fielen die jährlichen Kosten pro Patient mit 10 kHz Stimulation mit 8.060 \$ nach sechs Monaten (n = 62) bzw. 7.992 \$ nach 12 Monaten (n = 86) niedriger aus als in der Kontrollgruppe mit

10.695 \$ (104). Ebenso war die Anzahl der Krankenhausaufenthalte unter der Behandlung mit der 10 kHz Stimulation geringer als mit konservativer Behandlung (104).

Eine Budget Impact Analyse aus dem Jahr 2022 anhand von Daten aus der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland in Verbindung mit einer Responderrate von 85% gemäß dem RCT von Petersen et al. (15) zeigte für die 10 kHz Stimulation eine Kosteneinsparung ab dem dritten Jahr nach Implantation des Neurostimulationssystems (pro Patient 4.122 € im dritten Jahr, 27.949 € im fünften Jahr) (113). In der Modellierung für alle gesetzlich krankenversicherten Personen in Deutschland kann die Anwendung der 10 kHz Stimulation damit Kosteneinsparungen von 686,15 Mio. € im fünften Jahr bedeuten (113). Die langfristige Kosteneffektivität der epiduralen Rückenmarkstimulation konnte für andere Indikationen bereits mehrfach gezeigt werden (82).

11.4 Aktueller Stand der medizinischen Erkenntnisse

Der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse über eine Behandlungsmethode kann sich unter anderem in Leitlinienempfehlungen finden oder geht aus aktuellen wissenschaftlichen Publikationen hervor.

Leitlinienempfehlungen

Über die AWMF wurde 2013 die S3-Leitlinie „Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen“ (AWMF-Register Nr. 041/002) veröffentlicht (1). Die Gültigkeit der Leitlinie wurde einmalig bis 30.7.2018 verlängert und befindet sich mittlerweile in Überarbeitung. Das bedeutet, dass der technologische Fortschritt (44) sowie relevante Studien zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie, insbesondere der letzten zehn Jahre (19), in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt sind. Vor diesem Hintergrund kann die existierende S3-Leitlinie (1) nicht herangezogen werden, um den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie zu eruieren. Die überarbeitete Version der S3-Leitlinie war zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments noch nicht verfügbar.

Die „Praxisempfehlungen“ der DDG zur diabetischen Neuropathie wurden zuletzt 2021 aktualisiert (7) und sollten daher die aktuellen medizinischen Erkenntnisse beinhalten. Hier findet sich für die epidurale Rückenmarkstimulation eine Empfehlung dahingehend, dass die Methode „bei Schmerzen, die nicht hinreichend auf die Pharmakotherapie ansprechen“, zu erwägen ist (7). Diese Empfehlung wurde in 2021 neu aufgenommen und mit „zunehmende Evidenz“ in Form des RCTs mit der 10 kHz Stimulation von Petersen et al. (15) begründet (7). Insofern ist 2021 eine Anpassung der Praxisempfehlungen auf Basis des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse erfolgt.

Auch international wurden Behandlungsempfehlungen für die schmerzhafte diabetische Neuropathie im Laufe der letzten zehn Jahre kaum angepasst (10). Vom National Institute

for Health and Care Excellence (NICE) liegt eine Empfehlung zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei konservativ nicht ausreichend behandelbaren neuropathischen Schmerzen seit 2008 vor (42,59,60). In 2019 hat das NICE seine Empfehlung auf die 10 kHz Stimulation mittels des Senza Systems erweitert (54) (s.a. Abschnitt 6.3.3.1). Der Leitfaden für die 10 kHz Stimulation (MTG41) befindet sich seit April 2022 in Überarbeitung (54). Die aktualisierte Version ist für 2023 zu erwarten. In der aktualisierten klinischen Leitlinie der Amerikanischen Vereinigung für klinische Endokrinologie aus 2022 wird mit dem zweithöchsten Grad B die „starke“ Empfehlung gegeben, neuromodulatorische Behandlungsverfahren wie z.B. die 10 kHz Stimulation bei therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Neuropathie in Betracht zu ziehen (33).

Aktuelle wissenschaftliche Publikationen

In Ergänzung zu Empfehlungen in klinischen Leitlinien ist der behandelnde Arzt gefordert, sich über neue Erkenntnisse aus aktuellen Publikationen zu informieren. Die vorliegende systematische Auswertung von 11 systematisch recherchierten Publikationen der letzten zehn Jahre mit drei RCTs (s. Abschnitt 8 und 9) zeigt eine wirkungsvolle Reduktion der Schmerzintensität. Der Effekt war in den Studien, die mit der 10 kHz Stimulation durchgeführt wurden, stärker ausgeprägt als in den Studien mit niedrigfrequenter Stimulation, aber für beide Stimulationsarten höher als bei medikamentöser Therapie zu erwarten ist (4). Weiterhin wurden klinisch relevante Verbesserungen des Funktionsniveaus und der Lebens- und Schlafqualität der Patienten sowie ein geringerer Medikamentengebrauch berichtet. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie war hoch und die Adhärenz mit 80% nach fünf Jahren ebenfalls (85). Zusätzlich führte die 10 kHz Stimulation zu einer bisher mit anderen Therapien noch nicht nachgewiesenen Verbesserung des neurologischen Befundes (15,83).

In zahlreichen Übersichtsarbeiten führt die Auswertung der innerhalb der letzten zehn Jahre generierten Evidenz zur Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie zu der klaren Schlussfolgerung, dass die bisherigen Behandlungsempfehlungen bzw. Therapiealgorithmen weiterentwickelt werden müssen.

So folgern Hagedorn et al. auf Basis der Ergebnisse des RCTs, der die FDA-Zulassung der 10 kHz Stimulation begründet hat (15), dass diese Therapie implementiert werden sollte und dies nur mithilfe von aktualisierten Leitlinienempfehlungen gelingen kann (19). Die 10 kHz Stimulation wird hier als „first line Neuromodulationsverfahren“ vor der Burst Stimulation und der Spinalganglienstimulation empfohlen (19). Die systematische Übersicht von D’Souza et al. stellt für die ausgewerteten RCTs (5,15,48,64) – abgesehen von der nicht praktikablen Verblindung – ein geringes Verzerrungsrisiko fest (40). Auch hier wird gefolgert, dass die epidurale Rückenmarkstimulation bereits vor bisherigen Mitteln der letzten Wahl (z.B. Opioide oder intrathekale Schmerztherapie), nach erfolgloser konservativer Therapie und Medikamenten der ersten Wahl angeboten

werden sollte (13). Mögliche Nebenwirkungen sollten beachtet und mit dem Patienten beraten werden (13).

Aus Sicht von Xu et al. kann anhand von mäßiger bis starker Evidenz eine Empfehlung (Grad „1B+“) zum Einsatz der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung von Schmerzen an den unteren Extremitäten bei Patienten mit therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Neuropathie gegeben werden (12). Mekhail et al. stufen die Evidenz in ihrer systematischen Übersicht als „1A+“ für die Reduktion der Schmerzintensität und Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur konservativen Behandlung ein (44). Die verfügbaren RCTs werden von Strand & Burkey als „gut gestaltete Studien“ angesehen, die zeigen, dass mit der epiduralen Rückenmarkstimulation eine Versorgungslücke geschlossen werden kann – wobei die 10 kHz diverse Vorteile gegenüber der niedrigfrequenten Stimulation bietet (35).

Raghu et al. weisen auf die Überlegenheit der epiduralen Rückenmarkstimulation gegenüber der konservativen Therapie bei nicht wirkungsvoll behandelten Patienten hin (29). Der Einsatz der epiduralen Rückenmarkstimulation sollte früher im Behandlungsverlauf in Betracht gezogen werden, um wirkungslose Medikamente so früh wie möglich abzusetzen (29). Nach Tieppo Francio rechtfertigt die vorhandene Evidenz für die kurz- und langfristig wirkungsvolle und sichere Anwendung der 10 kHz Stimulation einen früheren Einsatz im Algorithmus zur Behandlung chronischer Schmerzen (50). Pop-Busui et al. sprechen in ihrem Kompendium insbesondere der 10 kHz Stimulation einen festen Platz im mehrstufigen, therapeutischen Konzept zu (6).

11.5 Anwendung nach den Regeln der ärztlichen Kunst

Gemäß § 28 Abs. 1 SGB V soll eine „Behandlung von Krankheiten nach den Regeln der ärztlichen Kunst“ durchgeführt werden. Dieser Anspruch wird weder im Gesetz noch z.B. in der Verfahrensordnung des G-BA (Stand 25. Juni 2022) (77) genauer definiert. Daraus ergibt sich, dass die Einhaltung der „Regeln der ärztlichen Kunst“ im Einzelfall zu überprüfen ist.

12 Der Nutzen wird als erbracht angesehen

Mithilfe von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) kann ein kausaler Zusammenhang zwischen Intervention und Ergebnis belegt werden. Die in diesem Dokument systematisch recherchierten und ausgewerteten Publikationen beinhalten sowohl für die niedrigfrequente Stimulation als auch für die 10 kHz Stimulation Studien der Evidenzstufe Ia und Ib bzw. Ib gemäß der Einteilung des G-BA (s. Abschnitt 9.1).

Anhand von zwei RCTs mit 36 bzw. 60 Studienteilnehmern (5,48,64) und zwei Metaanalysen dieser RCTs (82) konnte für die niedrigfrequente Stimulation ein Nutzen für die Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie bei Patienten, die mit einer medikamentösen Therapie nicht ausreichend behandelt werden können, belegt werden. Denn die Behandlung führte gegenüber der konservativen Therapie im Zeitraum von sechs Monaten zu einer signifikant stärkeren Reduktion der Schmerzintensität. Die Wirksamkeit konnte im Verlauf über einen Zeitraum von fünf Jahren grundsätzlich aufrechterhalten werden, wobei eine abnehmende Tendenz erkennbar war (85).

Für die Wirksamkeit der 10 kHz Stimulation wurde ein Beleg durch den RCT von Petersen et al. erbracht (15). In der Studie mit 216 Teilnehmern war die Reduktion der Schmerzintensität gegenüber der konservativen Behandlung im Zeitraum von sechs Monaten signifikant stärker. Zudem fiel der schmerzlindernde Effekt im Vergleich zu dem der niedrigfrequenten Stimulation größer aus (Anteil Patienten mit einer klinisch bedeutenden Schmerzreduktion um mindestens 50% (94): 79% für die 10 kHz Stimulation (15) vs. 60% (48) bzw. 41% (64)). Weitere patientenrelevante Endpunkte zeigten eindeutige Verbesserungen, z.B. in Bezug auf die Lebensqualität und das Funktionsniveau der Patienten (15). Zusätzlich besserte sich unter der 10 kHz Stimulation der klinische neurologische Befund, der ebenfalls eine unmittelbare Relevanz für den Alltag des Patienten und Komplikationen und Risiken der schmerzhaften diabetischen Neuropathie hat (15,83). Die Schmerzlinderung wurde über einen Zeitraum von 12 Monaten konstant aufrechterhalten und stellte sich auch in der Gruppe der Crossover Patienten nach sechs Monaten entsprechend ein (25,83). Erste Publikationen zu den Ergebnissen nach 18 Monaten zeigen, dass die Schmerzlinderung in beiden Gruppen weiterhin auf konstantem Niveau erhalten blieb (104,105).

Für beide Stimulationsarten ergeben sich bei langfristig guter Verträglichkeit und vertretbaren Risiken keine Hinweise auf eine Schädlichkeit der Methode.

Den sozialrechtlichen Vorgaben des G-BA nach § 11 Abs. 2 Nr. 2 und § 13 Abs. 2 des 2. Kapitels der G-BA VerfO mit der an erster Stelle geforderten „Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten“ wird mit diesen methodisch geeigneten Studien mit aussagekräftigen patientenrelevanten Endpunkten entsprochen. Auf dieser Basis kann der Nutzen für Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können, sowohl für die

niedrigfrequente als auch die 10 kHz Stimulation zur Durchführung der epiduralen Rückenmarkstimulation als erbracht angesehen werden.

Darüber hinaus sind die Erkenntnisse zur Modulation der Schmerzwahrnehmung auf unterschiedlichen Ebenen der Reizverarbeitung durch die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation ausreichend, um die dargestellte Wirksamkeit zu begründen (s. Abschnitt 6.3.2).

Vor dem Hintergrund der vorliegenden hochwertigen Evidenz müssen die Anforderungen an das „Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative“ gemäß §137c SGB V als übererfüllt angesehen werden, so dass sich aus Sicht der Autoren die Frage nach dem Potential gar nicht erst stellt. Der Vollständigkeit halber sei hier dennoch aufgeführt, an welchen Kriterien gemäß der Verfahrensordnung des G-BA (§ 14 Abs. 3 S. 1 des 2. Kapitels der G-BA VerFO) sich ein Potential insbesondere festmachen würde:

- Nicht erfolgreich einsetzbare Methoden können ersetzt werden.
- Die Methode hat weniger Nebenwirkungen.
- Die Methode bedeutet eine Optimierung der Behandlung.
- Die Methode kann in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen.

Das bedeutet, dass die Behandlung von Patienten mit einer schmerzhaften diabetischen Neuropathie, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können, durch die epidurale Rückenmarkstimulation mittels niedrigfrequenter und 10 kHz Stimulation in den Leistungsbereich der GKV fällt.

13 Herausforderungen für die epidurale Rückenmarkstimulation

Grundsätzlich liegt eine Herausforderung der Therapie chronischen und fortschreitenden Schmerzsymptomatik bei diabetischer Neuropathie in der langfristigen Wirksamkeit und sicheren Anwendung (40). Für die niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation ergibt sich daraus, dass eine tendenziell nachlassende Wirksamkeit die langfristige erfolgreiche Anwendung begrenzen kann. Bezüglich der 10 kHz Stimulation sind Daten jenseits von 12 bzw. 18 Monaten zu fordern, um zu prüfen, ob die bis dahin gezeigte konstante Wirksamkeit langfristig aufrechterhalten werden kann.

Bezüglich der Chancen, die sich für die Patienten durch die epidurale Rückenmarkstimulation mittels niedrigfrequenter und 10 kHz Stimulation ergeben, besteht eine Herausforderung in der Implementierung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in den klinischen Alltag. So wird die Forderung nach Aufklärung der Patienten und behandelnden Ärzte (40) inklusive aller beteiligten Fachgruppen sowie politischen Entscheidungsträger (114) gestellt und ein Bedarf zur Anpassung klinischer Leitlinien identifiziert (s. Abschnitt 11.4). Dies hat besondere Relevanz, da Patienten aktuell nicht ausreichend behandelt werden können und die epidurale Rückenmarkstimulation hier eine erfolgreiche Therapieoption bieten kann. Verfügbare Leitlinien konnten meist die neuen Erkenntnisse zur erfolgreichen Anwendung der 10 kHz Stimulation noch nicht berücksichtigen und sind in ihren Empfehlungen zur epiduralen Rückenmarkstimulation teilweise zurückhaltend (19).

Da die schmerzhaft diabetische Neuropathie nach den unteren Extremitäten auch die oberen Extremitäten betreffen kann, sollten für die Anwendung der epiduralen Rückenmarkstimulation zur Behandlung von Schmerzen in den oberen Extremitäten bzw. gleichzeitig in den unteren und oberen Extremitäten zusätzliche Studien durchgeführt werden (64,82).

Vor dem Hintergrund, dass eine stärkere Personalisierung der Schmerztherapie gefordert wird, um die Ergebnisse zu verbessern (6), kann die epidurale Rückenmarkstimulation einen wichtigen Beitrag durch technologischen Fortschritt z.B. in Form von stärker individualisierten Stimulationsarten leisten (49,50).

Als hoch entwickeltes technisches Verfahren bietet die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation darüber hinaus Potenzial zur Verbesserung der Versorgung im Kontext der Digitalisierung, z.B. in Form von geräte-spezifischer Dokumentation oder telemedizinischer Anwendung.

Nicht zuletzt stellt die Auswahl der Patienten ein wichtiges Kriterium für den Erfolg der epiduralen Rückenmarkstimulation dar (49). Dementsprechend sollte angestrebt werden,

die Indikationskriterien und die Anforderungen an die für die Indikationsstellung erforderlichen Untersuchungen stetig weiterzuentwickeln (39).

14 Zusammenfassende Bewertung

Die schmerzhafte diabetische Neuropathie stellt als chronische Schmerzerkrankung für den betroffenen Patienten eine große Belastung dar. Besonders die alltäglichen Aktivitäten werden stark eingeschränkt, der Schlaf gestört, die psychische Gesundheit beeinträchtigt und dadurch letztlich die Lebensqualität anhaltend reduziert. Aufgrund des häufigen Vorkommens und der hohen Behandlungskosten ist die schmerzhafte diabetische Neuropathie darüber hinaus eine für die gesamte Gesellschaft relevante Erkrankung.

Im Rahmen der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ist das primäre Behandlungsziel die Reduktion der Schmerzen. Die Behandlung erfolgt vorrangig medikamentös mit unterschiedlichen Wirkstoffen, die auch in Kombination eingesetzt werden. Die medikamentöse Therapie führt nur bei einem Teil der Patienten zu einer wirkungsvollen Schmerzlinderung. Im Mittel lassen sich die Schmerzsymptome durch diese Therapie um ca. 30% bis 50% reduzieren. Nebenwirkungen durch die Medikamente limitieren die Behandlungsmöglichkeiten. In der Folge wird die Behandlung von den Patienten selbst abgebrochen.

Im Ergebnis besteht für diese mit der medikamentösen Therapie unzureichend behandelbaren (therapierefraktären) Patienten eine Versorgungslücke. Die epidurale Rückenmarkstimulation kann in diesen Fällen eine minimalinvasive Therapieoption darstellen. Durch eine der dauerhaften Therapie vorangestellten kurzen Phase der Teststimulation wird geprüft, ob ein Patient auf die Behandlung anspricht und ob diese im Einzelfall eine Therapieoption darstellt.

Die epidurale Rückenmarkstimulation wird weltweit seit Jahrzehnten erfolgreich zur Behandlung von chronischen Schmerzen unterschiedlicher Ursache eingesetzt. Im deutschen Gesundheitswesen ist die Methode seit mehr als 20 Jahren im Operationen- und Prozedurenschlüssel OPS repräsentiert. Typischerweise erfolgt die Implantation eines Neurostimulationssystems zur epiduralen Rückenmarkstimulation im stationären Bereich. Die Behandlung wird über das aG-DRG-System durch eine DRG und durch ein Zusatzentgelt (ZE) vergütet. Auch im ambulanten Sektor kann die Behandlung abgerechnet werden und die Leistung wird erstattet. Da die Erstattung für Therapien im ambulanten Bereich grundsätzlich nur im Rahmen eines Bewertungsverfahrens durch den G-BA inklusive Nutzenbewertung erfolgt, lässt sich allein aus diesem Sachverhalt implizit die klinische Etablierung des Verfahrens auf Basis qualitativ hochwertiger Evidenz ableiten.

Mit der hier durchgeführten systematischen Literaturrecherche und -auswertung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der epiduralen Rückenmarkstimulation bei der Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie unter Berücksichtigung der Stimulationsart untersucht.

Zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie lassen sich derzeit drei Stimulationsarten unterscheiden: i) niedrigfrequente Stimulation, ii) hochfrequente Stimulation mit einer Frequenz von 10 kHz und iii) Burst Stimulation. Mit der systematischen Literaturrecherche wurden 11 Publikationen mit insgesamt 412 Studienteilnehmern zur niedrigfrequenten (n = 107) und 10 kHz Stimulation (n = 305) identifiziert und systematisch ausgewertet. Die Evidenz beinhaltet zwei Metaanalysen von RCTs (Evidenzstufe Ia), drei randomisierte kontrollierte Studien (Evidenzstufe Ib) mit langfristiger Nachbeobachtung bis zu fünf Jahre und drei nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV) inklusive Real-World Daten.

Die systematische Auswertung dieser umfangreichen und qualitativ hochwertigen Evidenz zeigt, dass die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation die Schmerzen bei therapierefraktären Patienten signifikant wirksamer reduzieren kann als die medikamentöse Behandlung. Die Schmerzreduktion der 10 kHz Stimulation übersteigt dabei die der niedrigfrequenten Stimulation. Anders als die niedrigfrequente Stimulation lässt die 10 kHz Stimulation darüber hinaus bis zu einem Zeitraum von 18 Monaten bisher nicht erkennen, dass der schmerzlindernde Effekt nachlässt.

Ebenso zeigt die im Vergleich zur konservativen Behandlung signifikant stärkere Verbesserung weiterer wichtiger patientenrelevanter Endpunkte wie des Schlafes, der Lebensqualität und des Funktionsniveaus die höhere Wirksamkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation auf die schmerzhaft diabetische Neuropathie. Die Adhärenz ist auch nach fünf Jahren mit einer Anwendung von 80% der Patienten deutlich höher als bei der medikamentösen Therapie, was die langfristige Wirksamkeit erhöht.

Die Behandlung mittels epiduraler Rückenmarkstimulation führt im Vergleich zur medikamentösen Therapie zu weniger und seltener zu Nebenwirkungen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse können die Revision oder der Austausch von Elektroden oder dem Impulsgenerator sein. Die langfristige Stimulationsbehandlung ist typischerweise gut verträglich und mögliche Nebenwirkungen lassen sich gut behandeln. Durch die Explantation des Neurostimulationssystems ist die Methode der epiduralen Rückenmarkstimulation vollständig reversibel.

Zusammenfassend kann die epidurale Rückenmarkstimulation wesentlich dazu beitragen, die bestehende Lücke in der Versorgung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie zu schließen. Mit der Stimulationsart der Parästhesie-unabhängigen (Parästhesie-freien) 10 kHz Stimulation ist basierend auf der hier ausgewerteten Evidenz die Erwartung einer gegenüber der niedrigfrequenten Stimulation stärkeren und länger anhaltenden Wirksamkeit auf die schmerzhaft diabetische Neuropathie verbunden.

Die im SGB V definierten besonderen Anforderungen für die Vergütung einer Methode durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland werden durch die mittels hochwertiger Evidenz nachgewiesene Wirksamkeit und Sicherheit der epiduralen

Rückenmarkstimulation bei der Behandlung therapierefraktärer Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie erfüllt.

In Übereinstimmung mit den Auswertungsergebnissen findet sich in aktuellen Publikationen, z.B. systematischen Übersichtsarbeiten, eine Empfehlung zum Einsatz der epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten, die medikamentös nicht ausreichend behandelt werden können. Die klinischen Leitlinien berücksichtigen häufig noch nicht die aktuelle Evidenz, insbesondere zur 10 kHz Stimulation.

Neben der Aktualisierung der Leitlinienempfehlungen auf Basis neuerer Studien sollte die Indikationsstellung weiterentwickelt werden. Durch Unterstützung der Anwender zu der Frage, wann welcher Patient mit welcher Stimulationsart behandelt werden sollte, kann der Nutzen der epiduralen Rückenmarkstimulation für den einzelnen Patienten weiter optimiert werden.

Da die aktualisierte Fassung der S3-Leitlinie „Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF-Register Nr. 041/002) in 2023 erwartet wird, ist eine Überarbeitung des vorliegenden Dokuments zur Einbeziehung der neuen Empfehlungen sowie zur Aktualisierung der systematischen Literaturrecherche und -auswertung für 2023 geplant.

15 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Epidurale Rückenmarkstimulation zur Therapie chronischer Schmerzen, Langversion, AWMF-Register Nr. 041/002, Stand 07/2013 [Internet]. AWMF online. 2013 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/041-002k_S3_Epidurale_R%C3%BCckenmarkstimulation_2013-07_abgelaufen.pdf
2. Heuß D et al. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2019 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-067I_S1_Diagnostik-Polyneuropathien_2020-04.pdf
3. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, u. a. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. Januar 2017;40(1):136–54.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung, 1. Auflage. Version 5. 2011 [zitiert 20. Oktober 2022]; Verfügbar unter: www.dm-neuropathie.versorgungsleitlinien.de
5. Duarte R V, Andronis L, Lenders MWPM, de Vos CC. Quality of life increases in patients with painful diabetic neuropathy following treatment with spinal cord stimulation. Qual Life Res. Juli 2016;25(7):1771–7.
6. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, Feldman EL, Marcus RL, Mizokami-Stout K, u. a. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. American Diabetes Association. Februar 2022;1–32.
7. Ziegler D, Keller J, Maier C, Pannek J. Diabetische Neuropathie. Bd. 16, Diabetologie 2021. Georg Thieme Verlag; 2021. S. S336–50.
8. Schlereth T et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie [Internet]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2019 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-114I_S2k_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen_2022-06.pdf

9. International Association for the Study of Pain (IASP). Neuropathic Pain [Internet]. 2022 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.iasp-pain.org/group/neuropathic-pain-neupsig/%0A>
10. Sloan G, Alam U, Selvarajah D, Tesfaye S. The Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(5).
11. Staudt MD, Prabhala T, Sheldon BL, Quaranta N, Zakher M, Bhullar R, u. a. Current Strategies for the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Sci Technol.* März 2022;16(2):341–52.
12. Xu L, Sun Z, Casserly E, Nasr C, Cheng J, Xu J. Advances in Interventional Therapies for Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Anesth Analg.* Juni 2022;134(6):1215–28.
13. D’Souza RS, Barman R, Joseph A, Abd-Elseyed A. Evidence-Based Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep.* Juni 2022;26(8):583–94.
14. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* Oktober 2011;34(10):2220–4.
15. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, u. a. Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients with Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1. Juni 2021;78(6):687–98.
16. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, u. a. Exploring the Association between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. *JAMA Neurol.* Dezember 2016;73(12):1468–76.
17. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, u. a. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care.* Mai 2016;39(5):801–7.
18. Stino AM, Rumora AE, Kim B, Feldman EL. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* Juni 2020;25(2):76–84.
19. Hagedorn JM, Engle AM, George TK, Karri J, Abdullah N, Ovrom E, u. a. An overview of painful diabetic peripheral neuropathy: Diagnosis and treatment advancements. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188.

20. Chen JL, Hesseltine AW, Nashi SE, Sills SM, McJunkin TL, Patil S, u. a. A Real-World Analysis of High-Frequency 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. J Diabetes Sci Technol. März 2022;16(2):282–8.
21. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care. November 1994;17(11):1281–9.
22. Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, u. a. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. Diabetes Res Clin Pract. August 2015;109(2):215–25.
23. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract. Februar 2000;47(2):123–8.
24. Kiyani M, Yang Z, Charalambous LT, Adil SM, Lee HJ, Yang S, u. a. Painful diabetic peripheral neuropathy: Health care costs and complications from 2010 to 2015. Neurol Clin Pract. Februar 2020;10(1):47–57.
25. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, u. a. 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. Bd. 45, Diabetes care. 2022. S. e3–6.
26. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. Diabete Metab. 1993;19(1 Pt 2):143–51.
27. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J. Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complications. März 2015;29(2):212–7.
28. Siegel E, Luecke T, Vogelmann T. Kosten und Ressourcenverbrauch von Patient:innen mit schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie. Monitor Versorgungsforschung. 2022;6:53–9.
29. Raghu ALB, Parker T, Aziz TZ, Green AL, Hadjipavlou G, Rea R, u. a. Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis. Neuromodulation. Januar 2021;24(1):13–21.
30. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, u. a. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. Februar 2015;14(2):162–73.

31. Olmsted ZT, Hadanny A, Marchese AM, DiMarzio M, Khazen O, Argoff C, u. a. Recommendations for Neuromodulation in Diabetic Neuropathic Pain. *Frontiers in pain research* (Lausanne, Switzerland). 2021;2.
32. Mai LM, Clark AJ, Gordon AS, Lynch ME, Morley-Forster PK, Nathan H, u. a. Long-Term Outcomes in the Management of Painful Diabetic Neuropathy. *Can J Neurol Sci.* Juli 2017;44(4):337–42.
33. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, u. a. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. Bd. 28, *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. United States; 2022. S. 923–1049.
34. International Neuromodulation Society. Neuromodulation: An Emerging Field [Internet]. 2016 [zitiert 14. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.neuromodulation.com/medical-therapy-overview>
35. Strand NH, Burkey AR. Neuromodulation in the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Review of Evidence for Spinal Cord Stimulation. *J Diabetes Sci Technol.* März 2022;16(2):332–40.
36. Gupta M, Knezevic NN, Abd-Elseyed A, Ray M, Patel K, Chowdhury B. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy-A Narrative Review of Pharmacological and Interventional Approaches. *Biomedicines.* Mai 2021;9(5).
37. Eldabe S, Espinet A, Wahlstedt A, Kang P, Liem L, Patel NK, u. a. Retrospective Case Series on the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation.* Dezember 2018;21(8):787–92.
38. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract.* November 2018;18(8):1048–67.
39. Meier K. Spinal cord stimulation: Background and clinical application. *Scand J Pain.* Juli 2014;5(3):175–81.
40. D'Souza RS, Langford B, Dombovy-Johnson M, Abd-Elseyed A. Neuromodulation Interventions for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: a Systematic Review. *Curr Pain Headache Rep.* Mai 2022;26(5):365–77.
41. Gibson W, Wand BM, Meads C, Catley MJ, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* April 2019;4(4).
42. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. 2008 [zitiert 7. August 2022]; Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>

43. Shealy CN, Tassit N, Mortimer JT, Becker DP. Electrical inhibition of pain: experimental evaluation. *Anesth Analg* [Internet]. 1967;46(3). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/1967/05000/electrical_inhibition_of_pain__experimental.9.aspx
44. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, Mehanny DS, Agrawal P, Foorsov V. Spinal Cord Stimulation 50 Years Later: Clinical Outcomes of Spinal Cord Stimulation Based on Randomized Clinical Trials-A Systematic Review. *Reg Anesth Pain Med*. Mai 2018;43(4):391–406.
45. Solomon Tesfaye, Jonathan Watt, Susan J Benbow, Kiang A Pang, John Miles IAM. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *The Lancet*. 1996;348:1696–1701.
46. de Vos CC, Rajan V, Steenbergen W, van der Aa HE, Buschman HPJ. Effect and safety of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain caused by diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2009;23(1):40–5.
47. Pluijms WA, Slangen R, Bakkers M, Faber CG, Merkies ISJ, Kessels AG, u. a. Pain relief and quality-of-life improvement after spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy: a pilot study. *Br J Anaesth*. Oktober 2012;109(4):623–9.
48. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJA, Duyvendak W, Vesper J, u. a. Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain*. November 2014;155(11):2426–31.
49. Sheldon B, Staudt MD, Williams L, Harland TA, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation programming: a crash course. *Neurosurg Rev*. April 2021;44(2):709–20.
50. Tieppo Francio V, Polston KF, Murphy MT, Hagedorn JM, Sayed D. Management of Chronic and Neuropathic Pain with 10 kHz Spinal Cord Stimulation Technology: Summary of Findings from Preclinical and Clinical Studies. *Biomedicines* [Internet]. 2021;9(6). Verfügbar unter: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/6/644>
51. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, u. a. Novel 10-kHz High-frequency Therapy (HF10 Therapy) Is Superior to Traditional Low-frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: The SENZA-RCT Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* [Internet]. 2015;123(4):851–60. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000774>

52. Nevro Corp. Nevro Announces FDA Approval of its 10kHz High Frequency Spinal Cord Stimulation Therapy for Treatment of Chronic Pain Associated with Painful Diabetic Neuropathy (PDN) [Internet]. 2021 [zitiert 9. August 2022]. Verfügbar unter: <https://nevro.com/English/us/investors/investor-news/investor-news-details/2021/Nevro-Announces-FDA-Approval-of-its-10-kHz-High-Frequency-Spinal-Cord-Stimulation-Therapy-for-Treatment-of-Chronic-Pain-Associated-with-Painful-Diabetic-Neuropathy-PDN/default>
53. de Carolis G, Paroli M, Tollapi L, Doust MW, Burgher AH, Yu C, u. a. Paresthesia-Independence: An Assessment of Technical Factors Related to 10 kHz Paresthesia-Free Spinal Cord Stimulation. Pain Physician. Mai 2017;20(4):331–41.
54. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Senza spinal cord stimulation system for delivering HF10 therapy to treat chronic neuropathic pain. 2019; Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg41>
55. de Vos CC, Bom MJ, Vanneste S, Lenders MWPM, de Ridder D. Burst spinal cord stimulation evaluated in patients with failed back surgery syndrome and painful diabetic neuropathy. Neuromodulation. Februar 2014;17(2):152–9.
56. Tjepkema-Cloostermans MC, de Vos CC, Wolters R, Dijkstra-Scholten C, Lenders MWPM. Effect of Burst Stimulation Evaluated in Patients Familiar With Spinal Cord Stimulation. Neuromodulation. Juli 2016;19(5):492–7.
57. Nevro Corp. Clinician Programmer Manual [Internet]. 2021 [zitiert 2. April 2023]. Verfügbar unter: <https://nevro.com/German/arzte/produkt-handbuecher/default.aspx>
58. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. November 1965;150(3699):971–9.
59. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. Guidance. Overview. [Internet]. 2022 [zitiert 2. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>
60. Nevro Corp. Schriftliche Information des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), von Nevro Corp. zur Verfügung gestellt. 2021.
61. Nevro Corp. Vorabversand der Antworten zum Beratungsgespräch gemäß § 137h Absatz 6 SGB V, von Nevro Corp. zur Verfügung gestellt. 2022.
62. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). GID-MT567 Evoke Spinal Cord Stimulator for managing chronic neuropathic or ischaemic pain [Internet]. 2022 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-mt567>

63. Nevro Corp. Implantationshandbuch für den Arzt Senza® Senza II® Senza Omnia™ [Internet]. 2022. Verfügbar unter: www.nevro.com
64. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, u. a. Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. Diabetes Care. November 2014;37(11):3016–24.
65. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). OPS Version 2022. [Internet]. [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2022/>
66. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2017. 2018.
67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2016. 2017.
68. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2020. 2021.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2018. 2019.
70. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2019. 2020.
71. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2021. 2022.
72. Medtronic. Medtronic announces FDA approval of spinal cord stimulation therapy for treating chronic pain resulting from diabetic peripheral neuropathy [Internet]. Medtronic News. 2022 [zitiert 3. Dezember 2022]. Verfügbar unter: <https://news.medtronic.com/2022-01-24-Medtronic-announces-FDA-approval-of-spinal-cord-stimulation-therapy-for-treating-chronic-pain-resulting-from-diabetic-peripheral-neuropathy>
73. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Abschlussbericht. Weiterentwicklung des G-DRG-Systems für das Jahr 2005. [Internet]. 2004 [zitiert 21. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/>

74. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH). Deutsche Kodierrichtlinien. Version 2022. [Internet]. 2022 [zitiert 21. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/>
75. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2022. [Internet]. [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>
76. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK). Fallpauschalen-Katalog 2022. [Internet]. 2021 [zitiert 3. März 2022]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2022/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2022
77. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 25. Juni 2022 [Internet]. 2022 [zitiert 3. August 2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2855/VerfO_2022-03-18_iK_2022-06-25.pdf
78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022 [Internet]. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2022 [zitiert 4. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>
79. Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Internet]. 2022 [zitiert 7. August 2022]. Verfügbar unter: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009?210d81e0-1bbf-11ed-8e25-0a442fc5b724>
80. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, u. a. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. März 2021;372:n71.
81. Simpson EL, Duenas A, Holmes MW, Papaioannou D, Chilcott J. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. März 2009;13(17):1–154.
82. Duarte R V, Nevitt S, Maden M, Meier K, Taylor RS, Eldabe S, u. a. Spinal cord stimulation for the management of painful diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis of individual patient and aggregate data. Pain. November 2021;162(11):2635–43.

83. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, u. a. High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Painful Diabetic Neuropathy: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. August 2022;6(4):347–60.
84. van Beek M, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, u. a. Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Bd. 38, Diabetes care*. United States; 2015. S. 132–4.
85. van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, u. a. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial. *Diabetes Care*. Januar 2018;41(1):32–8.
86. Williams HC, Burden-Teh E, Nunn AJ. What is a pragmatic clinical trial? *Journal of Investigative Dermatology*. 1. Januar 2015;135(6):1–3.
87. Mekhail NA, Argoff CE, Taylor RS, Nasr C, Caraway DL, Gliner BE, u. a. High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of painful diabetic neuropathy: design of a multicenter, randomized controlled trial (SENZA-PDN). *Trials*. Januar 2020;21(1):87.
88. International Association for the Study of Pain (IASP). MERKBLATT ÜBER. Placebo-/Noceboeffekte und die Wichtigkeit der ÄrztInnen- PatientInnen-Beziehung. 2022;
89. Messerer D, Porzsolt F, Hasford J, Neiß A. Vorteile und Probleme multizentrischer Therapiestudien am Beispiel einer Studie zur Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms mit rekombinantem Interferon-Alpha-2C. *Oncol Res Treat* [Internet]. 1987;10(1):43–9. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000216367>
90. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, u. a. Durability of Clinical and Quality-of-Life Outcomes of Closed-Loop Spinal Cord Stimulation for Chronic Back and Leg Pain: A Secondary Analysis of the Evoke Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* [Internet]. 2022;79(3):251–60. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4998>
91. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, u. a. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol*. Februar 2020;19(2):123–34.

92. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. November 1974;2(7889):1127–31.
93. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med*. November 1988;18(4):1007–19.
94. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, u. a. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. Bd. 9, *Journal of Pain*. 2008. S. 105–21.
95. Farrar JT, Young JPJr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* [Internet]. 2001;94(2). Verfügbar unter: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2001/11000/Clinical_importance_of_changes_in_chronic_pain.6.aspx
96. Amirdelfan K, Gliner BE, Kapural L, Sitzman BT, Vallejo R, Yu C, u. a. A proposed definition of remission from chronic pain, based on retrospective evaluation of 24-month outcomes with spinal cord stimulation. *Postgrad Med*. Mai 2019;131(4):278–86.
97. Amirdelfan K, Vallejo R, Benyamin R, Rosen S, Kosek P, Caraway D, u. a. Pain relief and opioid usage in upper limb and neck pain patients after 10-kHz spinal cord stimulation treatment: subanalysis of USA studies. *Pain Manag*. März 2021;11(2):133–43.
98. Burgher A, Kosek P, Surrect S, Rosen SM, Bromberg T, Gulve A, u. a. Ten kilohertz SCS for treatment of chronic upper extremity pain (UEP): Results from prospective observational study. *J Pain Res*. 2020;13:2837–51.
99. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide [Internet]. 2019 [zitiert 23. September 2022]. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>
100. McClure NS, Sayah F Al, Ohinmaa A, Johnson JA. Minimally Important Difference of the EQ-5D-5L Index Score in Adults with Type 2 Diabetes. *Value in Health*. 1. September 2018;21(9):1090–7.
101. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, u. a. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. November 2014;161(9):639–49.
102. Yang M, Qian C, Liu Y. Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. *Pain Med*. November 2015;16(11):2075–83.
103. Stauss T, El Majdoub F, Sayed D, Surges G, Rosenberg WS, Kapural L, u. a. A multicenter real-world review of 10 kHz SCS outcomes for treatment of chronic trunk and/or limb pain. *Ann Clin Transl Neurol*. März 2019;6(3):496–507.

104. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, Brooks ES, White JL, Sills SM, u. a. Durability of 10 kHz Spinal Cord Stimulation for Painful Diabetic Neuropathy: 18-Month Multicenter Randomized Controlled Trial Results (P1-1.Virtual) [Internet]. Bd. 98, Neurology. 2022 [zitiert 11. Dezember 2022]. Verfügbar unter: https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/3466
105. Petersen E, Stauss T, Scowcroft J, Brooks E, White J, Sills S, u. a. Abstract #1184813: Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Painful Diabetic Neuropathy: 18-Month Multicenter Randomized Controlled Trial Results. Endocrine Practice [Internet]. 1. Mai 2022;28(5):S47–8. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.125>
106. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, u. a. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results from a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. Neurosurgery. 1. November 2016;79(5):667–76.
107. Pluijms WA, Slangen R, van Kleef M, Joosten EA, Reulen JPH. Increased contact heat evoked potential stimulation latencies in responders to spinal cord stimulation for painful diabetic polyneuropathy. Neuromodulation. Februar 2015;18(2):126–32; discussion 132.
108. Sills S. Treatment of painful polyneuropathies of diabetic and other origins with 10 kHz SCS: a case series. Postgrad Med. Mai 2020;132(4):352–7.
109. Galan V, Scowcroft J, Chang P, Li S, Staats P, Rotte A, u. a. 10-kHz spinal cord stimulation treatment for painful diabetic neuropathy: results from post-hoc analysis of the SENZA-PPN study. Pain Manag. September 2020;10(5):291–300.
110. Hoelzer BC, Edgar D, Lu SP, Taylor RS. Indirect Comparison of 10 kHz Spinal Cord Stimulation (SCS) versus Traditional Low-Frequency SCS for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Biomedicines. Oktober 2022;10(10).
111. Duarte R V, Nevitt S, Copley S, Maden M, de Vos CC, Taylor RS, u. a. Systematic Review and Network Meta-analysis of Neurostimulation for Painful Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. Oktober 2022;45(10):2466–75.
112. Slangen R, Faber CG, Schaper NC, Joosten EA, van Dongen RT, Kessels AG, u. a. A Trial-Based Economic Evaluation Comparing Spinal Cord Stimulation With Best Medical Treatment in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. J Pain. April 2017;18(4):405–14.

-
113. Weinand S, Luecke T, Siegel E, Vogelmann T. Pain Therapy with Spinal Cord Stimulation (SCS) in Patients with Painful Diabetic Neuropathy (PDN): Results of a Budget Impact Model. Value in Health [Internet]. 2022 [zitiert 11. Dezember 2022];25(12S). Verfügbar unter: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2022-3564/120060>
 114. Armstrong DG, Grunberger G. Stimulating Results Signal a New Treatment Option for People Living With Painful Diabetic Neuropathy. J Diabetes Sci Technol. Juni 2022;Epub ahead of print.

Anhang 1: Tabellarische Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien

Dieser Anhang ergänzt die Darstellung der in Abschnitt 9 ausgewerteten 11 Quellen. Die Darstellung im Tabellenformat zielt darauf ab, einen klar strukturierten und umfassenden Überblick über die einzelne Studie zu geben. Dazu gehören detaillierte Informationen zum Studiendesign sowie zu den Ergebnissen zur Wirksamkeit und Sicherheit.

Dementsprechend gliedert sich die tabellarische Darstellung der einzelnen Publikationen in jeweils drei Teile:

1. Allgemeine Informationen zur Studie
2. Ergebnisse zur Wirksamkeit
3. Ergebnisse zur Sicherheit

Dieses Format ist jedoch nicht dazu geeignet, alle Informationen der Studien vollständig wiederzugeben. Hierfür wird auf die jeweilige Originalpublikation verwiesen.

Da die einzelnen Studien teilweise aufeinander aufbauen und um die Übersichtlichkeit zu erhöhen, sind die Studien in insgesamt fünf Gruppen eingeteilt. Innerhalb der Gruppen wurden die Studien chronologisch sortiert.

1. Publikationen zur „Senza-PDN“ Studie von Petersen et al.
2. Publikationen zum multizentrischen RCT von de Vos et al. („Multicenter RCT“)
3. Publikationen zum RCT an zwei Zentren von Slangen et al. („Two-center RCT“)
4. Publikationen zu unterschiedlichen einzelnen Studien
5. Metaanalysen

Hinweis: In der Fachliteratur v.a. aus dem US-amerikanischen Raum, ist es ein verbreitetes Vorgehen, die Patienten einer Studie bezüglich ihrer Ethnizität zu beschreiben (z.B. „Caucasian“, „Hispanic“). Diese Einordnung wird in den nachfolgenden Studien als wörtliches Zitat wiedergegeben, um die Aussage nicht zu verfälschen. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass es sich hierbei um Zitate handelt, um jeglichen möglichen Eindruck einer Bewertung im Zusammenhang mit Ethnien, der z.B. infolge einer Übersetzung entstehen könnte, zu vermeiden.

1. Publikationen zur „Senza-PDN“ Studie

Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial (Petersen et al., 2021) (15) NCT03228420 (erste Publikation der Senza-PDN Studie (1/3))	
Fazit: Die über einen Zeitraum von 6 Monaten anhaltende erhebliche Schmerzlinderung und verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen, dass Patienten mit refraktärer diabetischer Neuropathie mit der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation („10-kHz SCS“) sicher und wirksam behandelt werden können.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Petersen et al., 2021); Einbeziehung von Informationen aus der separaten Publikation des Studiendesigns (Mekhail et al., 2020) (87)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Werden mit der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation („10-kHz SCS“) die Behandlungsergebnisse für Patienten mit refraktärer diabetischer Neuropathie verbessert?
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte kontrollierte Studie (RCT); 18 Zentren: USA
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: Diagnose schmerzhafte diabetische Neuropathie; seit mind. 12 Monaten Symptome trotz konservativer Behandlung (Anwendung mehrerer Wirkstoffe); Schmerzintensität in den unteren Extremitäten im Mittel ≥ 5 cm (mittels VAS, 10 cm); stabiler neurologischer Befund Ausschluss: HbA1c $> 10\%$; BMI $> 45 \text{ kg/m}^2$; große oder gangränöse Ulzera; Schmerzintensität in den oberen Extremitäten im Mittel ≥ 3 cm (VAS); tägliche Opioid Dosis $> 120 \text{ mg}$
Anzahl Patienten (P.)	216 P. eingeschlossen und randomisiert; Kontrollgruppe: 103 P., 90 P. in der 1-Monats-Analyse, 96 P. in der 3-Monats-Analyse, 93 P. in der 6-Monats-Analyse; Interventionsgruppe: 113 P., davon 104 P. mit Teststimulation (bei 6 P. nicht erfolgreich), davon 90 P. mit Implantation: 90 P. in der 1-Monats-Analyse, 88 P. in der 3-Monats-Analyse, 87 P. in der 6-Monats-Analyse; Ausschlüsse: Interventionsgruppe (insgesamt 19 P.): 5 P. Zustimmung zurückgezogen, 6 P. aufgrund von Nebenwirkungen, 4 P. Ablehnung der Implantation, 4 P. „lost to follow-up“; Kontrollgruppe (insgesamt 8 P.): 4 P. „lost to follow-up“, 2 P. aufgrund von Nebenwirkungen, 2 P. Zustimmung zurückgezogen; Ausschluss aus der Per-Protocol-Population, da nicht im 3-Monats-Follow-up erschienen: 3 P. (2 P. in der Kontrollgruppe und 1 P. in der Interventionsgruppe)
Merkmale der Patienten (P.)	Alter $60,8 \pm 10,7$ Jahre; 63,0% Männer (136/216 P.); BMI $33,7 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$; HbA1c $7,4\% \pm 1,2\%$; nicht optimal eingestellter Diabetes bei 130 P. (60,2%); mediane Dauer der Diabetes-Erkrankung 10,9 Jahre; mediane Dauer der peripheren Neuropathie: 5,6 Jahre; Ausgangsmerkmale in beiden Gruppen vergleichbar (Effektstärke (Cohens d) $< 0,20$, außer für die Schmerzintensität in der unteren Extremität (VAS): kleine Differenz (Cohen d = 0,22) mit höheren Werten in der Interventionsgruppe: im Mittel $7,5 \pm 1,6 \text{ cm}$ vs. $7,1 \pm 1,6 \text{ cm}$)

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (Petersen et al., 2021); Einbeziehung von Informationen aus der separaten Publikation des Studiendesigns (Mekhail et al., 2020) (87)	
Untersuchung/Zeitraum	1:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Kontrollgruppe (gängige konservative Behandlung) und Interventionsgruppe (gängige konservative Behandlung plus 10 kHz epidurale Rückenmarkstimulation); Teststimulation und (wenn erfolgreich) dauerhafte Implantation des Senza SCS Systems (Nevro Corp., Redwood City, CA, USA); Ergebnismessung während der Teststimulation und nach 1, 3 und 6 Monaten; optionaler Wechsel zur jeweils anderen Behandlung (Crossover) nach 6 Monaten bei i) Schmerzlinderung <50% und ii) Unzufriedenheit mit der Behandlung und iii) Zustimmung des Untersuchers; Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Ergebnissicherheit bei fehlenden Werten

Ergebnisse zur Wirksamkeit: Responder-Rate nach 3 Monaten in der Intention-to-treat-Population (Petersen et al., 2021) (primärer Endpunkt) (6 P. mit erfolgloser Teststimulation sowie 2 aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschlossene P. als Non-Responder gewertet)	
Parameter	Ergebnis
Responderrate nach 3 Monaten: Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität um $\geq 50\%$ auf der VAS, ohne Verschlechterung des neurologischen Befundes (primärer Endpunkt)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (73,6%; KI: 64,2;83,0) ($p < 0,001$); Kontrollgruppe: 5% (5/94 P.); Interventionsgruppe: 79% (75/95 P.); keine Veränderung des Effektes in den Sensitivitätsanalysen

Ergebnisse zur Wirksamkeit während der Teststimulation (Petersen et al., 2021)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität nach der Teststimulation (mittels VAS, 10cm) (n=104)	Reduktion um $\geq 50\%$: 98 P. (94%); Abnahme im Mittel um 82,3% (KI: 78,5;86,1) von $7,5 \pm 1,6$ cm auf 1,3cm (KI: 1,0;1,6)

Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 3 und 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Petersen et al., 2021) Per-Protocol-Population (sekundäre Endpunkte)	
Schmerzintensität nach 6 Monaten (mittels VAS, 10cm)	Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung (6,9cm (KI: 6,5;7,3) vs. 7,0cm (KI: 6,7;7,3); Interventionsgruppe: Abnahme im Mittel um 76,3% (KI: 70,8;81,8) von 7,6cm (KI: 7,3;7,9) auf 1,7cm (KI: 1,3;2,1)
Schmerzintensität ≤ 3 cm (mittels VAS, 10cm) nach 3 Monaten (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: 73,2% (KI: 63,5;82,9) ($p < 0,001$); Kontrollgruppe: 5,2% (5/96 P.); Interventionsgruppe: 78,4% (69/88 P.)
Remission nach 6 Monaten: Anteil P. mit Schmerzintensität ≤ 3 cm (mittels VAS, 10cm) über 6 Monate in Folge	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$); Kontrollgruppe: 1,1% (1/95 P.); Interventionsgruppe: 60,2% (53/88 P.)

Fortsetzung Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 3 und 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Petersen et al., 2021)	
Responderrate nach 6 Monaten: Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ (mittels VAS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: 5,4% (5/93 P.); Interventionsgruppe: 85,1% (74/87 P.)
Zunahme der Schmerzintensität nach 6 Monaten (Anteil P.)	Kontrollgruppe: 52% (48/93 P.); Interventionsgruppe: 2% (2/87 P.)
Verbesserung in der neurologischen Untersuchung (motorisch, sensorisch, Reflexe) nach 3 Monaten (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: 66,0%; (KI: 55,4;76,6) ($p < 0,001$); Kontrollgruppe: 6,4% (6/94 P.); Interventionsgruppe: 72,4% (63/87 P.)
Verbesserung in der neurologischen Untersuchung (motorisch, sensorisch, Reflexe) nach 6 Monaten (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: 58,6%; (KI: 47,6;69,6) ($p < 0,001$); Kontrollgruppe: 3,3% (3/92 P.); Interventionsgruppe: 61,9% (52/84 P.)
Neuropathischer Schmerzbefund nach 6 Monaten (mittels DN4-Fragebogen, ein Wert ≥ 3 Punkte entspricht einer klinisch bestätigten Neuropathie)	Kontrollgruppe: Veränderung im Mittel von 6,4 (KI: 6,2;6,6) auf 6,5 (KI: 6,3;6,7) Punkte, Anteil P. ≥ 3 Punkte: Reduktion um 1,1% von 88 auf 87 von 91 P. Interventionsgruppe: Verbesserung im Mittel von 6,5 (KI: 6,3;6,7) auf 3,5 (KI: 3,2;3,8) Punkte, Anteil P. ≥ 3 Punkte: Reduktion um 34,5% von 83 auf 54 von 84 P.
Schmerzqualität nach 6 Monaten (mittels SF-MPQ-2 Fragebogen)	Kontrollgruppe: keine signifikanten Veränderungen Interventionsgruppe: Verbesserung auf allen 4 Subskalen (affektiver Schmerzindex: Verbesserung im Mittel um 67,0% (KI: 58,6;75,4))
Lebensqualität nach 6 Monaten (mittels EQ-5D-5L VAS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Zunahme im Mittel um 15,9 $\pm$ 21,6 Punkte (KI: 11,3;20,5) ($p < 0,001$)
Lebensqualität nach 6 Monaten (mittels EQ-5D-5L Index)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: Abnahme im Mittel um 0,031 $\pm$ 0,127 von 0,630 (KI: 0,600;0,660) auf 0,599 (KI: 0,566;0,632); Interventionsgruppe: Zunahme im Mittel um 0,129 $\pm$ 0,159 von 0,636 (KI: 0,604;0,668) auf 0,765 (KI: 0,737;0,793) ($p < 0,001$)
Schmerzbezogene Schlafqualität (mittels PSQ-3)	Kontrollgruppe: Zunahme um 5,3% (KI: -15,0;4,4) Interventionsgruppe: Reduktion um im Mittel 61,9% (KI: 54,4; 69,4)
Funktionsniveau der Patienten (mittels Global Assessment of Functioning Skala)	Zunahme im Mittel um 17,7 Punkte (KI: 13,8;21,6) ($p < 0,001$)
Patientenzufriedenheit (Fragebogen)	Kontrollgruppe: 6/93 P. (6%) „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“; Interventionsgruppe: 80/87 P. (92%) „zufrieden“ oder „sehr zufrieden“.
Wechsel zur jeweils anderen Behandlung (Crossover) (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: 81,7% (76/93 P.); Interventionsgruppe: 0,0% (0/87 P.)

Ergebnisse zur Sicherheit nach 6 Monaten (Petersen et al., 2021) primärer Endpunkt: nach 3 Monaten; Intention-to-treat-Population (n=216; 90 P. implantiert) Prüfung der UE durch einen „Ausschuss für klinische Ereignisse“	
Parameter	Ergebnis
Studien-bezogene unerwünschte Ereignisse	Interventionsgruppe: insgesamt 18 UE bei 14 P., davon 2 SUE bei 2 P. (1,8%); häufigste Ereignisse: Infektion (n=3), Wunddehiszenz (n=2), Wundheilungsstörung (n=1), Extrusion des Geräts (n=1), Schmerz an der Inzisionsstelle (n=1), Beschwerden am implantierten Neurostimulator (n=1), Elektrodendislokation (n=1), unangenehme Stimulation (n=1), weitere 7 UE bei jeweils 1 P. Kontrollgruppe: keine UE berichtet, da das Studienprotokoll keine spezifische Behandlung vorsah
Davon Explantationen	2 P. (2%) wegen Infektion
Stimulations-bezogene neurologische Defizite	Keine



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 (Petersen et al., 2022a) (25) NCT03228420 (zweite Publikation der Senza-PDN Studie (2/3))	
Fazit: Diese Studie – die größte randomisierte kontrollierte Studie, die zur Behandlung von Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation durchgeführt wurde – zeigt eine erhebliche, dauerhafte Schmerzlinderung und potenziell krankheitsmodifizierende neurologische Verbesserungen über 12 Monate und unterstützt damit die Anwendung der 10 kHz Stimulation bei Patienten mit therapierefraktären Symptomen mit qualitativ hochwertiger Evidenz.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Petersen et al., 2022a)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Evaluation der langfristigen Auswirkungen der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit therapierefraktären Symptomen
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Follow-up nach optionalem Crossover; 18 Zentren: USA (s.a. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: BMI ≤ 45kg/m ² ; seit mind. 12 Monaten therapierefraktäre Symptome trotz medikamentöser Behandlung; Schmerzintensität ≥ 5cm (mittels VAS, 10cm); HbA1c ≤ 10% (Details s. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (Petersen et al., 2022a)	
Anzahl Patienten (P.)	216 P. eingeschlossen und randomisiert (Details s. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15)) Crossover nach 6 Monaten: Kontrollgruppe: 77 von 95 P. erhalten Teststimulation; 64 P. erhalten dauerhafte Implantation; Interventionsgruppe: kein P. wählt den Wechsel der Behandlung Insgesamt 154 P. dauerhaft implantiert
Merkmale der Patienten (P.)	Siehe erste Publikation der Senza-PDN Studie: „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15)
Untersuchung/ Zeitraum	Randomisierte kontrollierte Studienphase in den ersten 6 Monaten mit 2 Gruppen: Kontrollgruppe (gängige konservative Behandlung) und Interventionsgruppe (gängige konservative Behandlung plus 10 kHz epidurale Rückenmarkstimulation (Nevro Corp., Redwood City, CA)) (s. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15)); Nach 6 Monaten: optionaler Wechsel zur jeweils anderen Behandlung (Crossover) bei i) Schmerzlinderung <50% und ii) Unzufriedenheit mit der Behandlung und iii) Zustimmung des Untersuchers; Ergebnismessung nach 9 und 12 Monaten

Ergebnisse zur Crossover Rate nach 6 Monaten (Petersen et al., 2022a)	
Parameter	Ergebnis
Wechsel zur jeweils anderen Behandlung (Crossover) (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p<0,001): Kontrollgruppe: 81% (77/95 P.); Interventionsgruppe: 0%

Interventionsgruppe (gängige konservative Behandlung plus 10 kHz Stimulation, n=90): Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und dem 6-Monats-Wert (Petersen et al., 2022a)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 10cm)	12 Monate vs. Ausgangswert: Abnahme im Mittel um 77,1% (KI: 71,8;82,3) von 7,6cm (KI: 7,2;7,9) auf 1,7cm (KI: 1,3;2,1) (p<0,001); 12 Monate vs. 6 Monate: Keine signifikante Veränderung (12 Monate: 1,7cm (KI: 1,3;2,1) vs. 6 Monate: 1,7cm (KI: 1,3;2,1))
Responderrate (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 50%)	86% der P. (72/84), unverändert im Vergleich zum 6-Monats-Wert
Verbesserung in der neurologischen Untersuchung (motorisch, sensorisch, Reflexe) (Anteil P.)	68% der P. (52/76) Vergleichbar zum 6-Monats-Wert: 61,9% der P. (52/84), s. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))

Kontrollgruppe mit Crossover (gängige konservative Behandlung plus 10 kHz Stimulation nach 6 Monaten, n=64): Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert und dem 6-Monats-Wert (Petersen et al., 2022)	
Schmerzintensität (mittels VAS, 10cm)	12 Monate vs. Ausgangswert: Abnahme im Mittel um 70,3% (KI: 63,4;77,1) von 7,2cm (KI: 6,8;7,6) auf 2,0cm (KI: 1,6;2,4) (p<0,001); 12 Monate vs. 6 Monate: Abnahme im Mittel um 70,3% (KI: 63,4;77,1) im Mittel von 7,2cm (KI: 6,8;7,6) auf 2,0cm (KI: 1,6;2,4) (p<0,001)
Responderrate (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 50%)	12 Monate: 84% der P. (49/58) 6 Monate (vor Crossover): 5,4% der P. (5/93) (s. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))
Verbesserung in der neurologischen Untersuchung (motorisch, sensorisch, Reflexe)	12 Monate: 62% der P. (32/52) 6 Monate (vor Crossover): 3,3% der P. (3/92) (s. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))

Ergebnisse zur Sicherheit nach 12 Monaten (Petersen et al., 2022a) (n=154)	
Parameter	Ergebnis
Revisionseingriffe mit Fortsetzung der Studie	2 P. (1,3%) am implantierbaren Stimulator; 1 P. (0,6%) wegen Dislokation der Elektrode
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Behandlung	Infektion n=8 (5,2%); bei 3 P. durch konservative Therapie behoben mit Fortsetzung der Studie; bei 5 P. (3,2%) Explantation erforderlich
Explantation aufgrund von Verlust der Wirksamkeit	Keine



High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation Improves Health-Related Quality of Life in Patients With Refractory Painful Diabetic Neuropathy: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial (Petersen et al., 2022b) (83)NCT03228420 (dritte Publikation der Senza-PDN Studie (3/3))	
Fazit: Die Behandlung mit der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation führte zu einer erheblichen Schmerzlinderung und einer Verbesserung der Lebensqualität um das 2,5- bis 4,5-fache des minimalen klinisch relevanten Unterschieds. Die Ergebnisse waren über 12 Monate hinweg stabil und stützen die Behandlung mit der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten mit therapierefraktärer schmerzhafter diabetischer Neuropathie.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Petersen et al., 2022b)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Bewertung der langfristigen Auswirkungen der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation auf die Schmerzen, neurologische Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit therapierefraktären Symptomen
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit Follow-up nach optionalem Crossover; 18 Zentren: USA (s.a. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))
Ein-/Ausschlusskriterien	Symptome der schmerzhaften diabetischen Neuropathie ≥ 12 Monate; aktuell oder vorhergehend Einnahme von Pregabalin oder Gabapentin plus mindestens 1 andere Analgetikaklasse; Schmerzintensität in den unteren Extremitäten ≥ 5cm (mittels VAS, 10cm); HbA1c ≤ 10%; BMI ≤ 45kg/m ² (s.a. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (Petersen et al., 2022b)	
Anzahl Patienten (P.)	216 P. eingeschlossen und randomisiert (s.a. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15)); Kontrollgruppe: 103 P., 95 P. in 6-Monats-Auswertung, davon 77 P. (81%) mit Wechsel zur epiduralen Rückenmarkstimulation (Crossover), davon 64 P. mit Implantation: 59 P. in 12-Monats-Untersuchung; Interventionsgruppe: 113 P., davon 104 P. mit Teststimulation (bei 6 P. nicht erfolgreich), davon 90 P. mit Implantation: 88 P. in 6-Monats-Untersuchung, 85 P. in 12-Monats-Untersuchung; Insgesamt 154 P. dauerhaft implantiert, davon 148 P. (96%) in der 12-Monats-Untersuchung; Mehrere Abbrüche unabhängig von der Durchführung der Studie im Einklang mit erheblichen Begleiterkrankungen
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 60,8±10,7 Jahre; 37% Frauen (80/216); BMI 33,7±5,3kg/m ² ; HbA1c 7,4±1,2%; mediane Dauer der Diabeteserkrankung 10,9 Jahre (1./3. Quartil: 6,3;16,4); mediane Dauer mit Symptomen der schmerzhaften Neuropathie: 5,6 Jahre (1./3. Quartil: 3,0;10,1) (s.a. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15))
Untersuchung/Zeitraum	Randomisierte kontrollierte Studienphase in den ersten 6 Monaten mit 1:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Kontrollgruppe (gängige konservative Behandlung) und Interventionsgruppe (gängige konservative Behandlung plus 10 kHz epidurale Rückenmarkstimulation mit dem „10-kHz SCS system (Nevro Corp).“ nach erfolgreicher Teststimulation) (s.a. „Effect of High-frequency (10-kHz) Spinal Cord Stimulation in Patients With Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized Clinical Trial“ (Petersen et al., 2021) (15)); Nach 6 Monaten: optionaler Wechsel zur jeweils anderen Behandlung (Crossover) bei i) Schmerzlinderung <50% und ii) Unzufriedenheit mit der Behandlung und iii) Zustimmung des Untersuchers; Ergebnismessung nach 1, 3, 6, 9 und 12 Monaten

Ergebnisse zur Teststimulation (Petersen et al., 2022b)	
Parameter	Ergebnis
Erfolgreiche Teststimulation (Anteil P. mit einer Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 50% bei medizinischer Eignung)	Insgesamt 96% der P. (171/179) aus der Interventionsgruppe und mit Crossover aus der Kontrollgruppe, davon 154 P. mit dauerhafter Implantation

Alle Patienten mit dauerhafter Implantation: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 12 Monaten (n=142) (Petersen et al., 2022b)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 10cm)	Abnahme im Mittel um 5,6cm bzw. 74,3% (KI: 70,1;78,5)
Responderrate (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ (mittels VAS))	85% der P. (121/142)
Patientenzufriedenheit (Fragebogen)	„Sehr zufrieden“: 60% der P. (85/142) „Zufrieden“: 32% der P. (46/142) „Unsicher“: 6% der P. „Unzufrieden“: 1% der P. „Sehr unzufrieden“: 1% der P.

Interventionsgruppe: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Per-Protokoll-Population (Petersen et al., 2022b)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 10cm)	6 Monate: Abnahme im Mittel um $76\% \pm 26\%$ von $7,6 \pm 1,6$ cm auf $1,7 \pm 1,9$ cm ($p < 0,001$) 12 Monate: Abnahme im Mittel um $77\% \pm 25\%$ von $7,6 \pm 1,6$ cm auf $1,7 \pm 1,8$ cm ($p < 0,001$)
Responderrate (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ (mittels VAS))	6 Monate: 86% der P. 12 Monate: 86% der P.
Number needed to treat (NNT) für eine Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$	6 Monate: 1,3 (KI: 1,1;1,4)
Verbesserung in der neurologischen Untersuchung (motorisch, sensorisch, Reflexe) (Anteil P.)	6 Monate: 59% der P. (43/73) 12 Monate: 68% der P. (52/76)
Neuropathischer Schmerzbefund (mittels DN4-Fragebogen)	Verbesserung im Mittel von $6,6 \pm 1,8$ Punkte auf $3,4 \pm 2,4$ Punkte nach 6 Monaten und auf $3,5 \pm 2,3$ Punkte nach 12 Monaten (jeweils $p < 0,001$)
Schmerzqualität (mittels SF-MPQ-2 Fragebogen)	Verbesserung im Mittel von $5,1 \pm 2,0$ Punkte auf $1,6 \pm 1,6$ Punkte nach 6 Monaten und $1,6 \pm 1,7$ Punkte nach 12 Monaten ($p < 0,001$); Verbesserungen auf allen 4 Subskalen (jeweils $p < 0,001$)
Lebensqualität (mittels EQ-5D-5L VAS, 0-100 Punkte)	6 Monate: Zunahme im Mittel um 14,7 Punkte (KI: 10,3;19,0) von $58,7 \pm 18,7$ auf $73,3 \pm 16,1$ Punkte ($p < 0,001$) 12 Monate: Zunahme im Mittel um 17,0 Punkte (KI: 10,3;19,0) von $58,7 \pm 18,7$ auf $75,6 \pm 18,6$ Punkte ($p < 0,001$)
Lebensqualität (mittels EQ-5D-5L Index)	6 Monate: Zunahme im Mittel um 0,124 (KI: 0,090;0,157) von $0,644 \pm 0,145$ auf $0,767 \pm 0,131$ ($p < 0,001$) 12 Monate: Zunahme im Mittel um 0,136 (KI: 0,104;0,169) von $0,644 \pm 0,145$ auf $0,780 \pm 0,123$ ($p < 0,001$)

Interventionsgruppe: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 6 und 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Per-Protokoll-Population (Petersen et al., 2022b)	
Lebensqualität (mittels Diabetes Quality of Life Fragebogen)	Verbesserung im Mittel von 2,5±0,6 auf 1,9±0,6 Punkte nach 6 Monaten und auf 1,8±0,6 Punkte nach 12 Monaten (jeweils p < 0,001); Verbesserungen auf allen 4 Subskalen (jeweils p < 0,001)
Schmerzbezogene Schlafqualität (mittels PSQ-3)	Verbesserung im Mittel um 62,4% (KI: 54,5;70,3) nach 12 Monaten (p < 0,001)
Funktionsniveau der Patienten (mittels Global Assessment of Functioning Skala)	Zunahme im Mittel um 18,4 Punkte (KI: 14,4;22,4) nach 6 Monaten und um 20,7 Punkte (KI: 16,5;24,9) nach 12 Monaten (jeweils p < 0,001)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Untersucher (mittels CGIC)	Deutliche Verbesserung: 72% der P. nach 6 Monaten und 79% der P. nach 12 Monaten Leichte Verbesserung: 27% der P. nach 6 Monaten und 20% der P. nach 12 Monaten Keine Veränderung: jeweils 1% der P. nach 6 und 12 Monaten
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC)	Deutliche Verbesserung: 67% der P. nach 6 Monaten und 73% der P. nach 12 Monaten Leichte Verbesserung: 32% der P. nach 6 Monaten und 23% der P. nach 12 Monaten Keine Veränderung: 1% der P. nach 6 Monaten und 5% der P. nach 12 Monaten

Crossover Patienten aus der Kontrollgruppe: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Per-Protokoll-Population (Petersen et al., 2022b)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 10cm)	Abnahme im Mittel um 70%±27% von 7,2±1,6cm auf 2,0±1,6cm (p<0,001)
Responderrate (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität ≥ 50% (mittels VAS))	84% der P.
Verbesserung in der neurologischen Untersuchung (motorisch, sensorisch, Reflexe) (Anteil P.)	62% der P. (32/52)
Neuropathischer Schmerzbefund (mittels DN4-Fragebogen)	Verbesserung im Mittel von 6,6±2,0 Punkte auf 3,5±2,4 Punkte (p<0,001)
Schmerzqualität (mittels SF-MPQ-2 Fragebogen)	Verbesserung im Mittel von 5,1±2,0 Punkte auf 1,5±1,3 Punkte (p<0,001); Verbesserungen auf allen 4 Subskalen (jeweils p<0,001)
Lebensqualität (mittels EQ-5D-5L VAS, 0-100 Punkte)	Zunahme im Mittel um 17,3 Punkte (KI: 11,2;23,4) von 58,1±21,1 auf 75,4±14,6 Punkte (p<0,01)
Lebensqualität (mittels EQ-5D-5L Index)	Zunahme im Mittel um 0,130 (KI: 0,094;0,166) von 0,630±0,132 auf 0,761±0,087 (p<0,001)
Lebensqualität (mittels Diabetes Quality of Life Fragebogen)	Verbesserung im Mittel von 2,6±0,7 auf 1,9±0,5 Punkte (p<0,001); Verbesserungen auf allen 4 Subskalen (jeweils p<0,001)

Fortsetzung Crossover Patienten aus der Kontrollgruppe: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Per-Protokoll-Population (Petersen et al., 2022b)	
Schmerzbezogene Schlafqualität (mittels PSQ-3)	Verbesserung im Mittel um 60,6% (KI: 52,3;69,0) (p<0,001)
Funktionsniveau der Patienten (mittels Global Assessment of Functioning Skala)	Zunahme im Mittel um 16,9 Punkte (KI: 12,4;21,4) (p<0,001)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Untersucher (mittels CGIC)	Deutliche Verbesserung: 77% der P. Leichte Verbesserung: 19% der P. Keine Veränderung: 4% der P.
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC)	Deutliche Verbesserung: 71% der P. Leichte Verbesserung: 28% der P. Keine Veränderung: 2% der P.

Ergebnisse zur Sicherheit nach 12 Monaten (Petersen et al., 2022b) (n=154)	
Parameter	Ergebnis
Studien-bezogene unerwünschte Ereignisse	Infektion n=8 (5,2%): bei 3 P. durch konservative Therapie behoben mit Fortsetzung der Studie; bei 5 P. (3,2%) Explantation erforderlich, davon 1 P. später wieder implantiert mit Fortsetzung der Studie
Revisionseingriffe mit Fortsetzung der Studie	2 P. (1,3%) am implantierbaren Stimulator; 1 P. (0,6%) wegen Dislokation der Elektrode
Stimulations-bezogene neurologische Defizite	Keine
Explantationen aufgrund von Verlust der Wirksamkeit	Keine



2. Publikationen zum multizentrischen RCT von de Vos et al.

Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial (de Vos et al., 2014) (48) ISRCTN03269533	
Fazit: Die Behandlung von therapierefraktären Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie mit der epiduralen Rückenmarkstimulation reduzierte den Schmerz und verbesserte die Lebensqualität signifikant.	
Allgemeine Informationen zur Studie (de Vos et al., 2014)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Untersuchung der Wirkung der epiduralen Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie im Vergleich mit der bestmöglichen konventionellen Behandlung
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte kontrollierte Parallelgruppen-Studie (RCT); 7 Zentren: Niederlande, Belgien, Dänemark, Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: seit mind. 1 Jahr refraktäre diabetische neuropathische Schmerzen in den unteren Extremitäten; erfolglose Anwendung aller konventionellen Behandlungsmethoden ohne weitere Therapieoption laut überweisendem Facharzt bei einer Schmerzintensität von mind. 50 (mittels VAS, 0-100); Ausschluss: Schmerzen aufgrund atherosklerotischer Läsionen; Infektionen; neuropathische Schmerzen in den oberen Extremitäten von > 20 in Ruhe (mittels VAS, 0-100)
Anzahl Patienten (P.)	60 P. eingeschlossen und randomisiert; Kontrollgruppe: 20 P., davon Abbrüche: 2 P. aufgrund von neu aufgetretenen anderen Erkrankungen; Interventionsgruppe: 40 P., davon Abbrüche: 3 P. mit erfolgloser Teststimulation: 1 P. Implantation der Elektrode in den Epiduralraum nicht möglich, 2 P. keine bedeutende Schmerzlinderung; 1 P. nach 3 Monaten Wechsel in eine andere Studie
Merkmale der Patienten (P.)	Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe: Alter 58±11 bzw. 61±12 Jahre; 15/40 bzw. 7/20 Frauen, 25/40 bzw. 13/20 Männer; Diabetes mellitus Typ 1: 10/40 bzw. 5/20; Diabetes mellitus Typ 2: 30/40 P. bzw. 15/20 P.; Dauer der Diabeteserkrankung 16±11 bzw. 17±12 Jahre; Dauer der Schmerzsymptome: 7±6 bzw. 7±6 Jahre; keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (de Vos et al., 2014)	
Untersuchung/ Zeitraum	2:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Interventionsgruppe (bestmögliche konventionelle Behandlung plus niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation) und Kontrollgruppe (bestmögliche konventionelle Behandlung); Teststimulation (max. 7 Tage, Elektrode: Octrode oder S8 Lamitrode, St Jude Medical, Plano, Tex; externer Stimulator: Multiprogram Trial Stimulator; St Jude Medical); nach erfolgreicher Teststimulation dauerhafte Implantation des Neurostimulators (EonC, Eon, or Eon Mini; St Jude Medical); in beiden Gruppen medikamentöse Anpassungen und andere konventionelle Schmerzbehandlungen erlaubt und dokumentiert; Ergebnismessung nach 1, 3 und 6 Monaten; nach 6 Monaten: optionaler Wechsel aus der Kontrollgruppe zur Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation (Crossover) bei unzureichender Verbesserung

Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Intention-to-treat-Analyse (de Vos et al., 2014)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 0-100)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Abnahme im Mittel um $55\% \pm 41\%$ (absolut 42 ± 31) von 73 ± 16 auf 31 ± 28 ($p < 0,001$)
Schmerzreduktion $\geq 50\%$ (mittels VAS 0-100)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: 5% der P. (1/20); Interventionsgruppe: 60% der P. (25/40), davon 16 P. mit Schmerzreduktion $\geq 75\%$
Schmerzqualität (mittels MPQ NWC-T) (Anzahl der verwendeten Worte)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Verbesserung von 13 ± 5 auf 8 ± 7 Worte ($p < 0,001$)
Schmerzqualität (mittels MPQ PRI-T) (Index)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Verbesserung von 27 ± 13 auf 15 ± 14 ($p < 0,001$)
Schmerzmedikation (mittels MQS III)	Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Abnahme von $10,6 \pm 9,7$ auf $7,7 \pm 8,7$ ($p < 0,001$); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Lebensqualität (mittels MPQ)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Verbesserung von 16 ± 5 auf 8 ± 7 ($p < 0,001$)
Lebensqualität (mittels EQ-5D)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Zunahme von 50 ± 19 auf 61 ± 22 ($p < 0,05$)

Fortsetzung Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Intention-to-treat-Analyse (de Vos et al., 2014)	
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: Verbesserung bei 17% der P. (3/20); Interventionsgruppe: Verbesserung bei 73% der P. (29/40)
Zufriedenheit mit der Behandlung (mittels Fragebogen)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: 4/10 P.; Interventionsgruppe: 8/10

Ergebnisse zur Sicherheit nach 6 Monaten (de Vos et al., 2014) (n=8)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Implantationsprozedur	Schmerzen durch den implantierten Stimulator: 2 P.; Elektrodendislokation: 1 P.; Alle Ereignisse konnten durch Repositionierung des Geräts behoben werden Bei 1 P. erschwerte eine Koagulopathie die Implantationsprozedur und verlängerte den Krankenhausaufenthalt
Unerwünschte Ereignisse während der Teststimulation	Inkomplette Überlappung der erzeugten Parästhesie mit dem Schmerzareal während der Teststimulation: 2 P. (durch Implantation einer zweiten Elektrode behoben); Infektion: 1 P. (erfolgreich behoben und nachfolgend dauerhafte Implantation)
Unerwünschte Ereignisse ohne Bezug zur Studienprozedur, hauptsächlich mit Bezug zur Diabeteserkrankung	Interventionsgruppe: Herz-Kreislaufstillstand (n=1); Femurfraktur (n=1); Infektionen mit instabilen Blutzuckerwerten (n=2); Kontrollgruppe: Infektionen (n=2), Stenose der Arteria carotis (n=1); Herzinfarkt (n=1); Vorhofflimmern (n=1); Bypass-Operation (n=1)



Quality of life increases in patients with painful diabetic neuropathy following treatment with spinal cord stimulation (Duarte et al., 2016) (5)

Fazit: Die epidurale Rückenmarkstimulation führte zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzintensität und Lebensqualität bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie und unterstützt damit die epidurale Rückenmarkstimulation als wirksame Behandlung für Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie. Aus methodischer Sicht wären andere Ergebnisse erzielt worden, wenn die QALY-Berechnungen nicht um die EQ-5D-Ausgangswerte bereinigt worden wären, was die Notwendigkeit unterstreicht, Ungleichgewichte bei den Ausgangswerten für die Lebensqualität zu berücksichtigen.

Allgemeine Informationen zur Studie
(Duarte et al., 2016)

Ziel der Studie/ Fragestellung	Untersuchung der Veränderungen in der Schmerzintensität und Lebensqualität bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie, unter epiduraler Rückenmarkstimulation und konventioneller Behandlung
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte kontrollierte Parallelgruppen-Studie (RCT); 7 Zentren: Niederlande, Belgien, Dänemark, Deutschland (s. „Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial“ (de Vos et al., 2014) (48))
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: seit mind. 1 Jahr refraktäre diabetische neuropathische Schmerzen in den unteren Extremitäten; Schmerzintensität von mind. 50 (mittels VAS, 100mm) trotz Behandlung mit verfügbaren konventionellen Methoden (s.a. „Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial“ (de Vos et al., 2014) (48))
Anzahl Patienten (P.)	60 P. eingeschlossen und randomisiert; Kontrollgruppe: 20 P., davon Abbrüche: 2 P. aufgrund von neu aufgetretenen anderen Erkrankungen; Interventionsgruppe: 40 P., davon Abbrüche: 3 P. mit erfolgloser Teststimulation; 1 P. Implantation der Elektrode in den Epiduralraum nicht möglich, 2 P. keine bedeutende Schmerzlinderung; 1P. nach 3 Monaten Wechsel in eine andere Studie
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 59±11 Jahre; 63% Männer (38/60 P.); Diabetes mellitus Typ 1: 25% (15/60 P.); Diabetes mellitus Typ 2: 75% (45/60 P.); Dauer der Diabeteserkrankung: 16±12 Jahre; Dauer der Schmerzsymptome: 7±5 Jahre; (s.a. „Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial“ (de Vos et al., 2014) (48)); signifikanter Unterschied der Lebensqualität (mittels EQ-5D Index): Kontrollgruppe: 0,47±0,31, Interventionsgruppe: 0,27±0,26

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (Duarte et al., 2016)	
Untersuchung/ Zeitraum	2:1 Randomisierung in 2 Gruppen: Interventionsgruppe (konventionelle Behandlung plus niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation) und Kontrollgruppe (konventionelle Behandlung); Teststimulation (max. 7 Tage); nach erfolgreicher Teststimulation dauerhafte Implantation des Neurostimulators; nach 6 Monaten: optionaler Wechsel aus der Kontrollgruppe zur Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation (Crossover) bei unzureichender Verbesserung (s.a. „Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial“ (de Vos et al., 2014) (48)); QALYs kalkuliert als Fläche unter der Kurve

Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Duarte et al., 2016) (Interventionsgruppe: n=36 und Kontrollgruppe n=18 nach 6 Monaten)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 100mm)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p<0,001$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Abnahme im Mittel um 46 von 73 ± 16 auf 29 ± 27 ($p<0,001$)
Minimale klinisch relevante Reduktion der Schmerzintensität (10% -30%) (Anteil P.)	Kontrollgruppe: 33% der P. (6/18); Interventionsgruppe: 11% der P. (4/36)
Moderate Reduktion der Schmerzintensität (30% -50%) (Anteil P.)	Kontrollgruppe: keine Angabe; Interventionsgruppe: 8% der P. (3/36)
Beträchtliche Reduktion der Schmerzintensität ($\geq 50\%$) (Anteil P.)	Kontrollgruppe: 6% der P. (1/18); Interventionsgruppe: 67% der P. (24/36)
Lebensqualität (mittels EQ-5D Index)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p<0,05$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Verbesserung im Mittel um 0,39 (KI: 0,29;0,50) von $0,27\pm 0,26$ auf $0,65\pm 0,28$ ($p<0,001$)
Lebensqualität (mittels EQ-5D VAS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p<0,01$): Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Verbesserung im Mittel um 12 (KI: 1;22) von 50 ± 19 auf 61 ± 23 ($p<0,05$)
Lebensqualität (mittels EQ-5D Dimensionen)	Interventionsgruppe: Verbesserungen in 4 von 5 Dimensionen: Mobilität ($p<0,05$), gewöhnliche Aktivitäten ($p<0,01$), Schmerz/Beschwerden ($p<0,001$), Angst/Depression ($p<0,05$); signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Dimension: Schmerz/Beschwerden ($p<0,001$)

Fortsetzung Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Duarte et al., 2016) (Interventionsgruppe: n=36 und Kontrollgruppe n=18 nach 6 Monaten)	
Qualitätsadjustierte Lebensjahre (QUALYs)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Höherer Gewinn an QUALYs in der Interventionsgruppe um 0,080 QUALYs (KI: 0,044; 0,114): Kontrollgruppe: 0,178, Interventionsgruppe: 0,258 QUALYs nach Bereinigung um signifikanten Unterschied in den Ausgangswerten der Lebensqualität (mittels EQ-5D Index); ohne Bereinigung kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,87$)
Wechsel aus der Kontrollgruppe zur Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation (Crossover) (Anteil P.)	78% der P. (14/18)
Fortsetzung der epiduralen Rückenmarkstimulation in der Interventionsgruppe (Anteil P.)	94% der P. (34/36)

◆ ◆ ◆ ◆

3. Publikationen zum RCT an zwei Zentren von Slangen et al.

Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-center Randomized Controlled Trial (Slangen et al., 2014) (64) NCT01162993	
Fazit: Bei 59 % der Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie, die über einen Zeitraum von 6 Monaten mit der epiduralen Rückenmarkstimulation behandelt wurden, zeigte sich ein Behandlungserfolg, obwohl die Behandlung nicht ohne Risiken ist.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Slangen et al., 2014)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Ist die epidurale Rückenmarkstimulation in Kombination mit der bestmöglichen konservativen Behandlung erfolgreicher als die bestmögliche konservative Behandlung allein?
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, randomisierte kontrollierte Studie (RCT); 2 Zentren: Niederlande
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: moderate bis schwere schmerzhaft diabetische Neuropathie der unteren Extremitäten (mittels MDNS); unzureichende Schmerzreduktion und/oder unzumutbare Nebenwirkungen bei medikamentöser Schmerztherapie (inklusive Antidepressiva, Antiepileptika, Opioide, ggf. in Kombination); Schmerzintensität ≥ 5 (mittels NRS) seit > 12 Monaten; Ausschluss: neuropathische Schmerzen vorwiegend in den oberen Extremitäten > 3 (mittels NRS); Neuropathie oder chronischer Schmerz anderer Ursache; aktive Fußulzera; instabiler Blutglukosespiegel
Anzahl Patienten (P.)	36 P. eingeschlossen und randomisiert; Kontrollgruppe: 14 P.; keine Abbrüche, 14 P. in der 6-Monats-Analyse Interventionsgruppe 22 P.; Abbrüche: 1 P. nach versuchter Implantation der Testelektroden mit Punktion der Dura verstorben; 17 P. mit erfolgreicher Teststimulation, davon 16 P. in der 6-Monats-Analyse, Abbrüche: 1 P. nach Infektion; 4 P. mit erfolgloser Teststimulation, davon 3 P. in der 6-Monats-Analyse, Abbrüche: 1 P. Zustimmung zurückgezogen
Merkmale der Patienten (P.)	Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe: Alter 57,1 $\pm$ 12,4 bzw. 56,5 $\pm$ 8,0 Jahre; 68% Männer (15/22 P.) bzw. 64% Männer (9/14 P.); BMI 29,0 $\pm$ 4,3 kg/m ² bzw. 30,3 $\pm$ 5,4 kg/m ² ; Diabetes mellitus Typ 1: 14% (3/22 P.) bzw. 7% (1/14 P.) Diabetes mellitus Typ 2: 86% (19/22 P.) bzw. 93% (13/14 P.); Dauer der Diabeteserkrankung 12,7 $\pm$ 10,1 bzw. 12,6 $\pm$ 7,2 Jahre; Dauer der Schmerzsymptome: 6,0 $\pm$ 5,1 bzw. 4,9 $\pm$ 3,6 Jahre; HbA1c 8,5 $\pm$ 2,0% bzw. 8,4 $\pm$ 2,7%
Untersuchung/ Zeitraum	3:2 Randomisierung in 2 Gruppen: Kontrollgruppe (bestmögliche konservative Behandlung) und Interventionsgruppe (bestmögliche konservative Behandlung plus niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation); Teststimulation (2 Wochen, Elektrode: Octad lead; Medtronic, Minneapolis, MN); nach erfolgreicher Teststimulation dauerhafte Implantation des Neurostimulators (Synergy Versitrel oder PrimeAdvanced; Medtronic); Ergebnismessung nach 3 und 6 Monaten

Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Intention-to-treat-Analyse (Slangen et al., 2014) (Interventionsgruppe: n=19 und Kontrollgruppe n=14 nach 6 Monaten)	
Parameter	Ergebnis
Behandlungserfolg (Schmerzreduktion $\geq 50\%$ tagsüber oder nachts über 4 Tage oder ≥ 6 Punkte auf einer 7-Punkte PGIC Likert Skala (Anteil P.))	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$): Kontrollgruppe: 7% der P. (1/14); Interventionsgruppe: 59% der P. (13/22)
Schmerzintensität tagsüber (mittels NRS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: keine Veränderung; Interventionsgruppe: Abnahme um 3,1 Punkte
Schmerzintensität nachts (mittels NRS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,003$): Kontrollgruppe: Abnahme um 0,9 Punkte; Interventionsgruppe: Abnahme um 2,4 Punkte
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ tagsüber (mittels NRS) (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: 0% der P. (0/14); Interventionsgruppe: 41% der P. (9/22)
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ nachts (mittels NRS) (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,01$): Kontrollgruppe: 7% der P. (1/14); Interventionsgruppe: 36% der P. (8/22)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC für Schmerz) (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,001$): Kontrollgruppe: keine Veränderung; Interventionsgruppe: (sehr) starke Verbesserung bei 55% der P. (12/22)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC für Schlaf) (Anteil P.)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p < 0,05$): Kontrollgruppe: keine Veränderung; Interventionsgruppe: (sehr) starke Verbesserung bei 36% der P. (8/22)
Schweregrad des Schmerzes (mittels PSI für die Intensität und PII für die Störung des Alltags)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: PSI $p < 0,001$; PII $p < 0,008$
Schmerzqualität (mittels NPS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in 9 von 10 Qualitäten ($p < 0,05$ bis $p < 0,001$); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für „tiefer Schmerz“
Lebensqualität (mittels EQ-5D Index)	Kontrollgruppe: keine signifikante Veränderung; Interventionsgruppe: Zunahme im Mittel von $0,25 \pm 0,31$ auf $0,50 \pm 0,33$; kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Lebensqualität (mittels EQ-5D VAS)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Gesundheitszustand (mittels MOS SF-36)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Stimmungslage (mittels BDI)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Schlaf (Quantität, optimaler Schlaf, Qualität)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen

Fortsetzung Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in der Intention-to-treat-Analyse (Slangen et al., 2014)
(Interventionsgruppe: n=19 und Kontrollgruppe n=14 nach 6 Monaten)

Schmerzmedikation	Kontrollgruppe: Zunahme: 29% der P. (4/14); Wirkstoffwechsel: 1 P.; keine Veränderung: 64% der P. (9/14); Interventionsgruppe: Abnahme: 32% der P. (7/22), davon 2 P. nur mit epiduraler Rückenmarkstimulation weiterbehandelt; keine Veränderung: 55% der P.
-------------------	---

Ergebnisse zur Sicherheit nach 6 Monaten

(Slangen et al., 2014)

Parameter	Ergebnis
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	1 P. Subduralhämatom aufgrund einer Durapunktion bei Implantation der Testelektroden, mit Mittellinienverlagerung und Todesfolge; 1 P. Infektion nach 6 Wochen gefolgt von Explantation und Antibiotikabehandlung, unvollständige Remission, Ausbildung einer autonomen Neuropathie



Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial (van Beek et al., 2015) (84) NCT01162993

Fazit: Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Daten dieser prospektiven randomisierten Studie mit zwei Zentren eine nachhaltige Wirkung der epiduralen Rückenmarkstimulation auf die Schmerzlinderung bei schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie nach 24 Monaten zeigen.

Allgemeine Informationen zur Studie

(van Beek et al., 2015)

Ziel der Studie/ Fragestellung	Nachweis einer nachhaltigen Wirkung der epiduralen Rückenmarkstimulation im Follow-up des RCT von Slangen et al. (64) nach 24 Monaten
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-Label, zweiarmige, randomisierte kontrollierte Studie mit Follow-up nach optionalem Crossover; 2 Zentren: Niederlande
Ein-/Ausschlusskriterien	Siehe „Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-center Randomized Controlled Trial“ (Slangen et al., 2014) (64)

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (van Beek et al., 2015)	
Anzahl Patienten (P.)	Initialer RCT: 36 P. eingeschlossen und randomisiert; Kontrollgruppe: 14 P., davon 93% der P. Wechsel zur Behandlung mit der epiduralen Rückenmarkstimulation (Crossover) nach 6 Monaten; Interventionsgruppe 22 P., davon 17 P. in der 24-Monats-Auswertung (Details s. „Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-center Randomized Controlled Trial“ (Slangen et al., 2014) (64))
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 54,9±11,5 Jahre; 12 Männer; Dauer der schmerzhaften diabetischen Neuropathie: 6,2±5,4 Jahre (s.a. „Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-center Randomized Controlled Trial“ (Slangen et al., 2014) (64))
Untersuchung/ Zeitraum	Ergebnismessung nach 24 Monaten aufbauend auf dem RCT „Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-center Randomized Controlled Trial“ (Slangen et al., 2014) (64)

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (van Beek et al., 2015) (n=17)	
Parameter	Ergebnis
Behandlungserfolg (Schmerzreduktion ≥50% tagsüber oder nachts über 4 Tage oder ≥6 Punkte auf einer 7-Punkte PGIC Likert Skala (Anteil P.))	65% der P. (11/17); kein signifikanter Unterschied zum 6-Monats-Wert (76%)
Schmerzintensität tagsüber (mittels NRS)	Abnahme im Mittel um 3,3 Punkte von 7,3±1,7 auf 4,0±3,0 Punkte (p<0,001)
Schmerzintensität nachts (mittels NRS)	Abnahme im Mittel um 3,2 Punkte von 6,7±2,2 auf 3,5±3,0 Punkte (p<0,001)
Reduktion der Schmerzintensität ≥50% tagsüber (mittels NRS) (Anteil P.)	47% der P. (8/17)
Reduktion der Schmerzintensität ≥50% nachts (mittels NRS) (Anteil P.)	35% der P. (6/17)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC für Schmerz) (Anteil P.)	Klinisch signifikante Verbesserung bei 53% der P. (9/17)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC für Schlaf) (Anteil P.)	Klinisch signifikante Verbesserung bei 53% der P. (9/17)
Schweregrad des Schmerzes (mittels PSI für die Intensität und PII für die Störung des Alltags)	PSI: keine signifikante Veränderung; PII: Abnahme im Mittel von 6,3±2,1 auf 3,7±2,8 (p<0,05)

Fortsetzung Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (van Beek et al., 2015) (n=17)	
Schmerzqualität (mittels NPS)	Verbesserung in 6 von 10 Qualitäten (p<0,05 bzw. p<0,001); keine signifikante Veränderung für „Oberflächenschmerz“, „Kälte“, „Stumpfheit“, „Jucken“
Lebensqualität (mittels EQ-5D Index)	Keine signifikante Veränderung
Lebensqualität (mittels EQ-5D VAS)	Keine signifikante Veränderung
Gesundheitszustand (mittels MOS SF-36)	Mentale Komponente: keine signifikante Veränderung; Physische Komponente: Verbesserung von 27,0±7,6 auf 31,9±7,6 Punkte (p<0,05)
Stimmungslage (mittels BDI)	Keine signifikante Veränderung
Schlaf (Quantität, optimaler Schlaf, Qualität)	Schlafprobleme, Zusammenfassung 9: Verbesserung von 57,0±13,9 auf 43,8±16,2 (p<0,01); Quantität und optimaler Schlaf: keine signifikante Veränderung

Ergebnisse zur Sicherheit nach 24 Monaten (van Beek et al., 2015) (n=15)	
Parameter	Ergebnis
Unerwünschte Ereignisse	2 P. Implantation eines neuen Neurostimulators; 4 P. Revision der Stimulationselektrode; 1 P. Explantation aufgrund einer Infektion nach 6 Wochen



4. Publikationen zu unterschiedlichen einzelnen Studien

Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial (van Beek et al., 2018) (85) NCT01162993, NCT00802022	
Fazit: Die epidurale Rückenmarkstimulation ist bis zu 5 Jahre nach Beginn der Behandlung erfolgreich bei der Reduzierung chronischer Schmerzsymptome in den unteren Extremitäten bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie (PDPN). Darüber hinaus verwenden nach 5 Jahren noch 80% der Patienten mit PDPN ihr Gerät zur epiduralen Rückenmarkstimulation. Weiterhin ist der Schweregrad der Neuropathie während der Untersuchung über 5 Jahre mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer langfristig erfolglosen Behandlung assoziiert.	
Allgemeine Informationen zur Studie (van Beek et al., 2018)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Wirksamkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie hinsichtlich Schmerzintensität, Behandlungserfolg, langfristigem Therapieversagen sowie Komplikationen während einer Nachbeobachtung über 5 Jahre; Analyse von Assoziationen zwischen Ausgangsmerkmalen und erfolgreicher Teststimulation oder Therapieversagen während der Nachbeobachtung über 5 Jahre
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, prospektive, open-label, einarmige Behandlungsstudie; 2 Zentren: Niederlande
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: unzureichende Schmerzreduktion und/oder unzumutbare Nebenwirkungen unter medikamentöser Therapie seit > 12 Monaten; Schmerzintensität ≥ 5 (mittels NRS) (s.a. „Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial“ (Slangen et al., 2014) (64))
Anzahl Patienten (P.)	48 P. aus 2 verschiedenen Ausgangsstudien (n=33 aus Slangen et al., 2014 (64) und n=15 aus Pluijms et al., 2012 (47)) eingeschlossen; davon 40 P. (83%) mit erfolgreicher Teststimulation ausgewertet; 22 P. im 60-Monats-Follow-up
Merkmale der Patienten (P.)	Alter $57,4 \pm 9,9$ Jahre; 62,5% Männer (30/48 P.); BMI $29,1 \pm 4,1$ kg/m ² ; Diabetes mellitus Typ 1: 10,4% (5/48 P.) der P.; Diabetes mellitus Typ 2: 89,6% (43/48 P.); Dauer der Diabeteserkrankung: $13,3 \pm 12,6$ Jahre; Dauer der Schmerzsymptome $5,4 \pm 4,3$ Jahre; HbA1c $8,4 \pm 2,3\%$
Untersuchung/ Zeitraum	Anwendung der niedrigfrequenten epiduralen Rückenmarkstimulation; Teststimulation (2 Wochen, Elektrode: Octad lead, Medtronic, Minneapolis, MN); Erfolgskriterien der Teststimulation: Schmerzintensität (mittels NRS) tagsüber oder nachts in den letzten 4 Tagen der Teststimulation $\geq 50\%$ niedriger im Vergleich zum Ausgangswert oder PGIC für Schmerzen und Schlaf ≥ 6 Punkte; nach erfolgreicher Teststimulation dauerhafte Implantation des Neurostimulators (Synergy Versitrel oder PrimeAdvanced, Medtronic), Ergebnismessung nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 60 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (van Beek et al., 2018) (n=22)	
Parameter	Ergebnis
Behandlungserfolg (Schmerzreduktion $\geq 50\%$ tagsüber oder nachts über 4 Tage oder ≥ 6 Punkte auf einer 7-Punkte PGIC Likert Skala (Anteil P.))	55% der P. (12/22)
Schmerzintensität tagsüber (mittels NRS)	Abnahme im Mittel von $6,7 \pm 1,8$ auf $4,3 \pm 2,2$; kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten
Schmerzintensität nachts (mittels NRS)	Abnahme im Mittel von $6,7 \pm 2,2$ auf $4,6 \pm 2,5$; kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ tagsüber (mittels NRS) (Anteil P.)	36% der P. (8/22)
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ nachts (mittels NRS) (Anteil P.)	32% der P. (7/22)
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 30\%$ tagsüber (mittels NRS) (Anteil P.)	55% der P. (12/22)
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 30\%$ nachts (mittels NRS) (Anteil P.)	50% der P. (11/22)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC für Schmerz) (Anteil P.)	(sehr) starke Verbesserung bei 50% der P. (11/22)
Einschätzung der Veränderung des Gesundheitszustands durch die Patienten (mittels PGIC für Schlaf) (Anteil P.)	(sehr) starke Verbesserung bei 32% der P. (7/22)
Adhärenz (Anteil P.)	Nutzung der epiduralen Rückenmarkstimulation: 80% der P.

Ergebnisse zur Assoziation mit Ausgangsmerkmalen (van Beek et al., 2018)	
Parameter	Ergebnis
Assoziation zwischen Ausgangsmerkmalen und Teststimulation	keine
Assoziation zwischen Ausgangsmerkmalen und Therapieversagen	Assoziation von höherem Schweregrad der Neuropathie (mittels MDNS) mit höherem Risiko für die Explantation des Neurostimulationssystems: Hazard ratio: 3,9 (KI: 1,3;11,6) ($p=0,014$); Assoziation von höherer Schmerzintensität (mittels NRS) nachts mit niedrigerem Risiko für die Explantation des Neurostimulationssystems: Hazard ratio: 0,8 (KI: 0,6;1,0) ($p=0,045$)

Ergebnisse zur Sicherheit nach 60 Monaten (van Beek et al., 2018)	
Parameter	Ergebnis
Explantation des Neurostimulationssystems	1 P. aufgrund einer Infektion nach 6 Wochen; 1 P. nach 8 Monaten aufgrund einer chronischen Infektion; 6 P. aufgrund von dauerhaft ausbleibendem Behandlungserfolg
Austausch der Batterie	19 P. ohne Austausch; 8 P. ein Austausch; 5 P. zwei Austausche
Unerwünschte Ereignisse	10 P. (25%) Schmerzen in der subkutanen Tasche für die Batterie; 9 P. (23%) Beschwerden durch die Stimulation
Geräte-bezogene Probleme	Austausch von defekten Elektroden: n=4; Repositionierung von Elektroden zur Optimierung der Überlagerung von Parästhesie und Schmerzareal: n=5; Repositionierung der Batterie bei prolongieren Beschwerden: n=1
Anpassung der Stimulationsparameter	Mehrfache Anpassungen von Elektrodenkonfiguration: 23 P.; Pulsbreite: 31 P.; Frequenz: 28 P.



A Real-World Analysis of High-Frequency 10 kHz Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Chen et al., 2022) (20)	
Fazit: Diese Real-World-Studie in typischen klinischen Praxen ergab eine erhebliche Schmerzlinderung durch die 10 kHz epidurale Rückenmarkstimulation bei einem beträchtlichen Anteil der Patienten, die auf die Behandlung der schmerzhaften diabetischen peripheren Neuropathie nicht ansprechen, ähnlich wie in der veröffentlichten Literatur. Diese Patientengruppe hat einen enormen ungedeckten Bedarf, und diese Studie trägt dazu bei, das Potenzial der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation als einen alternativen Ansatz zur Schmerzbehandlung aufzuzeigen.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Chen et al., 2022)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Analyse der Wirksamkeit der 10 kHz epiduralen Rückenmarkstimulation bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer peripherer Neuropathie unter typischen Real-World Bedingungen
Studiendesign / Zentren (Land)	Multizentrische, retrospektive Analyse eines kommerziellen Registers („HFXCloud™“)
Ein-/Ausschlusskriterien	Alter ≥ 18 Jahre; dauerhaft implantiertes System zur epiduralen Rückenmarkstimulation mit 10 kHz Frequenz im Zeitraum Mai 2017 bis November 2020
Anzahl Patienten (P.)	89 P. eingeschlossen; 73 P. mit Schmerzdaten bei der jeweils letzten Nachuntersuchung; Anzahl P. bei Nachuntersuchungen nach 3 Monaten: 73 P., 6 Monaten 71 P.; 12 Monaten 59 P., 24 Monaten 27 P.

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (Chen et al., 2022)	
Merkmale der Patienten (P.)	Alter 64,4±9,1 Jahre; 60,7% Männer (54/89 P.); vorhergehende Behandlung mit anderen Formen der epiduralen Rückenmarkstimulation 13,5% (12/89 P.)
Untersuchung/ Zeitraum	Behandlungsablauf gemäß Standardabläufen der teilnehmenden Zentren, grundsätzlich: Teststimulation (Senza System, Nevro Corp., Redwood City, California); nach erfolgreicher Teststimulation (mind. 50% Schmerzlinderung) dauerhafte Implantation des Neurostimulators; Nachuntersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Median: 18,4±11,0 Monate); Ergebnisse der jeweils letzten Nachuntersuchung ausgewertet

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach im Mittel 21,8 (4,3-46,3) Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Chen et al., 2022)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzlinderung	Abnahme im Mittel um 60,5±23,6%
Responderrate insgesamt (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 50%)	79,5% der P. (58/73)
Responderrate nach 12 Monaten (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 50%)	84,7% der P. (50/59)
Responderrate nach 24 Monaten (Anteil P. mit Reduktion der Schmerzintensität um ≥ 50%)	88,9% der P. (24/27)
Verbesserter Schlaf (Befragung der P.)	78,5% der P. (51/65)
Verbessertes Funktionsniveau (Befragung der P.)	76,0% der P. (57/75)



5. Metaanalysen

Invasive Electrical Neuromodulation for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: Systematic Review and Meta-Analysis (Raghu et al., 2021) (29) CRD42019135591	
Fazit: Für Diabetiker mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie stehen wirksame, dauerhafte und sichere chirurgische Optionen zur Schmerzbehandlung zur Verfügung. Die tonische epidurale Rückenmarkstimulation ist der etablierte Behandlungsstandard; andere Stimulations-Paradigmen und die Spinalganglienstimulation entwickeln sich jedoch als vielversprechende Behandlungen, die einen vergleichbaren Nutzen für den Schmerz bieten, wobei bisher nur wenige Fälle veröffentlicht wurden. Randomisierte, kontrollierte Studien werden derzeit durchgeführt, um ihre jeweiligen Vorteile zu bewerten.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Raghu et al., 2021)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Überprüfung der Evidenz zur Wirksamkeit invasiver Neuromodulationsverfahren zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie
Studiendesign / Zentren (Land)	Systematischer Review und Metaanalyse
Ein-/Ausschlusskriterien Studien	Studien mit extrahierbaren, nicht duplizierten Ergebnissen zu Schmerz, Lebensqualität oder chirurgischen Komplikationen bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie
Anzahl Studien und Patienten (P.)	32 Studien (inkl. 2 Kongressabstracts) qualitativ ausgewertet (niedrigfrequente epidurale Rückenmarkstimulation: 21, 10 kHz epidurale Rückenmarkstimulation: 2, Burst Stimulation: 2, Spinalganglienstimulation: 5, tiefe Hirnstimulation: 1, selektive Nervenwurzelstimulation: 1); 15 Studien in der Metaanalyse ausgewertet, davon 13 zu niedrigfrequenter epiduraler Rückenmarkstimulation: insgesamt 280 P., 2 RCTs, 7 nicht vergleichende Studien, 4 Fallberichte
Untersuchung/ Zeitraum	Systematische Literaturrecherche, letzte Suche: 10.01.2020; Datenbankrecherche: MEDLINE, Embase; Metaanalyse: Auswertung von Ergebnissen mit niedrigfrequenter epiduraler Rückenmarkstimulation nach 6 bzw. 12 Monaten; RCTs: Random Effects Modell; andere Studien: nach Verzerrungsrisiko und Untersuchungszeit zusammengefasst; Verzerrungsrisiko der RCTs in vielen Kategorien niedrig, Verbergen der Zuordnung und Verblindung bezüglich des Ergebnisses unklar, hohes Verzerrungsrisiko durch die epidurale Rückenmarkstimulation
Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Gruppen nach 6 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Raghu et al., 2021) Intention-to-Treat-Analyse der RCTs	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels 100 Punkte Skala)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: 37,84 Punkte (KI: 28,83;46,85) (p<0,00001)

Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 6 bzw. 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert (Raghu et al., 2021) modifizierte Intention-to-Treat-Analyse (mITT) und Per-Protokoll-Analyse (PPA) von 3 Fallserien	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität – mITT (n=2 Studien, 16 P.) (mittels 100 Punkte Skala) nach 6 Monaten	Absolute Verbesserung um 38 Punkte (KI: 26;50)
Schmerzintensität – PPA (n=2 Studien, 10 P.) (mittels 100 Punkte Skala) nach 12 Monaten	Absolute Verbesserung um 56 Punkte (KI: 39;73)

Ergebnisse zur Sicherheit nach 12 Monaten (Raghu et al., 2021)	
Parameter	Ergebnis
Risiko einer erfolglosen Teststimulation	16%
Infektionsrisiko	4%
Risiko für eine Elektrodenrevision	13%, 4% pro Jahr der Nachuntersuchung
Risiko für einen Austausch des Neurostimulators	6 Monate: 0%; 2 Jahre: 12%; 3 Jahre: 17%; 5 Jahre: 45%
Risiko für eine Explantation nach 5 Jahren	20%
Andere UE	Todesfall aufgrund eines Subduralhämatoms: 1 P.



Spinal cord stimulation for the management of painful diabetic neuropathy: a systematic review and meta-analysis of individual patient and aggregate data (Duarte et al., 2021) (82) CRD42020204390	
Fazit: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die epidurale Rückenmarkstimulation eine wirksame therapeutische Ergänzung zur bestmöglichen konservativen Therapie ist, um bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie die Schmerzintensität zu verringern und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verbessern. Große, gut dokumentierte RCTs mit langfristiger Nachbeobachtung sind erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen.	
Allgemeine Informationen zur Studie (Duarte et al., 2021)	
Ziel der Studie/ Fragestellung	Durchführung einer Metaanalyse anhand von individuellen Patientendaten aus RCTs zu epiduraler Rückenmarkstimulation bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie, um die Wirksamkeit der epiduralen Rückenmarkstimulation im Vergleich zur üblichen Behandlung und anderen Behandlungsalternativen für das Management der schmerzhaften diabetischen Neuropathie zu beurteilen

Fortsetzung Allgemeine Informationen zur Studie (Duarte et al., 2021)	
Studiendesign / Zentren (Land)	Systematischer Review und Metaanalyse in Übereinstimmung mit den allgemeinen Grundsätzen des Leitfadens für die Durchführung von Reviews im Gesundheitswesen des Centre for Reviews and Dissemination (CRD) sowie den Richtlinien für Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA); Niederlande, Dänemark, Belgien, Deutschland
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: Population: Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie; Intervention: epidurale Rückenmarkstimulation (alle Stimulationsprotokolle); Vergleichsintervention: übliche Behandlung, aktive Intervention oder Placebo; Studiendesign: RCT Ausschluss: andere Neurostimulation als epidurale Rückenmarkstimulation; anderes Studiendesign als RCT; keine Originaldaten präsentiert; unzureichende Informationen
Anzahl Studien und Patienten (P.)	4 Studien (2 RCTs und 2 Follow-up Studien) qualitativ ausgewertet: 2 RCTs in der Metaanalyse ausgewertet; insgesamt 93 P., Ausschluss: 3 P. (Durapunktion mit Todesfolge 1P., Infektion während der Teststimulation 1P., negative Teststimulation und Weigerung den Fragebogen auszufüllen 1P.)
Untersuchung/ Zeitraum	Systematische Literaturrecherche, letzte Suche: 21.05.2020; elektronische Datenbankenrecherche: MEDLINE, CENTRAL, Embase; Recherche von Literaturverweisen in relevanten systematischen Reviews; Metaanalyse anhand von individuellen (1 RCT) bzw. aggregierten (1 RCT) Patientendaten: Auswertung von Ergebnissen (nur komplette Falldaten) mit niedrigfrequenter epiduraler Rückenmarkstimulation nach 6 und 12 Monaten gemäß Intention-to-Treat-Analyse; Fixed Effects Modell, bei relevanter Heterogenität Random Effects Modell; insgesamt hohes Verzerrungsrisiko

Ergebnisse zur Wirksamkeit: Vergleich der Veränderungen in den Gruppen nach 6 Monaten (Duarte et al., 2021)	
Parameter	Ergebnis
Schmerzintensität (mittels VAS, 10cm)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Mittel -3,13 Punkte (KI: -4,19; -2,08); keine Heterogenität
Reduktion der Schmerzintensität $\geq 50\%$ (mittels VAS) (relatives Risiko)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der epiduralen Rückenmarkstimulation gegenüber bester konservativer Therapie: 0,08 (KI: 0,02;0,38); keine Heterogenität
Lebensqualität (mittels EQ-5D Index)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Mittel 0,16 (KI: 0,02;0,30); keine Heterogenität
Lebensqualität (mittels EQ-5D VAS)	Signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Mittel 11,21 Punkte (KI: 2,26;20,16); Sensitivitätsanalyse aufgrund von Heterogenität führt zu statistisch unveränderten Ergebnissen



Anhang 2: Suchstrategien

Suchstrategie Medline via PubMed (zuletzt aktualisiert am 04.08.2022)

Search	Query	Items	Time
1	diabetic neuropathy	33466	10:00:53
2	diabetic peripheral neuropathy	23127	10:01:04
3	diabetic peripheral neuropath*	10963	10:01:44
4	(painful peripheral neuropathy AND diabetes)	4954	10:02:19
5	diabetic polyneuropathy	26708	10:02:31
6	painful diabetic polyneuropathy	4013	10:02:42
7	painful polyneuropathy AND Diabetes	888	10:02:52
8	PDN	1214	10:03:01
9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	38340	10:03:11
10	spinal cord	240169	10:03:18
11	epidural AND spinal	20712	10:03:27
12	spinal cord[MeSH Terms]	111813	10:03:27
13	#10 OR #11 OR #12	253602	10:03:46
14	spinal cord stimul*	36463	10:03:55
15	spinal cord stimulation[MeSH Terms]	1597	10:04:06
16	spinal stimul*	46379	10:04:16
17	Electric Stimulation Therapy[MeSH Terms]	90008	10:04:25
18	(electric AND stimulation AND therapy)	67454	10:04:45
19	electric stimulation therapy	98640	10:05:02
20	Implantable Neurostimulators[MeSH Terms]	13438	10:05:12
21	neurostimul*	5457	10:05:24
22	neuromodul*	26808	10:05:32
23	Electrodes, implanted[MeSH Terms]	51494	10:05:43
24	"implantable pulse generator"	378	10:05:51
25	"Senza" OR "WaveWriter" OR "Prodigy" OR "Proclaim" OR "SureScan" OR "Intellis" OR "Vanta" OR "Evoke"	22325	10:06:01
26	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	242969	10:06:12
27	#13 AND #26	38178	10:06:22
28	#9 AND #27	265	10:06:32

Suchstrategie Cochrane Library (zuletzt aktualisiert am 04.08.2022)

ID	Search	Hits
#1	PDN (Word variations have been searched)	288
#2	diabetic NEAR/2 *neuropath* (Word variations have been searched)	4035
#3	(peripheral NEAR/2 *neuropath*) AND diabet* (Word variations have been searched)	2253
#4	pain* NEAR/3 diabet* (Word variations have been searched)	1449
#5	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees	2360
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 (Word variations have been searched)	5724
#7	spinal NEAR/2 cord (Word variations have been searched)	8002
#8	epidural NEAR/3 spin* (Word variations have been searched)	2124
#9	MeSH descriptor: [Spinal Cord] explode all trees	734
#10	#7 OR #8 OR #9 (Word variations have been searched)	10358
#11	spinal NEAR/2 stimul* (Word variations have been searched)	1073
#12	(electric NEAR/2 stimul*) NEAR/2 therapy (Word variations have been searched)	2735
#13	neurostimul* (Word variations have been searched)	1116
#14	neuromodul* (Word variations have been searched)	3442
#15	implantable NEAR neurostimulator (Word variations have been searched)	169
#16	implantable NEAR (pulse Next generator) (Word variations have been searched)	181
#17	MeSH descriptor: [Spinal Cord Stimulation] explode all trees	95
#18	MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] explode all trees	7987
#19	MeSH descriptor: [Implantable Neurostimulators] explode all trees	214
#20	MeSH descriptor: [Electrode Implanted] explode all trees	1597
#21	Senza OR WaveWriter OR Prodigy OR Proclaim OR SureScan OR Intellis OR Vanta OR Evoke	1123
#22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 (Word variations have been searched)	23209
#23	#10 AND #22 (Word variations have been searched)	1781
#24	#6 AND #23 (Word variations have been searched)	96

Die 96 „Hits“ setzen sich zusammen aus:

- 64 „Cochrane trials“ (Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL))
gemäß Fragestellung in die systematische Literatursauswahl eingegangen
- 1 „Cochrane review protocols“ (Cochrane Database of Systematic Reviews)
- 31 „Cochrane reviews“ (Cochrane Database of Systematic Reviews)