

# Duloxetin bei peripherer diabetischer Neuropathie

Studie zur Wirksamkeit bei Polyneuropathie-Schmerzen

**Viele Diabetiker entwickeln eine schmerzhaft diabetische Polyneuropathie, die sich durch ein brennendes, stechendes Gefühl in den Füßen bemerkbar macht. Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin kann die Schmerzen anscheinend rasch lindern.**

## NEUROLOGY

Experten schätzen, dass 37 bis 45 Prozent der Typ-2-Diabetiker im Lauf des Lebens eine distale Neuropathie entwickeln, bei Typ-1-Diabetikern soll der Anteil noch höher liegen, nämlich bei etwa 54 bis 59 Prozent. Häufig beschreiben die Patienten oberflächliche Schmerzen, die sich als Allodynie, scharfe, brennende oder stechende Schmerzen in den Füßen, aber auch durch Taubheitsgefühl und Kribbeln bemerkbar machen. Zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Polyneuropathie (Diabetic Peripheral Neuropathic Pain, DPNP) werden derzeit trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin, Imipramin und Desipramin sowie bestimmte Antikonvulsiva wie Gabapentin eingesetzt. Doch ist die Anwendung dieser Substanzen aufgrund ihrer anticholinergen und zentralnervösen Nebenwirkungen bei den meist älteren Patienten limitiert. An der Modulation der nozizeptiven Transmission im Gehirn und Rücken-

mark sind sowohl noradrenerge als auch serotonerge Neuronen beteiligt, was darauf hinweist, dass diese die endogenen schmerzhemmenden Bahnen modulieren. Ein Ungleichgewicht dieser inhibitorischen Mechanismen trägt möglicherweise zur zentralen Sensibilisierung und Übererregbarkeit der spinalen und supraspinalen schmerzleitenden Bahnen bei. Dieses Ungleichgewicht könne sich in Form persistierender Schmerzen äussern, ähnlich wie bei Patienten mit DPNP, schreiben Joachim F. Wernicke und Kollegen in der Zeitschrift «Neurology».

Duloxetin (Cymbalta®) ist ein selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNI) mit einer relativ ausgeglichenen Wirkung auf beide Neurotransmitter. In klinischen Studien wurde die Sicherheit und Verträglichkeit von Duloxetin in der Behandlung der Depression nachgewiesen. Körperliche Schmerzen, die im Rahmen depressiver Störungen auftreten, können mit Duloxetin signifikant reduziert werden. Nachdem erste Studien mit Duloxetin zur Behandlung von Schmerzen bei peripherer diabetischer Neuropathie positiv ausgefallen waren, folgten weitere Studien, in denen die Sicherheit und Verträglichkeit von Duloxetin bei DPNP untersucht wurden.

### Randomisierte, kontrollierte Studie mit Duloxetin

In der von Wernicke et al. publizierte Doppelblindstudie wurden 334 DPNP-Patienten (Durchschnittsalter 60,7 Jahre; 61,1% Männer), die nicht an einer Depression litten, randomisiert einer der folgenden Behandlungsgruppen zugeordnet: 60 mg Duloxetin einmal täglich

## Merksätze

- ❑ Der selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin greift modulierend in die Schmerzverarbeitung ein und kann Schmerzen bei peripherer diabetischer Neuropathie lindern.
- ❑ Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 60 mg Duloxetin.
- ❑ Unter Studienbedingungen wurde ein rascher Wirkungseintritt bereits in der ersten Behandlungswoche beobachtet.

(n = 114), 60 mg Duloxetin zweimal täglich (n = 112) oder Plazebo (n = 108). Die Behandlung erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Wochen.

Primäres Zielkriterium war der wöchentliche Mittelwert des durchschnittlichen Tagesschmerzes (24-Stunden-Schmerz), wobei die elfstufige Likert-Skala der Schmerzerfassung diente. Darüber hinaus wurden weitere Instrumente herangezogen, um die Schmerzintensität und das Befinden der Patienten zu beurteilen, beispielsweise das Brief Pain Inventory (BPI), die Patient's Global Impression of Improvement Scale, die Clinical Global Impression of Severity Scales und die Hamilton Depression Rating Scale. Zusätzlich erfolgten Blutdruckmessungen, EKG-Kontrollen, Labortests und elektrophysiologische Untersuchungen zur Überprüfung der sensorischen und motorischen Nervenfunktion.

### Therapieerfolg schon in der ersten Behandlungswoche

Mit beiden Duloxetin-Dosierungen wurde ein hochsignifikanter Behandlungseffekt auf die DPNP beobachtet, was am primären Zielkriterium abzulesen war. In beiden Verumgruppen (Duloxetin 60 mg bzw. Duloxetin 120 mg täglich) kam es im Vergleich zu Plazebo zu einer signifikanten Abnahme der Schmerzintensität. Der Therapieeffekt setzte schon in der

ersten Behandlungswoche ein und hielt während der gesamten Studiendauer an, wobei zwischen den beiden Duloxetin-Gruppen kein signifikanter Unterschied zu beobachten war. Hinsichtlich sämtlicher sekundärer Schmerz-Zielkriterien (bis auf die Allodynie) erwies sich Duloxetin im Vergleich zu Plazebo als überlegen, wobei zwischen den beiden Duloxetin-Dosierungen kein signifikanter Unterschied auffiel. Die Auswertungen der Clinical Global Impression of Severity und der Patient's Global Impression of Improvement ergaben eine deutliche Besserung der Beschwerden bei den mit Duloxetin behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten, die Plazebo bekommen hatten.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Patienten, die mit Duloxetin behandelt wurden, berichteten häufiger über Übelkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit, vermehrtes Schwitzen und Mundtrockenheit als die Patienten aus der Plazebogruppe.

Übelkeit trat vor allem zu Beginn der Behandlung auf, bildete sich dann aber rasch zurück. In der vorliegenden Studie betrug die initiale Tagesdosis 60 mg, anschliessend wurde innerhalb von nur drei Tagen auf zweimal täglich 60 mg Duloxetin auftitriert. Befunde aus früheren Studien lassen vermuten, dass seltener mit Übelkeit zu rechnen ist, wenn man eine Woche lang einmal täglich 30 mg Duloxetin gibt und erst danach auf einmal täglich 60 mg steigert.

In der vorliegenden Studie traten keine Todesfälle auf. Unerwünschte Wirkungen auf die Blutzuckereinstellung oder die Blutfettwerte wurden nicht registriert. Im Allgemeinen wurde Duloxetin gut vertragen, fassen die Autoren zusammen.

### **Welche Dosis ist empfehlenswert?**

Duloxetin einmal täglich 60 mg war etwa gleich wirksam wie Duloxetin zweimal täglich 60 mg, und die numerischen Vor-

teile der höheren Dosierung waren hinsichtlich vieler Zielkriterien nicht signifikant.

Duloxetin 60 mg ist die niedrigste Tagesdosis, die sich konsistent als effektiv erwiesen hat. Deswegen und weil eine tägliche Einmaldosis vorteilhaft ist, empfehlen die Autoren zur Behandlung der Schmerzen bei peripherer diabetischer Neuropathie einmal täglich 60 mg Duloxetin. Möglicherweise haben manche Patienten von höheren Dosen (bis zu zweimal täglich 60 mg) einen zusätzlichen Nutzen. ■

J.F. Wernicke (Eli Lilly and Company, Indianapolis) et al.: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411-1420.

Interessenkonflikte: Die Autoren sind beziehungsweise waren bei Eli Lilly and Company angestellt und/oder besitzen Eli-Lilly-Aktien. Die Untersuchungen dieser Studie wurden von Eli Lilly and Company finanziert.

*Andrea Wülker*