

Amitriptylin, Duloxetin oder Pregabalin?

Ebenbürtig bei diabetischer Neuropathie

Bei diabetischer peripherer Neuropathie (DPNP) werden Amitriptylin, Duloxetin oder Pregabalin zunächst als Monotherapie und, falls diese nicht ausreicht, in verschiedenen Kombinationen empfohlen. Unklar war bis anhin, ob eine der Substanzen oder bestimmte Kombinationen bei DPNP besonders wirksam sein könnten.

Eine kürzlich publizierte Studie weist nun nach, dass Amitriptylin, Duloxetin und Pregabalin in der Monotherapie eine ebenbürtige Wirksamkeit bei DPNP entfalten, das Gleiche gilt für folgende Kombinationen:

- ▲ zuerst Monotherapie mit Pregabalin, falls das nicht ausreicht, zusätzlich Amitriptylin (P-A)
- ▲ zuerst Duloxetin, ggf. zusätzlich Pregabalin (D-P)
- ▲ zuerst Amitriptylin, ggf. zusätzlich Pregabalin (A-P).

Es handele sich nach Aussage der Autoren um die bis anhin grösste und längste Head-to-head-Studie zur Schmerztherapie bei DPNP. Insgesamt 130 Patienten an 13 Zentren im Vereinigten Königreich nahmen an der doppelblinden, randomisierten Studie teil. Innert 1 Jahr absolvierten alle Patienten die oben genannten unterschiedlichen Therapien (P-A, D-P, A-P), aber in unterschiedlichen Reihenfolgen (Cross-over-Studiendesign). Damit war für jeden Zyklus der direkte Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlicher Medikamente möglich und damit am Ende der Vergleich aller Varianten bei allen Patienten.

Das Studiendesign spiegelte das übliche klinische Vorgehen wider: Die Medikamente wurden nach Bedarf bis zu einer Höchstgrenze titriert (Amitriptylin bis maximal 75 mg/Tag, Duloxetin bis maximal 120 mg/Tag, Pregabalin je nach Nierenfunktionsstatus bis maximal 300 bis 600 mg/Tag), und eine Kombinationstherapie erfolgte nur dann, wenn eine Monotherapie nicht ausreichte. Zunächst erfolgte eine Monotherapie für 6 Wochen, danach wurde die Wirksamkeit evaluiert. Ein Rückgang um mindestens 3 Punkte auf einer 10-stufigen visuellen Schmerzskala (VAS) galt als Therapieansprechen. Diese Patienten setzten die Monotherapie fort. Die anderen Patienten erhielten zusätzlich eine zweite Substanz für 10 Wochen. Nach 16 Wochen war ein Zyklus vorbei. Dann folgte bei allen Patienten eine

Wash-out-Phase ohne Medikation, und der nächste 16-wöchige Zyklus begann.

Im Durchschnitt war der Wert auf der VAS am Ende eines Zyklus von $6,6 \pm 1,5$ Punkte auf $3,3 \pm 1,8$ Punkte gesunken. Zwischen den Strategien P-A, D-P und A-P gab es praktisch keinen Unterschied bezüglich der Wirksamkeit bei DPNP. Die Nebenwirkungen entsprachen den für die jeweiligen Substanzen zu erwartenden Symptomen: Benommenheit bei P-A, Übelkeit bei D-P und trockener Mund bei A-P. Die geringste Abbruchrate wegen therapiebedingter Nebenwirkungen trat unter P-A auf, sodass diese Strategie möglicherweise die beste First-line-Option sei, schreiben Solomon Tesfaye und seine Co-Autoren.

Am Ende der Studie waren noch 84 der 130 Patienten dabei. Das sei kein Problem, denn die Gruppengrösse habe man ursprünglich für das Erkennen einer Differenz von 1 Punkt auf der VAS berechnet, so die Studienautoren. Angesichts der identischen Schmerzreduktion in allen Zyklen sei es sehr unwahrscheinlich, dass eine höhere Probandenzahl etwas an den prinzipiellen Resultaten der Studie geändert hätte.

Ein Placebozyklus wurde aus ethischen Gründen nicht durchgeführt. Dies schmälere die Aussagekraft der Studie jedoch kaum, heisst es in der Publikation. Auch wenn ein Teil der Schmerzminderung auf einem Placeboeffekt beruht haben dürfte, sei die beobachtete Schmerzminderung bei DPNP wesentlich grösser, als das aus placebokontrollierten Studien bekannt sei. **RBO ▲**

Tesfaye S et al.: Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022;400(10353):680-690.