US-Experten werten Pregabalin bei diabetischer Neuropathie ab

Nur noch ein Schmerzmittel unter vielen – nach einem aktuellen Review ist Pregabalin bei diabetischer Neuropathie nicht wirksamer als Duloxetin, Venlafaxin oder Trizyklika. Darauf deuten einige neuere und bislang unveröffentlichte Studien hin.

Manchmal können sich politische Entscheidungen recht schnell auf Therapieempfehlungen auswirken. So gelten in den USA seit diesem Jahr strengere Regeln zur Veröffentlichung klinischer Studien. Unternehmen und Institutionen müssen mit empfindlichen Strafen rechnen, wenn sie Daten klinischer Studien nicht oder nur zögerlich veröffentlichen. Das hat wohl einige Hersteller überzeugt, bislang noch unveröffentlichte und daher meist fehlgeschlagene Studien bekanntzugeben, darunter offenbar auch solche zur Therapie bei diabetischer Neuropathie. Ein Team um Dr. Julie Waldvogel von der Johns Hopkins Universität in Baltimore hat geschaut, ob damit die Schlussfolgerungen eines systematischen Reviews aus dem Jahr 2014 (Snedecor SJ et al. Pain Pract. 2014;14(2):167–84) noch haltbar sind. Dieser hatte für Pregabalin 300 mg/d die beste Wirksamkeit ergeben. Entsprechend findet sich der Wirkstoff in der aktuellen Leitlinie der US-Neurologengesellschaft AAN als einzige Substanz mit einer Level-A-Empfehlung; die American Diabetes Association gibt in einem Statement vom Januar sowohl Pregabalin als auch Duloxetin eine A-Empfehlung. Das Update von Waldvogel stellt die Überlegenheit von Pregabalin jedoch in Zweifel.

Hinweise auf Publikationsbias

Die 57 randomisiert-kontrollierten Studien des Reviews von 2014 ergänzten die US-Pharmakologen um 24 publizierte und 25 nicht publizierte Untersuchungen – sie berücksichtigten also 106 Studien zu dem Thema. Daran hatten mehr als 11.000 Patienten teilgenommen.

Pregabalin war das mit Abstand häufigste Studienmedikament (16 Untersuchungen, 4.000 Patienten) gefolgt von Duloxetin (sieben Studien, 2.200 Patienten) und atypischen Opioiden wie Tra-

madol und Tapentadol (fünf Studien, 1.180 Patienten). Zur Beurteilung der Wirksamkeit bei der Schmerzreduktion wählten die Forscher um Waldvogel die standardisierte mittlere Differenz (SMD). Substanzen mit Werten unter 0,3 gelten als gering, über 0,7 als stark, dazwischen als moderat wirksam.

Nach Berücksichtigung sämtlicher Studien kam Pregabalin nur noch auf eine SMD von 0,34. Die Evidenz für die Wirksamkeit wurde aufgrund der hohen Heterogenität mit „gering“ beurteilt. Zu dem Downgrade im Vergleich zur 2014er-Analyse führten zehn neue Studien, davon waren vier bislang nicht veröffentlicht worden, hatten mittlerweile aber Resultate bekanntgegeben. Die bisherige positive Einschätzung von Pregabalin beruhe möglicherweise auf einem Publikationsbias, deuten die US-Pharmakologen an.

Gabapentin hatte schon bei früheren Analysen im Schnitt nicht besser abgeschnitten als Placebo, daran änderten auch neuere Studien nichts. Von den übrigen Antikonvulsiva konnte nur Oxcarbazepin mit einer SMD von 0,45 überzeugen. Allerdings beruht die Einschätzung nur auf drei Studien, die Autoren des Reviews sehen allenfalls eine geringe Evidenz für eine Wirksamkeit.

Hohe Effektstärken für SNRI

So richtig trauen Waldvogel und Mitarbeiter nur den SNRI Duloxetin und Venlafaxin. Für Duloxetin fanden sie zwei zusätzliche Studien, für beide Substanzen ergeben sich Effektstärken über 1, was auf eine starke Schmerzreduktion deutet. Insgesamt sehen die Experten eine moderate Evidenz für die Wirksamkeit von SNRI, wobei sieben der neun Studien mit Duloxetin geführt wurden. Trizyklika (SMD 0,78), atypische Opioide (SMD 0,68) sowie Botulinumtoxin (SMD 0,79 und 0,96) sind nach den we-

nigen vorhandenen Studien ebenfalls wirksam, doch auch hier wird von einer geringen Evidenz ausgegangen. Für andere Wirkstoffe fanden die Review-Autoren keinen belegbaren Nutzen.

Gerne hätten sie auch die Lebensqualität unter den jeweiligen Therapien bewertet. Dazu gab es in den Studien aber kaum Angaben, die lagen fast nur für die Pregabalin-Studien vor. Hier zeigten die meisten aber keine signifikanten Änderungen unter der Behandlung.

Auch bei den Nebenwirkungen ließen sich die Therapien kaum vergleichen – die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Wirkungen schwankten dramatisch, etwa zwischen 3 % und 70 % in Studien mit Oxycodon. Tendenziell kam es bei atypischen Opioiden und topischen Therapien am seltensten zu unerwünschten Effekten.

Potenzielle Auswirkungen auf neue Leitlinien

Man darf gespannt sein, wie die deutschen Leitlinienautoren auf die neuen Erkenntnisse reagieren. Die „Nationale Versorgungsleitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter“ wird derzeit überarbeitet. In der alten Version aus dem Jahr 2012 hatte Pregabalin zusammen mit Trizyklika, Duloxetin und Tramadol eine B-Empfehlung zur Monotherapie bekommen. So ganz falsch ist diese Einschätzung offenbar nicht.

Fazit: Anhand der Daten kann eine klare Therapieempfehlung nur für Duloxetin und Tramadol sowie eingeschränkt auch für Pregabalin gegeben werden. Bei dem Antikonvulsivum sollte jedoch ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden. Als großes Manko bemängeln die Forscher um Waldvogel die kurze Studiendauer. Patienten mit diabetischer Neuropathie müssten langfristig behandelt werden, über die Langzeitwirkungen und -nebenwirkungen der verwendeten Wirkstoffe bei Diabetikern sei aber praktisch nichts bekannt.

Thomas Müller

Waldvogel JM et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life. A systematic review. Neurology 2017;88(20):1958–67