

Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study.

Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116: 600-605, DOI 10.1055/s-2008-1065351

Zusammenfassung / Fazit

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Benfotiamin (300 und 600 mg tgl.) über 6 Wochen untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie, der NSS (Neuropathy Symptom Score) verbesserte sich signifikant in der PP (per protocol) Analyse ($p=0,033$), in der ITT (intention to treat) Analyse lag das Ergebnis knapp über Signifikanz-Niveau ($p=0,055$). Auch beim sekundären Endpunkt TSS (Total Symptom Score) wurden unter Benfotiamin Verbesserungen beobachtet. Am besten wurde das Symptom „Schmerzen“ beeinflusst, am schlechtesten das Symptom „Parästhesien“. Der NDS (Neuropathy Disability Score) zeigte eine geringfügige Tendenz zur Besserung, beim Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest) wurde keine Veränderung festgestellt.

Beschränkungen im Studiendesign (für die Einschlusskriterien NSS und NDS wurden keine Obergrenzen definiert), zu geringe Patientenzahlen (nur 133 Patienten in der ITT-Analyse an Stelle der berechneten 180 Patienten), u.a. könnten erklären, warum eine statistische Signifikanz nur in der PP-Analyse vorlag. Studien mit einem optimierten Design (vor allem hinsichtlich des primären Endpunkts) sollten die auch in dieser Studie nachgewiesene positive Wirkung von Benfotiamin zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie bestätigen.

Einleitung / Problemstellung

Die diabetische Polyneuropathie ist eine von mehreren diabetischen Begleiterkrankungen, von der 30-50% aller Diabetiker betroffen sind. Die Kosten bewegen sich in derselben Größenordnung wie die mit Diabetes assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen.

Gegenstand / Ziel der Arbeit

Nachweis der Wirksamkeit von Benfotiamin bei diabetischer Polyneuropathie.

Studiendesign / Methodik

- ◆ Studiendesign:
randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert
- ◆ Patientenzahl:
181 gescreent, 165 randomisiert, 133/124 analysiert (ITT/PP)
- ◆ Einschlusskriterien:
 - symmetrische distale diabetische Polyneuropathie (DPN) für mindestens 3 Monate
 - NSS und NDS ≥ 5
- stabile Symptomatik (Veränderungen NSS und NDS ≤ 1 zwischen Screening und Medikationsbeginn)
- HbA1c $\leq 9,5$
- Alter 18-70 Jahre
- ◆ Ausschlusskriterien:
 - DPN seit länger als 2 Jahren
 - Vitaminsubstitution (B, E, B-Komplex) innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen
 - fortgesetzte Behandlung mit alpha-Liponsäure und anderen Neuropathie-Medikamenten (Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizer, Carbamazepin)
 - Langzeitbehandlung mit psychotropen Substanzen für mehr als 3 Monate
 - Notwendigkeit für stark wirksame Analgetika (Opioide)
- ◆ Therapie/Intervention (ITT-Population):
 - Benfotiamin 600 mg (Gruppe A, n=47)
 - Benfotiamin 300 mg (Gruppe B, n=45)
- ◆ Placebo (Gruppe C, n=41)
- ◆ Dosierung s.o.
- ◆ Behandlungsdauer: 6 Wochen

- ◆ primärer Endpunkt:
Änderung des NSS (Neuropathy Symptom Score) im Vergleich zum Ausgangswert
- ◆ sekundäre Endpunkte:
 - TSS (Total Symptom Score)
 - NDS (Neuropathy Disability Score)
 - Vibrationsempfinden (Stimmgabel)

Studienergebnisse

- ◆ demographische Daten und Ausgangswerte vergleichbar in allen drei Gruppen
- ◆ Reduktion des primären Endpunkts (NSS) sowohl in der ITT- als auch in der PP-Analyse
- ◆ Signifikanz der Verbesserung in der PP-Analyse ($p=0,033$), knapp oberhalb des Signifikanz-Niveaus in der ITT-Analyse ($p=0,055$)
- ◆ Reduktion auch beim TSS (sekundärer Endpunkt), allerdings nicht signifikant
- ◆ stärkste Reduktion beim TSS beim Teil-Symptom „Schmerz“
- ◆ geringste Reduktion beim TSS beim Teil-symptom „Parästhesien“
- ◆ leichte Tendenz zu Verbesserungen beim NDS (sekundärer Endpunkt), aber nicht signifikant
- ◆ keine Veränderung beim Vibrationsempfinden (Stimmgabeltest, sekundärer Endpunkt)
- ◆ keine signifikanten Veränderungen des Glukosestoffwechsels (HbA1c)
- ◆ sehr gute Verträglichkeit: Bei 6 Patienten leichte gastrointestinale Nebenwirkungen (1 Patient davon unter Placebo), bei 2 Patienten allergische Hauterscheinungen, ansonsten unspezifische Allgemeinsymptome bei vergleichbar vielen Patienten unter Placebo oder Benfotiamin.