

# Opioide bei neuropathischen Schmerzen?

## Ergebnisse einer Metaanalyse

**UWE BEISE**

Die Anwendung von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen wird bislang kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse einschlägiger Studien zeigt, dass die Substanzen wirksam sein können.

Neuropathische Schmerzen können eine Vielzahl von Ursachen haben, die unterschiedlichsten Verletzungen oder Störungen des peripheren oder des zentralen somatosensorischen Nervensystems, etwa Traumen, Entzündungen, metabolische oder tumoröse Erkrankungen, kommen als Auslöser in Frage. Häufige Beispiele unter den peripheren neuropathischen Schmerzen sind diabetische Neuropathie, postherpetische Neuralgie und Trigeminalneuralgie. Zentrale neuropathische Schmerzen kommen beispielsweise nach Schlaganfall, bei Multipler Sklerose oder Rückenmarksverletzungen vor.

Der periphere neuropathische Schmerz wird von den Betroffenen als brennend, stechend, einschneidend beschrieben und kann mit Dysästhesien, Taubheits- und Kribbelgefühl einhergehen. Allodynie, zum Beispiel Schmerzempfindungen auf einen gewöhnlich nicht schmerzhaften Stimulus – manchmal reicht ein Luftzug –, sind häufig. Zumeist nehmen diese Schmerzen in der Nacht und bei Aktivitäten zu.

Die Behandlung der neuropathischen Schmerzen erweist sich oft als schwierig. Am vielversprechendsten ist nicht die Gabe von Analgetika, vielmehr werden vorrangig Antidepressiva und Neuroleptika (siehe ARS MEDICI 18/2005) eingesetzt. Doch selbst mit diesen Substanzen lässt sich der Schmerz bei höchstens der Hälfte der Betroffenen wirklich nennenswert lindern.

Seit mehr als einem Jahrzehnt wird auch der Einsatz von Opioiden diskutiert. Bis heute ist ihre Rolle aber strittig geblieben, wohl auch, weil es bislang nur viele Kurzzeitstudien gibt, die widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Studien mit positivem Ausgang hatten oftmals nur wenige Teilnehmer, sodass die Validität der Untersuchungen in Frage gestellt wurde. Hinzu kommen Nebenwirkungen und das Missbrauchspotenzial, Dysfunktionen des Immunsystems und eine paradoxe Hyperalgesie, die im Zusammenhang mit der Opioidgabe beschrieben wurden und diesen Therapieansatz nicht gerade gestärkt haben. Dennoch ist das Interesse an dieser Therapieoption nicht abgerissen, sondern eher gestiegen.

### Mittelfristige Studien zeigen Wirksamkeit

Eine amerikanische Autorengruppe hat sich nun daran gemacht, die Wirksamkeit und Sicherheit der Opioidgabe in einem systematischen Review zu erhellen. In ihre Metaanalyse schlossen sie randomisierte und kontrollierte Studien ein, in denen Patienten mit zentralen oder peripheren neuropathischen Schmerzen jeglicher Ätiologie teilnahmen, bei denen zugleich der Schmerz mit validen Instrumenten beurteilt und Nebenwirkungen registriert wurden. Nicht berücksichtigt wurden

## Merk-sätze

- Kurzzeitstudien zeigen widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen.
- Mittelfristig angelegte Studien dokumentieren hingegen einen schmerzlindernden Effekt, der anscheinend an den anderer Therapien heranreicht.
- Fragen der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit lassen sich derzeit aber nicht beantworten.

unter anderem Studien, in denen ein Opioid mit einem Nichtopioid kombiniert wurde (z.B. Codein plus Paracetamol). Insgesamt fanden die Untersucher 22 randomisierte und kontrollierte Studien, welche die Aufnahmekriterien erfüllten.

Bei der Auswertung fielen gravierende Unterschiede zwischen den 14 Kurzzeitstudien (weniger als 24 Stunden Therapie) und den 8 mittelfristig angelegten Studien mit einer Dauer von durchschnittlich 28 Tagen auf. Während die Kurzzeitstudien wie erwartet divergierende Resultate erbrachten, zeigten die mittelfristigen Studien insgesamt eine konsistente und statistisch signifikante Wirksamkeit. Diese Studien sind es auch, die, wie die Autoren erklären, klinisch relevanter sind, weil sie es erlauben, Nutzen und Risiken über Wochen zu beurteilen.

Unter den Kurzzeitstudien konnten letztlich überhaupt nur 4 Studien in die quantitative Analyse einbezogen werden. Die

## Opioide bei neuropathischen Schmerzen?

übrigen fielen wegen schlechter Vergleichbarkeit der Resultate und der Unmöglichkeit, die Rohdaten zu extrahieren, aus der Metaanalyse heraus. Bei den mittelfristigen Studien konnten die meisten publizierten Untersuchungen in die Analyse aufgenommen werden.

Was aber bedeutet Wirksamkeit? Gegenüber Plazebo betrug die Differenz 14 Punkte auf einer 100 Punkte umfassenden Schmerzskala. Die Wirkung sei damit ähnlich hoch wie die anderer Schmerztherapien bei dieser Patientengruppe, meinen die Autoren. Sie zitieren zum Vergleich eine Studie bei neuropathischen Diabetikern, wo Gabapentin mit einer 12-Punkte-Differenz gegenüber Plazebo ins Ziel kam. Um diesen Effekt zu erzielen, hatten zwei Drittel der Diabetiker die maximale Gabapentin-Dosis von 3600 mg erhalten. Die Effekte der Opioide wurden hingegen bei eher submaximaler Dosierung erzielt. Da man davon ausgeht, dass eine höhere Dosis auch mit höherer Wirksamkeit einhergeht, scheint hier also noch Spielraum zu sein. In den Studien hatten die neuropathischen Schmerzpatienten oft eine fixe Dosis in sehr engen Grenzen erhalten. Um die volle Wirksamkeit auszuloten, sollten künftig die Dosierungen breiter gewählt werden, fordern die Autoren. Eine ganz andere Frage ist, ob der 14-Punkte-Benefit für die Patienten auch tatsächlich ein nennenswerter Therapieerfolg ist. Dabei ist zu bedenken, dass die Schmerzintensität in der Hälfte der Intermediärstudien mit 49 bis 69 Punkten angegeben wurde. Eine Senkung um 14 Punkte bedeutet demnach eine 20 bis

30 Prozent bessere Ausbeute als unter Plazebo. 30 Prozent, das zeigen die klinischen Erfahrungen, sind für den Patienten wirklich spürbar.

Die Autoren weisen darauf hin, dass eine Kurzzeitbehandlung keinen Aufschluss darüber gibt, ob die Einleitung einer längerfristigen Behandlung mit Opioiden erfolgversprechend ist.

Die Frage, welches Opioid am besten geeignet ist, vermag die Studie nicht zu beantworten. Die Autoren geben auch zu bedenken, dass zwar viele Teilnehmer rekrutiert wurden, diese jedoch möglicherweise nicht ganz das typische und breite Patientenkollektiv der Praxis widerspiegeln.

### Nebenwirkungen häufig, aber nicht bedrohlich

Hinsichtlich der Verträglichkeit kommt die Metaanalyse zu folgendem Ergebnis: Nebenwirkungen sind offenbar häufig, aber nicht lebensbedrohlich. Die Number needed to harm (NNH) betrug 3,6 für Übelkeit, 6,2 für Erbrechen und 5,3 für Schläfrigkeit.

Über die Langzeitauswirkungen der Opioidtherapie bei diesem Patientenkollektiv lässt die Metaanalyse keine Rückschlüsse zu. Die längste Beobachtungszeit betrug 8 Wochen. Nach Meinung der Autoren sind Langzeitstudien dringend angeraten. Unklar ist letztlich auch die Frage nach dem Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial. Hierzu wurden in den Studien keine Daten erhoben. Das Fehlen entsprechender Berichte mag verschiedene Gründe haben: Zum einen kann es

sein, dass dieses Problem tatsächlich kaum existiert. Es ist aber auch denkbar, dass die Problematik aufgrund der kurzen Beobachtungszeit nicht zutage gefördert wurde. Schliesslich kommt hinzu, dass Patienten mit erkennbarer Abhängigkeit nicht in die Studie aufgenommen wurden, obwohl dies kein explizites Ausschlusskriterium war. Deshalb müsse dieser Frage weiter nachgegangen werden, meinen die Autoren.

Schmerztherapie bemisst sich nicht nur an der Schmerzintensität, sondern auch an der Lebensqualität in Dimensionen wie Schlaf, Stimmung, Arbeitsfähigkeit, Erholungsfähigkeit. Unglücklicherweise, schreiben die Autoren, konnten diese Parameter nicht kombiniert ausgewertet werden, sodass Aussagen zur Lebensqualität nicht zu treffen sind. Angesichts solcher Einschränkungen bezeichnen die Autoren ihre Analyse nur als einen ersten Schritt in der Beurteilung von Opioiden bei neuropathischen Schmerzen. Weitere randomisierte Studien müssten folgen, um den Wert der Therapie verlässlicher einschätzen zu können. ●

*Elon Eisenberg et al.: Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2005; 293: 3043–3052.*

**Uwe Beise**

Interessenlage: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte angegeben.