

# Opioide bei chronischen Schmerzen

## Metaanalyse zu Effektivität und Nebenwirkungen

**Chronische nicht durch Krebs bedingte Schmerzen sind ein wichtiges Gesundheitsproblem, bei dem Opioide eine Behandlungsoption darstellen. Wie ist die Evidenzlage hinsichtlich Nebenwirkungen, Wirksamkeit und Abhängigkeitspotenzial?**

### CANADIAN MEDICAL ASSOCIATION JOURNAL

Der Bereich der chronischen nicht krebsbedingten Schmerzen umfasst nozizeptive und neuropathische Schmerzen, die in variablem Ausmass psychologischen und sozioökonomischen Einflüssen unterliegen. Opioide sind in dieser Indikation immer noch umstritten, wobei die Furcht vor Nebenwirkungen und Abhängigkeit sowie die Beunruhigung der Zulassungsbehörden eine Rolle spielen. Mit ihrer Metaanalyse wollten die kanadischen Autoren die heute verfügbare Evidenz zusammentragen.

#### Methodik

Die Metaanalyse sollte folgende vier Fragen beantworten:

- *Wie wirksam sind Opioide bei chronischen Schmerzen im Vergleich zu Placebo?*
- *Wie schneiden Opioide im Vergleich zu anderen Analgetika ab?*
- *Welche chronischen Schmerzsyndrome sprechen besser auf Opioide an?*

- *Welches sind die häufigsten Nebenwirkungen und Komplikationen einer Opioidtherapie bei chronischen Schmerzen?*

Gesucht wurden randomisierte kontrollierte Studien aus den gängigen Datenbanken und Studienregistern. Die Einschlusskriterien der Analyse verlangten eine Schmerzdauer von mindestens sechs Monaten (z.B. Neuropathie, Arthrose, rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie, Rücken- und muskuloskeletaler Schmerz). Die untersuchten Wirkstoffe wurden eingeteilt in schwache Opioide (Propoxyphen, Codein, Tramadol [Tramal® oder Generika]) und starke Opioide (Oxycodon [Oxycontin®], Morphin). Die Qualität der Studienmethodik wurde mit dem Jadad-Instrument abgeschätzt.

#### Resultate

Die Metaanalyse umfasste 41 randomisierte Studien. Zwar waren alle als randomisiert deklariert, aber nur 17 entsprachen den rigiden Kriterien. 39 Studien waren doppelblind, wovon nach Einschätzung der Autoren bei 30 die Methodik adäquat war.

Insgesamt wurden 6019 Patientinnen und Patienten mit chronischen nicht durch Krebs bedingten Schmerzen in den systematischen Review einbezogen. *Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo:* Die Metaanalyse der 28 verwertbaren Studien zeigte Resultate zugunsten der Opioide. Die Differenz zu Placebo war nur in der Gruppe der gemischten Schmerzen statistisch nicht signifikant. Die Überlegenheit gegenüber Placebo trat anhand der Effektgrösse schon 2002 zu Tage, und acht neuere Studien änderten an diesem Ergebnis nichts. Auch die

## Merksätze

- Bei chronischen Schmerzen lindern Opioide den Schmerz stärker und verbessern die Funktionsparameter effektiver als Placebo.
- Dies gilt für nozizeptive und neuropathische Schmerzsyndrome.
- Tramadol war hinsichtlich Schmerz und Funktionsverbesserung bei Fibromyalgie erfolgreich.
- Starke Opioide (Oxycodon, Morphin) waren Naproxen und Nortriptylin in der Schmerzlinderung, nicht aber im funktionellen Verlauf statistisch signifikant überlegen.
- Schwache Opioide (Propoxyphen, Tramadol, Codein) waren weder hinsichtlich Schmerz noch Funktion den NSAR oder Trizyklika überlegen.
- Klinisch und statistisch waren nur Obstipation und Nausea unter Opioiden signifikant häufiger.
- In bisherigen randomisierten Opioidstudien wurden die Auswirkungen auf Sexualität und Sexualhormone nicht ausreichend berücksichtigt.
- Bisherige randomisierte Opioidstudien besaßen nicht die methodischen Eigenschaften, um die Behauptung, dass bei chronischen Schmerzsyndromen kein Abhängigkeits- oder Missbrauchspotenzial bestehe, zu untermauern.

20 Studien mit funktionellen Outcomes fielen zugunsten der Opioide aus. *Effektivität im Vergleich zu anderen Substanzgruppen:* Die Metaanalyse der acht Studien mit geeigneten Daten ergab für Opioide und andere Analgetika (nicht-

steroidale Antirheumatika [NSAR], Trizyklika) keine statistisch signifikante Differenz. Bei Unterteilung nach dem Opioidtyp änderte sich dies. Starke Opiode (Oxycodon, Morphin) waren signifikant effektiver als Vergleichsanalgetika. In ihrer Auswirkung auf funktionelle Parameter waren jedoch die Nichtopioid-Analgetika effektiver als die Opiode. Diese Aussage beruht jedoch fast ausschliesslich auf einer einzigen Studie, die Propoxyphen mit Diclofenac (z.B. Voltaren®) verglich.

**Nebenwirkungen und problematische Verläufe:** Sechs Nebenwirkungen traten in den Opioidgruppen signifikant häufiger auf als in den Placebogruppen: Obstipation, Nausea, Schwindel, Somnolenz und Benommenheit, Erbrechen sowie trockene Haut oder Juckreiz. Im Vergleich zu anderen Schmerzmedikamenten waren nur drei Nebenwirkungen unter Opioiden signifikant häufiger: Nausea, Obstipation sowie Somnolenz oder Benommenheit.

Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese für Alkohol oder Medikamente/Drogen wurden von 25 Studien ausgeschlossen. In den übrigen wurde diese Information nicht ausreichend rapportiert. Nur gerade drei Studien fragten die Teilnehmenden nach Suchterscheinungen. Eine Untersuchung erkundigte sich nach «Medikamentenverlangen» und fand ein solches bei 8,7 Prozent der mit Morphin Behandelten und bei 4,3 Prozent in der Placebogruppe.

Nur vier Studien stellten Fragen zum Sexualleben anhand des Pain-Disability-Index (PDI). In den zwei Untersuchungen, die auch genauere Angaben machten, schienen Patienten unter Opioidmedikation über eine bessere sexuelle Funktion zu berichten als diejenigen in der Placebogruppe.

### Schlussfolgerungen

Dieser systematische Review zeigt nach den Ausführungen der Autoren:

- *Opiode waren insgesamt effektiv in der Therapie bei chronischen nicht krebsbedingten Schmerzen. Sie linderten den Schmerz und verbesserten die funktionellen Outcomes besser als Placebo.*

- *Opiode waren sowohl bei nozizeptiven wie neuropathischen Schmerzsyndromen effektiver als Placebo.*

- *Tramadol wirkte bei Fibromyalgie günstig auf Schmerz und Funktionsparameter.*

- *Die starken Opiode Oxycodon und Morphin waren Naproxen und Nortriptylin hinsichtlich Schmerzbekämpfung, nicht aber Funktionsverbesserung, statistisch signifikant überlegen.*

- *Schwache Opiode (Propoxyphen, Tramadol, Codein) waren NSAR und Trizyklika weder in der Schmerzlinderung noch in der Funktionsverbesserung statistisch überlegen*

- *Klinisch, das heisst bei mehr als 10 Prozent der Patienten, und statistisch waren nur Obstipation und Nausea unter Opioiden signifikant häufiger.*

- *Obwohl neuere Studien Hinweise ergeben haben, dass Patienten, die Opiode längerfristig wegen chronischer Leiden einsetzen, endokrine Abnormitäten und erektile Dysfunktion erfahren können, war dieser Problemkreis in den hier untersuchten Studien kein Thema. Entsprechend lässt sich aus den zwei Studien mit entsprechenden Angaben höchstens schliessen, dass bessere Schmerzlinderung im Erleben der Betroffenen auch zu einem besseren Sexualleben führen kann.*

- *Eine Suchtentwicklung oder ein Opioidmissbrauch bei Patienten mit chronischem Schmerz können trotz populärer Behauptung nicht einfach als inexistent postuliert werden, denn die verfügbaren randomisierten Studien hatten gar nicht das Design, um diese Frage zu überprüfen. Im Allgemeinen war die Studiendauer zu kurz, und die für die Abschätzung des Abhängigkeitspotenzials geeigneten Befragungstools kamen nicht zur Anwendung. Hier besteht ein eindeutiges Forschungsdefizit.*

Schliesslich weisen die Autoren noch darauf hin, dass die meisten Studien, die Opiode mit anderen Medikamenten verglichen, nicht adäquat gestaltet waren, um eine Äquivalenz oder Nichtunterle-

genheit zu belegen. Gute Äquivalenzstudien mit Opioiden und anderen Analgetika sind daher notwendig.

Da chronische Schmerzsyndrome definitionsgemäss Langzeitstörungen sind, sei auch festzuhalten, dass die meisten Studien nicht lang genug waren, um die Dauer der Wirksamkeit einer Opioidtherapie, das Potenzial für Toleranz oder negative Langzeitfolgen wie Hypogonadismus oder Missbrauch abzuschätzen. Die Autoren erwähnen auch, dass die meisten der in in dieser Analyse untersuchten Studien von der Industrie finanziert waren und nicht ausreichend Informationen vorlagen, um einen Publikationsbias auszuschliessen.

Diese Metaanalyse stimmt mit ähnlichen früheren gut überein. Nach Ansicht der Autoren braucht es nach dieser umfassenden Metaanalyse mit oralen Opioiden beim chronischen nicht durch Krebs bedingten Schmerz weitere placebokontrollierte randomisierte Studien zur Schmerzlinderung und Funktionsverbesserung nur noch für andere Verabreichungsformen der Wirkstoffe. ■

Abdrea D. Furlan (Comprehensive Pain Program, Toronto Western Hospital, University of Toronto Centre for the Study of Pain) et al.: Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174 (11): 1589-1594.

Interessenkonflikte: keine deklariert

**Halid Bas**