

# Medikamentöse Kombinationstherapie neuropathischer Schmerzen

## Ergebnisse eines aktuellen Cochrane-Reviews

*oMedikamente spielen in der Behandlung neuropathischer Schmerzen eine wichtige Rolle. Die derzeit verfügbaren Substanzen sind jedoch als Monotherapie oft nicht ausreichend wirksam oder mit Nebenwirkungen behaftet. Ein Cochrane-Review untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Kombinationstherapien bei Neuropathieschmerzen.*

THE COCHRANE LIBRARY

Neuropathische Schmerzen sind Folge einer Nervenschädigung oder -erkrankung. Für die Behandlung neuropathischer Schmerzen stehen verschiedene nichtmedikamentöse Therapieansätze

sowie interventionelle Techniken zur Verfügung, doch stellt die Pharmakotherapie ebenfalls eine wichtige Behandlungskomponente dar. Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen sind als Monotherapeutikum oft nicht ausreichend wirksam oder nicht so gut verträglich. Deshalb kombinieren Kliniker gern verschiedene Substanzen: Mehr als 45 Prozent der Patienten mit neuropathischen Schmerzen wenden zwei oder mehr Medikamente gegen ihre Schmerzen an.

Bei akuten Schmerzen und bei Migräne führt die Kombination mehrerer Analgetika zu einer additiven Schmerzlinderung. In manchen Situationen lassen sich durch eine Kombinationstherapie Nebenwirkungen reduzieren – beispielsweise, wenn es aufgrund synergistischer Effekte möglich ist, die Dosis der kombinierten Substanzen zu reduzieren.

In einem kürzlich erschienenen Cochrane-Review bewerteten die Autoren die Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die Sicherheit verschiedener Medikamentenkombinationen zur Behandlung neuro-

pathischer Schmerzen. In dieser Übersichtsarbeit wurden randomisierte Doppelblindstudien berücksichtigt, die Kombinationen von zwei oder mehr Medikamenten (systemisch oder topisch) mit Placebo und/oder mindestens einer anderen Vergleichssubstanz zur Behandlung neuropathischer Schmerzen verglichen.

Folgende Daten wurden aus jeder Studie extrahiert:

- Anzahl der Teilnehmer, die über eine Schmerzreduktion von  $\geq 30$  Prozent (im Vergleich zum Ausgangswert) und über eine  $\geq$  moderate Schmerzlinderung oder über eine  $\geq$  moderate Gesamtverbesserung berichteten;
- Anzahl der Studienabbrüche aufgrund behandlungsassoziierter unerwünschter Wirkungen;
- Angaben zu jeder spezifischen unerwünschten Wirkung (z.B. Sedierung, Schwindel), die  $\geq$  moderat ausgeprägt war.

Von besonderem Interesse war der Vergleich zwischen dem (den) Studienmedikament(en) und einem oder beiden Ein-

zelkomponenten. Studien wurden zusammengeführt, wenn sie Medikamente aus den gleichen Substanzklassen verglichen und Dosierungen und Behandlungsdauer ähnlich waren.

### Ergebnisse

Insgesamt konnten die Autoren 21 geeignete Studien identifizieren:

- 4 Studien (578 Teilnehmer) bewerteten die Kombination aus einem Opioid und Gabapentin oder Pregabalin;
- 2 Studien (77 Teilnehmer) bewerteten die Kombination aus einem Opioid und einem trizyklischen Antidepressivum;
- 1 Studie (56 Teilnehmer) bewertete die Kombination aus Gabapentin und Nortriptylin;
- 1 Studie (120 Teilnehmer) bewertete die Kombination aus Gabapentin und a-Liponsäure;
- 3 Studien (90 Teilnehmer) bewerteten die Kombination aus Fluphenazin und einem trizyklischen Antidepressivum;
- 3 Studien (90 Teilnehmer) bewerteten die Kombination aus einem N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Blocker und einer

## Medikamentöse Kombinationstherapie neuropathischer Schmerzen

### Merksätze

- Eine medikamentöse Monotherapie neuropathischer Schmerzen ist oft nicht ausreichend wirksam oder mit Nebenwirkungen behaftet.
- Deshalb erhalten viele Betroffene eine Kombination aus verschiedenen systemischen und topischen Medikamenten.
- Obwohl die Kombinationstherapie neuropathischer Schmerzen weit verbreitet ist, gibt es relativ wenig qualitativ hochwertige Studien zu diesem Thema.
- Aufgrund der begrenzten Datenlage kann derzeit noch keine spezifische Medikamentenkombination zur Behandlung neuropathischer Schmerzen empfohlen werden.

Substanz aus einer anderen analgetischen Medikamentenklasse;

- 5 Studien (604 Teilnehmer) bewerteten Kombinationen verschiedener topischer Substanzen;
- 1 Studie (313 Teilnehmer) bewertete eine Kombination aus Tramadol und Paracetamol;
- 1 Studie (44 Teilnehmer) bewertete die Kombination aus einem Cholezystokininblocker (L-365,260) und Morphin.

Die Mehrheit der bisher beurteilten Kombinationen betraf Medikamente, die alle eine gewisse Depression des zentralen Nervensystems (ZNS) bewirken, beispielsweise eine Sedierung oder eine kognitive Funktionsstörung. Dadurch kam es zu einer Überschneidung von Nebenwirkungen der Kombinationspartner, was oft zu einer ähnlichen oder höheren Rate an Studienabbrüchen unter der Kombinationsbehandlung führte. Dies kann den Nutzen solcher Medikamentenkombinationen erheblich einschränken.

Eine Metaanalyse war nur für die Kombination Gabapentin plus Opioid versus Gabapentin-Monotherapie möglich. Diese Metaanalyse umfasste 386 Teilnehmer aus zwei Studien und ergab eine mässige, jedoch statistisch signifikante Überlegenheit der Gabapentin-Opioid-Kombination gegenüber der Gabapentin-Monotherapie. Allerdings führte diese Kombination auch zu einer signifikant höheren Studienabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen als die alleinige Gabe von Gabapentin, sodass der Gesamtnutzen dieser Kombination unklar bleibt.

### Schlussfolgerungen der Autoren

Verschiedene qualitativ hochwertige Studien zeigen die überlegene Wirksamkeit von Kombinationen aus zwei Medikamenten. Dennoch ist es nicht möglich, eine spezifische medikamentöse Kombinationstherapie zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zu empfehlen. Das liegt einerseits an der limitierten Anzahl an Studien zu den verschiedenen Kombinationstherapien, andererseits aber auch an anderen Faktoren (z.B. begrenzte Studiengrösse und -dauer).

Der Nachweis von Vorteilen der Kombinationstherapie, der in verschiedenen Studien erbracht wurde, sowie die Beobachtung, dass im klinischen Alltag bei neuropathischen Schmerzen häufig eine Polypharmakotherapie eingesetzt wird, bieten sicherlich eine Grundlage für weitere gründliche Untersuchungen.

Um spezifische Medikamentenkombina-

tionen zuverlässig identifizieren zu können, die eine überlegene Wirksamkeit und/oder Sicherheit bieten, empfehlen die Autoren, dass in zukünftigen Studien mit Zweierkombinationen auch Vergleiche mit Placebo und mit beiden Einzelsubstanzen eingeschlossen werden. Da es offensichtlich ungünstig ist, Medikamente mit einem ähnlichen Nebenwirkungsprofil (z.B. ZNS-Depression) miteinander zu kombinieren, dürfte die zu erwartende Entwicklung und Verfügbarkeit von nicht sedierenden Medikamenten gegen neuropathische Schmerzen zur

Identifizierung besser geeigneter analgetischer Kombinationstherapien führen, die die Nebenwirkungen nicht verschlimmern.

◆  
**Andrea Wülker**

Der Artikel wurde erstmals in ARS MEDICI 19/2012 veröffentlicht. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung.

Quelle: Luis Enrique Chaparro et al.: Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art No.: CD008943, DOI: 10.1002/14651858.CD008943.pub2.

### Interessenkonflikte:

Der Erstautor hat keine Interessenskonflikte zu deklarieren. Zwei der Koautoren sind als Berater verschiedener Pharmaunternehmen tätig und haben Referentenhonorare von Pharmafirmen sowie Forschungsgelder von verschiedenen Institutionen und Firmen erhalten.