

ten über den Einsatz von Opioiden bei Schmerzen im unteren Rücken zusammengetragen. Obwohl in den Therapie-Leitlinien nichtsteroidale Antirheumatika und Paracetamol empfohlen werden, erhalten viele Patienten mittlerweile Opioiden für dieses Krankheitsbild. Ziel des Reviews war es, klinische Studien zur Wirksamkeit von Opioiden bei Schmerzen im unteren Rücken sowie Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Teilnahme an diesen Studien zu analysieren.

Methoden

Die großen medizinischen Datenbanken (z. B. Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews) wurden nach randomisierten klinischen Studien (RCT) mit Opioiden als Mono- oder als Kombinationstherapien für unspezifische Schmerzen im unteren Rücken durchsucht. Berichte zur Wirksamkeit und die entsprechende Dosierung wurden zusammengetragen. Alle Dosierungen wurden in Morphin-Äquivalente umgerechnet. Die Anzahl der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder fehlender Wirksamkeit die Studien verließen, wurde analysiert. Dabei wurden das sogenannte „Enrichment Design“ mit dem herkömmlichen Studiendesign randomisierter klinischer Studien verglichen. Im „Enrichment Design“ werden nur Patienten, die in der „Run-in-Periode“ der Studie auf die Therapie ansprachen, in die Endauswertung eingeschlossen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 20 Studien mit zusammen 7295 Teilnehmern ausgewertet. In 17 Studien wurde die Opioid-Therapie mit Placebo, in 3 Studien zwei Opioiden miteinander verglichen. Die Wirksamkeit der Opioiden bei der untersuchten Indikation wurde insgesamt als nicht klinisch relevant eingestuft. Es wurden keine Studien gefunden, die eine Therapie über einen längeren Zeitraum als zwölf Wochen untersucht hatten. Die Qualität der Daten zur Untersuchung der Verbesserung der körperlichen Befindlichkeiten war

sehr schlecht. Der Gebrauch des Enrichment-Studiendesigns hatte keinen Einfluss auf das Ausmaß der Wirksamkeit. Allerdings stoppten in der Hälfte der Studien (unabhängig vom Design) über 50% der Teilnehmer die Therapie vorzeitig aufgrund von UAW oder fehlender Wirksamkeit. Mediane Raten für UAW waren sowohl in den Placebo-Gruppen (49,1%) als auch in den Verum-Gruppen (68,9%) hoch (Risk-Ratio 1,3; $p < 0,01$).

Fazit der Studienautoren

Insgesamt waren die therapeutischen Effekte von Opioiden zur Therapie von unspezifischen chronischen Schmerzen im unteren Rücken moderat und wurden als nicht klinisch relevant eingestuft. Untersuchungen zum Langzeitgebrauch (12 Monate und länger) sowie zur Therapie von akuten Schmerzen fehlen ganz. Über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten trugen letztendlich nicht zum Ergebnis der Studien bei, weil sie die Studien vorher verlie-

ßen (aufgrund von UAW oder fehlender Wirksamkeit). Dieser Review wirft damit ein anderes Licht auf die unter den Verordnern anscheinend vorherrschende Meinung, dass Opioiden ein wirksames Mittel bei unspezifischen Schmerzen im unteren Rücken seien. Allerdings muss man bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen, dass es sich bei den Ergebnissen zur Wirksamkeit um Mittelwerte handelt – einige Patienten dürften trotzdem eine klinisch relevante Schmerzreduktion unter der Opioid-Therapie erfahren haben. Nach Meinung der Autoren sollten zukünftige Studien auch potenzielle Synergien von körperlicher Aktivität und Analgetika-Therapie untersuchen.

Quelle

Abdel Shaheed C, et al. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:958–68.

Dr. Claudia Becker,
Offenburg

Lang wirkende Opioiden

Sterblichkeit durch unerwünschte Wirkungen erhöht

Die Verordnung lang wirkender Opioiden für nicht durch Krebs bedingte chronische Schmerzen geht im Vergleich zur Verordnung von analgetisch wirkenden Antiepileptika und zyklischen Antidepressiva mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeit einher. Dies ergab eine retrospektive Kohortenstudie mit Versicherungsdaten aus Tennessee.

Schon länger ist bekannt, dass eine Zunahme von Opioid-Verordnungen mit einem Anstieg an Todesfällen durch Überdosierung einhergeht. Aber nicht nur Überdosierungen, sondern auch verschiedene unerwünschte Wirkungen wie Atmungsstörungen, kardiovaskuläre Reaktionen, psychomotorische, endokrine, gastrointestinale oder immunologische Effekte können das Sterberisiko der Patienten erhöhen.

Daher wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie mit Versicherungsdaten aus Tennessee das Sterberisiko von

Patienten untersucht, die wegen nicht durch Krebserkrankungen bedingten chronischen Schmerzen lang wirkende Opioiden, analgetisch wirkende Antikonvulsiva oder niedrig dosierte zyklische Antidepressiva erhielten (**Tab. 1**).

In der Studie wurden die Daten der Patienten analysiert, die zwischen 1999 und 2012 eine Therapie mit lang wirkenden Opioiden, Antiepileptika oder zyklischen Antidepressiva begonnen hatten. Um Medikations-assoziierte Todesfälle besser erkennen zu können, waren Patienten mit Krebserkrankun-

Tab. 1. Studiendesign [Ray WA, et al. 2016]

Erkrankung	Chronische, nicht Krebs-bedingte Schmerzen
Studiendesign	Retrospektive Kohortenstudie
Studienteilnehmer	Patienten, die zwischen 1999 und 2012 eine Therapie mit lang wirkenden Opioiden, Antiepileptika oder zyklischen Antidepressiva begonnen hatten
Kohorten (gematcht)	<ul style="list-style-type: none"> • Opioid-Verschreibung (n=22912) • Vergleichsverordnung (n=22912)
Endpunkt	Gesamtsterblichkeit

gen ausgeschlossen. Die Todesursachen wurden anhand der Totenscheine analysiert.

Im Untersuchungszeitraum gab es 23 308 neue Verschreibungen für lang wirkende Opioide und 131 883 neue Verschreibungen für die Vergleichsmedikamente. Nach dem Matching enthielt die analysierte Kohorte 22 912 neue Verschreibungen für Opioide und

eine gleiche Zahl an Vergleichsverordnungen.

Häufigste Indikation chronische Rückenschmerzen

Die Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt, 60% waren Frauen. Die meisten litten unter chronischen Rückenschmerzen (75%), anderen muskuloskeletalen Schmerzen (63%) und abdominalen Schmerzen (18%). Viele Patienten waren zuvor mit kurz wirkenden Opioiden behandelt worden. Am häufigsten wurden Morphin SR (sustained release), Gabapentin und Amitriptylin verordnet. Bei Patienten in der Opioid-Gruppe waren nach einer Nachbeobachtungszeit von 176 Tagen 185 Todesfälle aufgetreten, unter der Vergleichsmedikation war es nach einer Nachbeobachtungszeit von 128 Tagen zu 87 Todesfällen gekommen (Tab. 2). Das Hazard-Ratio für die Gesamtsterblichkeit betrug 1,64 mit einer Risikodifferenz von 68,5 zu-

sätzlichen Todesfällen pro 10 000 Personenjahre bei Opioidgebrauch. Das erhöhte Sterberisiko unter Opioiden war vor allem auf die außerhalb des Krankenhauses aufgetretenen Todesfälle zurückzuführen, wovon 120 versus 53 Todesfälle nicht auf einer Überdosierung beruhten (Tab. 2). An kardiovaskulären Ursachen starben 79 Patienten der Opioid- und 36 Patienten der Kontrollgruppe. Das Sterberisiko unter Opioiden war vor allem in den ersten 30 Tagen der Therapie mit einem HR von 4,16 hoch (53 vs. 13 Todesfälle).

Fazit

Die Studienergebnisse unterstützen die vor Kurzem publizierten Leitlinien der Centers for Disease Control and Prevention, dass für chronische nicht Krebs-bedingte Schmerzen bevorzugt nichtopioidhaltige Analgetika eingesetzt werden sollten. Bei einem Teil der Patienten überwiegt jedoch der Nutzen einer Therapie mit lang wirkenden Opioiden das leicht erhöhte Sterberisiko. Die Therapieentscheidung muss daher auf einer sorgfältigen Prüfung von Ursachen und Schwere der Schmerzen sowie einer Diskussion mit dem Patienten über Nutzen und Risiken der Therapie basieren.

Quelle

Ray WA, et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. JAMA 2016;315:2415–23.

Dr. Susanne Heinzl,
Reutlingen

Tab. 2. Sterblichkeit [nach Ray WA, et al. 2016]

	Opioid-Gruppe		Vergleichsgruppe		Hazard-Ratio (95%-Konfidenzintervall); p-Wert
	Todesfälle	Inzidenz ¹	Todesfälle	Inzidenz ¹	
Gesamt	185	167,1	87	107,9	1,64 (1,26–2,12); p<0,001
Außerhalb des Krankenhauses	154	139,1	60	74,4	1,9 (1,40–2,58); p<0,001
• Überdosierung (unbeabs.)	34	30,7	7	8,7	3,37 (1,47–7,70); p=0,004
• Andere Ursache	120	108,4	53	65,7	1,72 (1,24–2,39); p=0,001
– Kardiovaskulär	79	71,4	36	44,6	1,65 (1,10–2,46); p=0,02
– Respiratorisch	10	9,0	3	3,7	3,00 (0,81–11,09); p=0,10
– Äußere Ursache (außer Überdosierung)	19	17,2	11	13,6	1,15 (0,54–2,47); p=0,72
– Andere	12	10,8	3	3,7	3,72 (1,04–13,30); p=0,04
Im Krankenhaus	31	28,0	37	33,5	1,00 (0,59–1,69); p>0,99

¹ pro 10 000 Personenjahre

Die Psychopharmakotherapie im Internet: <http://www.ppt-online.de>

Inhaltsverzeichnisse – Volltextsuche – Termine – Autorenhinweise
Für Abonnenten mit Volltextzugriff auf alle Ausgaben seit 2005!