

# Medikamentöse Kombinationstherapie neuropathischer Schmerzen

## Ergebnisse eines aktuellen Cochrane-Reviews

Medikamente 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 neuropathischer 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) oder 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 Einzelkomponenten. Studien wurden zusammengeführt, wenn sie Medikamente aus den gleichen Substanzklassen verglichen und Dosierungen und Behandlungsdauer ähnlich waren.

## 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.

## 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  $\alpha$ -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 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 Cholezystokinblocker (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 Medikamentenkombinationen zuverlässig identifizieren zu können, die eine überlegene Wirksamkeit und/oder Sicherheit bieten, empfehlen die Autoren, dass in zukünftigen Studien mit Zweierkombinationen auch Vergleiche mit Plazebo 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 nichtsedierenden Medikamenten gegen neuropathische Schmerzen zur Identifizierung besser geeigneter analgetischer Kombinationstherapien führen, die die Nebenwirkungen nicht verschlimmern.

#### Andrea Wülker

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.

## Wissen für den Praxisalltag

Interlaken 25. bis 26. Oktober 2012 – SGIM Great Update

Das zweitägige «SGIM Great Update» im Congress Centre Kursaal Interlaken richtet sich in erster Linie an niedergelassene Allgemeininternisten. Aber auch Grundversorger aus den Spitälern profitieren vom dargebotenen Wissen.

Dieses Jahr sind unter anderem Referate zu Themen wie Husten, durch Zecken übertragene Infektionen, das rote Auge, Medikamenteninteraktionen oder Antibiotikatherapie in der Praxis geplant. Zusätzlich werden praxisnahe Themen um TARMED und das Tarifwesen oder die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit präsentiert und gemeinsam erörtert. Geplant sind zudem Veranstaltungen zu kontro-

vers diskutierten Fragen, wie das Pro und Contra von bestimmten Eisentherapien.

Die Themen der Workshops spiegeln den Alltag in der Praxis wider und bieten pragmatische Antworten auf aktuelle Fragen, beispielsweise zu Themen wie Kopfschmerz, Beurteilung von Oximetrien, EKG und Röntgenbildern, Spirometrie, sportmedizinische Belastungstests, Demenzabklärung, Gelenkuntersuchungen und manuelle Behandlungsmethoden.

Anmeldung und zusätzliche Informationen:

[www.imk.ch/greatupdate2012](http://www.imk.ch/greatupdate2012)