

Urologe 2021 · 60:939–942
<https://doi.org/10.1007/s00120-021-01553-1>
 Angenommen: 7. Mai 2021
 Online publiziert: 16. Juni 2021
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

DGU  URO EVIDENCE



Annemarie Uhlig^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

² UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Gibt es geschlechterspezifische Wirkungsunterschiede in der Schmerztherapie mit Opioiden?

Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Metaanalyse

Originalpublikation

Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I, Leggio L, Agabio R (2019) Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 148:104447. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104447>

Übersetzung

Bezüglich geschlechterspezifischer Unterschiede im Ansprechen auf eine Opioidtherapie zur Schmerzlinderung ist die Evidenzlage uneindeutig. Auch die Rolle möglicher Einflussfaktoren auf etwaige Unterschiede wurde bisher nicht untersucht. Wir haben eine Metaanalyse zu Unterschieden und Ähnlichkeiten von Männern und Frauen in Bezug auf das Ansprechen auf eine Opioidtherapie zur Schmerzlinderung erstellt und den möglichen Einfluss von Ausgangsschmerzintensität, Alter, Körpergewicht und weiteren Faktoren untersucht.

PubMed, Scopus und Cochrane CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) wurden nach bis zum 15. Januar 2019 publizierten klinischen Studien zum Einsatz von Opioiden zur Schmerzlinderung durchsucht. Wir schlossen Studien ein, in denen: (a) Opioid zur Behandlung akuter oder chronischer Schmerzen eingesetzt wurden, (b) das Ansprechen auf Opioid für Männer und Frauen getrennt betrachtet wurde und (c) das Ansprechen auf Opioid erfasst wurde als (i) Unterschied

zwischen Ausgangs- und Endintensität auf der visuellen Analogskala („visual analog scale of pain intensity“, VASPI) 30 min nach Opioidgabe (Delta-VASPI 30') oder (ii) die täglich von den Patienten selbst eingenommene Opioiddosis („patient-controlled analgesia“, PCA) bzw. (iii) die täglich durch Ärzte verabreichte Opioiddosis.

Das Biasrisiko wurde mithilfe des ROBINS-I-Instruments bewertet, die allgemeine Evidenzqualität für die primären Endpunkte mithilfe der GRADE-Kriterien.

Insgesamt haben wir 40 Vergleiche (6794 Patienten) eingeschlossen. Bezüglich des Akutschmerzes detektierten wir Evidenz von moderater Qualität, dass sich Frauen und Männer im Ansprechen auf Opioid 30 min nach der Gabe nicht unterscheiden (Delta-VASPI 30': mittlere Differenz, MD = 0,42 [−0,07; 0,91]). Ebenfalls Evidenz von moderater Qualität zeigte sich dafür, dass Frauen sich selbst geringere tägliche Opioidmengen verabreichen (tägliche PCA: standardisierte mittlere Differenz, SMD = −0,30 [−0,41; −0,18]). Bezüglich chronischer Schmerzen zeigte sich Evidenz von geringer Qualität, dass Frauen geringere Dosen für nicht-malignomassoziierte Schmerzen erhalten (MD = −36,42 [−57,86; −14,99]). Andererseits fanden wir eine sehr geringe Evidenzqualität dafür, dass sich Frauen und Männer bezüglich der täglichen Opioiddosen für malignomassoziierte Schmerzen nicht unterscheiden (MD = −16,09 [−40,13;

7,94]). Alter, psychiatrische Begleiterkrankungen, Verabreichungsform, Opioidart, Patientencharakteristika und Körpergewicht waren signifikante Einflussfaktoren.

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse dieser Metaanalyse auf mögliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen im Ansprechen auf Opioid zur Schmerzlinderung hin. Allerdings werden Unterschiede wie Gemeinsamkeiten signifikant von Faktoren wie Alter und psychiatrischen Begleiterkrankungen beeinflusst. Jedoch bleibt die Rolle dieser Faktoren bei der Verschreibung von Opioiden zur Schmerzlinderung meist unberücksichtigt. Es besteht eine dringende Notwendigkeit zur Durchführung klinischer Studien, in denen Informationen zu allen möglichen Einflussfaktoren dargelegt und für Männer und Frauen getrennt dargestellt werden.

Kommentar

Opioid zur Therapie starker akuter wie chronischer krebs- und nicht-krebsassoziiierter Schmerzen sind im WHO-Stufenschema fest verankert [1]. Auch in der Urologie werden sie häufig zur Schmerzlinderung eingesetzt, sei es in der Notfallbehandlung, im postoperativen Setting oder bei der Behandlung von Tumorpatienten [2, 3].

Jedoch scheint der Schmerz als subjektive Sinneswahrnehmung bei Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt zu sein: Die Literatur beschreibt

gender- wie sexspezifische Unterschiede bezüglich Schmerzempfindlichkeit und -toleranz sowie in der Prävalenz chronischer Schmerzkrankungen [4, 5]. Auch in Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit sowie dem Missbrauch von Opioiden unterscheiden sich Männer und Frauen [4, 6]. Die biologischen und psychosozialen Ursachen dieser Unterschiede sind bisher nicht zur Gänze verstanden, es scheint sich um ein Zusammenspiel verschiedenster Faktoren zu handeln [7, 8].

Die hier vorgestellte Arbeit stellt die bis dato erste Metaanalyse zu geschlechterspezifischen Unterschieden in der Opioidwirkung dar. Die systematische Literaturrecherche erfolgte gemäß der PRISMA-Empfehlungen inklusive eines *a priori* definierten Protokolls in den Literaturdatenbanken PubMed (MEDLINE), Scopus und im CENTRAL. Eingeschlossen wurden Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien und randomisierte kontrollierte Studien, in denen Opioid zur Behandlung akuter oder chronischer Schmerzen eingesetzt wurden und geschlechterspezifische Endpunktdaten vorhanden waren.

Folgende primäre Endpunkte wurden definiert: 1. die Änderung der VASPI 30 min nach Opioidgabe (Delta-VASPI 30') als mittlere Differenz (MD), 2. die täglich von den Patienten selbst eingenommene Opioiddosis in mg (PCA) und 3. die täglich durch Ärzte verabreichte Opioiddosis gemessen im mittleren Morphinäquivalenten. Potenzielle Einflussfaktoren waren Ausgangsschmerzintensität, Körpergewicht, Phase des Menstruationszyklus, Verabreichungsform sowie Dosis und Typ des Opioids, Patientencharakteristika und Therapieindikation, psychiatrische Begleiterkrankungen sowie Alkohol-, Nikotin- und Cannabiskonsum. Ausgeschlossen wurden Übersichtsarbeiten und „populationsbasierte Erhebungen“ sowie Studien mit gesunden oder minderjährigen Probanden und Studien, in denen Opioid in mehr als einer Applikationsform verabreicht wurden.

Das Biasrisiko wurde für jeden Vergleich mithilfe des ROBINS-I-Instruments ermittelt. Für unterschiedliche Opioid erfolgte die Angabe von standardisierten mittleren Differenzen (SMD).

Signifikante Heterogenität wurde als ein $I^2 > 50\%$ ($\chi^2 p \leq 0,1$) definiert. Für alle Analysen wurden Random-effects-Modelle verwendet (α -Level $< 0,05$). Publikationsbias wurde mithilfe von Funnel-Plots untersucht, die allgemeine Studienqualität wurde mittels der GRADE-Kriterien ermittelt. Die Analysen erfolgten mittels Review Manager 5.3.5.

Insgesamt konnten 27 Studien in die Arbeit eingeschlossen werden. Hinsichtlich des Akutschmerzes berichteten 8 Studien über das Delta-VASPI 30'. Evidenz von moderater Qualität zeigte, dass Männer und Frauen sich nicht in ihrem Ansprechen auf Opioid unterschieden (13 Vergleiche; 536 Patienten; MD = 0,42 [-0,07–0,91]; $p = 0,10$; $I^2 = 25\%$, $\chi^2 p = 0,19$). Bei 6 Vergleichen ergab sich ein hohes Biasrisiko. Auch nach deren Ausschluss zeigten sich keine geschlechterspezifischen Unterschiede.

Das Ansprechen auf Opioid als PCA untersuchten 8 Studien. Evidenz von moderater Qualität zeigte, dass Frauen sich selbst geringere Opioiddosen verabreichten als Männer (11 Vergleiche; 3598 Patienten; SMD = -0,30 [-0,41–-0,18]; $p < 0,0001$, $I^2 = 32\%$, $\chi^2 p = 0,14$). Alle Studien hatten ein hohes Biasrisiko.

Bezüglich chronischer Schmerzen berichteten 4 Studien über die durch einen Arzt verabreichte mittlere tägliche Dosis. Evidenz von sehr niedriger Qualität zeigte, dass Männer und Frauen sich nicht in der täglichen Morphindosis unterschieden (6 Vergleiche; 708 Patienten; MD = -16,09 [-40,13–7,94]; $p = 0,19$; $I^2 = 60\%$, $\chi^2 p = 0,03$). Alle Studien hatten ein hohes Biasrisiko.

Bezüglich chronischer nicht-tumorassoziierter Schmerzen berichteten 7 Studien über die durch einen Arzt verabreichte mittlere tägliche Dosis. Evidenz von niedriger Qualität zeigte, dass Frauen niedrigere Dosen als Männer erhielten (10 Vergleiche; 1952 Patienten; MD = -36,42 [-57,86–-14,99]; $p = 0,0009$; $I^2 = 67\%$, $\chi^2 p = 0,001$). Nach Ausschluss von 3 Studien mit hohem Biasrisiko ergab sich ein ähnlicher Effekt, ebenfalls von statistischer Signifikanz.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede im Ansprechen zwischen Studien mit fester und solchen mit körperge-

wichtsadaptierter Dosis festgestellt werden ($p = 0,07$).

Zusammengefasst lassen die Studienergebnisse vermuten, dass es geschlechterspezifische Unterschiede im Ansprechen auf Opioid gibt. Frauen erhielten geringere Opioiddosen in Studien, in denen Männer wie Frauen dieselbe Schmerzintensität vor Opioidgabe aufwiesen. Ebenso verhielt sich dieser Zusammenhang in Studien, in denen Frauen älter als 45 Jahre waren oder unter psychiatrischen Begleiterkrankungen litten. Andererseits erhielten Frauen < 45 Jahre dieselben Opioiddosen wie Männer.

Bezüglich der selbst eingenommenen täglichen Opioiddosen verabreichten sich Frauen, unabhängig von geschlechterspezifischen Unterschieden im Körpergewicht, geringere Dosen als Männer. Auch erhielten sie für nicht-tumorassozierte Schmerzen geringere tägliche Opioiddosen. Allerdings fehlten oft Angaben zu Störfaktoren wie der Schmerzintensität unmittelbar vor der Opioidgabe, psychiatrische Komorbiditäten, der Einnahme psychotroper Substanzen und Hormontherapien sowie des Menstruationszyklus.

Auch der Einfluss des Patientenalters konnte nicht untersucht werden, da in allen Studien bis auf einer die Frauen älter als 45 Jahre waren, was wiederum weitere Untersuchungen zur Abhängigkeit vom Menstruationszyklus limitierte. Des Weiteren konnte der Effekt des Opioidtyps nicht untersucht werden, da die meisten Studien Morphin verwendeten.

Bezüglich methodischer Limitationen sollten folgende Gesichtspunkte bedacht werden: Eine Dokumentation des genauen Algorithmus der Literaturrecherche im Appendix inklusive Suchdatum und Trefferzahl für jede einzelne Literaturdatenbank würde die Reproduzierbarkeit der Recherche fördern. Möglicherweise wurde durch die exklusive Auswahl englischsprachiger Literatur, die fehlende Berücksichtigung von Konferenzabstracts und den Ausschluss von Studien mit mehreren Applikationsformen von Opioiden ein Selektionsbias induziert. Bezüglich der Definition der als Ausschlusskriterium genannten „populationsbasierten Erhebungen“ bleiben die Autoren vage. Jedoch

Weitere Leseempfehlungen*:

könnte auch diese Studienselektion für einen Bias gesorgt haben. Neben den zahlreichen untersuchten Störfaktoren hätten auch das Publikationsjahr und das Herkunftsland der Studienkohorte evaluiert werden können.

In ihrer Arbeit gehen die Autoren, außer in einer Bildunterschrift, nicht näher auf einen möglichen Publikationsbias ein. Methodisch wäre die Anwendung statistischer Tests wie Begg's oder Egger's Test zu evaluieren gewesen [9, 10]. Möglicherweise hätte bei bestehendem Publikationsbias die „Trimm and fill“-Methode zur Anwendung kommen können, um die Ergebnisse entsprechend anzupassen [11]. Eine Bewertung der Arbeit mittels des ROBINS-Instruments ergab jeweils ein geringes Biasrisiko für die Einschlusskriterien der Studien, die Datenextraktion und Bewertung der Studien sowie die Datensynthese und Ergebnisse [12]. Ein hohes Biasrisiko zeigte die Identifikation und Auswahl der Studien. Dieses Biasrisiko wurde nicht vollständig in die Ergebnisinterpretation aufgenommen. Zwar erfassen die eingeschlossenen Studien die Fragestellung gut und eine selektive Berichterstattung ist unwahrscheinlich, dennoch ergibt sich insgesamt ein hohes Biasrisiko für diese systematische Übersichtsarbeit.

Nicht lösen kann die Metaanalyse die Frage, ob die durch Ärzte verabreichten geringeren Opioiddosen (z. B. bei Frauen >45 Jahre oder mit psychiatrischen Begleiterkrankungen) rein durch das bessere Ansprechen auf Opioide zu erklären sind oder ob ein von den Ärzten lediglich vermutetes besseres Ansprechen zu reduzierten Dosen führte. Auch bleibt unklar, ob die geringeren von Frauen eingenommenen Opioiddosen evtl. durch geschlechterspezifische Unterschiede im Noceboeffekt bedingt sind: Frauen bewerten im Vergleich zu Männern die negativen gesundheitlichen Auswirkungen von Opioiden möglicherweise als schwerwiegender.

Insgesamt herrscht trotz des allgemein häufigen Gebrauchs von Opioiden zur Therapie starker akuter wie chronischer Schmerzen ein erstaunliches Evidenzdefizit bezüglich geschlechterspezifischer Unterschiede im Therapieansprechen [13]. Vor dem Hintergrund der sog.

Juli 2021

1. Hohlfeld A, Ebrahim S, Shaik MZ, et al. Circumcision devices versus standard surgical techniques in adolescent and adult male circumcisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 31;3:CD012250.

Fazit: We found that there were no serious adverse events reported when using a circumcision device compared to standard surgical techniques, but they may slightly increase moderate adverse effects, and it is unclear whether there is a difference in mild adverse effects. Use of circumcision devices probably reduces the time of the procedure by about 17 minutes, a clinically meaningful time saving. For patients, use of the circumcision device may result in lower pain scores during the first 24 hours and patients may be slightly more satisfied with it compared with standard surgical techniques. Clinicians, patients and policymakers can use these results in conjunction with their own contextual factors to inform the approach that best suits their healthcare settings. High-quality trials evaluating this intervention are needed to provide further certainty regarding the rates of adverse effects and postoperative pain of using devices compared to standard approaches.

— Schwerpunkt: Surgery - Urology
— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
— Ist das neu?: ■■■■■■

2. Dasgupta R, Cameron S, Aucott L, et al. Shockwave Lithotripsy Versus Ureteroscopic Treatment as Therapeutic Interventions for Stones of the Ureter (TISU): A Multicentre Randomised Controlled Non-inferiority Trial. *Eur Urol.* 2021 Mar 30. pii: S0302-2838(21)00171-8.

Fazit: This RCT was designed to test whether SWL is non-inferior to URS and confirmed this; although SWL is an outpatient noninvasive treatment with potential advantages both for patients and for reducing the use of inpatient health care resources, the trial showed a benefit in overall clinical outcomes with URS compared with SWL, reflecting contemporary practice. The Therapeutic Interventions for Stones of the Ureter (TISU) study provides new evidence to help guide the choice of modality for this common health condition.

— Schwerpunkt: Surgery - Urology
— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
— Ist das neu?: ■■■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

„Opioidepidemie“ in den USA und des in der gesamten medizinischen Literatur diskutierten Abhängigkeitspotentials ist dies sicherlich eine brisante Feststellung [14–17].

Spezifisch für die Urologie ist das Thema Opioide zur Schmerzlinderung Gegenstand aktueller Forschung [18–20]. Für geschlechterspezifische Unterschiede ist die Evidenzlage auch für die Urologie dünn. Ziegelmann et al. beschrieben, dass Frauen nach urologischen Eingriffen signifikant weniger orale Morphinäquivalente erhielten als Männer. Unter den opioidnaiven Patienten erhielten Männer bei Entlassung eher ein Rezept für Opioide als Frauen. Patienten, die zum Quartil mit der höchsten rezeptierten Opioiddosis gehörten, waren in multivariablen Analysen signifikant häufiger männlich. Allerdings erhielten Frauen häufiger ein Folgerezept [20].

Insgesamt sind große klinische Studien zu geschlechterspezifischen Unterschieden im Ansprechen auf Opioide notwendig. Diese sollten die genannten Einflussfaktoren sorgfältig berücksichtigen. Erst dann kann entschieden werden, ob die Anregung der Autoren haltbar ist, Ärzte sollten evaluieren, Frauen direkt geringere Opioiddosen zu verabreichen, um diese je nach Schmerzintensität unter Berücksichtigung potenzieller Nebenwirkungen im Verlauf zu steigern.

Korrespondenzadresse



**PD Dr. med.
Annemarie Uhlig, MPH**
UroEvidence@Deutsche
Gesellschaft für Urologie
Martin-Buber-Str. 10,
14163 Berlin, Deutschland
annemarie.uhlig@med.uni-
goettingen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Uhlig gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. World Health Organization (1986) Cancer pain relief. World Health Organization, Genf
2. Auffenberg G, Smith AB, Averch TD, Barth RJ, Borza T, Brummett C et al (2020) Opioid stewardship in urology: quality improvement summit 2018. *Urol Pract* 7(5):349–355
3. McKay WR (1991) Pain management for urological malignancies. *Urol Int* 46(3):252–258
4. Agabio R, Campesi I, Pisanu C, Gessa GL, Franconi F (2016) Sex differences in substance use disorders: focus on side effects. *Addict Biol* 21(5):1030–1042
5. Mogil JS (2012) Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 13(12):859–866
6. Serdarevic M, Striley CW, Cottler LB (2017) Sex differences in prescription opioid use. *Curr Opin Psychiatry* 30(4):238–246
7. Hurley RW, Adams MC (2008) Sex, gender, and pain: an overview of a complex field. *Anesth Analg* 107(1):309–317
8. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB et al (2007) Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 132(Suppl 1):S26–S45
9. Begg CB, Mazumdar M (1994) Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 50(4):1088–1101
10. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315(7109):629–634
11. Duval S, Tweedie R (2000) Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 56(2):455–463
12. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B et al (2016) ROBIS: a new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol* 69:225–234
13. Schuchat A, Houry D, Guy GP Jr. (2017) New data on opioid use and prescribing in the United States. *JAMA* 318(5):425–426
14. Vadivelu N, Kai AM, Kodumudi V, Sramcik J, Kaye AD (2018) The opioid crisis: a comprehensive overview. *Curr Pain Headache Rep* 22(3):16
15. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Matthew Gladden R (2016) Increases in drug and opioid overdose deaths—United States, 2000–2014. *Am J Transplant* 16(4):1323–1327
16. Degenhardt L, Charlson F, Mathers B, Hall WD, Flaxman AD, Johns N et al (2014) The global epidemiology and burden of opioid dependence: results from the global burden of disease 2010 study. *Addiction* 109(8):1320–1333
17. Volkow ND, Icaza MEM, Poznyak V, Saxena S, Gerra G (2019) Addressing the opioid crisis globally. *World Psychiatry* 18(2):231–232
18. Berger I, Strother M, Talwar R, Ziemba J, Wirtalla C, Xia L et al (2019) National variation in opioid prescription fills and long-term use in opioid naïve patients after urological surgery. *J Urol* 202(5):1036–1043
19. Barham DW, McMann LP, Musser JE, Schisler JQ, Speir RW, Olcese SP et al (2019) Routine prescription of opioids for post-vasectomy pain control associated with persistent use. *J Urol* 202(4):806–810
20. Ziegelmann MJ, Joseph JP, Glasgow AE, Tyson MD, Pak RW, Gazelka HM et al (2019) Wide variation in opioid prescribing after urological surgery in tertiary care centers. *Mayo Clin Proc* 94(2):262–274