

Urologe 2020 · 59:835–838
<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01247-0>
 Online publiziert: 11. Juni 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

DGU  URO EVIDENCE



Annemarie Uhlig^{1,2}

¹Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

²UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Sprechen Männer und Frauen unterschiedlich auf eine Schmerztherapie mit Opioiden an? Ergebnisse einer 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.* 2019 Oct;148:104447. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104447>. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31499196.

Titel. Geschlechterspezifische Unterschiede im Ansprechen auf Opioid zur Schmerztherapie – ein systematisches Review mit Metaanalyse

Abstract. Bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede im Ansprechen auf Opioid zur Schmerzkontrolle gibt es widersprüchliche Studienergebnisse, wobei die Rolle potenzieller Einflussfaktoren auf diese Unterschiede bisher nicht untersucht wurde.

Wir haben Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Männern und Frauen im Ansprechen auf Opioid zur Schmerzkontrolle in einer Metaanalyse betrachtet und den möglichen Einfluss von Baseline-Schmerzintensität, Alter, Körpergewicht und anderen Faktoren auf die Ergebnisse untersucht.

PubMed, Scopus und Cochrane CENTRAL wurden bis zum 15. Januar 2019 nach klinischen Studien durchsucht, in denen Opioid zur Schmerzkontrolle verabreicht wurden.

Wir haben klinische Studien eingeschlossen, in denen (a) Opioid zur Be-

handlung von akuten oder chronischen Schmerzen verwendet wurden, (b) das Ansprechen auf Opioid nach Männern und Frauen aufgeschlüsselt wurde und (c) das Ansprechen auf Opioid angegeben wurde (i) als Unterschied zwischen Baseline- und Endpunktscore auf der visuellen Analogskala für Schmerzintensität („visual analogue scale of pain intensity“ [VASPI]) 30 min nach der Verabreichung von Opioiden (Delta-VASPI bei 30') oder in der täglichen Opioiddosis verabreicht (ii) durch den Patienten selbst (patientengesteuerte Analgesie, „patient controlled analgesia“ [PCA]) oder (iii) durch Ärzte.

Das Biasrisiko wurde mithilfe des ROBINS-I-Systems beurteilt und die Gesamtqualität der Evidenz für primäre Endpunkte wurde mittels des GRADE-Systems bewertet.

Insgesamt haben wir 40 Vergleiche (6794 Patienten) eingeschlossen.

In Bezug auf akute Schmerzen fanden wir keine Evidenz dafür, dass sich Frauen und Männer in ihrem Ansprechen auf Opioid 30 min nach der Verabreichung unterscheiden (Delta-VASPI bei 30': mittlerer Unterschied, MD = 0,42 [-0,07; 0,91], mäßige Evidenzqualität).

Frauen verabreichten sich selbst geringere tägliche Opioidmengen (tägliche PCA: standardisierte mittlere Differenz, SMD = -0,30 [-0,41; -0,18], mäßige Evidenzqualität).

In Bezug auf chronische Schmerzen fanden wir Evidenz dafür, dass Frauen niedrigere tägliche Dosen für nicht krebsbedingte Schmerzen erhalten

(MD = -36,42 [-57,86; -14,99], niedrige Evidenzqualität).

Im Gegensatz dazu fanden wir keine Evidenz dafür, dass Frauen und Männer sich in der täglichen Opioiddosis für Tumorschmerzen unterscheiden (MD = -16,09 [-40,13; 7,94], sehr geringe Evidenzqualität).

Alter, komorbide psychische Störungen, Art der Verabreichung, Art der Opioid, Patiententypus und Körpergewicht veränderten diese Ergebnisse signifikant.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse darauf hin, dass Männer und Frauen sich im Ansprechen auf Opioid zur Schmerzlinderung unterscheiden könnten. Allerdings werden sowohl Unterschiede als auch Gemeinsamkeiten signifikant von Faktoren wie Alter und komorbiden psychischen Störungen beeinflusst.

Jedoch wird die Rolle dieser Faktoren bei der Verschreibung von Opioid zur Schmerzkontrolle üblicherweise nicht berücksichtigt.

Es ist dringend erforderlich, klinische Studien zur Verwendung von Opioid gegen Schmerzen durchzuführen, bei denen Informationen zu allen möglichen Einflussfaktoren dargestellt sowie nach Männern und Frauen aufgeschlüsselt werden.

Kommentar

In der hier übersetzten Metaanalyse untersuchten Pisanu et al. geschlechterspezifische Unterschiede in der Wirkung von Opioid zur Schmerzlinderung.

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

Insgesamt wurden 27 Studien mit 40 Vergleichen und 6794 Patienten in die Analysen einbezogen. Diese erfolgten für die Endpunkte Akutschmerz sowie chronische Tumor- und nicht Tumorschmerzen. Sofern möglich, wurden umfangreiche Subgruppenanalysen, beispielsweise für Variablen wie Baseline-Schmerzintensität, Alter, Körpergewicht, Opioidtyp oder komorbide psychische Störungen durchgeführt.

Was den Unterschied des Schmerzes auf der VASPI angeht, zeigte sich in 8 Studien für den Akutschmerz nach 30 min zwar kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen, jedoch deutete ein Trend auf ein besseres Ansprechen der Frauen hin. In Subgruppenanalysen zeigte sich in den Studien mit festen Opioiddosen ein signifikant besseres Ansprechen von Frauen. Dieser Unterschied war jedoch für die Studien mit gewichtsadaptierter Opioidtherapie nicht detektierbar.

In weiteren 8 Studien zur PCA zeigte sich, dass Frauen signifikant weniger Opioiden benötigten. Subgruppenanalysen zu beiden Interventionsgruppen bestätigten diese Erkenntnisse. Die Studienqualität war jedoch für beide Interventionsgruppen nur mäßig und das Biasrisiko hoch.

Für den chronischen Tumorschmerz fanden die Autoren keine signifikanten geschlechterspezifischen Unterschiede, wobei die Evidenzqualität niedrig war und das Biasrisiko hoch. Subgruppenanalysen waren aufgrund fehlender Informationen zu den a priori definierten Subgruppen nicht möglich. Für chronische, nicht tumorbedingte Schmerzen benötigten Frauen signifikant weniger Opioiden, jedoch war auch hier die Evidenzqualität niedrig. Erneut bestätigten Subgruppenanalysen die Beobachtungen, es zeigte sich jedoch zumeist eine signifikante Heterogenität der gepoolten Schätzer.

Die Autoren schlussfolgern, dass Frauen sowohl in der Akutsituation als auch bei chronischen Schmerzen geringere Opioiddosen benötigen. Zumindest ein Teil der Ergebnisse scheint laut der Autoren jedoch durch das Körpergewicht der Patienten beeinflusst zu sein.

Eine bereits 2010 publizierte Metaanalyse zu geschlechterspezifischen Unter-

schieden beim Akutschmerz zeigte ähnliche Ergebnisse [9]: Der analgetische Effekt von Opioiden zur Behandlung akuter Schmerzen schien bei Frauen stärker ausgeprägt zu sein. Die hier übersetzte Arbeit ergänzt die Erkenntnisse, indem auch chronische Schmerzen untersucht und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

Die Autoren selbst beschreiben folgende Limitation: Aufgrund fehlender Datengrundlage waren vorab geplante Subgruppenanalysen für geschlechterspezifische Unterschiede in der Opioidwirkung für beispielsweise Patientenalter, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum, der Placebowirkung oder dem Serumspiegel weiblicher Geschlechtshormone nicht möglich. Abseits davon fällt auf, dass das Studienprotokoll nicht im Vorfeld registriert wurde, sodass nachträgliche Änderungen nach Sichtung der Studienlage möglich gewesen wären. Die Suchstrategie wird zwar beschrieben, aber nicht so detailliert, dass sie reproduzierbar wäre: Es fehlen das Datum der Suche und der ausführliche Suchalgorithmus für die jeweilige Literaturdatenbank. Eine Darstellung sämtlicher ausgeschlossener Studien im Appendix mildert diese Umstände teilweise ab. Jenseits einer Recherche in Literaturdatenbanken hätten auch noch Register klinischer Studien sowie graue Literatur und Expertenmeinungen in die Literatursuche einbezogen werden können.

Warum die Autoren ausschließlich englischsprachige Literatur untersuchten, wird nicht diskutiert. Hierbei besteht das Risiko, relevante Studien fälschlicherweise nicht in die Metaanalyse einzuschließen.

Im Material- und Methodenteil wird zwar erwähnt, dass eine Abschätzung des Publikationsbias mittels „funnel plots“ durchgeführt und die Ergebnisse in den Fußnoten von Tab. 3 erwähnt wurden, jedoch fehlt eine Präsentation der zugehörigen Schaubilder, beispielsweise im Appendix.

Die größte Limitation ist sicherlich, dass die Autoren jeweils 2 Studien von Bijur et al. und Hooten et al. poolten, ohne darauf zu achten, dass es sich zu Teilen um dieselbe Patientenpopulation

handelt. Bei den Publikationen von Gear et al. besteht die Möglichkeit, dass auch hier Patienten doppelt in die Berechnung des gepoolten Schätzers einbezogen wurden. Der Erstautor ist jedoch verstorben, eine persönliche Kommunikation mit dem korrespondierenden Autor konnte keine Klarheit schaffen.

Durch das Poolen mehrerer Publikationen des gleichen Kollektivs gewinnen die doppelt einbezogenen Patienten einen überproportional großen Einfluss auf die gepoolten Schätzer.

Für die Publikationen von Bijur et al. ist durch eine ungenaue Beschreibung der einzelnen Patienten in den Studienarmen unklar, in welche Richtung der entstandene Bias weist. Bei Hooten et al. wurde der gepoolte Schätzer vermutlich in Richtung Nulleffekt verschoben: In Wirklichkeit dürften Frauen noch weniger Opioiden als Männer benötigt haben, um chronische Nicht-Tumorschmerzen zu therapieren.

Eine Lösung des Problems ist schwierig. Die meisten Metaanalysen schließen Arbeiten mit überlappenden Populationen aus, jedoch wird hierdurch ebenfalls ein Bias induziert. Mittlerweile wurden jedoch auch erste Arbeiten zu einer rechnerischen Berücksichtigung veröffentlicht [1].

Ansonsten ist die Arbeit von guter Qualität und erfüllt überwiegend die AMSTAR-2-Kriterien [2]. Insgesamt trägt sie zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn bei.

Die Ergebnisse der Metaanalyse sind für die urologische Praxis insofern relevant, als dass in dieser Fachdisziplin eine relevante Anzahl Patienten mit akuten wie chronischen Schmerzen eine analgetische Opioidtherapie erhält.

Allgemein sind Opioiden die am häufigsten verschriebenen Analgetika für den akuten oder chronischen Schmerz [3]. In der Urologie werden Opioiden zur Behandlung des Akutschmerzes v. a. postoperativ eingesetzt, beispielsweise nach Zystektomien, radikalen Prostatektomien, Nephrektomien bzw. anderen offenen Eingriffen an der Niere oder bei retroperitonealen Operationen [4].

Opioiden zur Therapie chronischer Schmerzen werden in der Urologie v. a. bei malignen Erkrankungen angewen-

det. Schmerzen treten bei ca. 40% aller urologischen Tumorpatienten auf. In der terminalen Erkrankungsphase leiden sogar bis zu 80% der Patienten unter Schmerzen [5].

Chronische Schmerzen bei nicht tumorösen urologischen Erkrankungen, die einer Analgesie mit Opioiden bedürfen, treten vergleichsweise selten auf. Allgemein wird bei derartigen chronischen Schmerzen von den Leitlinien für die Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) eine zurückhaltende Indikationsstellung für eine Opioidtherapie empfohlen [6].

Eine Studie von Ziegelmann et al. zu Opioidverschreibungen nach urologischen Operationen zeigte, dass Männer im Vergleich zu Frauen bei Entlassung eher eine als „sehr hoch“ definierte Dosis an Opioiden rezeptiert bekamen. Das multivariable Modell für die Dosis war jedoch nicht für das Körpergewicht adjustiert. Für den Endpunkt Folgeverschreibungen stellten die Autoren fest, dass Frauen häufiger als Männer bis zu 30 Tage nach Entlassung ein weiteres Rezept für Opioide erhielten [7].

Weitere Studien mit urologiespezifischen Vergleichen der Opioidwirkung bei Männern und Frauen fanden sich in einer orientierenden PubMed-Suche nicht (Analyse der 100 relevantesten Treffer nach dem Algorithmus („gender OR sex OR male OR female) AND opioid AND pain AND urology“).

Die in dieser Metaanalyse gezeigten geschlechterspezifischen Unterschiede in den Bereichen Schmerzempfinden, Schmerztoleranz und der Prävalenz chronischer Schmerzkrankungen liegen vermutlich diverse biologische und psychosoziale Faktoren zugrunde. Eine differenzierte Abschätzung der Effekte dieser Faktoren ist jedoch auf Basis der bisher verfügbaren Evidenz kaum möglich. Dennoch wären derartige Erkenntnisse äußerst wichtig, da eine größere Sensibilität für Opioidwirkungen bei Frauen auch zu einer größeren Empfindlichkeit für Nebenwirkungen, einem höheren Missbrauchspotenzial und einer größeren Mortalität durch Überdosierung führen könnte.

Bisher werden in den aktuellen Guidelines zur Schmerztherapie keine klaren Handlungsanweisungen bezüglich geschlechterspezifischer Unterschiede in der Opioidtherapie gegeben [3, 8, 9]. Auch in urologiespezifischen Guidelines zur Opioidverschreibung nach endourologischen und minimal-invasiven Eingriffen werden potenzielle Unterschiede zwischen Männern und Frauen nicht berücksichtigt [10].

In der Praxis empfiehlt es sich daher, die analgetische Behandlung von Frauen mit vergleichsweise niedrigen Dosen zu beginnen und diese entsprechend der Schmerzintensität und Nebenwirkungen anzupassen. Das Körpergewicht ist für Männer und Frauen bei der initialen Dosierung zu beachten.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Annemarie Uhlig, MPH
Klinik für Urologie,
Universitätsmedizin
Göttingen
Robert-Koch-Str. 40,
37075 Göttingen,
Deutschland
uroevidence@dgu.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

- Han B, Duong D, Sul JH, de Bakker PI, Eskin E, Raychaudhuri S (2016) A general framework for meta-analyzing dependent studies with overlapping subjects in association mapping. *Hum Mol Genet* 25(9):1857–1866
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R (2016) CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA* 315(15):1624–1645
- Aribogon A, Doruk N, Aridogan A, Akin S, Balcioglu O (2003) Patient-controlled epidural analgesia after major urologic surgeries. *Urol Int* 71(2):168–175

- Timal RJ, et al. Effect of No Prehydration vs Sodium Bicarbonate Prehydration Prior to Contrast-Enhanced Computed Tomography in the Prevention of Post-contrast Acute Kidney Injury in Adults With Chronic Kidney Disease: The Kompas Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Feb 17. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.7428>. [Epub ahead of print]

Fazit: We found no RCT evidence on the role of increased water intake for primary prevention of urinary stones. For secondary prevention, increased water intake achieving a urine volume of at least 2.0 L/day may reduce urinary stone recurrence and prolong time to recurrence for people with a history of urinary stone disease. However, our confidence in these findings is limited. We did not find evidence for adverse events.

— Schwerpunkt: Internal Medicine

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

- Birtle A, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Mar 5. pii: S0140-6736(20)30415-3.

Fazit: Gemcitabine-platinum combination chemotherapy initiated within 90 days after nephroureterectomy significantly improved disease-free survival in patients with locally advanced urothelial carcinomas of the upper urinary tract. Adjuvant platinum-based chemotherapy should be considered a new standard of care after nephroureterectomy for this patient population.

— Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

5. Nauck F (2009) Tumorschmerztherapie. *Urologe* 48(10):1175
6. Häuser W. 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen „LONTS“. *Der Schmerz*. Im Druck.
7. 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
8. Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, Branco F, DuBrueler K, Els C et al (2014) ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. *J Occup Environ Med* 56(12):e143–e59
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2015) Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/0010L. <https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>. Zugegriffen: 10. Apr. 2020
10. Koo K, Faisal F, Gupta N, Meyer AR, Patel HD, Pierorazio PM et al (2020) Recommendations for opioid prescribing after endourological and minimally invasive urological surgery: an expert panel consensus. *J Urol* 203(1):151–158

Hier steht eine Anzeige.