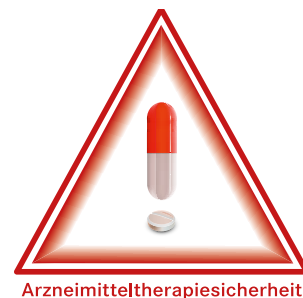


INTERAKTION VON ANALGETIKA



Über 20.000 Patientinnen und Patienten erhalten in Bayern eine Kombination der beiden Wirkstoffgruppen Gabapentinoide und Opioiden – Tendenz steigend. Was dabei in Bezug auf mögliche Interaktionen zu beachten ist, beschreibt der folgende Artikel.

Gabapentinoide – Gabapentin und Pregabalin

Der Wirkstoff Gabapentin ist seit Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts in Deutschland erhältlich. Als Antiepileptikum (Antikonvulsivum) wird es zur Behandlung von Anfallsleiden wie der Epilepsie sowie bei Nervenschmerzen (Neuropathien) angewendet. Als Weiterentwicklung von Gabapentin wurde 2004 Pregabalin durch die europäische Zulassungsbehörde EMA entsprechend dem Gabapentin als Antiepileptikum zur Zusatztherapie bei partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung sowie zeitgleich als Mittel gegen periphere neuropathische Schmerzen zugelassen. Die Indikation wurde 2006 auf alle neuropathischen Schmerzen (zentral und peripher) und auf die Behandlung von generalisierten Angststörungen ausgeweitet. Gabapentin hingegen hat bis heute neben der Indikation Epilepsie nur das Anwendungsgebiet periphere neuropathische Schmerzen inne.

Gabapentin und Pregabalin binden beide an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit neuronaler Kalziumkanäle. Hierdurch wird der Kalziumstrom sowie die Freisetzung von exzitatorischem

Glutamat an NMDA-Rezeptoren gehemmt. [1] Obwohl beide Wirkstoffe strukturell der Gammaaminobuttersäure (GABA) ähneln, wirken Sie nicht direkt auf den GABA-Rezeptor und beeinflussen auch nicht die Synthese oder den Abbau von GABA. [2]

Beide Substanzen werden nicht hepatisch metabolisiert und beeinflussen damit keine Cytochrom P450 Isoenzyme, sodass grundsätzlich ein übersichtliches Interaktionspotenzial vorliegt. Eine Dosisanpassung ist jedoch bei niereninsuffizienten Patienten aufgrund der renalen Elimination angezeigt. [3] Insgesamt sind die Profile der beiden Substanzen im Hinblick auf Nebenwirkungen günstig. Die unter einer Behandlung mit Gabapentin berichteten häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Benommenheit und Ödeme, die unter Pregabalin Schwindel. [4] Als zusätzliche zentralnervöse unerwünschte Arzneimittelwirkung, die jedoch für den Fehlgebrauch und Missbrauch der Arzneimittel genutzt wird, zeigt sich die euphorisierende Komponente. [5]

Interaktion mit Opioiden

Für die gleichzeitige Gabe von 60 mg

oralem, retardiertem Morphin mit 600 mg Gabapentin konnte gezeigt werden, dass die absorbierte Menge von Gabapentin signifikant um 44 Prozent erhöht wurde. [6] Dieser Effekt beruht dabei auf der verlängerten Darmpassagezeit infolge der opioiden Motilitätshemmung. Für Pregabalin bleibt dieser Effekt unerheblich, da es grundsätzlich zu über 90 Prozent absorbiert wird. [3] Obwohl Gabapentinoide als sehr sicher in der Anwendung gelten, gibt es allein und in der Kombination mit Opioiden das Risiko einer (verstärkten) Atemdepression. [7] Hierbei gibt es Hinweise, dass die Gabapentinoide selbst atemdepressiv sind. [1] Der atemdepressive Effekt von 200 mg/kg S-Pregabalin zeigte sich in einer Untersuchung gleich stark wie der von 10 mg/kg Morphin. [8] Opioiden haben mit Gabapentinen sich teilweise überlappende physiologische Angriffspunkte, da sie unter anderem den Kalziumstrom in die Zelle bremsen und den verstärkten Kaliumstrom aus dem Neuron bewirken. [9] Diese Überlappung im Wirkprinzip kann eine verstärkte euphorisierende Wirkung auslösen, die wiederum die Neigung zum Fehlgebrauch und Missbrauch anregt. Zusätzlich werden die Gabapenti-

noide off-label zur Abmilderung von Entzugssymptomen oder auch zur Verringerung der Opioiddosis verwendet. [1] Schwierig ist jedoch in diesem Zusammenhang, dass man davon ausgeht, dass die Toleranzentwicklung bei chronischem Gebrauch von Opioiden durch die zusätzliche Einnahme eines Gabapentinoids verringert und auch der notfallmäßige Einsatz von Naloxon als Antidot die lebensgefährliche Atemdepression nicht mehr sicher aufheben kann. [10]

Epidemiologische Daten zu Fehlgebrauch und Missbrauch

Eine Auswertung der Eudravigilance Datenbank der EMA (Datenbank zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen unter einer Arzneimittelbehandlung) ergab 2016, dass 6,61 Prozent der gemeldeten Sicherheitssignale zu Pregabalin und 4,77 Prozent zu Gabapentin mit Fehlgebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit verknüpft war. In der Mehrheit der Fälle war ein gleichzeitig verabreichtes Opioid dokumentiert. [11] In 2,05 Prozent der Fälle bei Pregabalin und 21 Prozent der Fälle bei Gabapentin hatte das Ereignis einen letalen Ausgang. Zuvor waren in Deutschland bereits seit dem Jahr 2008 Fälle missbräuchlicher Verwendung von Pregabalin an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemeldet worden. Der gemeldete Missbrauch bestand hierbei in einer deutlichen Überschreitung der maximal zulässigen Dosierung sowie einer umfassenden Polymedikation mit weiteren Arzneimitteln. Zusätzlich wurde in jedem dritten gemeldeten Fall davon berichtet, dass das Absetzen von Pregabalin Entzugssymptome auslöste. Eine kanadische Fall-Kontroll-Studie fand für die kombinierte Anwendung von Gabapentin mit Opioiden eine Risikoverdopplung für einen Über-

dosis-bedingten Tod im Vergleich mit einer alleinigen Opioidbehandlung. [7] Auch in unserem Nachbarland Frankreich ist das Problem erkannt und beschrieben worden. [12] Dabei sind erwartungsgemäß Suchterkrankte und psychiatrisch Erkrankte gegenüber einem Missbrauch von Pregabalin besonders gefährdet. Es wurden aber auch Fälle beschrieben, in denen zuvor keiner dieser Risikoparameter festgestellt werden konnte. Im Rahmen dieser Datenerhebung konnte gezeigt werden, dass immer häufiger eine Abhängigkeit von Pregabalin der einzige oder vorrangige Grund für das Aufsuchen von suchtmedizinischer Unterstützung in Frankreich gewesen ist. In der jüngsten Vergangenheit wurden auch in England Todesfälle durch Substanzmissbrauch daraufhin untersucht, inwiefern Gabapentinoide beteiligt waren. Dabei ergab sich, dass zu gleichen Teilen die Gabapentinoide verordnet oder illegal beschafft worden waren und dass in über 90 Prozent der Fälle ein gleichzeitiger Opioidgebrauch nachgewiesen wurde. Bei jedem vierten Todesfall waren Opioid und Gabapentinoid parallel verordnet worden. [10]

Bayerische Verordnungsdaten

Vor diesem Hintergrund stellte sich die Frage, wie die Situation in Bayern ist.

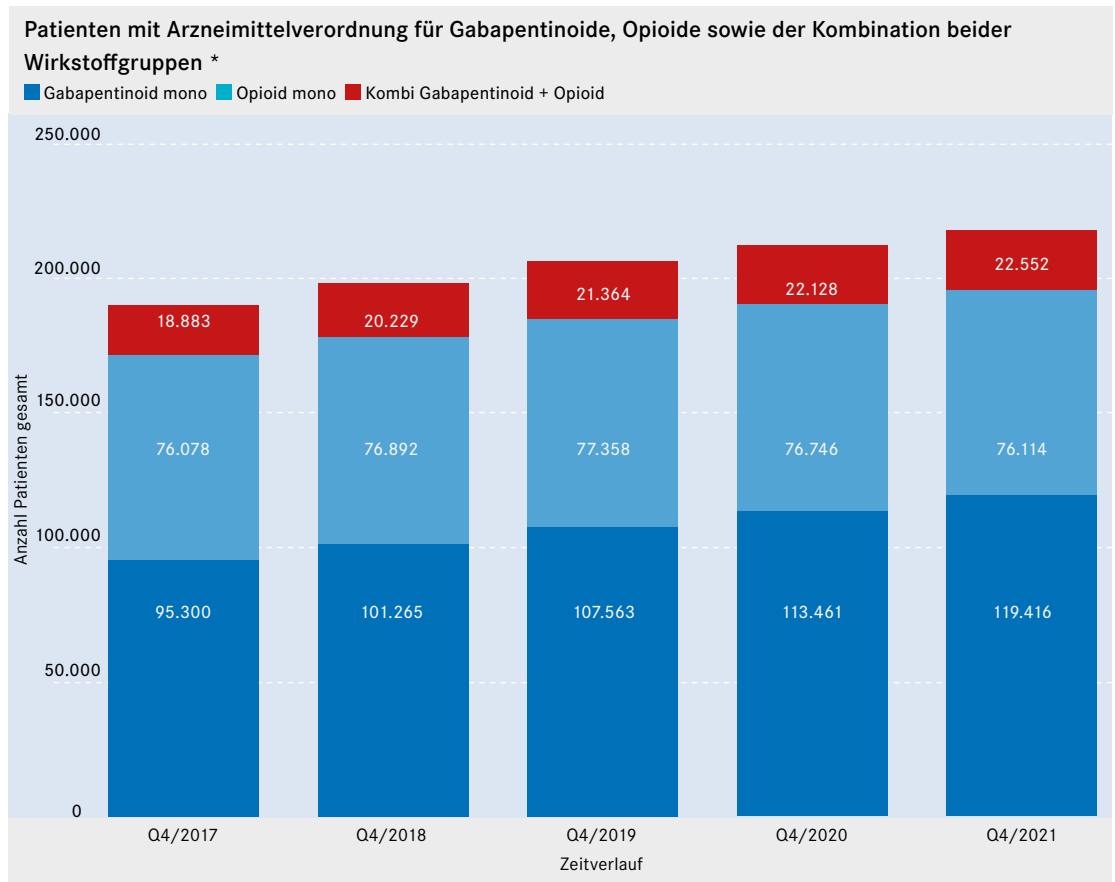
Im vierten Quartal 2021 haben knapp 120.000 Patienten in Bayern ein Gabapentinoid verordnet bekommen (siehe Tabelle 1). Von diesen haben 343 Patienten eine Menge verschrieben bekommen, die drei Tagesdosen oder mehr entspricht (mindestens 900 mg Pregabalin oder 5400 mg Gabapentin täglich). In demselben Zeitraum haben etwas über 76.000 Patienten in Bayern ein Opioid verordnet bekommen. Von diesen haben 557 Patienten eine Menge erhalten, die mindestens 270 Tagesdosen im Quartal betrug. 57 Patienten ließen sich identifizieren, denen aus beiden Gruppen eine so hohe Menge Arzneimittel verordnet worden ist.

Unabhängig von den verschriebenen Mengen fand sich bei den 22.552 Patienten mit Kombination beider Wirkstoffgruppen am häufigsten die Kombination aus Gabapentinoid mit Hydromorphon (18,7 Prozent), gefolgt von Gabapentinoid mit Fentanyl (18,3 Prozent) und Gabapentinoid mit Oxycodon/Naloxon (15,9 Prozent). Die Gruppe derjenigen mit einem Opioid zur Substitutionstherapie (sowohl Fertigarzneimittel als auch Rezeptur) und gleichzeitiger Gabapentinoid-Verordnung betrug 585 Patienten (2,6 Prozent). Daher ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit einer Behandlung in Kombination beider

Verordnungen im Quartal 4/2021	
Medikament	Anzahl Patienten
Gabapentinoide (Pregabalin/Gabapentin)	119.416
Hochdosis	343
Opioide	76.114
Hochdosis	557
Kombination	22.552
Hochdosis beider Gruppen	57

Tabelle 1

Quelle: KVB



Grafik 1

Quelle: KVB

* zeitlicher Verlauf der letzten fünf Jahre, dargestellt exemplarisch jeweils anhand der bayerischen Verordnungsdaten des vierten Quartals

Wirkstoffgruppen nicht primär als Suchterkrankte, sondern vielmehr mutmaßlich als Schmerzpatienten einzuordnen ist. Ob dahinter eine vorhandene oder sich entwickelnde Suchterkrankung eine Rolle spielt, ist anhand der Daten nicht zu beurteilen. Interessant ist der Befund, dass die Zahl der Patienten in Bayern, die mit einem Opioid versorgt werden, über die letzten fünf Jahre hinweg konstant geblieben zu sein scheint, die der Patienten mit einer Gabapentinoide-Therapie sowie die Kombinationsbehandlung beider Arzneimittelgruppen jedoch ansteigt. Das macht deutlich, dass die Aufmerksamkeit gegenüber dem Einsatz von Pregabalin und Gabapentin berechtigt ist. Es bedarf in die Zukunft gerichtet weite-

rer Untersuchung, inwiefern hier eine bestehende Unterversorgung ausgeglichen wird oder ob vielmehr einem sich abzeichnenden Fehlgebrauch effektiv entgegengesteuert werden kann.

*Dr. rer. nat. Kerstin Behnke,
Dr. rer. biol. hum. Franziska Hörbrand
(beide KVB)*

Fußnotenverzeichnis

- [1] McAnally H. et al., Pain and Therapy 2020, 9: 441-452.
- [2] Hägg S. et al., Drug Safety 2020, 43: 1235-1254.
- [3] Bockbrader H. N. et al., Clin Pharmacokinet 2010, 49 (10): 661-669.
- [4] Polat C. S. et al., J Spin Cord Med 2022, online am 2. Februar.
- [5] Evoy K. E. et al., J Clin Pharmacol 2021, 61 (S2): S89-S99.
- [6] Eckhardt et al., Anesth Analg 2000, 91 (1): 185-91.
- [7] Gomes T. et al., PLOS Medicine 2017, 14 (10): e1002396.
- [8] Lyndon A. et al., Addiction 2017, 112: 1580-1589.
- [9] Peckham A. M. et al., Drug Safety 2018, 42 (2): 213-228.
- [10] Kalk N. J. et al., Br J Clin Pharmacol 2022, DOI 10.1111/bcp.15352.
- [11] Chiappini/Schifano, CNS Drugs 2016, 30: 647-654.
- [12] Tambon M. et al., Frontiers in Psychiatry 2021, 12:639780. doi: 10.3389/fpsyt.2021.639780