

Schmerzmanagement

Lang wirksame Präparate gegen starke Schmerzen

Bei der Einnahme von Analgetika kann es insbesondere zum Ende eines Einnahmeintervalls verstärkt zum Auftreten von Schmerzen kommen. Um dieses als End-of-dose-Failure bezeichnete Phänomen zu vermeiden und die Schlafarchitektur zu schützen, sind lang wirksame Präparate in der Schmerztherapie unverzichtbar. Die kürzlich zur Behandlung zentraler und peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassene Retardformulierung von Pregabalin und das von der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin als „Präferenzsubstanz“ in der Tumorschmerzbehandlung empfohlene Hydromorphon mit 24-Stunden-Galenik stellen wichtige Bausteine in der Behandlung starker Schmerzen und einen großen Gewinn für die Betroffenen dar.

Gabapentinoide gehören zu den drei Wirkstoffgruppen, die in der deutschen S2k-Leitlinie „Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen“ als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung chronischer neuropathischer Schmerzen aufgeführt werden, neben tri- und tetrazyklischen Antidepressiva (TZA) und dem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI) Duloxetin [1]. Als Mittel der zweiten und bei einzelnen Indikationen auch der ersten Wahl werden in der Leitlinie Lidocain- oder Capsaicinpflaster, als dritte Wahl Opioide empfohlen [1]. Gabapentinoide binden an der $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit der präsynaptischen, spannungsabhängigen Kalziumkanäle peripherer und zentraler nozizeptiver Neuronen und reduzieren dadurch den aktivierenden Kalziumeinstrom. Während Gabapentin nur zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen ist, erstreckt sich die Zulassung von Pregabalin zusätzlich auch auf die Therapie zentraler neuropathischer Schmerzen [2]. Laut Prof. Dr. Ralf Baron, Facharzt für Neurologie und Leiter der Sektion Neurologische Schmerztherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, verbessert Pregabalin zudem die Schlafqualität, unabhängig von dessen Effekt auf neuropathische Schmerzen. Baron führte dazu eine Studie mit 24 gesunden Personen an, in der Pregabalin 3x150 mg, Alprazolam 3x1 mg und Placebo randomisiert doppelblind miteinander verglichen wurden [3]. Im Vergleich zu Placebo trat unter beiden aktiven Behandlungen eine Verlängerung der Gesamtschlafzeit ein. Während

Alprazolam den Anteil des langsamwelligen Schlafs (Schlafstadien III und IV) an der Gesamtschlafzeit reduzierte, war dessen Anteil unter Pregabalin signifikant höher als unter Placebo ($p < 0,001$) (Abb. 1) [3,4]. Nach Barons Einschätzung profitieren auch von neuropathischen Schmerzen Betroffene, die mit Pregabalin behandelt werden.

Stabilere Wirkspiegel durch Retardformulierung

„Retard-Arzneimittel sind aus der Langzeittherapie vieler Schmerzkrankungen nicht mehr wegzudenken. Sie bieten hinsichtlich Adhärenz, Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit belegbare Vorteile,“ betonte Prof. Dr. Rainer Freynhagen, Chefarzt Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerzmedizin, Benedictus Krankenhaus Feldafing. Daher begrüße er auch die im Januar 2024 erfolgte erstmalige Zulassung einer retardierten Form von Pregabalin (Pregabalin Aristo® retard) [5]. Pregabalin werde, so

Freynhagen, aus dem proximalen Dünndarm über L-Aminosäuretransporter resorbiert. Um diesen Vorgang zu verlängern, wurde eine gastroretentive Arzneiform mit quellfähigen Eigenschaften entwickelt. Die Einnahme der Tablette nach einer Mahlzeit ist unentbehrlich für die korrekte Funktion dieser Galenik. Bei einmal täglicher Anwendung, die mit der retardierten Form bis zu einer Dosis von 330 mg erhältlich ist, erfolgt die Einnahme nach dem Abendessen. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei Pregabalin zwischen 150 mg und 600 mg pro Tag. Da die retardierte Formulierung einen 10%igen Beladungsüberschuss enthält, wäre für eine Tagesdosis von 600 mg Pregabalin die Einnahme von zwei Dosen von 330 mg der retardierten Formulierung (660 mg einmal täglich) nach dem Abendessen die dazu äquivalente Therapie. Bei einer versehentlichen Einnahme auf nüchternen Magen kann es laut Freynhagen dank der speziellen Galenik aber nicht zu einer Überdosierung kommen, sondern nur zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit um 30–50%. Die Möglichkeit der einmal täglichen Einnahme kann Freynhagen zufolge die Therapieadhärenz im Vergleich zur zweibis dreimal täglichen Einnahme schnell freisetzender (Immediate Release, IR) Pregabalinpräparate begünstigen. Bei der Einnahme von Pregabalin retard erreiche die Plasmakonzentration innerhalb von 72 bis 96 Stunden den steady state. Im Vergleich zu IR-Präparaten vermeide man damit zum einen die hohen, unter Umständen über den therapeutischen Bereich hinauschießenden Wirk-

Impressum

„Schmerz kennt kein 9 to 5: Die innovative Schmerztherapie ohne Stechuh“ Industriesymposium anlässlich des Deutschen Schmerzkongresses, Mannheim, 18. Oktober 2024

Bericht:
Dr. Thomas Heim, Freiburg

Redaktion:
Dr. Claudia Meyer

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Der Schmerz“
Band 38, Heft 6, Dezember 2024

Mit freundlicher Unterstützung der
Aristo Pharma GmbH, Berlin

Die Herausgeberinnen und Herausgeber
der Zeitschrift übernehmen keine
Verantwortung für diese Rubrik.

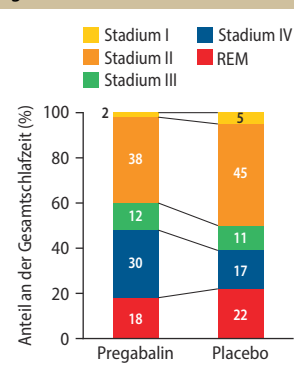
Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführung: Fabian Kaufmann,
Dr. Cécile Mack, Dr. Hendrik Pügge

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

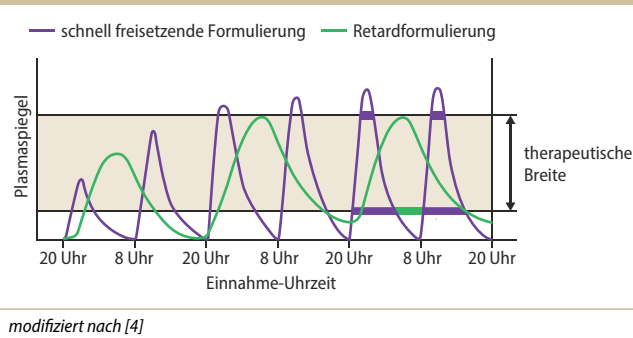
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vor der Anwendung im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Abb. 1 Wirkung von Pregabalin auf die Schlafarchitektur von gesunden Personen



modifiziert nach [3, 4]

Abb. 2 Schematische Darstellung von Retardformulierungen im Vergleich zu schnell freisetzenden Formulierungen



stoffpeaks und das damit einhergehende höhere Risiko für Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schläfrigkeit oder Kopfschmerzen. Zum anderen könne das bei den IR-Präparaten deutlich höhere Risiko für einen Abfall unter die minimal effektive Plasmakonzentration vermieden werden. Letzteres kann mit einem End-of-dose-Failure und zuweilen mit Rebound-Effekten einher gehen (**Abb. 2**) [4].

Opiode: 24-Stunden-Galenik schützt den Nachtschlaf

Die Vorzüge einer retardierten Galenik treffen laut Dr. Johannes Horlemann, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) und Leiter des DGS-Schmerzentrums Kevelaer, auch auf die Schmerzbehandlung mit Opioiden zu. Mit Präparaten, die eigentlich als zwölf Stunden lang wirksam deklariert seien, erreiche man aber mit einer zweimal täglichen Gabe nicht immer zuverlässig den Gleichgewichtszustand. Die Halbwertsdauer liege bei diesen Präparaten zwischen 5,5 und 12 Stunden [6]. Auch die transdermale Applikation über Opioidpflaster ist Horlemann zufolge nicht immer verlässlich. Mit einer 24-Stunden-Galenik, z. B. mit Hydromorphon Aristo® long, vermeide man End-of-dose-Failure und das plötzliche Wiederauftreten starker Schmerzen. Nächtliche Schmerzattacken bleiben Horlemann zufolge aus und die Schlafarchitektur normalisiere sich, was eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Schmerztherapie sei. Die DGS empfiehlt in ihrer „Praxisleit-

nie Tumorschmerz“ Hydromorphon als „Präferenzsubstanz“ und weist auf die Möglichkeit der Einmalgabe mit 24-Stunden-Galenik hin [7]. Als Begründung für die Präferenz von Hydromorphon werden die „pharmakologischen Vorteile in der Verträglichkeit“ und die niedrigste Eiweißbindung unter den gängigen Opioiden genannt [7].

Start mit Pregabalin verträglicher

Die Therapie neuropathischer Schmerzen erfordert häufig die Kombination mehrerer Medikamente. Da Pregabalin weitgehend unverändert über die Niere ausgeschieden wird, ist das Risiko für pharmakokinetische Interaktionen gering und eine Einnahme mit anderen Arzneimitteln unter Umständen unproblematischer [5]. In Kombination mit anderen sedierenden Substanzen wie Alkohol, Benzodiazepinen oder Opioiden wurden vor allem in höheren Dosierungen unerwünschte Verstärkungen von Nebenwirkungen berichtet. Bei Kombination mit Opioiden ist aufgrund des erhöhten Risikos für Atemdepression und opioidbedingter Todesfälle besondere Vorsicht geboten [5]. Baron berichtete über eine multizentrische doppelblind randomisierte Crossover-Studie zur Schmerzbehandlung von Menschen mit diabetischer Neuropathie, bei denen entweder Pregabalin, das TZA Amitriptylin oder Duloxetin zunächst als sechswöchige Monotherapie eingesetzt wurde [8]. Die Patientinnen und Patienten,

die darunter keine ausreichende Schmerzreduktion erreicht hatten, erhielten über weitere zehn Wochen ein zusätzliches Medikament, je nach randomisierter Abfolge entweder Pregabalin oder Amitriptylin. Bei allen anderen wurde die Monotherapie fortgeführt. Die mittlere Schmerzintensität auf der numerischen Ratingskala (1–10) lag zu Beginn bei 6,6 und sank unter der Behandlung auf 3,3.

Die drei miteinander verglichenen Therapieregime, Pregabalin-Amitriptylin (P-A), Amitriptylin-Pregabalin (A-P) und Duloxetin-Pregabalin (D-P) zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Schmerzreduktion. Die Kombinationen wurden in der Regel gut vertragen. Entsprechend der bekannten Nebenwirkungsprofile trat Benommenheit unter A-P im Vergleich zu den anderen beiden Therapiesequenzen signifikant häufiger ($p=0,036$) auf. Unter D-P war Übelkeit häufiger ($p=0,0011$) und unter A-P Mundtrockenheit ($p=0,0003$). Die Kombinationstherapie wurde von 7 % der A-P-Gruppe, 10 % der D-P-Gruppe und 11 % der P-A-Gruppe wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($p=0,88$). Die meisten nebenwirkungsbedingten Abbrüche traten in der Monotherapiephase auf, 5 % unter Pregabalin, 11 % unter Amitriptylin und 17 % unter Duloxetin [8]. Baron zufolge bestätigt die Studie, dass die Anwendung Pregabalin-haltiger Kombinationen bei Versagen der jeweiligen Monotherapie eine gute Option ist. Dabei scheint eine mit Pregabalin begonnene Sequenz verträglicher zu sein als die mit Antidepressiva begonnenen Sequenzen.

Abhängigkeitspotenzial bei Retardformulierung geringer?

„Dass Pregabalin ein Abhängigkeitspotenzial hat, ist unstrittig“, erklärte Freynhagen. Die Bundesärztekammer hat in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft den „Leitfaden zum schädlichen

Gebrauch von Medikamenten“ herausgegeben [9]. Darin heißt es, das Abhängigkeitspotenzial von Gabapentinoïden sei niedriger als das von Alkohol, Opioiden und Benzodiazepinen. Pregabalin scheine dabei ein höheres Abhängigkeitspotenzial aufzuweisen als Gabapentin und in der Regel sei die Abhängigkeit von Gabapentinoïden eingebunden in andere Substanzabhängigkeiten, meist von Opioiden oder Benzodiazepinen [9]. Zudem vermute man, so Freynhagen, dass Gabapentinoïde die Toleranz für Opiode reduzieren und somit das Risiko für eine Überdosierung mit möglicher Todesfolge erhöhen. Allein eingenommen und bei ordnungsgemäßer Anwendung würden Gabapentinoïde dagegen als sicher gelten. Für viele Substanzen sei nachgewiesen, dass das Abhängigkeitspotenzial bei retardierten Darreichungsformen deutlich geringer ist als bei IR-Präparaten. Freynhagen vermutet, dass das auch auf Gabapentinoïde zutrifft. Bei Personen mit vorbestehender Substanzabhängigkeit wird allerdings empfohlen, Pregabalin zu vermeiden.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, AWMF-Leitlinie Nr. 030–114, Stand 2019 (in Überarbeitung), <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-114>
2. Fachinformation Neurontin® 100/300/400 mg Hartkapseln, Stand: Juli 2023
3. Hindmarch I et al., Sleep 2005, 28:187–193
4. Baron R, Präsentation „Retardiertes Pregabalin – 24 Stunden im Einsatz gegen den neuropathischen Schmerz“, Deutscher Schmerzkongress 2024
5. Fachinformation Pregabalin Aristo® retard 82,5 mg/165 mg/330 mg Retardtabletten, Stand: Mai 2024
6. Güttler K, Deutsche Apotheker Zeitung 2009, 38:76
7. Horlemann J et al., www.dgs-praxisleitlinien.de/download/praxisleitlinie-tumorschmerz-v3/
8. Tesfaye S et al., Lancet 2022, 400:680–690
9. www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/public-health/suchtmittelmedizin/medikamentenabhaengigkeit#c17335 (letzter Zugriff: 24.10.2024)