

SCHMERZ NACHRICHTEN

Zeitschrift der Österreichischen Schmerzgesellschaft



Analgetika unter Berücksichtigung von Organinsuffizienzen und möglicher Arzneimittelinteraktionen

Ein Positionspapier der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG)

ÖSTERREICHISCHE SCHMERZGESELLSCHAFT



Analgetika unter Berücksichtigung von Organinsuffizienzen und möglicher Arzneimittelinteraktionen

Ein Positionspapier der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG)

Mitwirkende Expert:innen:

Mag. Martina Anditsch, Leiterin der Anstaltsapotheke, Medizinische Universität Wien/AKH Wien

Univ.-Prof. Dr. Sabine Sator, Klinische Abteilung Schmerzmedizin, Medizinische Universität Wien/AKH Wien

OÄ Dr. Waltraud Stromer, Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Horn, Horn, Österreich

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc, Abteilung Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

Prim. PD Dr. Nenad Mitrovic, Abteilung für Neurologie, Salzkammergut-Klinikum, Vöcklabruck, Österreich

Redaktion: Mag. Volkmar Weilguni

Projektmanagement: Monica Friedmann, BA

Mit freundlicher Unterstützung von Opella

Opella.

IMPRESSUM: SCHMERZ NACHRICHTEN. **Medieninhaber, Herausgeber und Verleger:** Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, **Tel.:** +43 (0)1/330 24 15-0, **Fax:** +43 (0)1/330 24 26. **Eigentümer und Copyright:** © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature, 2024. **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Alexander Barta. **Chef vom Dienst:** Mag. Volkmar Weilguni. **Projektmanagement:** Monica Friedmann, BA. **Hersteller:** FRIEDRICH Druck & Medien GmbH, 4020 Linz. **Verlags- und Herstellungsort:** Wien. **Website:** www.pains.at **Grafische Gestaltung:** Katharina Bruckner. **Coverfoto:** © Eva-Katalin/Getty Images. **Produktsicherheit:** Bei Fragen zur Produktsicherheit wenden Sie sich bitte an ProductSafety@springernature.com

INHALT

| | |
|--|----|
| 1. EINLEITUNG | 4 |
| 2. NICHTOPIOID-ANALGETIKA (NOA) | 4 |
| 2.1 NSAR/Coxibe | 4 |
| 2.2 Zentralwirksame NOA | 6 |
| 2.2.1 Paracetamol | 6 |
| 2.2.2 Metamizol | 7 |
| 3. PARASYMPATHIKOLYTIKA | 8 |
| 3.1 Butylscopolamin | 8 |
| 4. CO-ANALGETIKA | 9 |
| 4.1 Antikonvulsiva | 9 |
| 4.1.1 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle | 9 |
| 4.1.2 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle | 10 |
| 4.2 Antidepressiva | 11 |
| 4.2.1. Trizyklische Antidepressiva | 11 |
| 4.2.2. Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer | 11 |
| 5. MUSKELRELAXANTIEN | 12 |
| 6. OPIOID-ANALGETIKA | 12 |
| 7. CANNABINOIDE | 15 |
| 8. EXKURS: ANALGETIKA UND FAHRTÜCHTIGKEIT | 17 |
| 9. LITERATUR | 18 |
| 10. ÜBERSICHT: ANALGETIKA BEI ORGANINSUFFIZIENZEN | 19 |

1. EINLEITUNG

Sowohl in der Behandlung akuter als auch chronischer Schmerzen ist der Einsatz von Analgetika zentraler Bestandteil des Therapiekonzepts. In der Behandlung akuter Schmerzen setzen Patient:innen häufig OTC-erhältliche Analgetika mit zum Teil erheblichem Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzial ein, ohne sich des Risikos bewusst zu sein. In der Therapie chronischer Schmerzen sollen Analgetika in ein ganzheitlich orientiertes, umfassendes Behandlungskonzept integriert sein, das neben pharmakologischen und gezielten invasiven Verfahren auch edukative, physiotherapeutische (somatische), psychotherapeutische, soziale und berufsbezogene Therapieanteile berücksichtigt – in Leitlinien als **interdisziplinäre multimodale Schmerztherapie (IMST)** beschrieben.

In beiden Fällen kommt der Arzt-Patienten-Beziehung zentrale Bedeutung zu, um Therapieerfolge zu steigern und medikamentöse Nebenwirkungen bzw. Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden. Therapieziele müssen gemeinsam mit den Patient:innen vor Beginn definiert, im Verlauf der Therapie evaluiert und gegebenenfalls angepasst werden, um zu hochgesteckte Erwartungen zu vermeiden. **Therapieziele müssen realistisch sein!** Das Erreichen absoluter Schmerzfreiheit ist bei vielen chronischen Schmerzerkrankungen KEIN realistisches Therapieziel.

In der pharmakologischen Schmerztherapie steht eine breite Palette an unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zur Verfügung, die sich auch hinsichtlich ihrer potenziellen Nebenwirkungen, Interaktionen mit anderen Medikamenten und Kontraindikationen zum Teil erheblich unterscheiden. Bei der individuellen Auswahl der geeigneten Analgetika muss neben Schmerzstärke und -intensität vor allem der zugrundeliegende Schmerzmechanismus berücksichtigt werden. Die Österreichische Schmerzgesellschaft (ÖSG) und die Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) haben dazu ein Positionspapier publiziert [1].

Neben Stärke, Intensität und Mechanismus des Schmerzes spielen für die Therapiewahl individuelle Faktoren der Patient:innen, etwa Organinsuffizienzen, Vorerkrankungen, Polymedikation etc. eine wesentliche Rolle. Das hier vorliegende Positionspapier legt den Fokus auf die Nebenwirkungs- und Interaktionspotenziale der unterschiedlichen Analgetika-Wirkstoffgruppen, die es besonders bei potenziell gefährdeten Patient:innengruppen (z. B. geriatrische Patient:innen) zu berücksichtigen gilt.

Der Balance zwischen Wirkung und Verträglichkeit der verordneten Präparate ist von zentraler Bedeutung für das analgetische Therapiemanagement. Es sollte regelmäßig überprüft werden, ob die Patient:innen Responder für die ausgewählten Wirkstoffe sind [2]. Als Responder werden in der Literatur Patient:innen beschrieben, die das Therapieziel bei „akzeptablen Nebenwirkungen“ erreichen [3,4].

Erfolg oder Versagen eines medikamentösen Therapiekonzeptes, vor allem in der Behandlung chronischer wie auch neuropathischer Schmerzen, können meist innerhalb von 2-4 Wochen erkannt werden. Bei Erfolg (= Responder) hinsichtlich der Gabe von Opioiden, Antidepressiva (SNRI, TZA) oder Antikonvulsiva ist von einer länger anhaltenden analgetischen Wirkung auszugehen, ein

Misserfolg erfordert eine Änderung der Therapiestrategie. Das Versagen eines Medikaments impliziert nicht auch das Versagen anderer pharmakologischer Optionen [2].

2. NICHTOPIOID-ANALGETIKA (NOA)

2.1 NSAR/Coxibe

Zu den Cyclooxygenasehemmern gehören die Gruppe der Nicht Steroidale Anti-Rheumatika (NSAR, oft auch als NSAID für Non Steroidal Antiinflammatory Drugs bezeichnet) sowie die spezifischen COX-2-Hemmer (Coxibe), **Tab. 1**.

| | |
|----------------------|---|
| Salicylate | Acetylsalicylsäure, Diflunisal |
| Arylessigsäuren | Diclofenac, Ketorolac, Indomethacin |
| Arylpropionsäuren | Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen |
| Oxicame | Piroxicam, Meloxicam |
| Anthralinsäuren | Mefenamensäure |
| Cox-2-selektive NSAR | Celecoxib, (Rofecoxib), Parecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib |

Der analgetische, antipyretische und antiphlogistische Effekt dieser Substanzgruppe beruht auf der Beeinflussung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese im peripheren Gewebe wie auch im ZNS durch Hemmung der Cyclooxygenase [5,6]. Man unterscheidet dabei zwei Isoformen: COX-1 und COX-2 [6-10]:

- COX-1 schützt die Magenschleimhaut, reguliert die Nierendurchblutung und induziert eine Plättchenaggregation über Produktion von Thromboxan in Thrombozyten.
- COX-2 wird im Rahmen einer Verletzung oder Entzündung durch einige Zytokine, Mitogene und Endotoxin induziert.

COX-2-Inhibition bedeutet somit entzündungshemmende und analgetische Wirkung. Coxibe weisen ein geringeres gastrointestinales Risiko auf. COX-2 kann die Freisetzung von Renin und die Bildung von Angiotensin II steigern, was den Blutdruck erhöht und auch zu einer Nierenschädigung führen kann. Durch die Hemmung der COX-2 wird die PGI₂-Produktion (Prostacyclin) reduziert, die sonst für eine Vasodilatation sorgt. Daher kommt es zur Vasokonstriktion. Durch die weniger ausgeprägte Unterdrückung der Thromboxan- (TXA₂-) Synthese (COX-1-abhängig), kommt es zur vermehrten Thrombozytenaggregation. Zusammen mit der Vasokonstriktion führt das zum Überwiegen der prothrombotischen Faktoren und dadurch zu einer höheren Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Andere Faktoren, die zur kardiovaskulären Toxizität der COX-2-Hemmer beitragen, sind die Beschleunigung der Atherogenese, eine Erhöhung oder Destabilisierung des Blutdrucks sowie das Risiko des Herzversagens.

Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der NSAR weisen eine unterschiedlich stark ausgeprägte COX-1- und COX-2-Hemmung auf, wodurch sich ihre Nebenwirkungsprofile zum Teil deutlich unterscheiden (**Tab. 2**).

Diclofenac hat eine vergleichsweise stärkere COX-2-Hemmung und dadurch auch eine stärkere Hemmung des anti-aggregatorisch

| Tab. 2 COX-Selektivität der NSAR | |
|----------------------------------|--|
| COX-1-präferentiell (10x) | Indomethacin, Ibuprofen, Naproxen, Piroxicam, Lornoxicam, Acetylsalicylsäure (ASS) |
| COX-2-präferentiell (2-10x) | Meloxicam, Diclofenac, Parkemed, Celecoxib |
| COX-2-selektiv (80-100x) | Parecoxib, Etoricoxib |

und somit vasoprotektiv wirkenden Prostazyklin, was zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen kann. Bei Naproxen hingegen ist die COX-1-Hemmung stärker und somit auch das Risiko für gastrointestinale Ereignisse. Dafür ist das Sicherheitsprofil hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos gegenüber anderen NSAR-Substanzen laut klinischen Studien vorteilhafter [11].

Hauptindikation für NSAR bzw. Coxibe sind entzündliche Erkrankungen, Schmerzen im Bewegungsapparat, posttraumatische und postoperative Schmerzen.

Kontraindikationen für die Verabreichung von NSAR oder Coxiben sind Allergien, anamnestisch bekannte asthmatische Anfälle sowie das letzte Trimenon der Schwangerschaft. Weitere Kontraindikationen und **Warnhinweise** sind in **Tab. 3** aufgelistet.

| Tab. 3 Kontraindikationen und Warnhinweise für den Einsatz von NSAR bzw. Coxiben bezüglich Organinsuffizienzen | | |
|---|-----------|-----------|
| | NSAR | Coxibe |
| Gastrointestinales System | | |
| Aktive peptische Ulzera und Blutungen | STOPPI! | STOPPI! |
| NSAR-bedingte GI-Blutungen oder Perforation in der Anamnese | STOPPI! | Vorsicht! |
| Rezidivierende peptische Ulzera und Blutungen in der Anamnese | STOPPI! | Vorsicht! |
| Entzündliche Darmerkrankungen | STOPPI! | Vorsicht! |
| Kardiovaskuläres System | | |
| Herzinsuffizienz NYHA III-IV | STOPPI! | STOPPI! |
| Herzinsuffizienz NYHA II | Vorsicht! | STOPPI! |
| KHK, pAVK und/oder zerebrovaskuläre Erkrankung | Vorsicht! | STOPPI! |
| Hypertonie* und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese | Vorsicht! | Vorsicht! |
| Niere | | |
| Glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min | STOPPI! | STOPPI! |
| Vorbestehende Nierenbelastung Diuretika, ACE- und AT1-Blocker | STOPPI! | Vorsicht! |
| Hypertonie* und Diabetes | Vorsicht! | Vorsicht! |
| *Etoricoxib ist kontraindiziert bei Patient:innen mit Hypertonie, deren Blutdruck anhaltend über 140/90 mmHg erhöht und nicht ausreichend eingestellt ist. (Quelle: EMA Statements (27.06. bzw. 17.10. 2005)) | | |

Nebenwirkungen im GI-Trakt: Abhängig von der Substanz variiert das Ausmaß der NSAR-bedingten Nebenwirkungen im GI-Trakt. Das Nebenwirkungsrisiko sinkt mit der Plasmahalbwertszeit. Für bestimmte Patient:innengruppen wird aufgrund der erhöhten gastrointestinalen Nebenwirkungen unter NSAR-Therapie eine **Protonenpumpenhemmer- (PPI-)Prophylaxe** empfohlen:

- Therapeutisch notwendige hohe NSAR-Dosierung
- lange Behandlungsdauer
- Alter ≥ 65 Jahre

EMA-EMPFEHLUNGEN ZU NSAR

Aufgrund ihrer gastrointestinalen, renalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen bzw. ihrer Organtoxizität hat die European Medicines Agency (EMA) für die Gabe von NSAR/Coxiben folgende Empfehlungen formuliert:

- keine Dauerbehandlung (wenn möglich)
- Einzeldosis so niedrig wie möglich, aber so hoch wie nötig
- keine Kombination von NSAR/Coxiben untereinander
- keine intramuskuläre Gabe
- Anpassung der Dosierung an den tageszeitlichen Schmerzrhythmus
- bei Patient:innen im höheren Lebensalter (> 65 Jahre):
 - bevorzugt NSAR/Coxibe mit kurzer Halbwertszeit*
 - ggf. Vorgehen wie bei Patient:innen mit hohem GI-Risiko: regelmäßige Überwachung von GI-Trakt, Nierenfunktion und Herz-Kreislauf

*NSAR mit kurzen Halbwertszeiten: Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen (2h)

- gleichzeitige Gabe von Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern, niedrig dosiertem ASS, Kortikosteroiden, SSRI
- Helicobacter-pylori-Infektion in der Anamnese
- Ulcus mit oder ohne Komplikation in der Anamnese

PPI schützen jedoch nur die Mukosa im gastroduodenalen Bereich, nicht jedoch jene im Dünn- oder Dickdarm, wo NSAR ebenfalls eine endotheliale Schädigung verursachen können.

NSAR bzw. Coxibe können zu einer Erhöhung der Leberwerte und bei Vorerkrankungen auch zu einer **Leberschädigung** führen. Bei schweren Funktionsstörungen der Leber sollte die Dosierung und die Behandlungsdauer angepasst oder die Behandlung eingestellt werden, da es durch den mangelnden Abbau zu Überdosierung kommen kann.

Um **renale und kardiovaskuläre Nebenwirkungen** von NSAR bzw. Coxiben zu vermeiden, müssen die in **Tab. 2** angeführten Kontraindikationen bzw. Warnhinweise beachtet werden.

Allergien gegen NSAR sind nicht selten, wobei eine Allergie gegen einen Wirkstoff nicht automatisch bedeutet, dass man auch auf andere Wirkstoffe dieser Substanzklassen allergisch reagiert. Klinische Zeichen können hier Hautreaktionen, Niesanfälle und auch Gewebeschwellungen sein, unter Umständen auch ein Bronchospasmus. Besonders gefährdet sind hier Menschen, die an **Asthma bronchiale** leiden. Hiervon Betroffene sollten also die Einnahme meiden oder zumindestens minimieren. Das Risiko scheint bei den Coxiben geringer als bei den klassischen NSAR zu sein, bei welchen bei erwachsenen Asthmatikern jeder Fünfte betroffen sein kann.

Coxibe wie auch NSAR dürfen aufgrund des bekannten renalen, kardiovaskulären wie auch gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils nur in der geringsten effektiven Dosis für die kürzest mögliche Zeit verordnet werden. Eine Überwachung des Blutdrucks wird unter der Einnahme empfohlen.

Ein Aspekt, der auch bei der Therapie mit NSAR oder Coxiben beachtet werden muss, sind – vor allem bei Multimorbidität bzw. Polymedikation – mögliche **Interaktionspotenziale von NSAR/Coxiben** mit anderen Medikamenten, zusammengefasst in **Tab. 4**.

| Tab. 4 Potenzielle Arzneimittelinteraktionen von NSAR/Coxiben | | |
|---|--|--|
| NSAR + | SSRI, orale Antikoagulantien, ASS, Glukokortikoide | erhöhtes GI-Blutungsrisiko |
| | ACE-Hemmer | Gefahr des akuten Nierenversagens |
| | ACE-Hemmer/Sartane, Diuretika | absolutes Risiko für das Auftreten eines akuten Nierenversagens um etwa ein Drittel erhöht („Triple Whammy“) |
| | ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika, Sartane | verminderte blutdrucksenkende Wirkung |
| | ACE-Hemmer, Sartane, Aliskrein, Betablocker, Spironolacton ... | Hyperkalämie |
| | Antidepressiva, Diuretika, Antikonvulsiva, ... | verstärkte Hyponatriämie über SIADH |
| | Chinolone + Anticholinergika | erhöhte Neurotoxizität |
| | Diuretika | Ödembildung durch Wirkverlust |

Quelle: Mediq.ch; medis.at, Fachinformationen der Hersteller

2.2 Zentralwirksame NOA

2.2.1 Paracetamol

Der Wirkungsmechanismus von Paracetamol ist sehr komplex, wobei sowohl ein peripherer (COX-Hemmung) als auch ein zentraler Mechanismus vorhanden sind [12-15]:

- inhibiert COX-1/ COX-2
- aktiviert Transient-receptor-potential-vanilloid-subtype-1- (TRPV1)-Rezeptoren, die bei der Nozizeption als auch der Temperaturregulation eine Rolle spielen
- wirkt an CB1-Rezeptoren (Cannabinoid-Rezeptoren) im Gehirn und Rückenmark (RM)
- aktiviert serotonerge schmerzhemmende Mechanismen an Interneuronen des dorsalen Rückenmarks
- blockiert indirekt spinale NMDA- und Substanz-P-Rezeptoren
- hemmt die spinale Stickstoffmonoxid- (NO-) Produktion durch Hemmung der NO-Synthetase
- senkt die Prostazyklinproduktion im ZNS

Der vorwiegend zentrale Wirkungsmechanismus erklärt die geringe entzündungshemmende Wirkung der Substanz. Wegen der peripheren selektiven COX-2 Hemmung (nach Gabe von 1g Paracetamol wird COX-2 zu 83 % gehemmt) erhöht eine prolongierte Paracetamol-Einnahme das kardiovaskuläre Risiko [16-18]. Eine hohe Dosierung bei längerer Einnahme führt auch zu einem gesteigerten Risiko von Magen-, Darm- und Nierenerkrankungen [14]. Vorteilhaft ist die fehlende Hemmung der Thrombozytenaggregation. **Hauptindikationen** von Paracetamol sind Kopfschmerzen, Schmerzen im Bewegungsapparat, posttraumatische und postoperative Schmerzen.

Kontraindikationen von Paracetamol sind neben Allergien eine schwere Leberinsuffizienz. Bei der Metabolisierung in der Leber entstehen über das Cytochrom P450 Enzym auch geringe Mengen des toxischen Metaboliten N-Acetyl-p-Benzochinonimin (NAPQI), der für die Elimination Glutathion braucht [19,20]. Steht dieses nicht zur Verfügung (protrahierte Gabe therapeutischer Dosen, v. a. im Zusammenhang mit Fieber, Virusinfekten mit stiller Leberbeteiligung, Sepsis, präexistente Lebererkrankung, Malnutrition, Dehydratation und gleichzeitiger Induktion des Cytochrom-P450-Systems durch Anwendung anderer Medikamente), wird NAPQI an Leberproteine gebunden. Die Folge sind Leberzellnekrosen.

Bei versehentlicher Paracetamol-Überdosierung oder regelmäßiger Einnahme in hoher Dosis (> 4 g/Tag) muss somit mit hepatotoxischen Nebenwirkungen gerechnet werden, die potenziell letal sein können [14].

In den niederländischen Empfehlungen wird Paracetamol als sicheres Arzneimittel bei Leberzirrhose eingestuft, das bei Child-Pugh A, B und C ohne Dosisreduktion verabreicht werden kann. Nur bei Patient:innen mit Zirrhose und Risikofaktoren für Hepatotoxizität (z. B. Unterernährung oder Alkoholkonsum) wird eine reduzierte Dosis von max. 2 g/Tag empfohlen. Demgegenüber sollte aus Sicht der an diesem Positionspapier beteiligten Fachmitglieder der Akademie der Ärzte bei allen Patient:innen mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh C eine max. Tagesdosis von 2 g Paracetamol nicht überschritten werden!

Paracetamol ist bei Niereninsuffizienz bedenkenlos anwendbar (keine Nephrotoxizität, keine renale Elimination). Eine geringfügige Entfernung durch Hämodialyse ist mit einhergehender leichter Wirkungsabnahme möglich. Eine Steigerung des Dosierungsintervalls auf 8 bis 12 Stunden ist jedoch zu empfehlen.

Nebenwirkungen von Paracetamol: Es ist zu beachten, dass unter Paracetamol, in Abhängigkeit von der Dosis und Anwendungsdauer, das Risiko kardiovaskulärer, gastrointestinaler, renaler und hepatischer Nebenwirkungen steigt.

Bei Verdacht auf eine Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (**HAGMA**) aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen [21]. Es wird von Fällen berichtet, wo Patient:innen mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder Patient:innen mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus), die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden, aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose HAGMA entwickelten [21].

Die Tageshöchstdosis von 4 g (Geriatric 2 g) darf nicht überschritten werden. Auch das Mortalitätsrisiko ist bei langfristiger Einnahme hoher Dosierungen erhöht.

Häufige Arzneimittelinteraktionen von Paracetamol sind in **Tab. 5** zusammengefasst.

Tab. 5 Potenzielle Arzneimittelinteraktionen von Paracetamol

| Substanz | Wechselwirkung mit | Effekt | Empfehlung |
|------------------------|--|--|--|
| Paracetamol | Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Isoniazid (INH), Zidovudin (CYP2E1/CYP3A4 Induktoren) | Erhöhung der Lebertoxizität; erhöhtes Risiko für Leberzellnekrosen | |
| | Alkohol | | |
| | NSAR, Cumarin | erhöhte Blutungsneigung | |
| | Antiemetika, 5-HT3-Antagonisten (Granisetron, Ondansetron, Tropisetron) | ev. Hemmung der analgetischen Wirkung | |
| | Vitamin K-Antagonisten | Verstärkung der antikoagulatorischen Wirkung | Überwachung des INR, ggf. Dosisanpassung |
| | Probenecid | Reduzierung der Paracetamol-Clearance | Verringerung der Paracetamol-Dosis |
| | Zidovudin | verstärkte Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie | |
| | Flucloxacillin | erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose | |
| Checkpoint-Inhibitoren | Abschwächung der Wirkung von Immuntherapeutika | Paracetamol vermeiden | |

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) [22]

2.2.2 Metamizol

Das Pyrazolon Metamizol (Dipyrone) ist ein Prodrug, das in der Leber zum pharmakologisch wirksamen Hauptmetaboliten 4-Methylaminoantipyrin (4-MAA) hydrolysiert wird. Der analgetische Effekt Metamizols beruht vermutlich auf der Inhibition einer zentralen Cyclooxygenase (COX)-3. Der genaue Mechanismus konnte bis dato noch nicht abschließend geklärt werden. Ebenso nicht geklärt ist, inwieweit die aktiven Metaboliten die einzelnen COX-Isoformen COX-1 und COX-2 kompetitiv oder allosterisch hemmen. Daneben werden zentrale Effekte an Neuronen des Thalamus und Hypothalamus postuliert. Dadurch sollen Effekte auf die Schmerzverarbeitung und Thermoregulation vermittelt werden. Als einziges NOA wirkt Metamizol spasmolytisch, vermutlich durch Agonismus an Cannabinoid-Rezeptoren (z. B. am CB1-Rezeptor) und reduzierter intrazellulärer Kalziumfreisetzung durch Hemmung der Phospholipase C in glatten Muskelzellen. Metamizol hat eine relativ hohe analgetische Potenz im Vergleich zu Paracetamol, wirkt antipyretisch und kann speziell bei viszeralen Schmerzen und Koliken eingesetzt werden. Unerwünschte Ereignisse sind unter einer Metamizol-Gabe wesentlich seltener als unter einer Opioid-Therapie, das Nebenwirkungsprofil ist besser als das der NSAR [23].

Indikationen: Bei der Verordnung von Metamizol sollen folgende zugelassene Indikationen bedacht werden:

- Akute starke Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen
- Koliken
- Tumorschmerzen
- Sonstige akute oder chronische Schmerzen, soweit andere Maßnahmen nicht indiziert sind
- Hohes Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht

Metamizol hat eine hohe Erfolgsrate bei der Behandlung akuter Schmerzen, insbesondere in Kombination mit Opioiden. Häufig kann in dieser Kombination die Opioiddosis deutlich reduziert werden [24,25]. Zugelassen ist es auch bei Kindern ab dem vierten Lebensmonat und Jugendlichen [26].

Die Kontraindikationen für Metamizol sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Tab. 6 Kontraindikationen für Metamizol

| |
|--|
| Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff |
| Analgetika-Asthma-Syndrom oder Analgetika-Intoleranz vom Urtikaria-Angioödemtyp |
| Störungen der Knochenmarksfunktion oder Erkrankungen des hämatopoetischen Systems |
| Genetisch bedingtem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel |
| Akuter intermittierender hepatischer Porphyrie |
| Im ersten und letzten Trimenon der Schwangerschaft |
| Während und mindestens 48 Stunden nach der letzten Anwendung von Metamizol darf nicht gestillt werden! |

Nebenwirkungen: Nach aktueller Studienlage ist das Nebenwirkungspotenzial von Metamizol als gering anzusehen. Zu den häufigsten leichten Nebenwirkungen von Metamizol gehörten Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen an der Applikationsstelle – gelegentlich können leichte Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut auftreten – oder leichte allergische Reaktionen.

Metamizol wird als sicherer im Vergleich zu Paracetamol, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure bewertet. Demnach hatten 7,7 % der Patient:innen, die Metamizol einnahmen, leichte Nebenwirkungen, verglichen mit 14,5 % bei Acetylsalicylsäure, 12,6 % bei Paracetamol und 12,7 % bei Ibuprofen. Metamizol zeigt somit statistisch gesehen eine 38,8 % geringere Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen im Vergleich zu Paracetamol und eine 46,8 % geringere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. Keine der Studien berichtet über schwerwiegende Nebenwirkungen [27].

Das Sicherheitsprofil von Metamizol macht die Substanz auch für den Einsatz bei älteren und hochbetagten Schmerzpatient:innen zu einer interessanten analgetischen Option. Es ist kardiovaskulär, gastrointestinal und renal gut verträglich.

Metamizol wird in der Leber zu den wirksamen Metaboliten 4-N-Methylaminoantipyrin (MAA) und 4-Aminoantipyrin (AA) – für analgetische und antipyretische Effekte verantwortlich – sowie zu einer Reihe unwirksamer Metaboliten hydrolysiert. MAA und AA hemmen, ähnlich wie Acetylsalicylsäure (ASS), die Prostaglandinsynthese in neutrophilen Granulozyten. Bei vorliegender Leberin-

suffizienz steigt die Halbwertszeit von MAA und FAA auf etwa das Dreifache, eine Dosisreduktion wird empfohlen! [28]. Bei vorliegender Niereninsuffizienz kann es bei langfristiger Anwendung oder hoher Dosierung zu Beeinträchtigungen der Nierenfunktion kommen. Schwere anaphylaktische Reaktionen, die lebensbedrohlich sein können, sind sehr selten [29].

Eine seltene, aber mögliche schwerwiegende und potenziell tödliche Nebenwirkung ist Agranulozytose.

Metamizol ist ein Hapten, der Wirkstoff bindet an Plasmaproteine der neutrophilen Granulozyten und modifiziert sie zu Vollantigenen. Das Immunsystem bildet daraufhin Antikörper, die zur Ausbildung von Immunkomplexen führen. Durch Adsorption der Immunkomplexe an Granulozyten kommt es zur Komplementaktivierung, die eine Apoptose bzw. Zytolyse der Granulozyten induziert. Daraus resultiert eine Agranulozytose.

Merke! Bei Symptomen einer Agranulozytose (Fieber, Schüttelfrost, Angina, Schleimhautläsionen im Mund, in der Nase und im Rachen sowie im Genital- oder Analbereich) oder beginnender Leukopenie sollte Metamizol daher sofort abgesetzt werden. Das Symptom Fieber wird durch Metamizol verschleiert.

Einige Studien schätzen, dass die Inzidenz von Metamizol-induzierter Agranulozytose zwischen 1:1.000.000 und 1:10.000 liegt, eine Studie von Klose et al. [30] fand ein höheres Risiko von etwa 1:1.371, wobei die Verwendung von Chemotherapeutika als relevanter Störfaktor in Betracht gezogen wurde. Die Häufigkeit einer Agranulozytose ist aufgrund vermuteter genetischer Prädispositionen regional sehr unterschiedlich, in nordeuropäischen Ländern zum Beispiel deutlich höher als in Mitteleuropa.

Arzneimittelinteraktionen: Klinisch relevant ist die Beeinflussung der anti-aggregatorischen Wirkung von ASS durch Metamizol. Eine zeitversetzte Einnahme der beiden Substanzen ist daher notwendig, wobei ASS immer mindestens 30 Minuten vor Metamizol eingenommen werden sollte. Besondere Vorsicht ist bei einer Komedikation mit Wirkstoffen zu beachten, die ein Risiko für Agranulozytose bergen, ebenso bei Vorerkrankungen, bei welchen eine Blutdrucksenkung strikt zu vermeiden ist, etwa bei koronaren Herzerkrankungen, Stenosen der hirnversorgenden Gefäße oder Aortenklappenstenosen.

Mögliche **Arzneimittelinteraktionen von Metamizol** sind in **Tab. 7** zusammengefasst.

3. PARASYMPATHIKOLYTIKA

3.1 Butylscopolamin

Butylscopolamin (BSA) blockiert die Wirkung von Acetylcholin an muskarinischen Rezeptoren, die sich auf den glatten Muskelzellen des Abdomens und des Beckenbereichs sowie in den intramuralen Ganglien der abdominalen Organe befinden. Dies führt zu einer sehr raschen Entspannung der glatten Muskulatur (innerhalb von 15 Minuten) und einer spasmolytischen Wirkung. Damit wird einerseits die ganglionäre Übertragung im Bereich der Bauch- und Beckenorgane gehemmt, andererseits das parasympathische Netzwerk im Bereich der inneren Organe. Aufgrund seiner hohen Affinität zu muskarinischen Rezeptoren bleibt BSA lokal im Darm verfügbar und übt dort seine spasmolytische Wirkung aus, ohne signifikant in den systemischen Kreislauf aufgenommen zu werden, da BSA aufgrund seiner quaternären Ammoniumstruktur die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert und nicht ins ZNS gelangt.

BSA wird zur Behandlung von Bauchschmerzen und Krämpfen eingesetzt, die durch Spasmen verursacht werden. Spezifische **Indikationen** sind:

- Bauchschmerzen, die durch Krämpfe des Magen-Darm-Trakts verursacht werden
- Reizdarmsyndrom
- Spasmen der Gallenwege und des Urogenitaltrakts
- menstruationsabhängige Schmerzen

Durch Entspannung des Gebärmutterhalses während der Wehen kann BSA die Geburtsdauer verkürzen. Eingesetzt wird der Wirkstoff auch zur Unterstützung bei diagnostischen und therapeutischen Verfahren im Abdomen, wie z. B. Endoskopie und radiologische Untersuchungen, um störende Bewegungen des Magen-Darm-Trakts zu unterdrücken und so die Sichtbarkeit der Schleimhaut zu verbessern. Aufgrund der Sicherheitsbedenken und der uneinheitlichen Datenlage wird der routinemäßige Einsatz von BSA während der Koloskopie allerdings nicht empfohlen [31]. In der Palliativpflege kann BSA zur Schmerzlinderung und Reduktion gastrointestinaler Sekrete bei terminalen Krebspatient:innen mit inoperablem Darmverschluss eingesetzt werden [32].

Die **Kontraindikationen** für BSA sind in **Tab. 8** zusammengefasst [33,34]:

| Tab. 7 Potenzielle Arzneimittelinteraktionen von Metamizol | | | |
|--|---|---|--|
| Substanz | Wechselwirkung mit | Effekt | Empfehlung |
| Metamizol | ASS | Abschwächung der thrombozytenaggregations-hemmenden Wirkung von ASS | |
| | Metamizol-Applikation min. 30 min, ideal 2 Stunden nach ASS | | |
| | CYP2B6- und CYP3A4-Substrate, z.B. Bupropion, Efavirenz, Methadon, Valproat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Sertralin | Senkung der Konzentration dieser Pharmaka durch verstärkte Metabolisierung (Metamizol ist ein Induktor von CYP2B6 und CYP3A4) | Überwachung des klinischen Ansprechens oder der Wirkstoffspiegel |
| | Chlorpromazin | schwere Hypothermie | |
| | Methotrexat | Verstärkung der Hämatotoxizität | |

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) [22]

| Tab. 8 Kontraindikationen für Butylscopolamin |
|--|
| Mechanische Stenosen im Magen-Darm-Trakt |
| Harnverhalten bei subvesikulärer Obstruktion, z. B. Prostataadenom |
| Engwinkelglaukom |
| Tachykardie, Tachyarrhythmie |
| Megakolon |
| Myasthenia gravis |
| Schwangerschaft und Stillzeit |

Nebenwirkungen: Klinische Studien und Post-Marketing-Daten zeigen wenige Nebenwirkungen, keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit zwischen BSA ($\leq 1,5\%$) und Placebo [35]. Am ehesten treten Übelkeit, Verstopfung, Trockener Mund, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Harnverhalt auf, meist jedoch mild und selbstlimitierend.

Da nur ein geringer Anteil des Wirkstoffs über den Urin ausgeschieden wird, ist das Nebenwirkungsrisiko von BSA für Patient:innen mit Niereninsuffizienz geringer als bei Medikamenten, die hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden.

Arzneimittelinteraktionen: Die gleichzeitige Einnahme von BSA mit anderen anticholinergen Medikamenten (z. B. trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Chinidin, Amantadin und Disopyramid) kann die anticholinergen Wirkungen verstärken. Die gleichzeitige Einnahme mit Dopamin-Rezeptor-Antagonisten wie Metoclopramid kann die Wirkung beider Medikamente auf den Magen-Darm-Trakt reduzieren. BSA kann zudem die tachykarde Wirkung von Beta-Adrenozeptor-Agonisten (Beta-Blocker) verstärken.

BSA kann gut mit Metamizol oder mit Paracetamol (als Kombipräparat) kombiniert werden.

4. CO-ANALGETIKA

Co-Analgetika sind Wirkstoffe, die nicht primär für die Schmerztherapie vorgesehen sind, jedoch direkte oder indirekte schmerzlindernde Eigenschaften aufweisen oder die schmerzhemmenden Effekte von Analgetika verstärken. Darunter subsummierte Substanzklassen sind: Antikonvulsiva, Antidepressiva, Muskelrelaxantien, Glukokortikoide, Bisphosphonate, Calcitonin, Alpha2-Rezeptor-Agonisten, topische Therapien (z. B. Lidocain/Capsaicin-Pflaster) und Lokalanästhetika. Im folgenden Abschnitt wird speziell auf Antikonvulsiva, Antidepressiva und Muskelrelaxantien eingegangen.

4.1 Antikonvulsiva

4.1.1 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle

Gabapentin und Pregabalin binden mit hoher Affinität an die $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit der spannungsabhängigen Kalziumkanäle auf peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen und reduzieren dadurch den aktivierenden Kalziumeinstrom.

4.1.1.1 Gabapentin

Indikationen: Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (PNP) und Post Zoster Neuropathie (PZN) indiziert. Gabapentin bindet an der $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger präsynaptischer L Typ-Calciumkanäle und hemmt so die Calciumionen-vermittelte Ausschüttung der erregenden Neurotransmitter Glutamat, CGRP und Substanz P. Moore et al zeigten eine $> 30\%$ -ige Schmerzreduktion durch Gabapentin bei schmerzhafter diabetischer Neuropathie und PZN [36]. In einer weiteren Metaanalyse von Finnerup et al., die Patient:innen mit zentralen und peripheren neuropathischen Syndromen eingeschlossen hatte, war die Number Needed to Treat (NNT) für Gabapentin 6,3 [37].

Kontraindikationen:

- Starke eingeschränkte Nierenfunktion (Dosisreduktion erforderlich)
- Allergie gegen den Wirkstoff
- Akute Pankreatitis
- Absencen, primär generalisierte Anfälle
- Schwangerschaft und Stillzeit

Nebenwirkungen: Anfänglich können unter Gabapentin Müdigkeit, Schwindel sowie Knöchelödeme auftreten, weiterhin kommen häufiger Ataxie, Arthralgien und Muskelzuckungen bei einigen Patient:innen vor, meist wird die Substanz aber gut vertragen.

Arzneimittelinteraktionen: Es liegen Fallberichte über Atemdepression und/oder Sedierung in Zusammenhang mit der Anwendung von Gabapentin und **Opioiden** vor, insbesondere bei älteren Patient:innen [38]. **Magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida:** Die Bioverfügbarkeit von Gabapentin wird reduziert, deshalb wird empfohlen, Gabapentin frühestens zwei Stunden nach Einnahme eines Antazidums einzunehmen.

4.1.1.2 Pregabalin

Indikationen: Pregabalin bindet wie Gabapentin an die $\alpha 2\text{-}\delta$ -Untereinheit des präsynaptischen spannungsabhängigen L-Typ-Calciumkanals und wirkt – bei insgesamt guter Verträglichkeit – bei peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen. Neben der analgetischen Wirksamkeit bei PNP/PZN konnte eine deutliche schlafverbessernde Wirkung dokumentiert werden [39]. Damit wird eine bei neuropathischen Schmerzen häufig auftretende Komorbidität erfolgreich mitbehandelt.

Kontraindikationen:

- Stark eingeschränkte Nierenfunktion
- Auf Grundlage von Fallserien und Fallberichten gibt es für Pregabalin Hinweise auf ein erhöhtes Abhängigkeitsrisiko, insbesondere bei Patient:innen mit einer bereits bestehenden Opioidabhängigkeit. Die Behandlung mit Pregabalin sollte daher bei drogenabhängigen Patient:innen vermieden werden.
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Kinder unter 12 Jahre

Nebenwirkungen: Zu Beginn der Pregabalin-Therapie kann Benommenheit und Schläfrigkeit, gesteigerter Appetit und Gewichtszunahme ($> 7\%$ bei 2-4 % der Patient:innen), periphere Ödeme, zentrale Effekte wie Euphorie, Verwirrung und Aufmerksamkeitsstörungen, Gangstörungen und Ataxie sowie Tremor auftreten.

Arzneimittelinteraktionen: Eine Studie (n = 6.500) zeigte, dass Patient:innen, die Opiode in Kombination mit Pregabalin einnahmen, ein zweifach erhöhtes, dosisabhängiges opioid-bezogenes Todesrisiko hatten [40]. In der Kombination von Pregabalin mit Oxycodon kann es zu einer Beeinträchtigung grobmotorischer und kognitiver Funktionen kommen.

4.1.2 Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle

Carbamazepin, Oxcarbazepin und Topiramat wirken membranstabilisierend an spannungsabhängigen Natriumkanälen auf sensibilisierten nozizeptiven Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem und vermindern so deren Spontanaktivität. Topiramat verstärkt des Weiteren die inhibitorische Wirkung von GABA durch Bindung an GABA₃-Rezeptoren und wirkt hemmend am AMPA₂-Rezeptor.

4.1.2.1 Carbamazepin

Indikationen: Carbamazepin (CBZ) hemmt präsynaptische spannungsabhängige Natriumkanäle und ist Mittel der ersten Wahl bei attackenförmigen neuropathischen Schmerzen wie der klassischen Trigeminusneuralgie. Bei der Behandlung der PNP und zentralen Schmerzsyndromen konnten ältere Studien positive Effekte zeigen.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff selbst oder strukturell verwandte Wirkstoffe, zum Beispiel Trizyklika, MAO-Hemmer
- Knochenmarkschädigung
- atrioventrikulärer Block
- hepatische Porphyrie
- Schwangerschaft (in der Stillzeit kann Carbamazepin eingesetzt werden > Überwachung der Säuglingsentwicklung)

Nur unter engmaschigem Monitoring und nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung darf CBZ unter anderem bei früheren oder bestehenden hämatologischen Erkrankungen angewendet werden sowie bei gestörtem Natriumstoffwechsel, Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen (auch in der Vorgeschichte)

Nebenwirkungen: Meist zu Beginn können Sedierung, Schwindel, Benommenheit, kognitive Störung und Ataxie auftreten, seltener sind anticholinerge Wirkungen. Hyponatriämien und Leukopenie kommen vor.

Arzneimittelinteraktionen: CBZ ist ein Substrat von CYP3A4 und ein potenter CYP3A4-Induktor. CBZ kann sehr viele Wechselwirkungen hervorrufen und den Abbau anderer Arzneistoffe beschleunigen. Somit kann die gleichzeitige Gabe von z. B. Ibuprofen, Makrolid-Antibiotika, Azol-Antimykotika, Grapefruitsaft und anderen Substanzen den CBZ-Abbau verringern.

Von den direkten oralen Antikoagulantien sollten lediglich Edoxaban und Apixaban (vorübergehend) zusammen mit CBZ eingesetzt werden.

Eine parallele Therapie mit einem Monoaminoxidase-Hemmer oder Voriconazol ist kontraindiziert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium kann sich die neurotoxische Wirkung der beiden Substanzen verstärken.

Während der Behandlung mit CBZ sollten Patient:innen keinen Alkohol trinken.

4.1.2.2 Oxcarbazepin

Indikationen: Oxcarbazepin (OXZ) ist ein Natriumkanalblocker, der chemisch CBZ ähnelt. OXZ kann in der Therapie chronisch neuropathischer Schmerzen nicht generell empfohlen, im Einzelfall als Off-Label-Use jedoch erwogen werden. OXZ wird häufig als Ersatz für Carbamazepin in der Trigeminusneuralgie-Therapie eingesetzt, obwohl er dafür nicht zugelassen ist. Die Wirksamkeit ist CBZ ähnlich, die Nebenwirkungen sind jedoch deutlich geringer.

OXZ beeinflusst den Spiegel der Co-Medikation wesentlich weniger als CBZ, daher können Patient:innen, die eine Polymedikation haben, davon profitieren. In der Schwangerschaft kann es zu einer Spiegelreduktion kommen, nach Entbindung zu einer Erhöhung.

Kontraindikationen:

- Allergie
- Angioödem
- Hyponatriämie
- schwere Lebererkrankung
- Diuretika
- Steven-Johnson-Syndrom
- Agranulozytose

Nebenwirkungen von OXZ ähneln denen von CBZ, sie sind jedoch deutlich milder. Sedierung, Schwindel, Doppelbilder, Gangunsicherheit, Exanthem, Kopfschmerz, Übelkeit und Hyponatriämie sind häufige Nebenwirkungen. Steven-Johnson-Syndrom (SJS), Panzytopenie und Agranulozytose können auch selten auftreten. Eine regelmäßige Natriumkontrolle soll erfolgen. Laut einem Review entwickelten 23 % der Patient:innen eine Hyponatriämie (Benommenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit) [41].

Arzneimittelinteraktionen: OXZ kann hormonelle Kontrazeptiva und einige Kalziumantagonisten unwirksam machen, indem es die Enzyme des Zytochrom-P450-Komplexes in der Leber beeinflusst und die Plasmaspiegel anderer Medikamente senkt.

4.1.2.3 Lamotrigin

Die pharmakologischen Wirkmechanismen von Lamotrigin sind nicht komplett erforscht. Lamotrigin ist ein Natriumkanalblocker, kann jedoch auch die Freigabe von Glutamat und Aspartat reduzieren [42].

Indikationen: Eine Wirksamkeit konnte als Add-on-Therapie mit CBZ bei der Trigeminusneuralgie nachgewiesen werden; auch als Monotherapeutikum wirksam bei postischämischen zentralen Schmerzsyndromen und bei neuropathischen Schmerzen infolge einer kompletten oder inkompletten spinalen Läsion. Signifikante Schmerzreduktion wurde in kleineren Studien sowohl bei der klassischen TN als auch bei der symptomatischen TN im Rahmen einer Multiplen Sklerose festgestellt. Keine Wirksamkeit bei diabetischer Neuropathie.

Kontraindikationen:

- Überempfindlichkeit gegen Lamotrigin oder sonstige Bestandteile des jeweiligen Präparates

Nebenwirkungen: Exanthem, Übelkeit, Schwindel und Benommenheit können vorkommen. Lebensgefährliche Hautveränderungen durch Lamotrigin sind selten, das Medikament soll jedoch wie empfohlen aufdosiert werden. Lamotrigin soll bei Patient:innen mit kardialen Rhythmus-Störungen wie AV-Block II und III oder Brugada-Syndrom nicht gegeben werden. Behandlungen mit La-

motrigin erhöhen das Risiko von kongenitalen Fehlbildungen. Ist eine fortgeführte Therapie mit Lamotrigin während der Schwangerschaft notwendig, sollte die niedrigste mögliche Dosis gewählt werden. Unter Umständen ist auch eine zusätzliche Gabe von Folsäure ratsam. Da der Plasmaspiegel von Lamotrigin durch die Schwangerschaft und Entbindung beeinflusst werden kann, wird ebenfalls empfohlen, regelmäßige Kontrollen anzusetzen. Da Lamotrigin in die Muttermilch übergehen kann, sollten die Nutzen und Risiken des Stillens beim Säugling während einer Lamotrigin-Therapie abgewogen werden. Der Säugling muss hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen überwacht werden.

Arzneimittelinteraktionen: Erhöhte Clearance von Lamotrigin um das Zweifache bei gleichzeitiger Einnahme von Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. In der Schwangerschaft kann es auch zu einer deutlichen Spiegelreduktion kommen. Wechselwirkungen mit anderen **Antikonvulsiva** wie CBZ (mögliches Auftreten zentralnervöser Störungen) oder OXZ (erniedrigte Lamotrigin-Spiegel). Die gleichzeitige Gabe von Valproat kann den Lamotrigin-Spiegel verdoppeln.

4.2 Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva (TZA) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) blockieren die präsynaptische Wiederaufnahme der inhibitorischen Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. TZA und SSNRI gelten als First-Line-Therapie.

4.2.1 Trizyklische Antidepressiva

Indikationen: Amitriptylin ist für die Therapie neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen zugelassen, Clomipramin und Imipramin für die langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes. Der schmerzlindernde Effekt tritt erst nach der Einnahmezeit von ca. vier Wochen auf.

Kontraindikationen:

- Glaukom
- Prostatahypertrophie
- Miktionsstörungen
- kardiale Reizleitungsstörungen

Eine Überdosierung mit Amitriptylin bei Kindern kann schwerwiegende Folgen haben. Kinder sind besonders anfällig für Koma, Kardiotoxizität, Atemdepression, Krampfanfälle, Hyponatriämie, Lethargie, Sinustachykardie, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Hyperglykämie [43].

Nebenwirkungen: TZA haben bei geriatrischen Patient:innen sowie bei kardialer Vorschädigung ein besonders hohes Potenzial von Nebenwirkungen: Hypotonie, Rhythmusstörungen, Verwirrtheit, Müdigkeit, Obstipation und Harnverhalten. Es wurde gezeigt, dass sie besonders häufig bei Amitriptylin auftreten. Diese Substanzgruppe sollte bei älteren und kardial vorgeschädigten Personen daher möglichst vermieden werden. Insgesamt ist bei der Gabe von TZA immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich.

Arzneimittelinteraktionen: Das Isozym CYP2D6 kann durch verschiedene andere Arzneimittel gehemmt werden, z. B. Neuroleptika, SSNRI, Beta-Blocker und Antiarrhythmika. Beispiele für starke CYP2D6-Inhibitoren sind Bupropion, Fluoxetin, Paroxetin und Chi-

nidin. Diese Arzneimittel können eine wesentliche Abschwächung des TZA-Metabolismus und eine deutliche Erhöhung der Plasmakonzentration bewirken. Wenn ein TZA gleichzeitig mit einem anderen Arzneimittel angewandt werden soll, das bekanntermaßen stark CYP2D6-inhibierend wirkt, ist die Überwachung der TZA-Plasmakonzentration in Betracht zu ziehen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Amitriptylin und Duloxetin ist Vorsicht geboten! [43].

Beispielhaft für Amitriptylin sollte u. a. keine Kombination mit MAO-Hemmern (Risiko eines serotonergen Syndroms), anderen anticholinergen (Verstärkung der Nebenwirkungen) oder adrenergen Substanzen (Risiko von Arrhythmien) erfolgen. Carbamazepin und Barbiturate können z. B. die Konzentration von trizyklischen Antidepressiva senken und die Wirksamkeit reduzieren.

4.2.2 Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Indikationen: SSNRI wie Duloxetin (zugelassen zur Behandlung diabetischer Polyneuropathie) und Venlafaxin können zur Therapie von neuropathischen Schmerzen jeglicher Ursache als Medikament der ersten Wahl eingesetzt werden. Im Gegensatz zu TZA können diese Wirkstoffe unter kontrollierten Bedingungen auch bei älteren Personen eingesetzt werden. Dosisanpassungen an die Nieren- und Leberfunktion sind allerdings erforderlich.

Die positive Wirkung von Venlafaxin bei verschiedenen neuropathischen Schmerzsyndromen wurde in kleineren Studien nachgewiesen [44]. Eine eindeutige Empfehlung für den Einsatz wurde jedoch in der DGN-Leitlinie [43] nicht ausgesprochen.

Kontraindikationen:

- Bei vorliegender Niereninsuffizienz (GFR von <30 ml/min) oder schwerer Leberschädigung darf Duloxetin nicht eingesetzt werden. Venlafaxin hingegen kann bei Nieren- oder Leberinsuffizienz angewendet werden, in schweren Fällen ist allerdings eine Dosisreduktion um 50 % indiziert. Dabei ist aber zu berücksichtigen, dass Venlafaxin im unteren Dosisbereich (unter 150 mg) kaum antineuropathisch wirksam ist.
- Unkontrollierte Hypertonie

Nebenwirkungen: SSNRI zeigen insgesamt weniger anticholinerge Nebenwirkungen als TZA, vor allem in den ersten Behandlungswochen. Potenziell können Übelkeit, Erbrechen, Blutdrucksteigerung, Schwindel und Schwitzen auftreten. Duloxetin und Venlafaxin scheinen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen verbunden zu sein und können somit in der Schwangerschaft bei strenger Indikationsstellung verordnet werden. Venlafaxin und Duloxetin können zu einer Blutdruckerhöhung führen und sollen bei Patient:innen mit kardialen Erkrankungen mit Vorsicht gegeben werden.

Arzneimittelinteraktionen: Die Kombination von SSNRI mit TZA, Tramadol, Fentanyl, Oxycodon, Triptanen, MAO-Hemmern, Trazodon oder Mepiridin kann ein Serotoninsyndrom auslösen. Bei Rauchern ist mit Duloxetin ein starker Wirkungsverlust zu verzeichnen, weil die Bioverfügbarkeit sich deutlich verschlechtert und auf bis unter 50 % absinkt.

Wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen bei gleichzeitiger Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren, wie z. B. dem SSNRI Duloxetin, relevante Interaktionen. Dieses Arzneimittel führt zu einer Abschwächung des Amitriptylin- und Tramadol-Metabolismus und

dadurch zu einer Erhöhung der Serumkonzentration beider Wirkstoffe. Daraus können schwere medikamententoxische Effekte resultieren.

5. MUSKELRELAXANTIEN

Unterschieden wird in dieser Wirkstoffgruppe zwischen Antispasmodika und Antispastika.

Antispasmodika sind zentral wirkende Skelettmuskelrelaxantien, die hauptsächlich durch Sedierung oder durch die Verhinderung von Schmerzsignalen von den Nerven zum Gehirn wirken. Sie werden zur kurzfristigen Behandlung von akuten Muskelkrämpfen und Schmerzen, wie z. B. Rückenschmerzen oder Nackenschmerzen, verwendet. Zu den häufig verwendeten antispasmodischen Muskelrelaxantien zählen Cyclobenzaprin, Methocarbamol, Carisoprodol, Metaxalon, Chlorzoxazon und Orphenadrin.

Antispastika wirken auf das Rückenmark oder die Muskelzellen, um die Übertragung von Reflexen zu hemmen und die Muskelspannung zu reduzieren. Im Unterschied zu Antispasmodika eignen sich Antispastika für die langfristige Behandlung von chronischen spastischen Zuständen, die durch neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Rückenmarksverletzungen, Schlaganfälle, traumatische Hirnverletzungen oder Zerebralparese verursacht werden.

Zu den Antispastika zählen Baclofen, Dantrolen, Tizanidin und Diazepam, wobei die beiden Letztgenannten sowohl antispastische als auch antispasmodische Eigenschaften aufweisen. Hat man aufgrund von akuten muskulären Schmerzen Probleme mit dem Ein- oder Durchschlafen kann das Muskelrelaxans Tizanidin verabreicht werden. Die Anwendung sollte allerdings nur kurzfristig (ca. 14 Tage) erfolgen.

Indikationen: Eine langfristige Anwendung (> 14 Tage) von Muskelrelaxantien (SMR) kann bei schmerzhaften spastischen Krämpfen bei Insult-Patient:innen, bei kompletten/inkompletten Querschnitten und bei Multiple Sklerose vorteilhaft sein [45,46]. Eine kurze Anwendung ist bei Nacken-/Halswirbelsäule-Schmerzen unter 14 Tagen möglich.

Kontraindikationen:

- Allergie, Unverträglichkeit
- Methocarbamol und Orphenadrin dürfen nicht bei Myasthenia gravis eingesetzt werden. Orphenadrin ist bei Kindern unter 16 Jahre kontraindiziert.
- Methocarbamol und Baclofen dürfen nicht bei Epilepsie gegeben werden. Zudem ist Baclofen bei terminaler Niereninsuffizienz und Spastizität bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises kontraindiziert.
- Tizanidin ist kontraindiziert bei eingeschränkter Leberfunktion, sowie gleichzeitige Gabe von starken CYP1A2-Hemmern, wie z. B. Fluvoxamin oder Ciprofloxacin.

Nebenwirkungen: Insbesondere bei älteren Patient:innen können sowohl Antispasmodika als auch Antispastika sedierend oder schwächend wirken und das Risiko von Stürzen und Frakturen erhöhen [47]. Eine sorgfältige Patient:innenüberwachung wird daher empfohlen. **Diazepam** sollte aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit und des verringerten Stoffwechsels bei älteren Erwachsenen generell vermieden werden, weil das Risiko für kognitive Beein-

trächtigungen, Delirium, Stürze, Frakturen und Verkehrsunfälle erhöht ist [48]. **Tizanidin** ist laut Studienlage eine geeignete Option auch für ältere Patient:innen. Vorsicht ist jedoch bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion geboten, da es die Clearance verringern und reversible Erhöhungen der Leberenzyme verursachen kann. **Baclofen** wird hauptsächlich über die Niere ausgeschieden, bei Niereninsuffizienz ist eine Dosisanpassung erforderlich. Auch bei Leberinsuffizienz ist Vorsicht geboten, weil es zu einer erhöhten Wirkstoffkonzentration und einem damit einhergehenden erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen kann.

Neben der skelettmuskelrelaxierenden Wirkung besitzt **Orphenadrin** geringe antihistaminische und lokalanästhetische sowie parasymphatikolytische (anticholinerge) Eigenschaften, weshalb diese Substanz bei älteren Patient:innen zu schwerwiegenden anticholinergen Nebenwirkungen führen kann.

Arzneimittelinteraktionen von Baclofen:

- Baclofen kann die sedierende Wirkung von Alkohol, Benzodiazepinen, Opioiden und anderen zentral dämpfenden Medikamenten verstärken, was zu erhöhter Schläfrigkeit und Atemdepression führen kann.
- Baclofen kann die blutdrucksenkende Wirkung von Antihypertensiva verstärken, was zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen kann.
- Bei gleichzeitiger Anwendung mit trizyklischen Antidepressiva kann die muskelentspannende Wirkung von Baclofen verstärkt werden.
- NSAR können die renale Clearance von Baclofen verringern, was zu einer erhöhten Konzentration und einem höheren Risiko von Nebenwirkungen führen kann.
- Die gleichzeitige Anwendung von Baclofen und Lithium kann das Risiko von Nebenwirkungen wie Verwirrtheit und Hyperkinesie erhöhen.

6. OPIOID-ANALGETIKA

Vorbemerkung: Schmerzmedizinische Fortbildungen hinsichtlich dem gezielten Einsatz von Opioiden sind die Voraussetzung für eine korrekte Anwendung, umso mehr, als die Opioid-Krise in den USA zu einer massiven Verunsicherung – auch in der Ärzteschaft – geführt hat. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Situation in Mitteleuropa im Allgemeinen und in Österreich im Speziellen mit der „Krisensituation“ in Nordamerika nicht vergleichbar ist und Opioide im Schmerzmanagement eine wichtige Rolle einnehmen. Opioide müssen allerdings im Sinne eines multimodalen Therapieansatzes immer mit Nicht-Opioid-Analgetika, Co-Analgetika, Methoden der physikalischen Medizin, gegebenenfalls interventionellen Verfahren, psychotherapeutischen Interventionen und Lebensstilmodifikationen kombiniert werden. Eine alleinige Therapie mit Opioid-Analgetika ist weder bei akuten noch bei chronischen Schmerzen indiziert [2]. In keiner Leitlinie zu einzelnen nicht-tumorbedingten Schmerzsyndromen sind Opioide die Therapie der 1. Wahl [49].

Insgesamt ist die Datenlage für eine Langzeittherapie (> 3 Monate) mit Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen schwächer als die für Tumorschmerzen und wird daher kritisch diskutiert. In der kurzfristigen Therapie (4–12 Wochen) von chronischen

Schmerzen, bei Arthrose, diabetischer Polyneuropathie, Postzosterneuralgie und chronischen Rückenschmerzen stellen opioidhaltige Analgetika aber eine wichtige Therapieoption dar. Bei anderen Krankheitsbildern ist eine kurz- und langfristige Therapie mit opioidhaltigen Analgetika als individueller Therapieversuch zu bewerten.

Opioid-Analgetika haben unterschiedliche Wirkmechanismen und müssen entsprechend der vorliegenden Schmerzart und Schmerzstärke eingesetzt werden. Hier gilt daher: In die Entscheidung für die geeignete Substanz (und Applikationsform) sollten individuelle Faktoren wie Schmerzcharakter und -rhythmus, die Komorbiditäten der Patient:innen, eine bestehende Polymedikation, das Nebenwirkungsprofil des Opioids, allfällige Kontraindikationen für bestimmte Applikationswege sowie Präferenzen der einzelnen Patient:innen mit einfließen (siehe auch **Abb. 1**) [2].

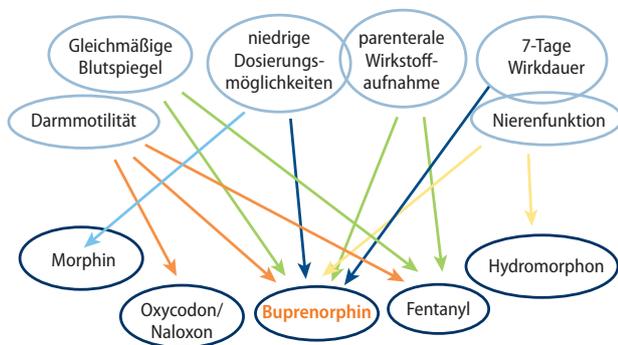


Abb. 1: Auswahlkriterien für eine optimale Opioidtherapie bei chronischen Schmerzpatient:innen

Gemäß dem Motto „Start low, go slow!“ soll zur Vermeidung vor allem zentralnervöser Nebenwirkungen eine Therapie mit Opioid-Analgetika mit geringer Dosis begonnen und diese je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit schrittweise gesteigert werden [50-52].

Der μ -Agonist und selektive Serotonin-Noradrenalin-Aufnahmehemmer **Tramadol** ist ein vergleichsweise schwaches Opioid und hat eine antinozizeptive, antineuropathische wie auch antidepressive Wirksamkeit. **Bei Nieren- und Leberinsuffizienz ist eine Dosisreduktion erforderlich!**

Morphin wird seit vielen Jahren zur Behandlung verschiedener Schmerzzustände nozizeptiver Entität eingesetzt. Ältere Patient:innen reagieren mitunter empfindlicher auf Morphin. Die DosisEinstellung sollte entsprechend vorsichtig vorgenommen werden. Bei Niereninsuffizienz kann es zur Akkumulation von Morphin-6-Glucuronid, einem aktiven Metaboliten mit der möglichen Gefahr einer Überdosierung kommen. Morphin sollte daher ab einer GFR < 30 ml/min in der Dosis reduziert oder besser vermieden werden. Deshalb gilt Morphin bei geriatrischen Patient:innen als weniger gut geeignet als beispielsweise Hydromorphon oder Buprenorphin.

Hydromorphon wird primär zu Hydromorphon-3-Glucuronid, einem inaktiven Metaboliten, abgebaut. Es gibt keine CYP-vermittelten Arzneimittel-Interaktionen. Hydromorphon besitzt eine sehr geringe Plasmaeiweißbindung und die Metabolisierung erfolgt Cytochrom- unabhängig. Dies begünstigt das geringe Interaktionspotenzial. Sowohl bei Nieren- als auch Leberfunktionsstörung ist

eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich. Das Akkumulationsrisiko ist gering. Hydromorphon ist daher gerade für geriatrische Patient:innen ein gut gewähltes Opioid und kann zur Behandlung nozizeptiver Schmerzen angewendet werden.

Oxycodon zeigt eine vorteilhafte Analgesie bei viszeralen als auch bei neuropathischen Schmerzen. Bei älteren Patient:innen sowie Patient:innen mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion ist Vorsicht bei der Dosierung angezeigt. **Eine Nieren- oder Leberinsuffizienz erfordert eine 50 %-ige Reduktion der Oxycodondosierung!**

Der partielle μ -Agonist und κ -Antagonist **Buprenorphin**, transdermal oder auch sublingual anzuwenden, zeigt eine gute Anwendungssicherheit, beeinflusst die Vigilanz und das Hormonsystem kaum. Buprenorphin ist im Vergleich zu anderen Opioiden deutlich geringer immunsuppressiv. Buprenorphin ist effektiv in der Behandlung nozizeptiver, aufgrund einer Blockade spannungstaktiver Na-Kanäle auch antineuropathischer Schmerzen. Buprenorphin verursacht weniger Obstipation als andere μ -Agonisten und keine Kontraktion des Sphinkter Oddi. Daher eignet es sich gut zur Behandlung viszeraler Schmerzen. Bei Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion mit oder ohne Nierenersatzverfahren kann die Behandlung mit Buprenorphin in der Regel in normaler Dosis erfolgen.

Das hoch-lipophile **Fentanyl**, transdermal oder in der Palliativmedizin transmucosal angewendet, wird in der Leber primär über CYP3A4 zum inaktiven und nichttoxischen Norfentanyl demethyliert. Die Gabe von CYP3A4-Induktoren erhöht den Fentanyl-Bedarf. Inhibitoren von CYP3A4 oder eine Leberinsuffizienz senken den Fentanyl-Bedarf und begünstigen eine Intoxikation. Bei Niereninsuffizienz ist Fentanyl ein geeignetes Opioid. Allerdings kann Fentanyl trotz des hepatischen Abbaus akkumulieren. Die Dosis sollte daher bei einer GFR < 15 ml/min halbiert werden. Im Alter ist die Halbwertszeit von Fentanyl mehrfach verlängert. Sowohl bei Niereninsuffizienz als auch bei älteren Patient:innen ist somit wegen Akkumulationsgefahr Vorsicht geboten. Dieses Opioid kann zur Behandlung nozizeptiver Schmerzen eingesetzt werden.

LANGZEITANWENDUNG VON OPIOID-ANALGETIKA

Eine Überlegenheit bestimmter Opioid-Analgetika bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen ist nicht belegt. Für die Langzeittherapie sind Retardpräparate zu bevorzugen. Schnellwirksame Opiode sollten bei nicht-tumorbedingten Schmerzen nur zur Dosisfindung oder kurzfristig bei starken akuten Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Die von der Deutschen Schmerzgesellschaft koordinierte S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen gibt Hilfestellung in Bezug auf die Indikationsstellung für Opiode, das Monitoring der Therapie, die Dosisanpassungen bei Leber- und Niereninsuffizienz, die Kombination mit anderen zentral wirksamen Medikamenten und die Einbindung in ein multimodales Therapiekonzept [53].

Kontraindikationen einer Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika sind in **Tab. 9** zusammengefasst [52].

Tab. 9 Kontraindikationen einer Schmerztherapie mit opioidhaltigen Analgetika

| |
|---|
| Primäre Kopfschmerzen |
| Funktionelle Störungen |
| Fibromyalgiesyndrom* |
| Chronischer Schmerz als Leitsyndrom psychischer Störungen (z. B. atypische Depression, posttraumatische Belastungsstörung) |
| Chronische Pankreatitis** |
| Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen |
| Komorbide schwere affektive Störungen und/oder Suizidalität |
| Aktueller schädlicher Gebrauch oder Weitergabe von Medikamenten |
| Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit zur Einhaltung des Behandlungsplans |
| Geplante oder bestehende Schwangerschaft |
| * Ausnahme: Tramadol |
| ** zeitlich befristete Therapie (<4 Wo) ist möglich |
| Quelle: Rudolph et al, 2024 [52] |

Welche Opiode konkret bei welchen Komorbiditäten empfohlen werden, ist in **Tab. 10** zusammengefasst [2].

Nebenwirkungen von Opioiden: Obstipation ist eine häufige Nebenwirkung der Opioidtherapie. Sie wird bei ca. 60 % aller Patient:innen mit Opioiden beobachtet. Im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen ist die Obstipation zu Therapiebeginn nicht spürbar, stellt sich aber nach wenigen Tagen ein und hält über die Dauer der Opioidaufnahme an. Da es schon bei niedrigen Opioiddo-

sen zur Obstipation kommen kann, ist eine präventive Gabe von Laxantien mit Beginn jeder Opioidtherapie indiziert und bei vielen Patient:innen während der gesamten Therapiedauer erforderlich.

Weitere Nebenwirkungen sind zu Beginn der Therapie Übelkeit und Erbrechen, was bis zur relativ rasch sich entwickelnden Toleranz gegenüber dieser unerwünschten Wirkung eine antiemetische Prophylaxe fordert, sowie Müdigkeit, Sedierung und Schwindel. Mundtrockenheit, Leistungsabfall, Hypogonadismus, Libido- und Sexualstörungen (siehe **Tab. 11**), Kopfschmerzen, Blasenleerungsstörungen, Juckreiz, opioidinduzierte Hyperalgesie und Schwitzen können sich ebenso als Nebenwirkungen zeigen. Als mögliche Ursachen für das erhöhte Frakturrisiko, das unter Opioid-Langzeittherapie beobachtet wird, werden gerade bei geriatrischen Patient:innen das erhöhte Sturzrisiko aufgrund der ZNS-Nebenwirkungen sowie opioidinduzierte Osteoporose diskutiert.

Opiode können direkt und indirekt hemmende Effekte auf die Immunkompetenz des Organismus haben. Es empfiehlt sich, immunkompromittierte Patient:innen nach Möglichkeit mit Opioiden zu behandeln, die das Immunsystem nur wenig hemmen, also bevorzugt Tramadol und Buprenorphin.

Delirante Zustandsbilder, Halluzination, starke Sedierung oder Atemdepression sind keine Nebenwirkungen der Therapie mit Opioiden, sondern Zeichen einer Überdosierung.

Ein Vorteil ist, dass Opiode im Vergleich zu NOA eine weit geringere Organtoxizität (Leber, Niere, Herz-Kreislaufsystem) aufweisen.

Wie auch im Positionspapier zum Einsatz von Opioiden bei tumor- und nicht-tumorbedingten Schmerzen der ÖSG eindringlich betont wird, dürfen Opiode nur bei jenen chronischen Schmerzen

Tab. 10 Einsatz von Opioid-Analgetika, differenziert nach Komorbiditäten

| Komorbiditäten | Empfohlene Opiode inkl. Anmerkungen | andere Opiode inkl. Anmerkungen |
|--|---|---|
| Niereninsuffizienz | Buprenorphin, Hydromorphon Bei Buprenorphin ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Hydromorphon besteht ein geringes Akkumulationsrisiko | Bei der Verwendung anderer Opiode sind Dosisreduktion und sorgfältige Beobachtung erforderlich: • Morphin: 25-50 % • Fentanyl: 25 % • Oxycodon: 50 % • Tramadol: Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 12 h TMD: 200 mg |
| Leberinsuffizienz | Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon Bei Fentanyl ist keine Dosisanpassung erforderlich; Buprenorphin: Dosisreduktion ab Child-Pugh B; Hydromorphon: Dosisreduktion ab Child-Pugh C | Bei einer Leberinsuffizienz findet sich eine höhere systemische Exposition mancher Opiode, die eine Dosisreduktion erforderlich macht (Morphin ab Child-Pugh B plus Verlängerung des Dosierungsintervalls; Oxycodon: bis 50 %; Tramadol: THD 150 mg). Bei einer mäßigen bis schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Stadium > 5) ist die Oxycodon-Naloxon-Kombination kontraindiziert, da sich die analgetische Wirkung von Oxycodon verringern könnte |
| kardiovaskuläre Komorbiditäten | Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon | Vor Beginn einer Behandlung mit Levomethadon oder Methadon bei Patient:innen, die Medikamente mit bekannter Wirkung auf das QT-Intervall einnehmen, sollte ein EKG mit Bewertung des QT-Intervalls erhalten werden. Bei Patient:innen mit verlängertem QT-Intervall sollten diese Opiode vermieden werden. |
| Depression, Demenz, Angststörungen | Buprenorphin | |
| Gangunsicherheiten, Sturzgefahr, Osteoporose | Buprenorphin | |
| immunkompromittierte Patient:innen | Buprenorphin, Tramadol | |
| Abhängigkeitserkrankungen | Buprenorphin, Levomethadon, Methadon | |

Tab. 11 Hormonelle Beeinträchtigung geschlechterspezifisch

| männlich | weiblich | geschlechtsneutral |
|----------------------|------------------------|-----------------------------|
| Hodenvolumen ↓ | Menstruationsstörungen | beeinträchtigte Fertilität |
| Erektile Dysfunktion | Brustgröße ↓ | Libidoverlust |
| Muskelmasse ↓ | Hitzewallungen | Angst/Depression |
| Gynäkomastie | Galaktorrhö | Schmerzsensitivität ↑ |
| | | Osteopenie, Osteoporose |
| | | Glukoseintoleranz |
| | | Myalgien |
| | | Müdigkeit, Erschöpfung |
| | | Geruchssinnbeeinträchtigung |

zum Einsatz kommen, die auf ihren Wirkmechanismus ansprechen [54]. Eine Langzeittherapie mit Opioiden kommt grundsätzlich nur bei Therapie-Responder:innen in Frage, bei denen das definierte Therapieziel bei geringen bzw. tolerablen Nebenwirkungen erreicht wird. Bei Nicht-Responder:innen sollte zunächst eine Opioidrotation erwogen werden, bevor die Therapie beendet wird.

Arzneimittelinteraktionen von Opioiden: Ein Faktor, der bei der Auswahl des Opioids zu berücksichtigen ist, betrifft die Art der Metabolisierung. Arzneimittelinteraktionen treten dann auf, wenn das entsprechende Opioid wie viele andere Medikamente auch über das Cytochrom-P-450-System metabolisiert wird. **Hydromorphon** etwa wird zwar über die Leber verstoffwechselt, jedoch unabhängig vom CYP-System. Deshalb kann es ohne Bedenken auch bei Polymedikation eingesetzt werden [55,56].

Wirkstoffe mit einer Hemmung von CYP3A4 oder CYP2D6 können zur Wirkungsverstärkung einiger Opioide führen bzw. zur Wirkungsabschwächung, falls das jeweilige Enzym für die Bildung von aktiven Metaboliten verantwortlich ist. Enzyminduktoren (klinisch relevant: Induktion von CYP3A4) verursachen eine Wirkungsabschwächung, unter Umständen sogar ein Entzugssyndrom. Obwohl **Buprenorphin** und **Fentanyl** über CYP3A4 metabolisiert werden, haben CYP3A4-inhibierende Medikamente auf die Plasmakonzentrationen von transdermal verabreichtem **Buprenorphin** und **Fentanyl** keinen relevanten Einfluss. Transdermale Systeme stellen daher aufgrund des fehlenden First-Pass-Effektes für Patient:innen mit einer Vielzahl an Begleitmedikationen eine geeignete Applikationsform dar [2].

Tramadol und in geringerer Häufigkeit auch **Oxycodon** sowie **Fentanyl** können ein Serotoninsyndrom auslösen, wenn sie mit MAO-Hemmern oder SSRI, SSNRI, TZA, Mirtazapin, Trazodon oder Triptanen kombiniert werden [2,55,56].

Mögliche Arzneimittelinteraktionen von Opioid-Analgetika mit anderen Arzneimittelgruppen sind in **Tab. 12** zusammengefasst [2].

Absetzen der Therapie: Nach drei bis sechs Monaten Therapie mit Opioid-Analgetika soll bei Patient:innen mit Therapieresponse die Möglichkeit einer Dosisreduktion und/oder eines Auslassversuches besprochen werden, um die Indikation der Fortführung der Behandlung und das Ansprechen auf parallel eingeleitete nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen zu überprüfen [49].

Tab. 12 Potenzielle Interaktionen zwischen Opioiden und anderen Wirkstoffgruppen

| Wirkstoffgruppen | Potenzielle Arzneimittelinteraktionen |
|---|--|
| Über das Cytochrom-P-450-System metabolisierende Substanzen | Hydromorphon und Morphin werden unabhängig vom CYP-System verstoffwechselt, daher findet auch keine Interaktion mit CYP-Hemmern oder Induktoren statt. Levomethadon: Bei gleichzeitiger Gabe von Inhibitoren bzw. Induktoren des CYP-450-Systems ist eine sorgfältige Überwachung der Patient:innen in Bezug auf Symptome einer Über- oder Unterdosierung bzw. dem Auftreten von Entzugssymptomen notwendig. Erforderlichenfalls muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden. Das Gleiche gilt bei gemeinsamer Anwendung anderer Substanzen, die durch Leberenzyme metabolisiert werden bzw. die Proteinbindung von Levomethadon beeinflussen können. |
| Serotonerge Antidepressiva | Risiko eines Serotoninsyndroms in Kombination mit Tramadol, Fentanyl, Oxycodon |
| sedierende Substanzen, Tranquilizer, Alkohol | ... können in Kombination mit Opioiden zu einer übermäßigen Sedierung bis zur Bewusstlosigkeit und Atemdepression führen. |
| MAO-Hemmer | ... können in Kombination mit Tramadol, Fentanyl und Oxycodon zu einem Serotoninsyndrom führen. MAO-Hemmer sollten daher mindestens 2 Wochen vor Beginn einer Opioidtherapie abgesetzt werden. |
| Enzymhemmer bzw. -induktoren | Hemmstoffe von CYP3A4 oder CYP2D6 können zur Wirkungsverstärkung, Enzyminduktoren zur Wirkungsabschwächung führen; u. U. sogar zu einem Entzugssyndrom. |

Eine Langzeittherapie mit Opioid-Analgetika muss schrittweise beendet werden. Da fast unweigerlich körperliche Entzugssymptome auftreten werden, muss das Absetzen – mit ärztlicher Unterstützung ambulant oder in einer Tagesklinik stationär – erfolgen.

7. CANNABINOIDE

Die als Arzneipflanze bekannte Hanfpflanze „Cannabis sativa L.“ enthält mehr als 400 bioaktive Inhaltsstoffe, darunter mehr als 100 Cannabinoide. Die für den medizinischen Einsatz wichtigsten und am besten erforschten Cannabinoide sind Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC, internationaler Freiname: Dronabinol) und Cannabidiol (CBD).

Das Endocannabinoidsystem ist ein organ- und systemübergreifendes Regulations- und Interaktionssystem zur Aufrechterhaltung der Homöostase und umfasst vor allem die Rezeptoren CB1 und CB2, die Endocannabinoide und die Endocannabinoid-synthetisierenden oder -abbauenden Enzyme. Es hat Einfluss auf neurophysiologische Prozesse, den Gastrointestinaltrakt, das kardiovaskuläre System, endokrine Funktionen, Immun- und Entzündungsreaktionen, die Endothelfunktion sowie den Knochenstoffwechsel. Außerdem beeinflusst das Endocannabinoidsystem zelluläre Prozesse, Motorik, Appetit, Stimmung, Stressregulation und Schmerz (**Tab. 13**).

Das potenzielle Wirkspektrum von Cannabinoiden ist sehr breit gestreut und eröffnet für deren Einsatz ein weites Feld.

THC (Dronabinol) ist der gelben Box zugeordnet, CBD: No Box. THC und CBD sind zwar chemisch ähnlich, wirken pharmakologisch aber sehr unterschiedlich (Tab. 13).

| Tab. 13 Pharmakologische Wirkungen von THC und CBD | THC | CBD |
|--|-----|-----|
| CB1-Rezeptor | ++ | +/- |
| CB2-Rezeptor | + | +/- |
| antiinflammatorisch | + | ++ |
| immunmodulierend | + | ++ |
| analgetisch (chron. Schmerz) | + | +/- |
| antikonvulsiv | + | ++ |
| muskelrelaxierend | ++ | + |
| anxiolytisch | +/- | ++ |
| psychotrop | ++ | - |
| antipsychotisch | - | ++ |
| antiemetisch | ++ | + |
| sedierend | + | - |
| appetitsteigernd | + | - |
| GI-Motilität | ++ | + |

Indikationen: THC wird vielfach bei chronischen, Therapie-refraktären (neuropathischen) Schmerzen bzw. Spastik und Spastik-assoziierte Schmerzen (z. B. bei Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose) eingesetzt – als Zweit- oder Drittmittelmedikamente nach unzureichender Wirkung von Standardtherapeutika oder als „add-on“ Therapie, um den Analgetika-Gebrauch (Opiode, NSAR etc.), Stress und Angst zu reduzieren, Schlaf und Coping zu verbessern. Bei chronischen benignen Schmerzen und Tumorschmerzen gibt es wenig Evidenz, aber positive klinische Erfahrungen.

CBD wurde bisher mehrheitlich dann eingesetzt, wenn mit herkömmlichen Behandlungsmethoden kein Erfolg zu erzielen war, zumeist in Kombination mit anderen Medikamenten. Die Zahl der mit CBD therapierten und in der Literatur dokumentierten Patient:innen ist, je nach Indikation, sehr unterschiedlich und reicht von wenigen Einzelfällen bis zu mehreren hundert Patient:innen.

Indikationen für die Verordung von CBD sind:

- Epileptischer Formenkreis
- Angststörungen, inkl. posttraumatischer Stress
- Autismus Maligne Erkrankungen
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Drogenabhängigkeit, -entzug
- Schizophrenie
- Inflammatorische Darmerkrankungen
- Immunsuppression

An der Schmerzambulanz am Klinikum Klagenfurt wird CBD seit Jahren als Begleitmedikation eingesetzt. Bei Fibromyalgie-Patient:innen konnte der Schmerz dadurch nach vier Monaten von 8 auf 3 (auf der numerischen Rating Skala – NRS) und die Tagesdosis der Analgetika reduziert werden. Auch beim multiplen Schmerz

konnte die Dosis der Analgetika reduziert und die Schlafqualität signifikant verbessert werden [57].

Im Gegensatz zu THC ist CBD nicht psychotomimetisch (psychotrop), fällt daher nicht unter Suchtmittelregelung. Die Datenlage mit CBD als Monotherapie ist derzeit ungenügend. In vielen bisherigen Studien war CBD allerdings unterdosiert oder die Behandlungsdauer zu kurz. Unter anderem auch in einer 2007 publizierten Metaanalyse von Cannabis-basierten Behandlungen von neuropathischem Schmerz & Schmerz bei Multipler Sklerose. Diese kommt trotz Unterdosierung von CBD zum Schluss, dass die Behandlungen CBD vs. THC (Nabiximols/Sativex) etwa gleichwertig sind [58]. Eine rezente Übersichtsarbeit von Arthur et al hat sich präklinische und klinische therapeutische Anwendungen von CBD, Cannabigerol (CBG) und Cannabinol (CBN) bei verschiedenen Krankheiten und die laufenden klinischen Studien zur Behandlung von chronischen und akuten Schmerzen mit Cannabinoiden angesehen und kommt zu folgendem Schluss: „Pharmakologische und genetische experimentelle Strategien haben die potenziellen neuroprotektiven Wirkungen von Cannabinoiden gezeigt und auch ihren Wirkmechanismus für die Therapie neuropathischer Schmerzen.“ [59]. Zu den **Kontraindikationen** von THC und CBD siehe Tab. 14.

| Tab. 14 Kontraindikationen von THC und CBD | THC | CBD |
|---|-----|--|
| Psychiatrische Erkrankungen: Psychosen, Schizophrenie, Panikattacken, endogene Depression od. bipolare Störungen | | Allergie auf Cannabidiol |
| Erkrankungen des Nervensystems: Krampfanfälle, Epilepsie in der Anamnese | | erhöhte Transaminasenwerte erhöhte Bilirubinwerte |
| Immunsystem: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. Begleitsubstanzen | | |
| Schwangerschaft u. Stillzeit: placentagängig, wird in die Muttermilch ausgeschieden | | Schwangerschaft u. Stillzeit: placentagängig, wird in die Muttermilch ausgeschieden |

Kinder und Jugendliche (unter 25 Jahren) sollten nicht mit THC behandelt werden, da THC-bedingte neuropsychologische Defizite auch nach dem Absetzen von THC fortbestehen können. Weiters besteht ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer Depression.

Folgende potenzielle **Nebenwirkungen** sind bei der Einnahme von THC zu beachten [60,61]:

- Müdigkeit/Schläfrigkeit
- Schwindel/Gleichgewichtsstörungen
- Mundtrockenheit
- Übelkeit
- Aufmerksamkeits-/Gedächtnisstörungen
- Desorientierung
- Euphorische Stimmung
- Lethargie
- Depression

- Appetitsteigerung/Gewichtszunahme
- Verschwommenes Sehen
- Diarrhö

Das Risiko für Nebenwirkungen steigt mit der Dosis. Um eine wirksame Dosis ohne anfängliche Nebenwirkungen zu erreichen, sollte einschleichend über ein bis drei Wochen dosiert werden, da die Verträglichkeit so wesentlich verbessert wird. Die Auftitration kann zwei bis vier Wochen dauern.

Die **häufigsten Nebenwirkungen von CBD** sind Schläfrigkeit und Sedierung, Fieber, Diarrhoe, verminderter Appetit und Erhöhung der Leberwerte.

Hinweise, dass CBD-haltige Wirkstoffe besser verträglich sind, wurden in der zitierten Begleiterhebung [61] nicht gefunden. Bei moderater oder schwerer Leberinsuffizienz wird beim Einsatz von CBD eine Dosisanpassung empfohlen (Tab. 15). Nebenwirkungen von THC und CBD treten bei Frauen insgesamt häufiger auf als bei Männern.

Tab. 15 Dosisanpassungen von CBD bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz

| Funktions-einschränkungen der Leber | Mild (Child-Pugh A) | Keine Dosisanpassung |
|-------------------------------------|--|--|
| | Moderate (Child-Pugh B) | Dosisanpassung empfohlen: halbe Anfangsdosis, halbe max. Dosis, Dosissteigerung in wöchentlichen Abständen |
| | Schwere Leberinsuffizienz (Child-Pugh C) | 1/5 der normalen Anfangsdosis, 1/5 der max. Dosis, Dosissteigerung in wöchentlichen Abständen |
| Funktions-einschränkungen der Niere | | Keine Anpassung erforderlich |

Quelle: Qian et al 2024 [62] & Taylor et al [63]

Die Metabolisierung der Cannabinoide erfolgt über das Cytochrom P450-System (3A4/2C9/2C19), die Elimination hauptsächlich über Faeces und geringe renale Ausscheidung. Cannabinoide haben bei oraler Einnahme einen hohen First-Pass-Mechanismus.

Mögliche Interaktionen von THC treten mit Beruhigungs- oder Schlafmittel, trizyklischen Antidepressiva, NSAR, Neuroleptika, Barbituraten, Opioiden, Cholinesterase-Hemmern, Anticholinergika, Bronchodilatoren und Alkohol auf.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Cannabinoide die schmerzlindernde Wirkung von Opioiden verstärken können. Damit lässt sich die Dosis des opiatbasierten Schmerzmittels – und deren Nebenwirkungen – reduzieren. Abuhasira et al publizierten 2018 eine Studie mit 2.736 über 65-Jährigen, wo nach 6-monatiger Cannabistherapie nicht nur eine durchschnittlichen Schmerzreduktion von 8 auf 4 (NRS) stattfand, sondern auch 18 % der Betroffenen die Dosierung ihrer Opiatmedikation reduzieren oder die Medikamente ganz absetzen konnten [64].

Besonders gefährlich ist gleichzeitiger **Alkoholkonsum**. Alkohol lässt die THC-Blutspiegel ansteigen, wodurch sich psychotrope Wirkungen gegenseitig verstärken. THC und Alkohol führen zusammen zu einer stärkeren Beeinträchtigung als die Einnahme einer Substanz alleine. Nebenwirkungen des Alkohols wie Übelkeit und

Erbrechen, Kontrollverlust sowie das Risiko für psychische Störungen (z. B. Angststörung) nehmen zu [65].

CBD inhibiert verschiedene metabolische Enzyme. Beispielsweise CYP2C19, das unter anderem Antiepileptika und Antidepressiver metabolisiert oder CYP3A4, das unter anderem Analgetika, Midazolam und Topiramat verstoffwechselt. CBD kann daher den Spiegel anderer Arzneimittel erhöhen und deren Nebenwirkungen potenzieren. Kritisch sind daher Wechselwirkungen zwischen CBD und Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Antiepileptika oder gerinnungshemmende Mittel wie Warfarin). Diese müssen genauestens dosiert und individuell eingestellt werden, da bereits leichte Überdosierungen zu schweren Nebenwirkungen führen können.

Einen Überblick zu Arzneimittelinteraktionen von THC und CBD gibt Tab. 16.

Tab. 16 Arzneimittelinteraktionen von THC und CBD

| THC | CBD |
|---|--|
| Arzneimittel, die auf das ZNS wirken (Beruhigungs- oder Schlafmittel) | Durch Hemmung der Enzyme CYP2C19 und CYP2D6 verlangsamter Abbau/Konzentrationssteigerung von Substraten von CYP2C19 und CYP2D6 |
| TZA (z. B. Amitriptylin) | |
| NSAR | |
| Neuroleptika | Achtung in Kombination mit Antiepileptika wie z. B. Valproat (Einfluss auf Leberparameter) |
| Barbiturate, Opiode | |
| Cholinesterase-Hemmer | |
| Anticholinergika (z.B. Atropin, Scopolamin) | |
| Bronchodilatoren (z.B. Theophyllin) | |
| Alkohol | |

8. EXKURS: ANALGETIKA UND FAHRTÜCHTIGKEIT

Nicht nur starke, unbehandelte Schmerzen, sondern auch viele analgetisch wirksame Substanzen (Opiode, THC, Antidepressiva oder Antikonvulsiva) können aufgrund einer Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems eine potenzielle Gefahrenquelle für gefährliche Tätigkeiten des Alltags – besonders für eine aktive Teilnahme am Straßenverkehr – darstellen und die Fahrsicherheit erheblich einschränken.

Viele Schmerzpatient:innen, die täglich im Straßenverkehr unterwegs sind, sind sich der Nebenwirkungen von eingenommenen Medikamenten nicht bewusst. Es besteht daher eine ärztliche Aufklärungspflicht über deren Risiken. Die ÖSG hat dazu, gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) und der Österreichischen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik (ÖGPP), ein interdisziplinäres Positionspapier über die *Aufklärungspflicht über zentralnervöse Nebenwirkungen analgetisch wirksamer Medikamente unter besonderer Berücksichtigung der Teilnahme am Straßenverkehr* publiziert [66].

Die aktive Teilnahme am Straßenverkehr liegt mit wenigen Ausnahmen im Berufsverkehr allerdings in der Selbstverantwortung der Patient:innen.

9. LITERATUR

1. Positionspapier der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG) und der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGAR): Mechanismen-orientierte Schmerztherapie. Sonderdruck Schmerz Nachr. 2022; doi: 10.1007/s44180-022-00070-7.
2. Donnerer J, Likar R, Stromer W. Einsatz von Opioid-Analgetika unter Berücksichtigung von Schmerzart und Komorbidität [Schmerz Nachr. Sonderdruck. 2021;2(21):12-18.
3. Jaksch W. Realistische Therapieziele vereinbaren. Schmerz Nachr. 2024;24:80-81.
4. Zhao X, Xu R, Zhang J, et al. Adherence to Analgesic Drugs and its Associated Factors among Patients with Cancer Pain: A Cross-sectional Study in China. Am J Health Behav. 2023;47(1):30-39.
5. Kokki H, Kumpulainen E, Laisalmi M, et al. Diclofenac readily penetrates the cerebrospinal fluid in children. Br J Pharmacol. 2008;65:879-84.
6. Mitchell JA, Akaraseenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drug as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:11693-97.
7. Ziesentz VC, Welzel T, Johannes N van den Anker JN, et al. Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. Paediatr Drugs. 2022;24(6):603-55.
8. Gregori D, Giacovelli G, Rovati LC, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;320(24):2564-79.
9. Clemett D, Goa KL. Celecoxib: a review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. Drugs. 2000;59(4):957-80.
10. Ni JM, Zhu X, Wang P. Effectiveness of combined pregabalin and celecoxib for treatment of acute postoperative pain: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2022;101(52):e32080.
11. Topuz RD, Gündüz Ö, Karadağ ÇH, Ulugöl A. Non-opioid Analgesics and the Endocannabinoid System. Balkan Med J. 2020;37(6):309-315. [Angiolillo DJ, Weisman SM. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. Am J Cardiovasc Drugs. 2017;17(2):97-107.
12. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. Paediatr Anaesth. 2008;18:915-21.
13. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:20-29.
14. Bębenista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: Mechanism of Action, Application and Safety Concern. Acta Poloniae Pharmaceutica. 2014;71(1):11-23.
15. Pickering G, Estève V, Loriot MA, et al. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:47-51.
16. Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: is there a cause for concern? Ann Rheum Dis. 2012;71(1):20-25.
17. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. FASEB J. 2008;22:383-90.
18. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. Hypertension. 2005;46(3):500-07.
19. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. Am J Ther. 2005;12:46-55.
20. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006;12:250-75.
21. EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac-meeting_en.pdf (zuletzt abgerufen am 21.04.2025).
22. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI): AWMF S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und Posttraumatischer Schmerzen. AWMF-Reg-Nr. 001/025; S3: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-025_S3_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen_2022-11.pdf (zuletzt abgerufen am 24.03.2025).
23. Kötter T, da Costa BR, Scherer M, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(4):e0122918.]
24. Schüchen RH, Mücke M, Häuser W, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(7):1235-54.
25. Gaertner J, M Stamer UM, Meißner W, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. alliat Med. 2017;31(1):26-34.
26. de Leeuw TG, Dirckx M, de Wildt SN, et al. The use of dipyrone (metamizole) as an analgesic in children: What is the evidence? A review. Pediatr Anesth. 2017;27:1193-201.
27. Eleutério OHP, Veronezi RN, Torres LH, et al. Safety of metamizole (dipyrone) for the treatment of mild to moderate pain: an overview of systematic reviews. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2024;397(11):8515-25.
28. Lutz M. Metamizole (Dipyrone) and the Liver: A Review of the Literature. The Journal of Clinical Pharmacology. 2019;59(11):1433-42.
29. García-Martín E, Esguevillas G, Agúndez JAG, et al. Genetic determinants of metamizole metabolism modify the risk of developing anaphylaxis. Pharmacogenetics and Genomics. 2015;25(9):462-64.
30. Klose S, Pflöck R, Schwanager M, et al. Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2020;393(4):681-90.
31. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. Current Medical Research and Opinion. 2008;24(11):3159-73.
32. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2000;19:23-34.
33. Corsetti M, Forestier S, Jiménez M. Hyoscine butylbromide mode of action on bowel motility: From pharmacology to clinical practice. Neurogastroenterol Motil. 2023;35(4):e14451.
34. Chanchlani N, Walters TD, Russell RK. Managing nonspecific abdominal pain in children and young people. CMAJ. 2020;192(48):e1639-40.
35. Aboshama RA, Shareef MA, Elbaradie SMY, et al. The effect of hyoscine-N-butylbromide on pain perception during and after hysterosalpingography in infertile women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Meta-Analyses. Hum Fertil (Camb). 2022;25(3):422-29.
36. Moore RA, Wiffen PJ, Rice SC, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2024;(4):CD007938. (Update 2017;6(6):CD007938).
37. Finnerup NB, Attal N, Wallace M, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14:162-73.
38. Tambon M, Ponté C, Lapeyre-Mestre M, et al; French Addictovigilance Network (FAN). Gabapentinoid Abuse in France: Evidence on Health Consequences and New Points of Vigilance. Front Psychiatry. 2021;12:639780.
39. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care 2008;31(7):1448-54.
40. Gomes T, Juurlink DN, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related death: A Nested Case-Control Study. Ann Intern. Med. 2018;169(10):732-34.
41. Gronseth G, Cruccu G, Zakrzewska JM, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. Neurology. 2008;71(15):1183.
42. Lee C-Y, Fu W-M, Liou H-H, et al. Lamotrigine inhibits postsynaptic AMPA receptor and glutamate release in the dentate gyrus. Epilepsia. 2008;49(5):888-97.
43. Schlereth T, et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen, S2k-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (zuletzt abgerufen am 15.04.2025).
44. Aiyer R, Barkin R, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. Pain Med. 2017;18(10):1999-2012.
45. Oldfield BJ, Gleeson B, Merlin JS, et al. Long-Term Use of Muscle Relaxant Medications for Chronic Pain. A Systematic Review. JAMA Network Open. 2024;7(9):e2434835. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.34835.
46. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2004;28(2):140-75.
47. Spence MM, Shin PJ, Lee EA, Gibbs NE. Risk of injury associated with skeletal muscle relaxant use in older adults. Ann Pharmacother. 2013;47(7-8):993-98.
48. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.
49. Häuser W, Bock F, et al. Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen - LONTS. Deutsches Ärzteblatt 2014;111(43):732-40.
50. O'Brien T, Christrup LL, Kress HG, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017;21(1):3-19.
51. Chen YH, Xenitidis A, Sadhasivam S, et al. Opioid use disorder in pediatric populations: considerations for perioperative pain management and precision opioid analgesia. Expert Rev Clin Pharmacol. 2024;17(5-6):455-65.
52. Rudolph KE, Williams NT, Ross RK, et al. Pain Management Treatments and Opioid Use Disorder Risk in Medicaid Patients. Am J Prev Med. 2024;67(6):878-86.
53. Deutsche Schmerzgesellschaft. 2. Aktualisierung der Leitlinie Langzeitanwendungen von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2020. AWMF-Leitlinien-Register 145/003; https://register.awmf.org/assets/guidelines/145-003_S3_LONTS_2020-10.pdf (zuletzt abgerufen am 15.04.2025).
54. ÖSG Positionspapier zum Einsatz von Opioiden bei tumor- und nichttumorbedingten Schmerzen. Schmerz Nachr. 2015; 2a; ISSN 2076-7625; https://www.pains.at/wp-content/uploads/Schmerznachrichten_2a_2015.pdf (zuletzt abgerufen am 21.04.2025).
55. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. J Clin Pharmacol. 2018;58(9):1111-22.
56. Tobin DG, Lockwood MB, Fischer MJ, et al; HOPE Consortium. Opioids for chronic pain management in patients with dialysis-dependent kidney failure. Nat Rev Nephrol. 2022;18(2):113-28.
57. Likar R. Cannabidiol: Schmerzreduktion bei therapieresistenten Fällen. Universum Innere Medizin 2016;08/16.
58. Iskredjian M, Bereza B, Gordon A, et al: Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. Curr Med Res Opin. 2007;23(1):17-24.
59. Arthur P, Kalvala AK, Surapaneni SK, Singh MS. Applications of Cannabinoids in Neuropathic Pain: An Updated Review. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2024;41(1):1-33.
60. Jeddidi HM, Busse JW, Tarride JE, et al. Cannabis for medical use versus opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ Open. 2024;14(1):e068182.
61. Abschlussbericht der Begleiterhebung nach § 31 Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch zur Verschreibung und Anwendung von Cannabisarzneimitteln auf www.bfarm.de (zuletzt abgerufen am 16.04.2025).
62. Qian L, Beers JL, Jackson KD, Zhou Z. CBD and THC in Special Populations: Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions. Pharmaceutics. 2024;16(4):484.
63. Taylor L, Gidal B, Morrison G, et al. A Phase I, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose, Multiple Dose, and Food Effect Trial of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Highly Purified Cannabidiol in Healthy Subjects. CNS Drugs. 2018;32(11):1053-67. Erratum in: CNS Drugs. 2019;33(4):397.
64. Abuhassira R, Schleider LB, Mechoulam R, Novack V. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. Eur J Intern Med. 2018;49:44-50.
65. Yurasek AM, Aston ER, Metrik J. Co-use of Alcohol and Cannabis: A Review. Curr Addict Rep. 2017;4:184-93.
66. Stromer W, Likar R, Aigner M, et al. Aufklärungspflicht über zentralnervöse Nebenwirkungen analgetisch wirksamer Medikamente unter besonderer Berücksichtigung der Teilnahme am Straßenverkehr. Sonderdruck aus Schmerz Nachr. 2022; doi:10.1007/s44180-022-00086-z.

10. ÜBERSICHT: ANALGETIKA NACH ORGANINSUFFIZIENZEN

Die folgenden Tabellen fassen wesentliche Aussagen dieses Positionspapiers in komprimierter, stark vereinfachter Form zusammen, worauf in der Schmerzbehandlung von Patient:innen mit Organinsuffizienzen geachtet werden muss. Sie sollen einen raschen ersten Überblick ermöglichen, sind in ihrer Verkürzung jedoch nicht als Therapieempfehlung zu verstehen.

| Tab. 17 Analgetika-Wirkstoffgruppen bei Patient:innen mit Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) | | |
|---|---|---|
| Wirkstoffgruppe | Verträglichkeit/Empfehlung | Anmerkungen |
| NSAR | nicht empfohlen | |
| Coxibe | nicht empfohlen | |
| Paracetamol | gut verträglich | Intervallverlängerung auf 8-12 h |
| Metamizol | gut verträglich | Dosisreduktion auf 2 g/Tag |
| Butylscopolamin | empfohlen | keine Dosisanpassung |
| Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle: Pregabalin, Gabapentin | Dosisanpassung erforderlich | Pregabalin: 25-150 mg (in 2 Tagesdosen aufgeteilt); |
| Gabapentin: 150-600 mg (in 3 Tagesdosen aufgeteilt) | | |
| Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle: Carbamazepin, Lamotrigin | gut verträglich | keine Dosisanpassung |
| Antidepressiva: TZA | Dosisanpassung | erhöhte Gefahr von Harnverhalten |
| Antidepressiva: SSNRI | Duloxetin: nicht empfohlen | |
| | Venlafaxin: Dosisanpassung | 50 % Dosisreduktion |
| Opioid-Analgetika | Buprenorphin, Hydromorphon: keine Dosisanpassung erforderlich | |
| | Tramadol: Intervallverlängerung | Intervallverlängerung auf 12 h; THD: 200 mg |
| | Oxycodon, Fentanyl, Morphin: Dosisreduktion erforderlich | 25-50 % Dosisreduktion erforderlich |
| Cannabinoide: THC und CBD | gut verträglich | keine Dosisanpassung erforderlich |

| Tab. 18 Analgetika-Wirkstoffgruppen bei Patient:innen mit schwerer Leberinsuffizienz | | |
|---|---|--|
| Wirkstoffgruppe | Verträglichkeit/Empfehlung | Anmerkungen |
| NSAR | reversibler Transaminasenanstieg | KI bei schweren Leberfunktionsstörungen |
| Coxibe | reversibler Transaminasenanstieg | KI bei schweren Leberfunktionsstörungen |
| Paracetamol | reduziert empfohlen | KI bei schweren Leberfunktionsstörungen |
| Metamizol | Gabe möglich | Kontrolle der Leberwerte |
| Butylscopolamin | nicht empfohlen | |
| Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Kalziumkanäle: Pregabalin, Gabapentin | gut verträglich | keine Dosisanpassung |
| Antikonvulsiva mit Wirkung auf neuronale Natriumkanäle: Carbamazepin, Lamotrigin | nicht empfohlen | |
| Antidepressiva: TZA | Vorsicht! | CAVE: erhöhte Krampfeigung |
| Antidepressiva: SSNRI | Duloxetin: nicht empfohlen | CAVE: mit Alkohol verstärkte Leberschäden |
| | Venlafaxin: Dosisanpassung | 50 % Dosisreduktion |
| Opioid-Analgetika | Hydromorphon, Fentanyl: keine Dosisanpassung erforderlich | |
| | Buprenorphin: ev. Dosisreduktion | |
| | Tramadol, Morphin: Intervallverlängerung | |
| | Oxycodon: Dosisreduktion | 50 % Dosisreduktion erforderlich |
| Cannabinoide: CBD | gut verträglich, ev. Dosisanpassung | Dosisanpassung bei moderater oder schwerer Leberinsuffizienz: |
| Child-Pugh B: halbe Anfangsdosis, halbe Max.-Dosis | | |
| Child-Pugh C): 1/5 der Anfangsdosis, 1/5 der Max.-Dosis [62] | | |
| Cannabinoide: THC | gut verträglich | Bislang keine Studien, die über Effekte von THC bei Patient:innen mit Leberfunktionsstörungen berichten [62] |

