

Gabapentin und Pregabalin: Missbrauch und Abhängigkeit

Gabapentinoide

Zu den sogenannten Gabapentinoiden gehören die beiden Antikonvulsiva Gabapentin und Pregabalin. Beide Substanzen sind strukturell mit dem Neurotransmitter γ -Aminobuttersäure (GABA) verwandt, wirken allerdings nicht über GABA-Rezeptoren. Die Gabapentinoide binden mit hoher Affinität an die $\alpha 2\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle, wodurch es zu einer Verminderung des Kalziumeinstroms in die Präsynapse und einer Verringerung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem kommt. Durch den Mechanismus der Hemmung der $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten der präsynaptischen spannungsabhängigen Kalziumkanäle wird pharmakologisch die Substanzklasse der Gabapentinoide definiert (1). Es wird angenommen, dass die Reduktion neuronaler Impulse eine entscheidende Rolle bei der schmerzlindernden und krampflösenden Wirkung spielt. Darüber hinaus führen Gabapentinoide konzentrationsabhängig zu einer Erhöhung der ambienten (d. h. der extrasynaptischen und extrazellulären) GABA (GABA-mimetische Wirkung). Der genaue Wirkmechanismus der Gabapentinoide ist jedoch noch nicht abschließend geklärt (1).

Gabapentin wurde erstmalig 1994 zur Zusatzbehandlung partieller epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung zugelassen, 1998 erfolgte die Zulassung als Monotherapie und im Jahr 2000 die Zulassung für periphere neuropathische Schmerzen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von Gabapentin liegt bei 3600 mg (2). Pregabalin wurde erstmalig in Deutschland 2004 zur Zusatzbehandlung fokaler epileptischer Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisierung sowie zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen. Im Jahr 2006 erfolgte die Zulassung zur Behandlung von generalisierten Angststörungen und zentralen neuropathischen Schmerzen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von Pregabalin liegt bei 600 mg (3).

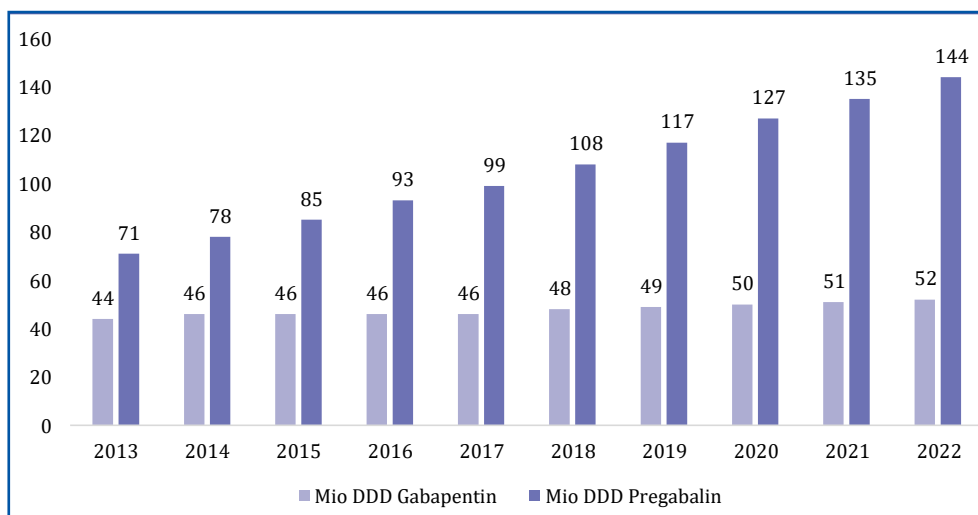


Abbildung 1: Verordnung von Gabapentin und Pregabalin von 2013 bis 2022 zulasten der GKV, basierend auf Daten des Arzneiverordnungs-Report 2023 (4)

Kleinau, A.

Köberle, U.

Bonnet, U.

Lütkehermölle, W.

Dicheva-Radev, S.

Literatur

1 Bonnet U: Gabapentinoide – Densifizierer und GABA-Mimetika. *Psychopharmakotherapie* 2023; 30(6):199–205.

2 Viatris Pharma GmbH. Fachinformation „Neurontin 100/300/400 mg Hartkapseln“; Juli 2023.

3 Upjohn EESV. Fachinformation „Lyrica Hartkapseln“; Februar 2024.

4 Brandt C, Seifert R. Epilepsien. In: Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R, Hrsg. *Arzneiverordnungs-Report 2023*. Berlin: Springer-Verlag; 2023. S. 553–68.

Zunehmende Verordnung von Gabapentinoiden

In den vergangenen zehn Jahren hat die Verschreibungshäufigkeit von Pregabalin stark zugenommen. Zwischen 2013 und 2022 hat sich die Verordnung von Pregabalin zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verdoppelt: von 71 Mio. definierte Tagesdosen (DDD) auf 144 Mio. DDD (4). Im Vergleich dazu stieg die Verordnungshäufigkeit von Gabapentin weniger stark an (2013: 44 Mio. DDD, 2022: 52 Mio. DDD (Abbildung 1).

Laut Arzneiverordnungs-Report 2023 werden Gabapentin und Pregabalin zulasten der GKV im ambulanten Sektor in Deutschland überwiegend für die Behandlung neuropathischer Schmerzen angewendet (4). Neben den tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und dem selektiven Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer Duloxetine (letzterer ist nur zugelassen zur Behandlung der diabetischen Neuropathie) sind Gabapentin und Pregabalin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen Mittel der ersten Wahl (5).

Die zunehmende Off-Label-Anwendung von Gabapentin und Pregabalin bei Patienten mit chronischen, nicht neuropathischen Schmerzen (z. B. Tumorschmerzen) und psychiatrischen Störungen (z. B. bipolare Störung) könnte den erheblichen Anstieg der Verordnungen (mit-)erklären. In einer Analyse der Verordnungsdaten von vier Millionen Krankenversicherten in Deutschland konnte gezeigt werden, dass die Gabapentinoide zunehmend bei allgemeinen chronischen Schmerzen eingesetzt werden, obwohl ein entsprechender Wirksamkeitsbeleg in dieser Indikation fehlt (6). Bei 11,6 % der Verordnungen für Gabapentin oder Pregabalin lag in dieser Analyse keine zugelassene Diagnose vor.

Abhängigkeitspotenzial von Gabapentinoiden

Gabapentinoide weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit auf und werden missbräuchlich angewendet. Das Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin scheint höher als das von Gabapentin zu sein (7, 8). Auf das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung im Zusammenhang mit Pregabalin wies die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) in der Vergangenheit wiederholt hin (9, 10).

Im Vergleich zu Gabapentin wird Pregabalin schneller resorbiert und hat eine höhere Bioverfügbarkeit (Pregabalin: > 90 %, Gabapentin: 33–66 %). Der maximale Plasmaspiegel wird bei Pregabalin bereits nach ca. einer Stunde erreicht, bei Gabapentin erst nach drei bis vier Stunden. Die Resorption von Gabapentin ist im Gegensatz zu Pregabalin sättigbar und sinkt signifikant mit ansteigenden Dosen. Diese pharmakokinetischen Unterschiede, das schnellere Einsetzen eines euphorischen Rausches, die lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung nach oraler Einnahme und die höhere Bioverfügbarkeit könnten ein höheres Missbrauchspotenzial von Pregabalin erklären (11, 12). Durch die GABA-mimetische Wirkung kann sich Euphorie, mit entsprechend rascher Toleranz und die Motivation zur Dosissteigerung, als eine häufig auftretende und bei der missbräuchlichen Anwendung gewünschte Nebenwirkung der Gabapentinoide einstellen (1). Es entsteht ein „Kick“- oder „High-Gefühl“, ein Benzodiazepin-ähnlicher, sedierender und anxiolytischer Effekt. Des Weiteren können die sedierenden Effekte von Alkohol oder Methadon verstärkt werden.

Suchterzeugende Stoffe haben gemeinsam, dass sie in präklinischen Studien von Tieren freiwillig und bevorzugt selbst eingenommen werden. Allerdings zeigte Gabapentin keine relevanten „Drug-liking“-Effekte und auch bei Pregabalin waren diese gering bzw. traten nur bei suprathérapeutischen Dosen auf (8). In diesem Zusammenhang ist

5 Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. S2k-Leitlinie Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen. AWMF-Registernummer: 030/114; Version 1.3; Mai 2019 (in Überarbeitung). Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-114>.

6 Viniol A, Ploner T, Hickstein L, Haaserritter J, Klein KM, Walker J et al. Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data. *BMJ Open* 2019; 9(3):e021535. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021535.

7 Bonnet U, Bschor T, Scherbaum N, Schilling C, von Brevern M, Wodarz N. Bundesärztekammer in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Hrsg. Leitfaden „Schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit von Medikamenten“. Vom Vorstand der Bundesärztekammer am 02.05.2022 beschlossen. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Public_Health/Leitfaden-Medikamenten/abhaengigkeit_final-Internetfassung.pdf.

8 Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(12):1185–215. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.430.

9 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. „Aus der UAW-Datenbank“: Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin (Lyrica®). *Deutsches Ärzteblatt* 2011; 108(4):A-183.

10 Köberle U, Stammschulte T, Acquarone D, Bonnet U. Abhängigkeitspotenzial von Pregabalin. *Arzneiverordnung in der Praxis* 2020; 47(1-2):62–65.

11 Bonnet U, Scherbaum N, Schaper A, Soyka M. Phenibutan-an Illegal Food Supplement With Psychotropic Effects and Health Risks. *Dtsch Arztebl Int* 2024; 121(7):222–7. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0003.

12 Evoy KE, Peckham AM, Covvey JR, Tidgewell KJ. Gabapentinoid Pharmacology in the Context of Emerging Misuse Liability. *J Clin Pharmacol* 2021; 61 Suppl 2: S89-S99. doi: 10.1002/jcph.1833.

relevant, dass die $\alpha 2\delta$ -1-Untereinheiten der spannungsabhängigen Kalziumkanäle mit NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren interagieren und so die dendritische Spine-Reifung und den Transport der NMDA-Rezeptoren in die Synapsen fördern. Die NMDA-Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle für die Aktivität der dopaminergen Neurone und die Entwicklung des Suchtgedächtnisses. Eine Beeinflussung des dopaminergen Systems durch Gabapentinoide wird ebenfalls diskutiert (13).

Das Risiko der Entwicklung einer Arzneimittelabhängigkeit, auch bei therapeutischen Dosen, ist in den Fachinformationen von Pregabalin und Gabapentin beschrieben (2, 3). Ferner sind psychische Entzugssymptome wie Nervosität, Angst und Schlafstörungen, vegetative Entzugssymptome wie Schwitzen, Zittern sowie somatische Entzugssymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall bekannt und in der Fachinformation aufgeführt. Des Weiteren können Suizidgedanken nach dem Absetzen von Pregabalin auftreten. Das Auftreten von Entzugssymptomen nach dem Absetzen kann auf eine Arzneimittelabhängigkeit hinweisen, welche sich auch bei Anwendung therapeutischer Dosen entwickeln kann (2, 3). Wegen des Risikos von Entzugerscheinungen sollten Gabapentinoide unabhängig von der Indikation schrittweise über einen Zeitraum von mindestens einer Woche abgesetzt werden. Bei höheren Dosen empfiehlt es sich, langsam über mehrere Wochen auszuschleichen.

Die Gabapentinoide zeichnen sich durch eine schnelle Toleranz gegenüber der erwünschten Euphorie aus, was zu erheblichen Dosissteigerungen und Überdosierungen führen kann, was auf die GABA-mimetische Wirkung zurückgeführt werden kann. Die alleinige Überdosierung von Gabapentinen wird als sicher eingestuft, allerdings kann bei der gleichzeitigen Anwendung mit anderen zentral wirksamen Substanzen einschließlich der Opiode die Toxizität erhöht sein (8). Patienten, die mit Gabapentinen behandelt werden, sollten über Symptome eines Missbrauchs oder einer Abhängigkeit informiert und entsprechend überwacht werden. Zu diesen gehören nach (7):

- eigenmächtige Dosissteigerung,
- „Doctor Hopping“,
- versteckter Konsum bzw. Nachweis im Urin ohne vorherige Verordnung,
- wiederholte, nicht plausible Rezeptanforderung,
- Simulation von Symptomen wie Angst, innere Unruhe oder Schmerzen, um Gabapentinoide verschrieben zu bekommen,
- Entzugssymptome (wie Angst, Unruhe, Tremor, hoher Blutdruck, Sinustachykardie, Schlafstörungen, Schwitzen, epileptische Anfälle, Konzentrationsstörungen, verworrenes Denken, Desorientiertheit, meistens optische Halluzinationen, Delir),
- Intoxikationssymptome (wie unangemessene Sedierung, Konzentrations- und Merkfähigkeitsschwäche, Auffassungsstörungen, Tagesschläfrigkeit, Denkverlangsamung, Dysarthrie, Gangataxie).

Beikonsum von Gabapentinen bei Substanzabhängigkeit

Im *National Programme on Substance Abuse Deaths in England* (14) wurden 3051 Todesfälle im Zusammenhang mit Gabapentinen zwischen 2004 und 2020 identifiziert: 913 Fälle mit Gabapentin, 2322 mit Pregabalin, darunter 184 Fälle mit beiden Substanzen. In 38 % der Gabapentin-Fälle und in 41 % der Pregabalin-Fälle wurden die Substanzen illegal

13 Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry* 2022; 27(3):1339–49. doi: 10.1038/s41380-021-01386-6.

14 Kalk NJ, Chiu C-T, Sadoughi R, Baho H, Williams BD, Taylor D et al. Fatalities associated with gabapentinoids in England (2004-2020). *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(8):3911–7. doi: 10.1111/bcp.15352.

erworben. In 92 % aller Fälle wurden auch Opioide detektiert, wobei diese nur in einem Viertel ärztlich verordnet wurden. Die postmortale Gabapentinoid-Konzentration im Blut war in der Regel (sub-)therapeutisch, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass ein wesentlicher Teil der Toxizität auf die Wechselwirkung mit Opioiden zurückzuführen ist. Lediglich in zwei Fällen wurde Gabapentin bzw. Pregabalin allein für den Tod verantwortlich gemacht. In 9,7 % (Gabapentin) bzw. 5,3 % (Pregabalin) der Fälle wurde von Suizid als Todesursache ausgegangen.

In einer aktuellen Publikation aus Nordirland (15) wurden 245 Pregabalin-assoziierte Todesfälle aus den Jahren 2012 bis 2019 ausgewertet. Die Mehrheit der Fälle betraf Männer im Alter zwischen 30 und 39 Jahren. In 80 % bzw. 89 % der identifizierten Todesfälle wurden ebenfalls Opioide bzw. Benzodiazepine detektiert. Nur in einem Fall wurde Pregabalin als die alleinige Todesursache angesehen, in 4 % der Fälle (n = 9) wurde Pregabalin zwar als die Haupttodesursache angesehen, es wurden aber auch andere potenziell ursächliche Substanzen oder Alkohol nachgewiesen. Bei 73 % der Todesfälle lag eine Mischintoxikation vor.

In einer am rechtsmedizinischen Institut der Universität München angefertigten Dissertation wurden Drogentodesfälle in Südbayern in den Jahren 2009 bis 2014 ausgewertet (16). Es zeigte sich eine seit 2010 steigende Tendenz für den Beikonsum von Pregabalin. Von 2009 bis 2011 konsumierten nur 10 von 355 obduzierten Drogentoten Pregabalin, zwischen 2012 und 2014 dagegen 125 von 406 (Abbildung 2). In keinem der untersuchten Fälle war Pregabalin todesursächlich.

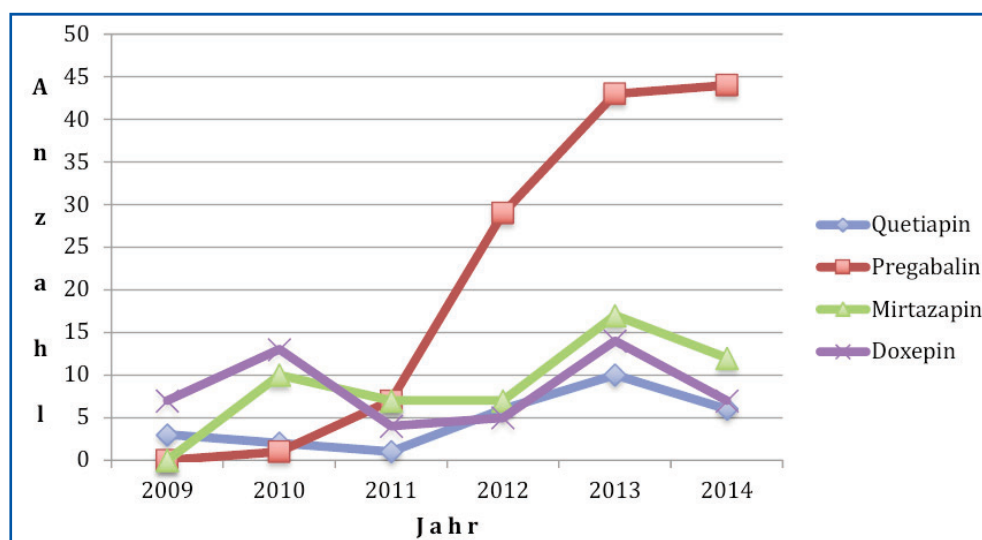


Abbildung 2: Die häufigsten Antidepressiva (Mirtazapin und Doxepin), Neuroleptika (Quetiapin) und Antikonvulsiva (Pregabalin) als Nebenbefunde: Anzahl der obduzierten Drogentoten am Institut für Rechtsmedizin der LMU München von 2009 bis 2014, bei denen der jeweilige Wirkstoff nebenbefundlich identifiziert wurde pro Jahr ((16), mit freundlicher Genehmigung von M. Sturm)

Bei rein statistischen Auswertungen ist zu beachten, dass nicht direkt auf eine Kausalität geschlossen werden kann. Allen Auswertungen von statistischen Daten ist inhärent, dass ein reiner „Bystander“-Effekt nicht ausgeschlossen werden kann. In den oben zitierten Studien waren die Gabapentinoide in der Mehrheit der Todesfälle anwesend, aber nicht ursächlich. Bei Kombinationen mit Opioiden und Sedativa wird eine Kausalität als wahrscheinlicher eingestuft (17).

15 Huddleston WR, Robert Lyness J, Quinn A. Review of the demographic factors and toxicology related to deaths due to pregabalin in Northern Ireland. *J Forensic Leg Med* 2024; 101:102635. doi: 10.1016/j.jflm.2023.102635.

16 Sturm, M. Drogentodesfälle in Südbayern in den Jahren 2009 bis 2014 unter besonderer Berücksichtigung von Fentanyl-toten. Dissertation; LMU München: Medizinische Fakultät. 2019. Verfügbar unter: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/24225/1/Sturm_Michael.pdf.

17 Bonnet U, McAnally H. Gabapentinoids: condemned without sufficient evidence? *Lancet Reg Health Eur* 2023; 28: 100629. doi: 10.1016/j.lanpe.2023.100629.

Bei Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen in der Vorgeschichte kann ein erhöhtes Risiko für den Missbrauch und die Abhängigkeit von Gabapentinoiden bestehen. Daher sollte der Einsatz von Gabapentinoiden bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (2, 3). Bei der gleichzeitigen Anwendung von Gabapentinoiden und zentralwirksamen, dämpfenden Arzneimitteln einschließlich Opioiden kann es zu einer verstärkten Atemdepression und Sedierung kommen, die tödlich sein können. Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig mit Gabapentin zentral dämpfende Arzneimittel (einschließlich Opioide) anwenden, müssen auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung (z. B. Somnolenz, Sedierung, Atemdepression) beobachtet werden und bei der Verordnung über diese potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden (2). Wegen der Gefahr der Atemdepression muss bei gleichzeitiger Anwendung von Pregabalin und zentral dämpfenden Arzneimitteln gegebenenfalls die Dosis angepasst werden (3).

Fazit

In den vergangenen Jahren kam es zu einem starken Anstieg der Verordnungen von Gabapentinoiden in Deutschland. Daten aus verschiedenen Ländern deuten auf einen Anstieg der Pregabalin- und Gabapentin-assoziierten drogenbedingten Todesfälle hin, wobei Gabapentinoide nur ganz vereinzelt als hauptverantwortlich für die Todesfälle angenommen werden. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle lagen Mischintoxikationen vor.

Da Gabapentinoide auch bei therapeutischen Dosierungen und bei Menschen ohne Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte zu einer Abhängigkeit führen können, sollten die Patientinnen und Patienten sorgfältig über die möglichen stimulierenden, euphorisierenden und sedierenden Effekte sowie die rasche Toleranzentwicklung und mögliche Entzugssymptome (körperliche Abhängigkeit) aufgeklärt und entsprechend überwacht werden. Die Patientinnen und Patienten sollten darüber informiert werden, dass eigenmächtige Dosissteigerungen insbesondere in suprathérapeutische Bereiche zu Atemdepression und Koma führen können, insbesondere bei der gleichzeitigen Anwendung anderer zentral dämpfender Substanzen wie Sedativa oder Opioide. Auch Patienten mit beeinträchtigter Atemfunktion, Atemwegs- oder neurologischen Erkrankungen, Niereninsuffizienz und ältere Patienten könnten ein höheres Risiko für diese schwere Nebenwirkung aufweisen.

Pregabalin und Gabapentin sollten nur für die zugelassenen Indikationen angewendet werden. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bekanntem Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte ist das Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko erhöht. Die gleichzeitige Anwendung von Gabapentinoiden mit zentral wirksamen, dämpfenden Substanzen wie Opioiden sollte aufgrund der interaktionsbedingten Toxizität bei dieser Patientengruppe vermieden werden. Ist die Anwendung eines Gabapentinoids bei Risikopopulationen unvermeidbar, sollte diese so kurz wie nötig und unter engmaschiger Kontrolle erfolgen. Bei Hinweisen auf eine missbräuchliche Anwendung, wie eine unangemessene Zunahme der Rezeptwünsche oder Berichten über eigenmächtige Dosissteigerungen und Intoxikationen sollte die Behandlung mit dem Gabapentinoid ausschleichend beendet werden. Aufgrund der zum Teil ausgeprägten Entzugssymptomatik sollten die Gabapentinoide – unabhängig von der Indikation – über einen Zeitraum von mindestens einer Woche ausschleichend abgesetzt werden, bei höheren Dosierungen sogar über mehrere Wochen.

Gabapentin und Pregabalin: Take-home-Messages

- Bei beiden Arzneimitteln besteht das Risiko für die Entwicklung einer **Arzneimittelabhängigkeit** auch bei therapeutischen Dosierungen und bei Menschen ohne Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte.
- Bei Patientinnen und Patienten **mit bekanntem Substanzmissbrauch** in der Vorgeschichte ist das Abhängigkeits- und Missbrauchsrisiko bei der Einnahme von Gabapentinen erhöht.
- Für beide Substanzen sind Todesfälle bei **gleichzeitiger Anwendung weiterer zentral wirksamer Substanzen** wie Opiode beschrieben.
- Vor der Verordnung sollte **das individuelle Patientenrisiko** für die Entwicklung einer Abhängigkeit sorgfältig geprüft werden.
- Patientinnen und Patienten sollten über dieses Risiko aufgeklärt und hinsichtlich eines **nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs**, eines **Missbrauchs** oder einer **Abhängigkeit** überwacht werden.
- Bei **Komedikation von Gabapentinen** mit anderen zentralwirksamen Substanzen, einschließlich Opioiden, muss auf Anzeichen einer zentralen Dämpfung (z. B. Somnolenz, Sedierung, Atemdepression) geachtet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Gabapentinen mit **zentral wirksamen, dämpfenden Substanzen wie Opioiden** sollte bei bekanntem Substanzmissbrauch vermieden werden.
- Ist die Anwendung eines Gabapentins bei Risikopopulationen – wie Patienten mit Substanzmissbrauch in der Vorgeschichte oder gegenwärtig – unvermeidbar, sollte diese so **kurz** wie nötig und unter **engmaschiger Kontrolle** erfolgen.
- Gabapentine sollten – unabhängig von der Indikation – **langsam** über einen Zeitraum von mindestens einer Woche ausschleichend abgesetzt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen und der Autor geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. Anne Kleinau, Bonn
Anne.Kleinau@bfarm.de

Dr. med. Ursula Köberle, MPH, Berlin

Prof. Dr. med. Udo Bonnet, Castrop-Rauxel / Essen

Dr. Walburga Lütkehermölle, MBA, Bonn

Dr. P.H. Stanislava Dicheva-Radev, Berlin