

Treatment of patients with previous analgesic medication history in the perioperative setting

C. Lassen

Perioperative Versorgung von Patienten mit vorbestehender Analgetikatherapie

► **Zitierweise:** Lassen C: Perioperative Versorgung von Patienten mit vorbestehender Analgetikatherapie. Anästh Intensivmed 2020;61:97–104. DOI: 10.19224/ai2020.97

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schlüsselwörter

Opiode – Perioperativ – Allgemeinanästhesie – Chronische Schmerzen

Keywords

Opioids – Perioperative – General Anaesthesia – Chronic Pain

Zusammenfassung

Patienten mit vorbestehender Opioidtherapie und entsprechender Begleitmedikation werden perioperativ immer wieder angetroffen. Hierbei sind mehrere Dinge zu berücksichtigen, u. a. Wechselwirkungen mit den Narkosemedikamenten, Nebenwirkungen und die korrekte Dosisfindung der Narkosemedikamente. Abhängig davon, ob es sich z. B. um chronische Schmerzpatienten oder Patienten in einem Substitutionsprogramm handelt, kann sich das konkrete Vorgehen unterscheiden. Häufig kann die Eigenmedikation des Patienten weitergeführt werden. Für die intraoperative Schmerztherapie sollen regionalanästhesiologische Verfahren benutzt werden, soweit dies möglich ist. Wenn keine Regionalanästhesie zur Verfügung steht, muss mit einem individuell nicht vorhersehbaren erhöhten Bedarf an Opioiden gerechnet werden. Zur postoperativen Schmerztherapie ist häufig eine neue Dosisfindung erforderlich. Unbedingt zu vermeiden ist die Entwicklung von Entzugserscheinungen.

Summary

Patients with opioid and concomitant medication are seen routinely in the perioperative setting. Some specific problems relating to these patients need to be addressed, e. g. drug interactions, side effects and the correct dosing of anaesthetics. Chronic pain patients will present different problems than patients who are in an opioid maintenance programme. If possible, the patients' medi-

cation should be continued. Regional analgesia should be incorporated into the anaesthetic regime whenever possible. If regional analgesia is not an option, an increased need of opioid medication should be expected, also a large interindividual variability. The opioid doses needed to provide sufficient postoperative analgesia might vary significantly. Because of the additional postoperative pain, the dose will need to be adjusted. Withdrawal symptoms caused by the cessation of the patients' medication must be avoided.

Grundsätzliche Überlegungen zum perioperativen Umgang mit Patienten unter vorbestehender Analgetikatherapie

Wechselwirkungen

Es können Wechselwirkungen zwischen den eingenommenen Medikamenten und den zur Narkose verwendeten Substanzen auftreten. Für jedes Medikament ist daher zu überlegen, ob es vor der Narkose abgesetzt werden soll bzw. kann. Hierbei muss zwischen einer Wirkverstärkung (z. B. bei paralleler Gabe von Sedativa und Opioiden) und einer potenziell gefährdenden Interaktion (z. B. Entstehung eines Serotonin-Syndroms) unterschieden werden.

Eine Wirkverstärkung kann in den meisten Fällen antizipiert und durch vorsichtige Titration der Narkosemedikamente beherrscht werden, sodass

die Vormedikation nicht zwangsläufig abgesetzt bzw. umgestellt werden muss. Eine zu vermutende, relevante Interaktion sollte dagegen zum Absetzen oder Umstellen der Medikation führen.

Nebenwirkungen

Perioperativ können **Nebenwirkungen** der vorbestehenden Medikation neu auftreten. Dies kann direkt (z.B. verstärkte Obstipation nach einem Darmeingriff bei Einnahme von Opioiden) bzw. indirekt (z.B. akutes Nierenversagen bei Volumenverlust durch eine große Operation und gleichzeitiger Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, NSAR) durch den Eingriff bedingt sein. Gegebenenfalls muss die Begleitmedikation vorher angepasst werden.

Perioperative Dosisfindung

Die Dosisfindung für Analgetika ist sowohl intraoperativ als auch postoperativ bei chronischer Einnahme von Schmerzmitteln erschwert, sodass perioperativ eine am Bedarf orientierte Gabe sinnvoll erscheint. Zur Supplementierung der intraoperativen Schmerztherapie können Substanzen wie Clonidin [1], Lidocain [2] und Ketamin [3] eingesetzt werden.

Eine genaue Abschätzung des postoperativen Opioid-Bedarfs ist präoperativ nicht möglich; es muss allerdings mit einem erhöhten Analgetikabedarf gerechnet werden. Regelhaft ist die Dosis der vorbestehenden Medikation mit Analgetika nicht ausreichend, um den postoperativen Akutschmerz abzufangen, sodass neben einer Erhöhung der Dauermedikationsdosis auch eine Supplementierung der Therapie durch weitere Substanzen notwendig werden kann. Neben bisher nicht verwendeten Analgetikagruppen (Nichtopiod-Analgetika, evtl. auch Antiepileptika und Antidepressiva) können hier Ketamin und Lidocain eingesetzt werden, wobei es insbesondere für die Langzeitanwendung dieser beiden Substanzen keine

Evidenz gibt. Einfacher erscheint in diesem Kontext, die vorhandene Medikation bedarfsadaptiert zu erhöhen. Die Notwendigkeit erhöhter Dosierungen muss dann jedoch regelmäßig überprüft werden, um dieselben zeitnah wieder auf das Ausgangsniveau zu reduzieren.

Regionalanästhesie

Wann immer möglich, soll bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum Opiode bzw. andere Analgetika nehmen, eine Regionalanästhesie durchgeführt werden.

Hier kommen – abhängig von der Lokalisation des Eingriffs – periphere oder rückenmarksnah Verfahren in Betracht. Unter anderem zur Vermeidung von Entzugssymptomen kann eine Opioid-Dauermedikation in dieser Situation unverändert weitergeführt werden.

Patientengruppen mit Opioiden und (analgetischer) Begleitmedikation

Vorbetrachtungen

Verschiedene Patientengruppen nehmen chronisch Opiode und andere Analgetika ein. Während sich das grundsätzliche Vorgehen nicht unterscheidet, stehen bei den jeweiligen Gruppen jedoch unterschiedliche Probleme im Vordergrund.

Patienten mit akuten Schmerzen (z. B. im Rahmen einer Revisionsoperation nach großer Bauchoperation)

Bei diesen Patienten ist es in der Regel noch nicht zu einer ausgeprägten Gewöhnung an die Opioid-Medikation gekommen, sodass postoperative Änderungen selten ein Problem darstellen. Sollte der operative Eingriff zu einer Linderung der Akutschmerzproblematik beitragen, muss die Medikation rasch postoperativ angepasst werden. Bei niedrigen Opioiddosen (unter 40 mg oralem Morphinäquivalent pro Tag) können Opiode meist abgesetzt werden, ansonsten wäre

ein Ausschleichen über einige Tage zu bevorzugen.

Patienten mit chronischen Schmerzen (z. B. chronischer Rückenschmerz)

Nur selten führen Operationen zu einer signifikanten Linderung chronischer Schmerzen. Daher ist oftmals ein Beibehalten der Medikation notwendig. In den Fällen, in denen es mittelfristig zu einer relevanten Schmerzreduktion kommt, wird die Analgetikatherapie schrittweise reduziert. Dies erfolgt idealerweise durch den primär die Behandlung führenden Arzt (z.B. Hausarzt).

Patienten, die Opiode zur Substitution bei Opioidabhängigkeit bekommen

Bei Patienten unter Substitution wirkt das Substitutionsmedikament nicht analgetisch; vielmehr weisen Patienten unter Substitution häufig eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit auf [4].

Daher müssen zur perioperativen Schmerztherapie häufig **zusätzliche Analgetika** eingesetzt werden. Jede Änderung der Dosis des Substitutionsmedikaments sollte mit dem substituierenden Arzt abgestimmt werden. Aufgrund der regelhaft hohen Fixierung der substituierten Patienten auf ihr Medikament ist eine komplette Umstellung auf ein anderes Medikament häufig schwierig. Insbesondere bei diesen Patienten soll möglichst eine Regionalanästhesie durchgeführt werden, da eine relevante Schmerzlinderung allein mit systemischer Medikation nicht immer gelingt. Erschwert wird die Behandlung dieser Patienten durch die vorliegende Suchterkrankung. Vermieden werden sollen i.v.-Bolusgaben. Gleichzeitig gilt der Grundsatz, dass unbehandelte Schmerzen den größten Risikofaktor für einen Rückfall zu illegalem i.v.-Drogenkonsum darstellen [5]. Bedauerlicherweise kann nicht in jedem Fall eine befriedigende Lösung für Patient und Behandler gefunden werden.

Patienten, die Opioide missbräuchlich bzw. ohne ärztliche Verschreibung benutzen

Diese Patienten sind durch eine erschwerte analgetischen Einstellung charakterisiert, und eine Entzugssymptomatik muss unter allen Umständen verhindert werden.

Daher empfiehlt es sich, bereits früh eine **Substitutionsbehandlung** zu beginnen, spätestens jedoch dann, wenn erste Entzugssymptome auftreten. Zur Substitution können sowohl klassische Substanzen (z.B. Levomethadon) als auch Analgetika (z.B. Morphin, Hydromorphon) eingesetzt werden. Eventuell bestehen Vorteile bei den Analgetika, da hier bei der perioperativen Schmerztherapie eine bessere Steuerbarkeit gegeben ist. Idealerweise können die Patienten zu einer anschließenden Suchttherapie motiviert werden. Eine ambulante Weiterverschreibung von Opioiden sollte nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen und gut kontrolliert werden.

Betrachtung einzelner Medikamente

Nichtopioid-Analgetika

Allgemeines

Die Gruppe der Nichtopioid-Analgetika umfasst alle Schmerzmittel, die ihre Wirkung nicht über Opioidrezeptoren entfalten und keiner anderen Medikamentengruppe zuzuordnen sind (z.B. Antiepileptika). Viele Nichtopioid-Analgetika sind frei verkäuflich.

Nichtopioid-Analgetika sind zwar frei verfügbar, jedoch durch ein relativ breites Nebenwirkungsspektrum gekennzeichnet.

Bei den meisten Vertretern dieser Gruppe besteht eine signifikante Organotoxizität, die im perioperativen Umfeld zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Für alle Nichtopioid-Analgetika gibt es eine Tageshöchstdosis, die nicht überschritten werden soll.

Kombinationen der Substanzen sind möglich, jedoch bei gleichen Wirkmechanismen wenig sinnvoll (z.B. NSAR untereinander).

Paracetamol

Die Wirkweise von Paracetamol ist nach wie vor noch nicht komplett verstanden. Offensichtlich werden mehrere Enzymsysteme und Signalwege durch Paracetamol beeinflusst. Hierzu gehören u. a.

- die Cyclooxygenasen (COX),
- das Endocannabinoidsystem sowie
- serotonerge Systeme [6].

Grundsätzlich gilt Paracetamol als gut verträglich, weist aber eine **geringe therapeutische Breite** auf und kann bei Patienten mit Vorschädigung der Leber schon in Dosen unterhalb der empfohlenen Maximaldosis (4 g/d bei Gesunden) zu **Leberschäden** führen. Auch aufgrund der vergleichsweise geringen analgetischen Potenz sollte daher Paracetamol perioperativ nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden. Bei bereits präoperativer Anwendung sollte Paracetamol nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich der Leberfunktion weitergeführt und im Zweifel abgesetzt werden. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den gängigen Narkosemedikamenten.

NSAR

NSAR bewirken eine **Inhibition der Prostaglandinsynthese** durch eine Hemmung der Aktivität der COX-1 und COX-2. Sie besitzen eine vergleichsweise gute Wirksamkeit bei **musculoskelettalen Schmerzen** und haben hier ihr Haupteinsatzgebiet. Im perioperativen Einsatz muss insbesondere auf eine **Verschlechterung der Nierenfunktion** geachtet werden. Bei zu erwartender Einschränkung der Nierenfunktion sollten präoperativ genommene NSAR abgesetzt werden. Ansonsten kann die Einnahme unter Beachtung der Kontraindikationen fortgeführt werden. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten. Für einzelne NSAR (z.B. Ibuprofen) ist eine Hemmung der durch Acetylsalicylsäure (ASS) vermittelten **Plättchenaggregationshemmung**

beschrieben [7]. Die klinische Bedeutung dieses Effekts ist jedoch umstritten [8]. Im Falle einer notwendigen postoperativen Plättchenaggregationshemmung soll die Einnahme von Ibuprofen nach der Einnahme von ASS erfolgen, da so die Interaktion vermieden wird [9].

COX-2-Hemmer

Selektive Hemmer der COX-2 sind Weiterentwicklungen der klassischen NSAR. Aufgrund der selektiven Wirkung auf die COX-2 besitzen sie eine höhere gastrointestinale Verträglichkeit; dem steht jedoch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber. Wie die klassischen NSAR werden auch die COX-2-Hemmer bei **musculoskelettalen Schmerzen** eingesetzt. Offiziell zugelassen sind diese Substanzen zur Schmerzbehandlung bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans. Parecoxib ist darüber hinaus zugelassen zur Kurzzeitbehandlung von postoperativen Schmerzen bei Erwachsenen. Analog zu den NSAR muss bei Langzeiteinnahme von COX-2-Hemmern perioperativ die Nierenfunktion überwacht werden (bei Etoricoxib zusätzlich noch der Blutdruck).

Kontraindiziert sind die Substanzen u. a.

- bei schweren allergischen Arzneimittelreaktionen,
- bei aktiven peptischen Ulzera oder gastrointestinalen Blutungen,
- im 3. Schwangerschaftstrimenon und während der Stillzeit,
- bei schweren Leberfunktionsstörungen und entzündlichen Darmerkrankungen
- bei Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit,
- bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulären Erkrankungen und
- zur Behandlung postoperativer Schmerzen nach koronarer Bypass-Operation.

Von einer Kombination von COX-2-Hemmern mit NSAR wird abgeraten; relevante Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten bestehen nicht.

Metamizol

Die genaue Wirkweise von Metamizol ist nach wie vor nur partiell bekannt. Ein großer Teil der Wirkung wird über die Hemmung der COX vermittelt. Analog zu Paracetamol wird aber auch das Endocannabinoidsystem aktiviert [10]. Metamizol wird in Deutschland breit eingesetzt, auch in der postoperativen Schmerztherapie [11]. Dagegen ist die Substanz in skandinavischen Ländern und Nordamerika aufgrund des potenziellen Agranulozytoserisikos nicht erhältlich. Aufgrund der unklaren Situation wird eine Verwendung mit strenger Indikationsstellung und unter aufmerksamem Monitoring auch in Deutschland empfohlen [12]. Ebenso müssen Patienten über die Gabe von Metamizol aufgeklärt und für die Symptome einer Agranulozytose sensibilisiert werden.

Eine präoperative Metamizolgabe kann in der Regel perioperativ weitergeführt werden; bei stark eingeschränkter Nierenfunktion soll die Dosis jedoch reduziert werden. Metamizol kann insbesondere bei zu schneller intravenöser Gabe schwere hypotensive Reaktionen auslösen. Daher darf eine intravenöse Gabe nur langsam (max. 500 mg/min) und unter ärztlicher Überwachung erfolgen. Eine blutdrucksenkende Wirkung tritt bei oraler Gabe üblicherweise nicht auf. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten. Jedoch ist auch für Metamizol eine Hemmung der ASS-vermittelten Plättchenaggregationshemmung beschrieben [13]. Auch hier wird empfohlen, ASS im zeitlichen Abstand (30 min vor Metamizol) einzunehmen [14].

Opiode

Allgemeines

Opiode sind Substanzen, die ihre Wirkung über Opioidrezeptoren entfalten. Die verschiedenen Opiode unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die meisten Opiode, die zur Analgesie eingesetzt werden, sind Agonisten am μ -Opioidrezeptor (MOR). In der klinischen (Dauer-)Anwendung von Opioiden finden sich einige klinisch relevante Aspekte:

Die Gewöhnung des Organismus an das Opioid mit der Folge, dass zum Erzielen einer suffizienten Analgesie eine wiederholte Dosissteigerung notwendig ist, wird als **Toleranz** bezeichnet. Während verschiedene molekulare Mechanismen der Toleranzentwicklung diskutiert werden, spielen auch psychosoziale Faktoren eine Rolle [15]. **Kurzwirksame Opiode** prädisponieren für die Entstehung pharmakologischer Toleranz.

Eine längerdauernde Therapie mit kurzwirksamen Opioiden kann die Entstehung von Abhängigkeit fördern.

Perioperativ äußert sich die Toleranz darin, dass im Rahmen der Narkose und der postoperativen Schmerztherapie eine erhöhte Opioiddosis eingesetzt werden muss, um eine ausreichende Analgesie zu erreichen. Aufgrund großer interindividueller Unterschiede kann keine Vorhersage getroffen werden, um welchen Faktor der Opioidbedarf erhöht ist.

Opiode können auch zu einer Schmerzverstärkung führen. Die opioidinduzierte Hyperalgesie (OIH) ist definiert als eine Überempfindlichkeit gegenüber nozizeptiven Reizen nach einer Opioidaufnahme.

Die molekularen Mechanismen sind noch nicht komplett verstanden, verschiedene Veränderungen auf Rezeptorebene werden diskutiert [16]. Perioperativ kann einer OIH durch verschiedene Medikamente entgegengesteuert werden.

Hierzu gehören die Applikation von Ketamin und/oder Lidocain, eine Opioidrotation und die Gabe von COX-2-Hemmern [17]. **Remifentanyl** kann im experimentellen Setting auch bei einmaliger Anwendung eine OIH auslösen [18]. Daher wird sein Einsatz bei Patienten mit chronischer Opioidaufnahme nicht empfohlen [5].

Bei Unterbrechung der Opioidaufnahme beim opioidgewöhnten Patienten kommt es zu **Entzugssymptomen**, die über die Zeit an Intensität und Ausprägung zunehmen [19]. Die Stärke der Entzugssymptome richtet sich auch nach **Dauer und Dosis** der vorherigen Einnahme. Je kürzer die Einnahmezeit und je niedriger die Dosis, umso geringer sind die Entzugssymptome. Eine Übersicht zu den Symptomen eines Opioidentzugs bietet Tabelle 1. Im Gegensatz zu anderen Substanzen (z. B. Alkohol, Benzodiazepine) kommt es beim Opioidentzug in der Regel zu keinen generalisierten Krampfanfällen.

Auch wenn ein Opioidentzug nicht lebensbedrohlich ist, muss er perioperativ aufgrund der stark beeinträchtigenden Symptomatik vermieden werden.

Dies geschieht bevorzugt durch kontinuierliche Zuführung eines Opioids. Hierfür wird entweder die Dauermedikation fortgeführt oder ein anderes Opioid in ausreichender Dosis appliziert.

Grundsätzlich ist es sinnvoll, die vorbestehende (orale) Medikation mit Opioiden weiterzuführen. Ist dies nicht

Tabelle 1

Aufstellung der Symptome bei Opioidentzug (nach [19]).

Grad	Entzugssymptome
0	Opiathunger („Suchtdruck“); Ängstlichkeit, Unruhe
1	Gähnen, Niesen, Schwitzen, rinnende Nase, Tränenfluss
2	Mydriasis, Gänsehaut, Zittern, Hitzewallungen, Appetitlosigkeit, Muskel- und Knochenschmerzen – besonders in den unteren Extremitäten und im Lumbalbereich
3	ausgeprägte Muskel- und Knochenschmerzen; Fieber, Übelkeit; Schlaflosigkeit; Hypertonie, Tachykardie und Tachypnoe
4	schmerzhafte Muskelkrämpfe; exzessives Schwitzen, Erbrechen, Durchfall

Abbildung 1

i.v.-Medikamente		Äquivalenzdosierungen (Tagesdosis)											
Morphin	mg	10	20	30	40	60	80	100	120	150	180	240	
Piritramid	mg	15	30	45	60	90	120	150	180	225	270	360	
Fentanyl	mg	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	1	1,2	1,5	1,8	2,4	

orale Medikamente													
Morphin	mg	30	60	90	120	180	240	300	360	450	540	720	
Oxycodon	mg	15	30	45	60	90	120	150	180	225	270	360	
Hydromorphon	mg	4	8	12	16	24	32	40	48	60	72	96	
Tapentadol	mg	75	150	225	300	450	600						
Tramadol	mg	150	300	450	600								
Tilidin	mg	150	300	450	600								

transdermale Medikamente													
Fentanyl	µg/h	12,5	25	37,5	50	75	100	125	150	188	225	300	
Buprenorphin	µg/h		35		70	115	140						

Umrechnungstabelle mit Äquivalenzdosierungen der Opioiden (u. a. nach [15,16]).

möglich, z. B. weil sich eine orale Medikamenteneinnahme postoperativ anbietet, muss eine zur Vormedikation äquianalgetische Opioid-Dosis zugeführt werden (z. B. intravenös). Zur Umrechnung von Opioiddosen sind zahlreiche Tabellen publiziert [20,21]. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel einer solchen Umrechnungstabelle.

Bei der Umstellung muss beachtet werden, dass die Dosis um 30–50% reduziert wird, da es häufig zu einer stärkeren Wirkung des neuen Medikaments kommt.

Es muss jedoch sichergestellt sein, dass der Patient eine Bedarfsmedikation abrufen kann. Eine weitere Möglichkeit ist die Zufuhr des Opioids über eine PCA (patient controlled analgesia)-Pumpe. Hier muss darauf geachtet werden, dass eine ausreichende Opioid-Menge zugeführt werden kann, die Sicherheit des Patienten aber gewährleistet bleibt. Dafür muss eventuell eine Veränderung der üblichen Basiseinstellungen der Pumpe vorgenommen werden (Bolusgröße, 4 h-Maximum etc.).

Tilidin/Naloxon

Tilidin in fixer Kombination mit Naloxon zählt zu den schwachwirksamen Opi-

oiden. Es wird häufig verwendet, da es zumindest in Tablettenform nicht den Beschränkungen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) unterliegt. Eine Tageshöchst-dosis von 600 mg soll nicht überschritten werden. Tilidin/Naloxon kann perioperativ weiterverwendet werden. Da es auch in schneller wirksamer Tropfenform verfügbar ist, kann es zur bedarfsweisen Einnahme bei Schmerzverstärkung genutzt werden. Sollte eine höhere Dosis als 600 mg/Tag notwendig werden, muss auf ein starkes Opioid ohne Höchstmengenbeschränkung umgestellt werden. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten.

Tramadol

Tramadol wirkt sowohl auf Opioidrezeptoren als auch auf das Serotoninsystem. Es unterliegt unabhängig von der Applikationsform nicht der BtMVV. Tramadol kann perioperativ weiterverwendet werden. Da es auch in schneller wirksamer Tropfenform verfügbar ist, kann es zur bedarfsweisen Einnahme bei Schmerzverstärkung genutzt werden. Eine Tagesdosis von 400 mg kann in Einzelfällen überschritten werden. Ab 600 mg empfiehlt sich jedoch die Umstellung auf ein anderes Opioid. Tramadol kann die Wirksamkeit von Ondansetron reduzieren, ebenfalls wird die Wirksamkeit von

Tramadol durch Ondansetron reduziert [22]. Die gemeinsame Gabe wird daher nicht empfohlen.

Morphin

Morphin gilt als Referenzsubstanz für die starken Opioiden. Es unterliegt wie alle starken Opioiden der BtMVV. Morphinpräparate sind in diversen Applikationsformen erhältlich. Eine vorbestehende Morphintherapie kann perioperativ fortgeführt werden. Eine Umstellung ist perioperativ jedoch bei Entwicklung einer Niereninsuffizienz notwendig, da durch Akkumulation des pharmakologisch aktiven Metaboliten Morphin-6-Glucoronid die Gefahr einer Überdosierung besteht. Relevante Interaktionen mit gängigen Narkosemedikamenten sind nicht bekannt.

Oxycodon (± Naloxon)

Oxycodon ist ein starkes Opioid. Es ist unter anderem in einer fixen Kombination mit Naloxon erhältlich mit dem Ziel, die Obstipationshäufigkeit zu reduzieren. Diese Kombination unterliegt einer Höchstmengenbeschränkung von 160/80 mg pro Tag. Sollte eine höhere Dosis benötigt werden, kann reines Oxycodon dazu gegeben werden, wobei eine Tagesdosis von 400 mg nur in Einzelfällen überschritten werden sollte. Perioperativ kann es weiterverwendet werden; eine Dosisreduktion ist bei höhergradiger Niereninsuffizienz erforderlich. Bei Leberinsuffizienz soll auf die Kombination Oxycodon/Naloxon verzichtet werden, da eine First-Pass-Elimination des Naloxons nicht sichergestellt werden kann. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten.

Hydromorphon

Hydromorphon ist in verschiedenen Applikationsformen erhältlich und unterliegt keiner Höchstmengenbeschränkung. Aufgrund der geringen Plasmaeiweiß-Bindung gilt es als nahezu ideales Opioid für Patienten, die viele verschiedene Medikamente einnehmen. Aufgrund der geringen Menge an aktiven Metaboliten gilt es bei Niereninsuffizienz als gut einsetzbar. Perioperativ kann es ohne Einschränkungen verwendet werden. Es

bestehen keine relevanten Interaktionen mit derzeit gebräuchlichen Narkosemedikamenten.

Tapentadol

Tapentadol ist eine neuere Substanz, die neben einer agonistischen Wirkung auf die MOR die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt. Es ist in Deutschland als Retardtablette und als Lösung erhältlich. Eine Dosis über 600 mg/d wird nicht empfohlen. Die perioperative Verwendung wird durch die Höchstmengenbeschränkung eingeschränkt, wobei die Gabe von mehr als 600 mg/d nur in Einzelfällen notwendig ist. Daher kann Tapentadol grundsätzlich weiterverwendet werden, muss jedoch bei Nieren- und Leberinsuffizienz in der Dosis reduziert werden. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit derzeit üblichen Narkosemedikamenten.

Pethidin

Pethidin findet noch gelegentlich Anwendung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis und anderen chronischen Schmerzzuständen. In Deutschland ist es neben einer i.v.-Präparation auch als orale Lösung und zur rektalen Anwendung erhältlich. Der aktive Metabolit **Norpethidin** kumuliert bei Niereninsuffizienz und wirkt exzitatorisch auf das ZNS bis hin zur Auslösung von Krampfanfällen. Pethidin wird aufgrund einer möglicherweise geringeren spasmogenen Wirkung in der Endoskopie, insbesondere bei der Endoskopischen Retrograden Cholangiopankreatikographie (ERCP) gehäuft eingesetzt. Für diese Annahme gibt es jedoch wenig Evidenz; vielmehr konnte gezeigt werden, dass Pethidin ebenfalls den Tonus am Sphincter oddi erhöht [23].

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und fehlenden Vorteilen gegenüber anderen Opioiden sollten dem Pethidin andere Opioide zur Analgesie vorgezogen werden.

Fentanyl

Fentanyl, das vor allem intraoperativ breite Anwendung findet, wird in der Schmerztherapie als transdermales

Pflastersystem verwendet. Es unterliegt keiner Höchstmengenbeschränkung. Fentanyl diffundiert aus dem Pflaster durch die Haut und bildet ein subkutanes Depot, aus dem die Aufnahme in den Blutkreislauf erfolgt. Das System ist vergleichsweise träge und kann z.B. auf Tageszeit bedingte Schwankungen der Schmerzintensität nicht reagieren. Die Absorption des Wirkstoffes ist von der Hauttemperatur und -durchblutung abhängig, sodass die Verwendung des Pflasters perioperativ zumindest bei großen Eingriffen nicht empfohlen wird. In solchen Fällen empfiehlt sich präoperativ eine Umstellung auf ein orales oder intravenöses Medikament. Hierbei ist zu beachten, dass die Wirkspiegel erst ca. 6–12 h nach Entfernung des Pflasters abfallen. Bei mittleren und kleinen Eingriffen kann das Pflaster perioperativ (d.h. ohne Unterbrechung!) weiter verwendet werden.

Buprenorphin

Buprenorphin ist ein partieller Agonist am μ -Opioidrezeptor und ein Antagonist am κ - und am δ -Opioidrezeptor. Es besitzt eine hohe Rezeptoraffinität zum MOR. In Tierversuchen wird ein Ceiling-Effekt gesehen, der jedoch in der klinischen Anwendung beim Menschen nicht beobachtet wird. Buprenorphin wird in der Schmerztherapie als Pflaster verwendet, in der Substitutionstherapie als sublinguale Tablette. Aufgrund der hohen Rezeptoraffinität bei gleichzeitig nur partiellem Agonismus könnten theoretisch zusätzlich gegebene Opioide zur Narkose oder zur Schmerztherapie nur unzureichend wirksam werden. Daher wird gelegentlich eine präoperative Umstellung auf einen reinen MOR-Agonisten empfohlen, im Substitutionsfall z.B. auf Levomethadon [24]. Es wird aber auch die Meinung vertreten, dass eine Umstellung nicht notwendig ist, sondern dass intraoperativ höhere Opioiddosen verwendet werden sollen und postoperativ eine Dosissteigerung des Buprenorphin in Kombination mit Nichtopioid-Analgetika und anderen Medikamenten vorgenommen werden kann [25]. Buprenorphin wird nierenunabhängig verstoffwechselt

und ausgeschieden und gilt daher als **ideales Opioid bei Niereninsuffizienz**. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den derzeit üblichen Narkosemedikamenten.

Methadon/Levomethadon

Beide Substanzen werden klassischerweise in der Substitutionstherapie eingesetzt, wobei Levomethadon schon seit vielen Jahren auch in der Schmerztherapie zur Anwendung kommt. Da präklinische Studien eine antineoplastische Wirkung von Methadon zeigen konnten, wird die Anwendung in der Tumorschmerztherapie diskutiert, jedoch derzeit nicht empfohlen [26,27]. Beide Substanzen sind Agonisten am MOR; beiden gemeinsam ist auch, dass die benötigte Dosis interindividuell sehr unterschiedlich sein kann. Die einmalige Gabe pro Tag ist zur Vermeidung von Entzugssymptomen ausreichend, die analgetische Wirkung hält jedoch nur 5–8 h an, sodass bei analgetischer Intention die Grunddosis auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt werden muss.

Beispiel: Ein Patient erhält zur Substitution eine Einmaldosis von 30 mg Levomethadon/d. Postoperativ wird die Dosis auf 4x7,5 mg verteilt. Zusätzlich erhält er 5 mg bei Bedarf, max. 4x/d, Mindestabstand 2 h. Bei zu erwartenden starken Schmerzen kann die Tagesdosis gleich um 10 mg erhöht werden, also auf 4x10 mg täglich.

Es empfiehlt sich, die beiden Substanzen perioperativ weiterzugeben. Es bestehen keine relevanten Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten.

Antidepressiva

Allgemeines

Antidepressiva werden zur Behandlung von chronischen Schmerzen sehr häufig eingesetzt. In Deutschland werden insbesondere trizyklische Antidepressiva (TZA), z.B. Amitriptylin, und Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), z.B. Duloxetin, verwendet. Die Dosierungen sind regelhaft niedriger als zur Behandlung einer Depression.

Trizyklische Antidepressiva (TZA)

TZA sind die am häufigsten eingesetzte Gruppe von Antidepressiva im Bereich der Schmerztherapie, darunter insbesondere das Amitriptylin. Die Indikation zur Verwendung von TZA besteht vor allem bei **neuropathischen Schmerzen**. TZA wirken hemmend auf die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, zusätzlich wirken sie anticholinerg. Daraus ergeben sich auch die Nebenwirkungen:

- zentralnervöse Einschränkungen
- Mydriasis
- Tachykardie, Hypotonie/Hypertonie
- Mundtrockenheit
- Obstipation, Übelkeit und Harnblasenentleerungsstörungen
- Verlängerung der QTc-Zeit.

TZA können in Kombination mit serotonergen Medikamenten wie Fentanyl, Pethidin oder Tramadol theoretisch ein **Serotonin-Syndrom** auslösen. Sie erhöhen die Empfindlichkeit des kardiovaskulären Systems gegenüber Sympathomimetika und verstärken deren Effekt bzw. erhöhen die Gefahr von Herzrhythmusstörungen. In Verbindung mit Anticholinergika wird deren Effekt verstärkt. Bei der (meist niedrig dosierten) Einnahme im Rahmen der Schmerztherapie wird eine perioperative Fortführung empfohlen, bei der Einnahme von hohen, antidepressiv wirksamen Dosen jedoch eine präoperative Umstellung propagiert, wenngleich dies im klinischen Alltagsbetrieb wegen der langen Halbwertszeiten nur schwer umzusetzen ist.

Selektive Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI)

Von den SNRI wird vorzugsweise Duloxetine zur Schmerztherapie eingesetzt. Es besitzt eine Indikation zur Behandlung von Schmerzen bei **diabetischer Polyneuropathie**, wird aber auch bei anderen **neuropathischen Schmerzen** verwendet. Die Verträglichkeit ist der von TZA überlegen. SNRI zeigen auch eine geringere einschränkende Wirkung auf kognitive Funktionen. Bei der gleichzeitigen Verwendung von SNRI und anderen serotonergen Medikamenten kann es zu einem **Serotonin-Syndrom**

kommen. Weitere Interaktionen oder Wirkverstärkungen mit Narkosemedikamenten bestehen nicht, sodass SNRI perioperativ weitergegeben werden können.

Antiepileptika

Allgemeines

Antiepileptika werden zur Behandlung von **neuropathischen Schmerzen** eingesetzt. Ihre Verwendung ist mit der Weiterentwicklung von verträglicheren Substanzen in den letzten Jahren weltweit stark angestiegen. Die aktuell verwendeten Substanzen sind Carbamazepin und die Gabapentinoide (Gabapentin/Pregabalin).

Carbamazepin

Carbamazepin ist ein Natriumkanal-Blocker. Es wird trotz seines nicht unerheblichen Nebenwirkungsprofils (u. a. Hepatotoxizität, schwere Hautreaktionen) als Erstlinientherapie bei **Trigeminusneuralgie** empfohlen. Carbamazepin ist ein potenter Induktor des Cytochrom P₄₅₀-Systems, insbesondere des Isoenzym CYP3A4. Daraus resultiert ein breites Interaktionspotenzial. Unter anderem reduziert Carbamazepin die Wirksamkeit von Fentanyl, Tramadol, Antikoagulantien, Antimykotika, Immunsuppressiva und Neuroleptika, aber auch von Rocuronium. Daher soll Carbamazepin präoperativ möglichst umgestellt werden, z. B. auf ein Gabapentinoid (siehe folgender Abschnitt). Ist dies nicht möglich, wird empfohlen, die Plasmaspiegel von Carbamazepin postoperativ zu überwachen und gegebenenfalls die Dosierungen der beeinflussten Medikamente anzupassen bzw. deren Plasmaspiegel zu kontrollieren.

Gabapentinoide

Die beiden Vertreter dieser Gruppe, Gabapentin und Pregabalin, sind zentrale Kalziumkanal-Blocker. Sie unterscheiden sich hauptsächlich in der Applikationshäufigkeit (Pregabalin 2x/d, Gabapentin 3x/d). Ansonsten sind Wirkung und Nebenwirkung sehr ähnlich. Beiden Substanzen wird ein gewisses **Missbrauchspotenzial** aufgrund der sedierenden und anxiolytischen Wirkung zugeschrieben [28]. Die hauptsächli-

chen Nebenwirkungen betreffen die kognitive Funktion und können dosislimitierend sein. Für beide Substanzen bestehen keine relevanten Interaktionen mit den üblichen Narkosemedikamenten.

Cannabispräparate

Bereits seit einigen Jahren gibt es zwei Cannabispräparate, die in Deutschland verschreibungsfähig sind: Sativex-Spray® zur Behandlung von Spastiken im Rahmen einer multiplen Sklerose und Canemes® zur Behandlung von Chemotherapie-assoziiierter Übelkeit. Seit März 2017 ist Cannabis in verschiedenen Darreichungsformen (Tropfen, Kapseln, Blüten zur Inhalation) auch in bestimmten Fällen bei anderen Indikationen verschreibungsfähig. Dies wurde durch eine Gesetzänderung bestimmt, ohne dass das sonst notwendige Verfahren zur Neuzulassung von Medikamenten durchlaufen wurde. Daher gibt es nur sehr limitierte Erkenntnisse zu Indikation, Dosierung, Nebenwirkungen und Interaktionen der einzelnen Präparate. Das meiste Wissen (insbesondere zu den Langzeitnebenwirkungen) ist abgeleitet vom Freizeitkonsum von Cannabis.

Zur Interaktion von Cannabis und der Medikation im Rahmen einer Allgemeinanästhesie gibt es ebenfalls nur wenige Untersuchungen. Auch hier beziehen sich die meisten Studien auf den inhalativen Freizeitgebrauch von Cannabis, sodass unklar bleibt, ob medizinisches Cannabis vergleichbare Effekte besitzt. Cannabisrauchen kurz vor der Narkoseeinleitung kann das Risiko einer Atemwegskomplikation erhöhen [29]. Regelmäßige Cannabisnutzer benötigten eine höhere Dosis Propofol zur Einleitung [30] und höhere Dosen an Opioiden zur postoperativen Schmerztherapie [31]. In einer älteren Untersuchung wurde ein Zusammenhang zwischen Cannabis und negativen Kreislaufeffekten (Hypotension, Tachykardie) gesehen [32]. Aufgrund der vorliegenden Daten kann keine klare Empfehlung zum Vorgehen bei Einnahme von medizinischem Cannabis gegeben werden. Auf einen erhöhten Bedarf an Narkosemedikamenten sollte der Anästhesist vorbereitet sein.

Literatur

1. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR: Effect of perioperative systemic α_2 -agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012;111:1312–1322
2. Dunn LK, Durieux ME: Perioperative Use of Intravenous Lidocaine. *Anesthesiology* 2017;126:729–737
3. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S: A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1199–1213
4. Zahari Z, Lee CS, Ibrahim MA, Musa N, Mohd Yasin MA, Lee YY, et al: Comparison of Pain Tolerance between Opioid Dependent Patients on Methadone Maintenance Therapy (MMT) and Opioid Naïve Individuals. *J Pharm Pharm Sci* 2016;19:127–136
5. Stoetzer C, Leffler A, Filitz J: Opioid-gewohnte Patienten. Perioperatives Management. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50:102–111
6. Sharma CV, Long JH, Shah S, Rahman J, Perrett D, Ayoub SS, et al: First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. *J Pain Res* 2017;10:2703–2709
7. Yokoyama H, Ito N, Soeda S, Ozaki M, Suzuki Y, Watanabe M, et al: Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antiplatelet effect of aspirin. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:12–15
8. Alqahtani Z, Jamali F: Clinical Outcomes of Aspirin Interaction with Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review. *J Pharm Pharm Sci* 2018;21:29854
9. Awa K, Satoh H, Hori S, Sawada Y: Prediction of time-dependent interaction of aspirin with ibuprofen using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:469–474
10. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzler B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al: Novel bioactive metabolites of dipyrrone (metamizol). *Bioorg Med Chem* 2012;20:101–107
11. Lassen CL, Link F, Lindenberg N, Klier TW, Graf BM, Maier C et al: Anästhesiologische Akutschmerztherapie in Deutschland. *Anaesthesist* 2013;62:355–364
12. Stamer UM, Gundert-Remy U, Biermann E, Erlenwein J, Meißner W, Wirz S et al: Metamizol Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulozytose. *Schmerz* 2017;31:5–13
13. Hohlfeld T, Schrör K: Inhibition of antiplatelet effects of aspirin by nonopioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:131–134
14. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, Naguib D, Zako S, Helten C, et al: Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyrrone co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:13–20
15. Jage J: Opioid tolerance and dependence – do they matter? *Eur J Pain* 2005;9:157–162
16. Roedel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F: Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience* 2016;338:160–182
17. Mitra S: Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 2008;4:123–130
18. Kim SH, Stoicea N, Soghomonyan S, Bergese SD: Intraoperative use of remifentanyl and opioid induced hyperalgesia/acute opioid tolerance: systematic review. *Front Pharmacol* 2014;5:108
19. Frey E: Sucht- und Abhängigkeitspotenzial der Opiode. In: Frey E (Hrsg.): Opiode in der Medizin. 8. Auflage. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2010;81–86
20. Häuser W, Maier C, Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R: LONTS-Praxiswerkzeuge: Opioidwechsel. <https://www.dgss.org/versorgung/leitlinien-zur-schmerzbehandlung/vonder-deutschen-schmerzgesellschaft-ev-initiierte-leitlinien/lonts/> (Zugriffsdatum: 15.12.2017)
21. Mercadante S, Caraceni A: Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011;25:504–515
22. Stevens AJ, Woodman RJ, Owen H: The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. *Anaesthesia* 2015;70:209–218
23. Thompson DR: Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1266–1272
24. Stromer W, Michaeli K, Sandner-Kiesling A: Perioperative pain therapy in opioid abuse. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:55–64
25. Macintyre PE, Russell RI, Usher KAN, Gaughwin M, Huxtable CA: Pain relief and opioid requirements in the first 24 h after surgery in patients taking buprenorphine and methadone opioid substitution therapy. *Anaesth Intensive Care* 2013;41:222–230
26. Friesen C, Roscher M, Alt A, Miltner E: Methadone, commonly used as maintenance medication for outpatient treatment of opioid dependence, kills leukemia cells and overcomes chemoresistance. *Cancer Res* 2008;68:6059–6064
27. Hofbauer H, Schenk M, Kieselbach K, Wirz S: Einsatz von Methadon zur Unterstützung der onkologischen Therapie? Eine Stellungnahme des Arbeitskreises Tumorschmerz der Deutschen Schmerzgesellschaft. *Schmerz* 2017;31:2–4
28. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR: Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs* 2017;77:403–426
29. Mallat A, Roberson J, Brock-Utne JG: Preoperative marijuana inhalation – an airway concern. *Can J Anaesth* 1996;43:691–693
30. Flisberg P, Paech MJ, Shah T, Ledowski T, Kurowski I, Parsons R: Induction dose of propofol in patients using cannabis. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:192–195
31. Jefferson DA, Harding HE, Cawich SO, Jackson-Gibson A: Postoperative analgesia in the Jamaican cannabis user. *J Psychoactive Drugs* 2013;45:227–232
32. Gregg JM, Campbell RL, Levin KJ, Ghia J, Elliott RA: Cardiovascular effects of cannabidiol during oral surgery. *Anesth Analg* 1976;55:203–213.

Korrespondenz-
adresseDr. med.
Christoph Lassen

Leiter des Zentrums für interdisziplinäre Schmerzmedizin
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg, Deutschland
Tel.: 0941 944-7898 (Sekretariat)
E-Mail: christoph.lassen@ukr.de
ORCID-ID: 0000-0001-6647-1882