

APM Newsletter

Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM

Inhalt

Aktuelle Publikationen.....	1
Blutungsmanagement bei (malignen) Wunden in der Palliativmedizin.....	1
Aktuelles: Arzneimittel.....	4
Tapentadol – neue Darreichungsformen	4
Oxycodon - Naloxon	5
Arzneimittel in der Palliativmedizin.....	5
Impressum	6

Willkommen zur Ausgabe 1/2014 des *APM Newsletters*. Der Newsletter ist Teil des Angebotes, das Ihnen kostenfrei unter www.arzneimittel-palliativ.de zur Verfügung steht. Für das Internetangebot müssen Sie sich lediglich auf der Website registrieren. Sollten Sie Schwierigkeiten beim Registrierungsprozess haben, schicken Sie bitte ein E-Mail an info@arzneimittel-palliativ.de.

Viel Spaß beim Lesen!

Ihre Constanze Rémi und Prof. Dr. Claudia Bausewein

Aktuelle Publikationen

Blutungsmanagement bei (malignen) Wunden in der Palliativmedizin

Maligne Wunden stellen fast immer eine Herausforderung dar: neben der großen psychologischen und sozialen Belastung für Patienten und Angehörige kann es zu teilweise massiven körperlichen Beschwerden kommen. Symptome und Komplikationen, die mit malignen Wunden in Verbindung stehen, sind Schmerzen, Infektion, Geruch, Exsudation, Kompression und Blutungen. Die Wundversorgung erfordert nicht selten ein hohes Maß an Kreativität, beginnend bei der Auswahl der richtigen Wundauflage, über die Fixierung bis hin zum Wechselintervall. Je nach Arzt und Lage der Wunden, kommt noch das Risiko von Blutungen hinzu.

Maligne Wunden & Wunden in der Palliativmedizin

Maligne Wunden werden durch Tumorwachstum (Primärtumor oder Metastasen) in die Haut verursacht.¹ Schätzungen zufolge sind 5-10% der onkologischen Patienten von malignen Wunden betroffen,² wobei bestimmte Tumorarten häufiger mit Hautläsionen assoziiert sind, insbesondere bei Tumoren der Brust, des HNO-Bereichs und der Haut.^{1,2} Durch entsprechende Wundversorgung kann eine Besserung der Wundverhältnisse erzielt werden. Je nach Erkrankungsstadium muss mehr oder weniger zwischen malignen und Wunden andere Genese, z.B. Dekubitalulzera, unterschieden werden. Insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung wird auch bei nicht-malignen Wunden das Ziel der Wundheilung in den Hintergrund treten. Bei der Versorgung maligner Wunden ist das Ziel bereits frühzeitig die Symptomkontrolle sowie eine Verzögerung der weiteren Verschlechterung und die Wahrung der Patientenwürde.² Für manche Patienten stellen Bestrahlung, operative Versorgung oder (Elektro-) Chemotherapie mögliche Therapieoptionen dar, wobei sicherlich immer Nutzen und Risiken für den einzelnen abgewogen werden müssen.² Spezifische Literatur zur Versorgung palliativer Wunden ist ohnehin dürftig, die wenigsten Publikationen beschäftigen sich mit dem Blutungsmanagement maligner Wunden. Blutungen resultieren häufig aus einem arrodierenden Tumorwachstum in Blutgefäße, tumorbedingter, abnormer Neovaskularisation und Nekrosen.¹ Durch Faktoren wie eine Thrombozytopenie, Koagulopathien oder Mangelernährung kann das Blutungsrisiko zusätzlich erhöht werden.¹ Neben dem Management durch Auswahl geeigneter Wundauflagen und lokale und/oder systemische medikamentöse Therapie kann der Einsatz weiterer Maßnahmen wie z.B. Kryotherapie oder Embolisation geprüft werden.

Wundauflagen

Leicht blutende Wunden sollten mit nicht verklebenden Auflagen versorgt werden, da die atraumatische Wundversorgung besonders wichtig ist. Welche Wundauflagen am besten geeignet ist, kann nicht abschließend bewertet werden.¹ In Frage kommt z.B. eine mit Vaseline imprägnierte Gaze oder ein Silikongitter.³ Weitere Wundauflagen müssen in Abhängigkeit von den im Vordergrund stehenden Problemen ausgewählt werden. Wundauflagen, die direkte blutstillende Eigenschaften haben, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Sie sind insbesondere für kleinere bzw. schwächere Blutungen geeignet.

Tabelle 1. Wundauflagen mit blutungsstillenden Eigenschaften^{4,5}

Art der Wundauflage	Mechanismus	Vorteile	Nachteile
Calciumalginat	Abgabe von Calcium-Ionen, die in der Gerinnungskaskade zur Bildung von Thrombin	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Saugkapazität • Passt sich gut verschiedenen Wundformen an • Gut zur 	<ul style="list-style-type: none"> • Gefahr der Wundbettaus-trocknung bei zu geringer Exsudatmenge • Mazerieren der Wundränder bei sehr

	benötigt werden.	Behandlung infizierter Wunden geeignet	feuchten Wunden möglich • Sekundärabdeckung notwendig
Oxidierte Cellulose	Aufsaugen von Exsudat und Blut	<ul style="list-style-type: none"> • Vollständige Resorption möglich • bakterizide Eigenschaften 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokale Reaktionen (Schmerzen, Brennen) • Raumforderndes Quellen
Kollagen	Aufsaugen von Exsudat und Zelltrümmern durch Kapillaraktivität.	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Saugkapazität • Reinigender Effekt • Vollständige Resorption 	<ul style="list-style-type: none"> • Anfeuchten notwendig bei schwach exsudierenden Wunden • Benötigen Sekundärverband • Aus tierischem Material gewonnen
Gelatine (ggf. in Kombination mit Chitosan)	Aufsaugen von Blut, dabei Ausbildung eines Fibrin-Pfropfs.	<ul style="list-style-type: none"> • Rasche Blutungsstillung • Hohe Saugkapazität • Vollständige Resorption möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Anfeuchten notwendig bei schwach exsudierenden Wunden
Thromboplastin/Thrombin	Fördert Umwandlung von Prothrombin in Thrombin bzw. Aktivierung der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin	<ul style="list-style-type: none"> • Direkter Eingriff in die Gerinnungskaskade 	<ul style="list-style-type: none"> • Aus tierischem Material gewonnen

Bei stärkeren Blutungen und stark exsudierenden Wunden werden zuweilen auch Stomabeutel eingesetzt.¹

Medikamentöse Therapie

Medikamentös kann die Blutstillung sowohl lokal als auch systemisch unterstützt werden, wobei an dieser Stelle nur auf lokale Maßnahmen eingegangen wird.

Adrenalin (Epinephrin) lokal angewendet führt über eine Vasokonstriktion zur Blutungshemmung. Eine getränkte Gaze (Adrenalin 1 in 1000) 1 mg in 1 ml sollte ca. 10 min auf das betroffene Areal aufgedrückt werden. Anekdotisch eingesetzt werden auch alpha-Sympathomimetika-haltige Nasensprays (z.B. Oxymetazolin). Diese wirken wie Adrenalin über eine Vasokonstriktion. Insbesondere bei größeren Blutungen ist der Effekt nur kurz anhaltend.

Zur Hemmung der Fibrinolyse steht Tranexamsäure (z.B. Cyklokapron®) zur Verfügung. Je nach Intensität und Ursprung der Blutung, kann die Anwendung lokal und/oder systemisch erfolgen. Für

die lokale Anwendung kann eine Gaze mit der handelsüblichen Injektionslösung (500 mg/5 ml) getränkt und auf das betroffene Areal aufgetragen werden.

Zusätzlich sollten die Rahmenbedingungen angepasst werden und beispielsweise eher dunkle Bettbezüge gewählt werden und für den Notfall dunkle Tücher bereitgehalten werden, auf denen der Kontrast zum roten Blut nicht so ausgeprägt ist. Droht eine massive Blutung, sollten Notfallmedikamente vorrätig gehalten werden, z.B. Midazolam zum Sedieren des Patienten.

Aktuelles: Arzneimittel

Tapentadol – neue Darreichungsformen

Das Opioid Tapentadol zeichnet sich durch seinen dualen Wirkmechanismus aus: neben der agonistischen Wirkung auf μ -Rezeptoren wirkt es als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und greift so auf zwei Arten in die Schmerzlinderung ein. Seit 2010 ist Tapentadol in Form von Retardtabletten zur Behandlung schwerer Schmerzen in Deutschland im Handel erhältlich. Seit 2013/2014 steht nun ergänzend eine Lösung zum Einnehmen (Palexia® 20 mg/ml) sowie unretardierte Tabletten zur Verfügung. Die Indikationen der Lösung sind mäßig starke bis starke, akute Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika adäquat behandelt werden können. Die der unretardierten Tabletten starke, chronische Schmerzen bei Erwachsenen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können. Als Initialdosis werden 50 mg alle vier bis sechs Stunden empfohlen. Die Dosis kann dann im weiteren Verlauf angepasst werden. Zur Erleichterung der Entnahme liegt der Lösung eine Applikationsspritze bei. Eine Anwendung über Ernährungssonden ist möglich.^{6,7}

Tapentadol in den unretardierten Darreichungsformen stellt eine praktische Ergänzung zu der Retardformulierung dar. Ob diese neuen Präparate standardmäßig als Bedarfsmedikation für Palexia® Retardtabletten eingesetzt werden, dürfte auch eine Kostenfrage sein.

Kosten⁷

Tapentadol (Palexia®, Grünenthal)

- Filmtablette 50 mg, 75 mg, 100 mg;
30 Tage à 50 mg 4x tgl. – 254 €
- Retardtabletten 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg;
30 Tage à 100 mg 2x tgl. – 165 €
- Lösung zum Einnehmen 20 mg/ml;
30 Tage à 50 mg 4x tgl. – 266 €

Oxycodon - Naloxon

Die Kombination des Opiatantagonisten Naloxon mit Oxycodon soll einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenwirken, indem die Wirkung von Oxycodon an den Opioidrezeptoren lokal im Darm blockiert wird. Bei der ersten Leberpassage wird Naloxon dann fast vollständig inaktiviert und es kommt zu keinen relevanten systemischen Wirkungen. Voraussetzung für den Metabolismus ist allerdings zum einen die Leberpassage (d.h. keine Veränderung der Naloxonresorption durch beispielsweise portosystemische Shunts) und zum anderen eine funktionstüchtige Leber. Zwei kürzlich publizierte Fallberichte zeigen anschaulich, dass diese beiden Aspekte bei einer Therapie mit einer Kombination aus Oxycodon (oder einem anderen Opioid) und Naloxon auf jeden Fall berücksichtigt werden müssen.

In einem Fall kam es bei einer Patientin mit einer Portalvenenthrombose innerhalb eines Tages zu schweren Opioid-Entzugssymptomen, nachdem sie von Oxycodon 10 mg auf die Kombination Oxycodon/Naloxon 10 mg/5 mg umgestellt wurde. Durch den erneuten Wechsel auf Oxycodon 10 mg als Monosubstanz konnte das Entzugssymptom und die Schmerzen schnell behandelt werden. Eine mögliche Erklärung der Autoren für die Komplikationen sind portosystemische Shunts, die sich aufgrund der Portalvenenthrombose gebildet haben. Hierdurch wird der First-Pass-Metabolismus in der Leber umgangen und Naloxon steht sowohl lokal im Darm, als auch systemisch als Opiatantagonist zur Verfügung.⁸

Im zweiten Fall hatte eine Patientin mit einem Mamma-Karzinom und Lebermetastasen bereits seit einigen Monaten die feste Kombination aus Oxycodon und Naloxon in konstanter Dosis (80/40 mg morgens, 40/20 mg abends, abends zusätzlich Oxycodon 40 mg retardiert) erhalten. Aufgrund zunehmender Benommenheit wurde sie mit dem Verdacht auf eine Opioidintoxikation stationär aufgenommen. Die Symptome konnten mit systemischem Naloxon adäquat behandelt werden. Wie sich herausstellte hatte die Patientin statt der Kombination aus Oxycodon/Naloxon nur Oxycodon erhalten, da die Kombination gerade nicht verfügbar war. Die Autoren vermuten, dass Naloxon aufgrund der Leberinsuffizienz eine erhöhte Bioverfügbarkeit hatte und einen Teil der oralen Oxycodon-Dosis antagonisiert hat. Als Naloxon weggelassen wurde, stand eine viel höhere Oxycodonmenge systemisch zur Verfügung, die zu den Intoxikationserscheinungen führte.⁹

Fazit

Bei der oralen Gabe von Naloxon muss auf die Leberfunktion und mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit geachtet werden. Hier ist insbesondere eine Veränderung dieser Parameter im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Vorsicht ist geboten beim Absetzen von oralen Naloxon und vorbestehender Leberfunktionseinschränkung.

Arzneimittel in der Palliativmedizin

Unter www.arzneimittel-palliativ.de ist die deutsche Fassung und Online-Version der renommierten Internetseite www.palliativedrugs.com und des englischen Buches PCF (Palliative Care Formulary) zu finden.

Die Seite soll palliativmedizinisch tätige Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte in ihrem Alltag unterstützen und als aktuelles Nachschlagewerk zu verschiedensten Fragen rund um die Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin dienen. Die Seite ist kostenfrei jedoch registrierungspflichtig.

Nicht alle Arzneimittel sind in den hier aufgeführten Indikationen, Dosierungen, etc. zugelassen ('off-label use'). Die hier gemachten Angaben wurden unter großer Sorgfältigkeit recherchiert. Trotzdem können wir die Vollständigkeit und Richtigkeit nicht gewährleisten und auch keine Haftung übernehmen.

Die im APM Newsletter wiedergegebenen Inhalte stellen nicht zwingend die Ansichten der Chefredakteure des Palliative Care Formularys dar. Für alle Links auf externe Seiten, Dokumente oder Downloads gilt, dass die Herausgeber des *APM Newsletters* keinerlei Einfluss auf die Gestaltung und die Inhalte dieser externen Seiten haben und daher keine Verantwortung für Inhalt und Gestaltung dieser Seiten übernehmen. Diese Erklärung gilt für alle hier angezeigten Links und für alle Inhalte der Seiten, zu denen die hier angezeigten Links führen. Alle Informationen des *APM Newsletters* unterliegen den Nutzungsbedingungen von www.palliativedrugs.com (s. 'Terms and Conditions' auf www.palliativedrugs.com).

Wir möchten uns herzlich für die finanzielle Unterstützung durch die Deutsche Krebshilfe bedanken, die dieses Projekt ermöglicht hat.



Impressum

Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 5, 81377 München, Tel. +49-(0)89-7095-4922, Fax +49-(0)89-7095-4939, www.palliativmedizin-muenchen.de. Mail info@arzneimittel-palliativ.de

- 1 Recka *et al.* (2012) Management of bleeding associated with malignant wounds. *J Palliat Med.* **15**: 952-954.
- 2 Grocott *et al.* (2013) Malignant wound management in advanced illness: new insights. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care.* **7**: 101-105.
- 3 Alvarez *et al.* (2007) Incorporating wound healing strategies to improve palliation (symptom management) in patients with chronic wounds. *J Palliat Med.* **10**: 1161-1189.
- 4 Vassel-Biergans and A. (2010) *Wundauflagen* (3e). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, p. 1064.
- 5 Probst *et al.* (2009) *Wundmanagement* (2e). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, p. 527.
- 6 Grünenthal Fachinformation Palexia® Lösung zum Einnehmen. 11/2011 ed; 2013.
- 7 Lauer-Fischer Lauer-Taxe online. 2014.
- 8 Kang *et al.* (2013) Opioid Withdrawal Syndrome After Treatment With Low-Dose Extended-Release Oxycodone and Naloxone in a Gastric Cancer Patient With Portal Vein Thrombosis. *Journal of Pain and Symptom Management.* **46**: e15-e17.
- 9 Burns *et al.* (2014) A Cautionary Tale of Oral Naloxone. *Journal of Pain and Symptom Management.* **47**: e1-e2.