

APM Newsletter

Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM

Inhalt

Aktuelle Publikationen	1
Ketamin	1
Aktuelles: Arzneimittel	5
Gabapentin bei Spastik.....	5
Granisetron.....	6
Arzneimittel in der Palliativmedizin	7
Impressum.....	7

Willkommen zur September/Okttober Ausgabe 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!

Aktuelle Publikationen

Ketamin

Ketamin ist im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich schon lange bekannt und genutzt. Es ist ein dissoziatives Anästhetikum und bereits in subnarkotischen Dosierungen analgetisch wirksam. Ketamin ist der potenteste NMDA-Rezeptorkanalblocker, der zur klinischen Anwendung erhältlich ist. Der NMDA Rezeptorkanal-Komplex ist sehr an der Entstehung einer zentralen Sensibilisierung von Neuronen des Hinterhorns, die Schmerzreize weiterleiten, beteiligt. Bei Vorliegen eines Ruhemembranpotentials wird der Kanal durch Magnesium blockiert und ist deaktiviert. Wird das Ruhemembranpotential durch einen überschwelligem Reiz verändert, öffnet sich der Kanal und Kalzium gelangt in die Zelle. Dies führt zu einer neuronalen Übererregbarkeit und in der Folge zu einem verminderten Ansprechen auf Opioide, Allodynie und Hyperalgesie.

Seit einiger Zeit kann man beobachten, dass Ketamin als (Ko-) Analgetikum immer häufiger eingesetzt wird, insbesondere bei komplexen Schmerzsyndromen mit eskalierenden Opioiddosierungen.

In einer 2012 veröffentlichten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie untersuchten Hardy und Kollegen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ketamin s.c. bei Tumorschmerzen.[1] In die Analyse wurden insgesamt 185 Patienten aus 10 palliativmedizinischen Einrichtungen in Australien eingeschlossen. Alle Patienten litten unter einer Tumorerkrankung und therapierefraktären chronischen Schmerzen aufgrund des Tumors oder der Tumorthherapie. Die Patienten wurden eingeschlossen unabhängig von der Art der Schmerzen (nozizeptiv, neuropathisch, gemischt). Die Patienten erhielten entweder Ketamin oder Kochsalzlösung mittels subkutaner Dauerinfusion. Die Initialdosis für Ketamin war 100 mg/24 h. Nach 24 h wurde die Wirksamkeit (durchschnittlicher, geringster und stärkster Schmerz in den vergangenen 24 h) und Verträglichkeit beurteilt. Bei unzureichender Wirksamkeit erfolgte eine Steigerung auf zunächst 300 mg/24 h, bei wiederum nicht ausreichender Schmerzlinderung auf 500 mg/24h. Bei Versagen dieser Dosis, ansonsten spätestens nach 5 Tagen wurde die Therapie beendet. Primärer Endpunkt der Studie war eine klinisch relevante Schmerzsenkung (Reduktion der Schmerzen nach dem Brief Pain

Inventory um ≥ 2 Punkte und maximal 4 Bedarfsgaben eines Rescue-Analgetikums innerhalb von 24 h) nach 5 Tagen.

Das Ansprechen auf die Therapie lag in der Verumgruppe bei 31 % (29 von 93) und in der Plazebogruppe bei 27% (21 von 92). Bei der Mehrzahl der Patienten musste die Dosis

aufgrund unzureichender Wirksamkeit

eskaliert werden. Es konnte kein klinisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit zwischen dem Plazebo- und dem Verumarm festgestellt werden (s. Abb 1). Lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied konnte bei den schwersten Schmerzen innerhalb der letzten 24 h am Behandlungstag 5 festgestellt werden. Gleichzeitig traten in der Ketamingruppe signifikant stärkere Toxizitäten auf. Die von den Autoren berechnete NNT (number needed to treat = Anzahl der Patient, die behandelt werden müssen, damit ein weiterer ein Nutzen von der Therapie hat) lag bei 25. Die NNH (number needed to harm = Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem Patienten einen Schaden zu verursachen; hier: Abbruch der Studie aufgrund nicht-tolerierbarer Toxizität) hingegen bei

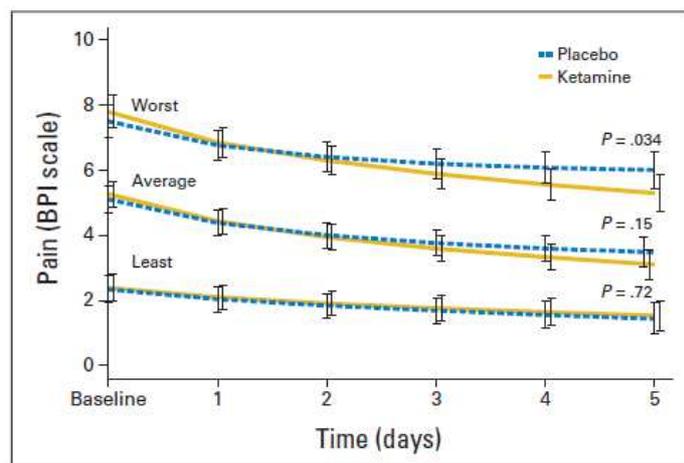


Abbildung 1. Schmerzstärke im zeitlichen Verlauf

6. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die vorliegende Studie den weiten Gebrauch von Ketamin s.c. als Koanalgetikum zu Opioiden bei Tumorschmerzen nicht unterstützen kann.

Die Studie führte teilweise zu Irritationen, da sich die Studienergebnisse nicht unbedingt mit den Erfahrungen der klinischen Anwender decken. Zusammenfassend kann man wohl sagen, dass Ketamin sicherlich bei manchen Patienten einen zusätzlichen Nutzen in der Schmerztherapie bringt.[2, 3] Noch nicht vollständig geklärt ist jedoch, wer von der Therapie profitiert und wie Ketamin überhaupt angewendet werden soll. In der Literatur beschrieben und klinisch angewendete Therapieschemata variieren und reichen von einer kurzfristigen, hochdosierten Stoßtherapie (ähnlich wie in der o.g. Studie) bis zur langfristigen Gabe eher geringer Dosen. Zudem werden verschiedene Applikationswege gewählt.

Indikationen in der Palliativmedizin

Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von Ketamin, sollte der Einsatz von Ketamin nur nach strenger Indikationsstellung, gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und Fehlen von Therapiealternativen erfolgen!

Außerhalb des perioperativen Bereichs wird Ketamin vermutlich am häufigsten zur Schmerzlinderung angewendet. Als Applikationswege sind neben der parenteralen (i.v., s.c.) auch die orale oder topische Anwendung beschrieben. Die verschiedenen Indikationen sind sehr unterschiedlich und reichen von neuropathischen Schmerzen, über Schmerzen bei Mukositis bis hin zur Anwendung bei schmerzhaften Verbandswechseln. Allen gemeinsam ist jedoch eine insgesamt eher dünne wissenschaftliche Datenlage.

Oftmals unbekannt sind neben der analgetischen Potenz von Ketamin jedoch seine antidepressiven Eigenschaften. Die antidepressive Wirkung kann bei Patienten mit einer Major Depression bereits kurz nach der ersten Anwendung eintreten und ca. zwei Wochen anhalten.[4, 5] Erste Erfahrungen gibt es mittlerweile auch schon im palliativmedizinischen Bereich.[6-8] Der Einsatz in diesem Gebiet ist jedoch noch sehr experimentell und sollte daher idealerweise nur im Rahmen randomisierter, kontrollierter Studien erfolgen.

Risiken

Das *neurotoxische* Potential von Ketamin ist wohl am weitesten bekannt. Neben Halluzinationen und Alpträumen, wurden im Zusammenhang mit der längerfristigen Anwendung jedoch beispielsweise auch von Gedächtnisstörungen und im MRT sichtbaren strukturellen Veränderungen des Gehirns berichtet.[9-11]

Viel bedenklicher scheinen jedoch die Auswirkungen von Ketamin auf die Harnwege und die Leber.

So wurden Symptome einer *Urotoxizität* bereits nach wenigen Tagen beobachtet, teilweise jedoch auch erst nach mehrjähriger Anwendung beschrieben – sowohl in der Mißbrauchszene als auch im Bereich der Schmerztherapie.[12-17] Beschrieben sind Komplikationen wie eine interstitielle Nephritis, verminderte Blasenkapazität, Hydronephrose, Papillennekrose und Nierenversagen. Zu den Symptomen gehören Harndrang, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Dysurie und Hämaturie. Diese wurde teilweise schon nach wenigen Behandlungstagen, jedoch auch erst nach mehrjähriger Behandlung beobachtet. Die Schäden waren nicht immer reversibel. Der Mechanismus ist wahrscheinlich eine direkte Wirkung auf die Blase.[16]

Erhöhte Transaminasen können der erste Hinweis auf *hepatotoxische* Wirkungen von Ketamin sein.[18-22] Bereits nach der ersten Anwendung kann es zu solchen Erhöhungen oder zu einem juckenden Hautausschlag kommen, bis zur Normalisierung der Laborwerte können zwei Monate vergehen. Nach der langfristigen Anwendung wurde zudem von Strikturen und Dilatationen der Gallengänge berichtet. Ketamin wirkt bei bestimmten Zellen Apoptose-induzierend [23], genau geklärt ist der Mechanismus dieser Toxizitäten allerdings nicht.

Dass diese Risiken nicht ganz unbekannt sind, lässt sich in Internetforen und Webseiten für Betroffene erkennen – insbesondere in der Missbrauchszene scheinen vor allem die Urotoxizitäten ein Thema zu sein (z.B. www.ketaminebladdersyndrome.com). Beim Betrachten dieser Daten sollte man sich fragen, wie viele vermeintliche Harnwegsinfekte in Wirklichkeit Symptome einer Ketamintoxizität darstellen.

APM FAZIT UND EMPFEHLUNG

Ketamin ist ein Arzneistoff mit einem interessanten Wirkspektrum. In bestimmten Indikationen kann die Substanz eine weitere Therapieoption darstellen, welche Patientengruppen wirklich profitieren können, ist bislang nur schwer beurteilbar. Zudem kann das genaue Risikopotential bisher nur ansatzweise eingeschätzt werden. Aufgrund der Risiken sollte der Einsatz von Ketamin allerdings sehr zurückhaltend und nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung und fehlender Alternativen erfolgen. Ob andere Arzneistoffe mit einem vergleichbaren pharmakologischen Profil therapeutisch vergleichbare, verträglichere Alternativen darstellen, bleibt abzuwarten.

1. Hardy, et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol*, 2012. 30(29): p. 3611-7.
2. Jackson, et al., Ketamine and Cancer Pain: The Reports of My Death Have Been Greatly Exaggerated. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(10): p. 1373-1374.
3. Mercadante and Sebastiano, Ketamine: to be or not to be. *Annals of Palliative Medicine*, 2013. 2(1): p. 37-39.
4. Murrough, et al., Rapid and Longer-Term Antidepressant Effects of Repeated Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Major Depression. *Biological Psychiatry*, 2013. 74(4): p. 250-256.

5. Mathew, et al., Ketamine for treatment-resistant unipolar depression: current evidence. *CNS Drugs*, 2012. 26(3): p. 189-204.
6. Stefanczyk-Sapieha, et al., Intravenous ketamine "burst" for refractory depression in a patient with advanced cancer. *J Palliat Med*, 2008. 11(9): p. 1268-71.
7. Zanicotti, et al., Mood and pain responses to repeat dose intramuscular ketamine in a depressed patient with advanced cancer. *J Palliat Med*, 2012. 15(4): p. 400-3.
8. Irwin, et al., Oral ketamine for the rapid treatment of depression and anxiety in patients receiving hospice care. *J Palliat Med*, 2010. 13(7): p. 903-8.
9. Roberts, E., et al., Abnormalities in White Matter Microstructure Associated with Chronic Ketamine Use. *Neuropsychopharmacology*, 2013.
10. Liao, et al., Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in ketamine addicts. *Neurosci Lett*, 2012. 522(1): p. 36-40.
11. Morgan, et al., Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*, 2010. 105(1): p. 121-33.
12. Storr, et al., Can ketamine prescribed for pain cause damage to the urinary tract? *Palliat Med*, 2009. 23(7): p. 670-2.
13. Gregoire, et al., A pediatric case of ketamine-associated cystitis (Letter-to-the-Editor RE: Shahani R, Streutker C, Dickson B, et al: Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 69: 810-812, 2007). *Urology*, 2008. 71(6): p. 1232-3.
14. Chu, et al., The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int*, 2008. 102(11): p. 1616-22.
15. Shahani, et al., Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*, 2007. 69(5): p. 810-2.
16. Wood, et al., Recreational ketamine: from pleasure to pain. *BJU Int*, 2011. 107(12): p. 1881-4.
17. Cheung, et al., Urinary symptoms and impaired quality of life in female ketamine users: persistence after cessation of use. *Hong Kong Med J*, 2011. 17(4): p. 267-73.
18. Wong, et al., Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J*, 2009. 15(1): p. 53-6.
19. Dundee, et al., Changes in serum enzyme levels following ketamine infusions. *Anaesthesia*, 1980. 35(1): p. 12-6.
20. Noppers, et al., Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain*, 2011. 152(9): p. 2173-8.
21. Seto, et al., Ketamine-induced cholangiopathy: a case report. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(5): p. 1004-5.
22. Ng, et al., Dilated common bile ducts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J*, 2009. 15(2): p. 157; author reply 157.
23. Lee, et al., Apoptotic insults to human HepG2 cells induced by S-(+)-ketamine occurs through activation of a Bax-mitochondria-caspase protease pathway. *Br J Anaesth*, 2009. 102(1): p. 80-9.

Aktuelles: Arzneimittel

Gabapentin bei Spastik

Das Antiepileptikum Gabapentin (z.B. Neurontin®) ist zugelassen zur Anwendung bei Epilepsie und peripheren neuropathischen Schmerzen. Die vom Bundesgesundheitsministerium berufene Expertengruppe Off-Label im Bereich Neurologie / Psychiatrie ist nach Bewertung der vorliegenden Evidenz zu dem Schluss gekommen, dass der Off-Label-Einsatz von oralem Gabapentin zur Therapie der spastischen Bewegungsstörung (Tetra-, Paraspastik) und nächtlicher schmerzhafter Spasmen bei generalisierter Spastik bei MS des Erwachsenen gerechtfertigt ist. Voraussetzung für den Einsatz ist das Fehlen geeigneter Alternativen, d.h. wenn zugelassenen Präparate wegen Unverträglichkeit, unerwünschter Wirkungen oder fehlender Wirksamkeit nicht angewendet werden können. Zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung einer Spastik bei MS sind Baclofen, Tizanidin und THC/Cannabidiol (Sativex®). Ggf. kann eine Kombinationstherapie erfolgen.

Die Dosis von Gabapentin sollte mit initial 3-4x 100 mg/d eingeschlichen werden.

Die minimale Wirkdosis liegt bei 1200 mg/d, üblicher Dosisbereich sind 2700-3600 mg/d. Die Beurteilung der Wirksamkeit kann 1-2 Wochen nach Erreichen der Minimaldosis von 1200 mg/d beurteilt werden.

Cave: die Dosis von Gabapentin muss bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden.

[Quelle: Bewertung der Expertengruppe Off-label im Bereich Neurologie / Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zur OFF-LABEL-Indikation von Gabapentin zur Behandlung der Spastik im Rahmen der Multiplen Sklerose Revision 11.12.2012
http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/3_nachDerZul/offlabel/Bewertungen/Neuro/Gabapentin.pdf?__blob=publicationFile]

Granisetron

Granisetron ist ein 5-HT₃-Antagonist, der zur Vorbeugung und Behandlung von akuter Übelkeit und Erbrechen in Verbindung mit Chemo- und Strahlentherapie zugelassen ist. In der Palliativmedizin stellt Granisetron zudem eine Therapieoption bei Übelkeit und Erbrechen vor allem aufgrund abdominaler Ursachen dar. Im Gegensatz zum älteren Ondansetron verfügt Granisetron über eine längere Wirkdauer und muss daher nur einmal täglich appliziert werden. Seit September werden die bisherigen Darreichungsformen zur oralen und parenteralen Anwendung nun noch durch ein Granisetron-haltiges, transdermales Pflaster (Sancuso®) ergänzt. Dieses ist zugelassen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer mäßig oder hoch emetogenen Chemotherapie. Nach dem Aufkleben kann es bis zu 7 Tage getragen werden. Das Pflaster stellt sicherlich eine interessante, allerdings – wie auch die anderen Präparate aus dieser Gruppe - sehr kostenintensive und nicht zugelassene Therapieoption bei Patienten mit Übelkeit und/oder Erbrechen aufgrund anderer Ursachen dar.

Kosten

Transdermales Pflaster

Sancuso® (Prostrakan Pharma) 3,1 mg/24 h;

1 Stück (=7 d) – 103 € (verschreibungspflichtig)

Tabletten

Granisetron (Generika) 1 mg, 2 mg;

7 d à 2 mg tägl. – 78 € (verschreibungspflichtig)

Infusionslösung

Granisetron (Generika) 1 mg, 3 mg;

7 d à 1 mg tägl. – 130 € (verschreibungspflichtig)

[Quelle: ABDA-Datenbank (Lauer Fischer, Zugriff am 4.11.2013)]

Arzneimittel in der Palliativmedizin

Unter www.arzneimittel-palliativ.de ist die deutsche Fassung und Online-Version der renommierten Internetseite www.palliativdrugs.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.palliativdrugs.com (s. 'Terms and Conditions' auf www.palliativdrugs.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