APM Newsletter

Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM

Inhalt

Aktuelle Publikationen 1
Epilepsie bei Hirntumoren 1
Aktuelles: Arzneimittel 4
Flupirtin 4
Racecadotril und Ondansetron 4
Diclofenac 5
Arzneimittel in der Palliativmedizin 6
Impressum 6

Willkommen zur Mai/Juni 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!

Ihre Constanze Rémi und Prof. Dr. Claudia Bausewein

Aktuelle Publikationen

Epilepsie bei Hirntumoren

Die Ursachen von epileptischen Anfällen sind vielfältig. Bei Palliativpatienten (ohne Epilepsie als Vorerkrankung) liegt häufig eine ZNS-Läsion (primärer Hirntumor, cerebrale Metastasierung oder eine Meningeosis carcinomatosa) als Ursache vor. Eine Epilepsie liegt vor, wenn Anfälle unprovoziert rezidivierend aufgetreten sind (= mindestens 2 Anfälle) oder falls die Voraussetzung für rezidivierende Anfälle besteht (1 Anfall und eine bedingende Läsion in Bildgebung oder EEG). Bei Patienten mit Hirntumoren oder Hirnmetastasen kann man demnach in den meisten Fällen von einer Epilepsie ausgehen. Die Inzidenz einer Epilepsie bei Patienten mit Hirntumoren liegt bei 35-

70%. Bei Patienten mit Hirnmetastasen liegt die Inzidenz von epileptischen Anfällen bei 20-40%.[1,2]

Die Ausgestaltung der antiepileptischen Therapie bei Patienten mit Hirntumoren stellt oftmals eine große Herausforderung dar. Die Gründe hierfür sind sehr unterschiedlich und reichen von schwer kontrollierbaren Anfällen aufgrund eines Tumorprogresses bis zu Fragen der Arzneimittelauswahl hinsichtlich des Spektrums an Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Applikationsformen. Zudem werden zusätzliche zugrundeliegende Pathomechanismen, wie z.B. Veränderungen von pH-Wert, Aminosäuren und Proteinen, diskutiert, die durch die zur Verfügung stehenden Antiepiletika nicht erfasst werden.[1] Nicht zuletzt kommt noch die sehr dünne Datenlage zur Behandlung einer Epilepsie bei Palliativpatienten hinzu.

Epileptischer Anfall!?

Epileptische Anfälle können sich sehr unterschiedlich präsentieren. Nicht nur bei tonisch-klonischen Bewegungen, sondern auch bei Patienten die plötzlich komatös werden, bei neu auftretenden neurologischen Syndromen oder Wesensveränderungen sollte an einen epileptischen Anfall gedacht werden, insbesondere bei entsprechender Vorgeschichte (primärer ZNS-Tumor oder Metastasen im ZNS). Berücksichtigt werden muss auch ein Status epilepticus: eine andauernde Anfallsaktivität >5 min. oder fehlende Kontaktfähigkeit zwischen zwei Anfällen. Davon abzugrenzen ist die postiktale Phase mit möglicher Schläfrigkeit und/oder Verwirrtheit (bis maximal 30 Minuten). Wie auch ein einzelner epileptischer Anfall kann die Symptomatik eines Status epilepticus vielfältig sein und muss sich nicht mit tonisch-klonischen Bewegungen manifestieren. Der Status ist eine wichtige Differentialdiagnose bei neu aufgetretener Verwirrtheit, einem Delir oder fehlender Kontaktfähigkeit, hier sollte insbesondere ein nicht-konvulsiver Status berücksichtigt werden.[4, 5] Ein Status epilepticus ist ein neurologischer Notfall, bei einem Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle kann es zu einem akuten Versterben kommen.[1, 3]

Medikamentöse Therapie

Wenn eine Operation keine Option darstellt, sollte jeder Patient mit einem Hirntumor oder Hirnmetastasen nach einem epileptischen Anfall, der nicht auf andere - möglicherweise reversible - Ursachen, antiepileptisch behandelt werden.

Der Einsatz verschiedener neuer Antiepileptika zur Epilepsiebehandlung bei Patienten mit Hirntumoren wurde in den letzten Jahren u.a. von einer italienischen Arbeitsgruppe untersucht. So konnten u.a. für Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin, Topiramat und Oxcarbazepin eine relativ gute Wirksamkeit als Mono- oder Add-On-Therapie gezeigt werden.[1, 6-10] Für die letztendliche Therapieauswahl müssen dann jedoch das Neben- und Wechselwirkungspotential, Dauer der Dosistitration, zur Verfügung stehende Applikationsformen sowie sicherlich auch der Preis mit berücksichtigt werden.

Ein besonders hohes Interaktionspotential besitzen Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin und Phenobarbital. Nebenwirkungen haben alle Substanzen. Gerade am Lebensende kann jedoch eine

Sedierung, wie z.B. durch Benzodiazepine, Phenytoin oder Phenobarbital gerade erwünscht sein. Bei dem mittlerweile sehr häufig verwendeten Levetiracetam sollte auf jeden Fall den Nebenwirkungen Depression und Aggressivität Aufmerksamkeit geschenkt werden, da diese mutmaßlich häufig der Grunderkrankung, nicht jedoch dem Arzneimittel zugeordnet werden. Nebenwirkungen bei der langfristigen Einnahme sowie Interaktionen mit Tumortherapien werden hier nicht berücksichtigt.

Eine prophylaktische antiepileptische Therapie bei Hirntumorpatienten ohne epileptischen Anfall wird nicht empfohlen.[1]

APM Fazit und Empfehlung

Bei der antiepileptischen Therapie bei Patienten mit Hirntumoren oder Hirnmetastasen muss besonders das Interaktionspotential mit bestehenden (oder relativ sicher zu erwartenden Therapien) und die Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Zur Behandlung eines akuten Anfalls sollte ein Benzodiazepin verwendet werden, z.B. Lorazepam s.l./i.v. oder Midazolam 5 mg s.c./i.v./intranasal. Die Applikation von z.B. Lorazepam 2,5 mg s.l. während bzw. nach einem Anfall verkürzt den stattgehabten Anfall nicht, aber kann das Fortschreiten in einen Status epilepticus verhindern. Zur antiepileptischen Therapie scheint Levetiracetam aufgrund seines günstigen Neben- und Wechselwirkungsprofils, der Möglichkeit zur schnellen Dosistitration und der zur Verfügung stehenden parenteralen Darreichungsform besonders gut geeignet. Bei Patienten mit einer Prognose im Bereich von Tagen kann wahrscheinlich auch eine Therapie nur mit Benzodiazepinen erwogen werden. Unter Berücksichtigung von Alter, Organfunktion und Komorbiditäten kommen außerdem folgende Substanzen in Betracht:

Pregabalin/Gabapentin – neuropathische Schmerzen, generalisierte Angststörung, soziale Phobie

Lamotrigin (cave: lange Eindosierungsphase) – stimmungsstabilisierend, antidepressiv, posttraumatische Belastungsstörung

Valproat – appetitsteigernd, antimanisch, beruhigend

Aufgrund des hohen Interaktionspotentials sollte Carbamazepin nicht eingesetzt werden.

1. Maschio, M., Brain tumor-related epilepsy. Curr Neuropharmacol, 2012. 10(2): p. 124-33.
2. Pace, A., et al., Epilepsy in the end-of-life phase in patients with high-grade gliomas. J Neurooncol, 2013. 111(1): p. 83-6.
3. Bender, A., et al., Neurologie. mediscript Kurzlehrbuch. 2013, München: Urban & Fischer
4. Casazza, M. and I. Gilioli, Non-convulsive status epilepticus in brain tumors. Neurol Sci, 2011. 32 Suppl 2: p. S237-9.
5. Lorenzl, S., et al., Nonconvulsive status epilepticus in terminally ill patients-a diagnostic and therapeutic challenge. J Pain Symptom Manage, 2008. 36(2): p. 200–5.
6. Maschio, M., et al., Levetiracetam therapy in patients with brain tumour and epilepsy. J Neurooncol, 2006. 80(1): p. 97-100.
7. Maschio, M., et al., Outcome and tolerability of topiramate in brain tumor associated epilepsy. J Neurooncol, 2008. 86(1): p. 61-70.
8. Maschio, M., et al., Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumour-related epilepsy: a pilot study. Epileptic Disord, 2012. 14(4): p. 388-97.
9. Maschio, M., et al., Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: seizure control, safety, and quality of life. J Neurooncol, 2011. 104(1): p. 205-14.
10. Maschio, M., et al., Oxcarbazepine monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: open-label pilot study for assessing the efficacy, tolerability and impact on quality of life. J Neurooncol, 2012. 106(3): p. 651-6.

Aktuelles: Arzneimittel

Flupirtin

Flupirtin (z.B. Katadolon®) ist ein zentral wirksames Analgetikum mit muskeltonuslösenden und möglicherweise auch neuroprotektiven Eigenschaften. Das im März 2013 begonnene Bewertungsverfahren flupirtinhaltiger Arzneimittel wurde nun vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgeschlossen. Folgende Einschränkungen in der Anwendung von Flupirtin werden nun empfohlen:

- Flupirtinhaltige Arzneimittel dürfen nur noch zur Behandlung akuter Schmerzen bei Erwachsenen angewendet werden, bei denen andere Schmerzmittel wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und schwache Opioide kontraindiziert sind.
- Die Behandlungsdauer darf zwei Wochen nicht überschreiten und es sind wöchentliche Laborkontrollen der Leberwerte durchzuführen. Bei Zeichen einer Leberschädigung ist die Behandlung mit Flupirtin sofort zu beenden.
- Flupirtin darf nicht bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung, Alkoholmissbrauch oder Einnahme weiterer Arzneimittel, die die Leber schädigen können, verordnet werden.

[Quellen: European Medicines Agency: Restrictions in the use of flupirtine-containing medicines – CMDh endorses PRAC recommendation; 28 June 2013; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Flupirtine-containing_medicines/Position_provided_by_CMDh/WC500144856.pdf]

Racecadotril und Ondansetron

Eine Diarrhöe zählt sicherlich nicht zu den häufigsten Symptom in der Palliativmedizin, jedoch sind Alternativen zur Standardbehandlung mit Loperamid oder anderen Opioiden immer wieder von Nöten. Mit Racecadotril und Ondansetron stehen hier zwei Substanzen zur Verfügung, die zwar nicht neu, jedoch sicherlich auch noch nicht weit verbreitet in dieser Indikation sind.

Racecadotril (Tiorfan®) wird nach der oralen Einnahme schnell zur aktiven Substanz Tiorphan - einem Enkephalinase-Hemmer - verstoffwechselt. Die Enkephalinase findet sich vor allem im Dünndarmepithel und baut exogene und endogene Peptide wie die Enkephaline ab. Durch die Hemmung dieses Enzyms können endogene Enkephaline, die im Verdauungstrakt physiologisch aktiv länger wirken, was zu einer Verlängerung des antisekretorischen Effekts führt. Racecadotril ist bereits seit 2004 im Handel erhältlich, stand bisher in Deutschland jedoch nur zur symptomatischen Behandlung der Diarrhö bei Säuglingen und Kinder zur Verfügung. Seit Anfang 2013 steht der Wirkstoff für Erwachsene zur Behandlung von akutem Durchfall zur Verfügung.

Die Dosierung ist 3x 100 mg täglich, vorzugsweise zu den Hauptmahlzeiten. Kontraindikation ist eine pseudomembranöse Colitis, zudem wurde die Substanz nicht ausreichend bei Nieren- oder

Leberinsuffizienz geprüft. Zu den Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Schwindel/ Benommenheit, Übelkeit, Verstopfung.

Kosten

Racecadotril

Kapseln

Tiorfan® (Bioprojet Pharma) 100 mg;

7 d à 100 mg dreimal tägl. – ca. 21 € (verschreibungspflichtig)

Vaprino® (Boehringer Ingelheim) 100 mg;

7 d à 100 mg dreimal tägl. – ca. 19 €

[Quelle: Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung vom 19. Februar 2013. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 9 vom 25. Februar 2013, 312-315. ; Pharmazeutische Zeitung: Neue Arzneistoffe Racecadotril Tiorfan® Granulat/Hartkapseln Trommsdorf http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=147; Lauer-Taxe online (Zugriff am 1.7.2013)]

Ebenfalls zur Behandlung von Diarrhöen, speziell jedoch im Zusammenhang mit Neuroendokrinen Tumoren – können 5-HT_3-Rezeptorantagonisten wie Ondansetron (z.B. Zofran®) hilfreich sein. Obstipation ist eine bekannte Nebenwirkung der 5-HT_3-Rezeptorantagonisten. In einer Fallserie wurde nun von der erfolgreichen Anwendung von Ondansetron bei 6 Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren berichtet [Kiesewetter et al. 2013]. Alle Patienten hatten bereits über einen längeren Zeitraum Somatostatin-Analoga (Octrotid, Lanreotid) eingenommen. Diese hatten zwar initial geholfen, allerdings war der Effekt auf den Stuhlgang nach einer Zeit abgeflacht. Die initiale Gabe von 2x 8 mg Ondansetron über 3 Tage und anschließende Dosisreduktion auf 4-8 mg führte bei allen Patienten zu einer Reduktion der Stuhlfrequenz von > 10 auf unter 4 Stuhlgänge pro Tag für 4-12 Wochen. Ähnliche Ergebnisse wurde bereits für die Anwendung bei Karzinoid-assoziierter Diarrhö berichtet [Wymenga et al., 1998].

[Quellen: Kiesewetter, B. and M. Raderer, Ondansetron for diarrhea associated with neuroendocrine tumors. N Engl J Med, 2013. 368(20): p. 1947-8; Wymenga, A.N., et al., Effects of ondansetron on gastrointestinal symptoms in carcinoid syndrome. Eur J Cancer, 1998. 34(8): p. 1293-4.]

Diclofenac

2012 hat die Europäische Arzneimittelagentur EMA eine Neubewertung des kardiovaskulären Risikos von NSAR veröffentlicht. In dieser Risikobewertung wurden neue Erkenntnisse aus Metaanalysen berücksichtigt, die seit der ersten Einschätzung 2005 und 2006 gewonnen werden konnten. Da die Daten für Diclofenac auf ein leicht erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hindeuteten, wurde diese Substanz in den letzten Monaten gesondert vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC) unter die Lupe genommen worden. Die Ergebnisse wurden nun veröffentlicht. Demnach hat Diclofenac nach wie vor ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Allerdings hat Diclofenac ein ähnliches

kardiovaskuläres Risiko wie Coxibe. Dies trifft insbesondere auf die Anwendung hoher Dosierungen (150 mg/d) und eine Behandlung über einen längeren Zeitraum zu. Entsprechend gelten für Diclofenac die gleichen Sicherheitsvorkehrungen zur Minimierung des Risikos arterieller thromboembolischer Ereignisse wie für die Coxibe. Patient mit schweren Herzkreislauferkrankungen, z.B. Herzinsuffizienz, früherer Herzinfarkt oder Schlaganfall, sollten nicht mit Diclofenac behandelt werden. Zu berücksichtigen ist hier insbesondere, dass Diclofenac auch rezeptfrei erhältlich ist.

[Quellen: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/10/WC500134090.pdf, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144451.pdf]

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 des 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