

APM Newsletter

Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM

Inhalt

Aktuelle Publikationen	1
Antiemetika in der Palliativmedizin.....	1
Aktuelles: Arzneimittel & Co	6
ENLock- und ENPlus-Systeme.....	6
Arzneimittel in der Palliativmedizin	7
Impressum.....	7

Willkommen zur Juli/August 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

Antiemetika in der Palliativmedizin

Ende Juli 2013 veröffentlichte die europäische Arzneimittelagentur EMA die Ergebnisse eines Risikobewertungsverfahrens zu Metoclopramid (MCP) und empfiehlt aufgrund der Ergebnisse eine Anwendungsbeschränkung hinsichtlich Anwendungsdauer sowie Tageshöchstdosis.

Das Risikobewertungsverfahren wurde initial eingeleitet, da die französische Arzneimittelaufsichtsbehörde Bedenken zum Nutzen-Risiko-Profil vom MCP geäußert hatte.

Metoclopramid wirkt antagonistisch an Dopamin D₂-Rezeptoren, in höheren Konzentrationen auch an Serotonin-Rezeptoren (5-HT₃). Außerdem hat es agonistische Effekte auf 5-HT₄-Rezeptoren. Metoclopramid bewirkt indirekt einer Steigerung der Darmperistaltik.[1] In

Deutschland ist Metoclopramid bislang zugelassen zur Behandlung von

1. Motilitätsstörungen des oberen Magen-Darm-Traktes.
2. Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (bei Migräne, Leber- und Nierenerkrankungen, Schädel- und Hirnverletzungen, Arzneimittelunverträglichkeit).
3. Diabetischer Gastroparese
4. Zur Erleichterung der Duodenal- und Jejunalsondierung sowie zur Beschleunigung der Magenentleerung und Dünndarmpassage bei der röntgenologischen Untersuchung.[2]

MCP wird in der Palliativmedizin als Antiemetikum mit schmalen Wirkspektrum (s.u.) eingesetzt, vermutlich auch um neben der antiemetischen Wirkung auch prokinetische Effekte auszunützen.

Das Bewertungsverfahren der EMA bestätigte nun das Risiko für die bekannten neurologischen Nebenwirkungen, wie z.B. extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS) und Spätdyskinesien – Effekte die vor allem auf die antagonistischen Wirkung an den Dopamin-Rezeptoren zurückzuführen sind.[3] Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten kam die EMA zum Schluss, dass bei einer Langzeitanwendung die Risiken den Nutzen überwiegen.

Zur Anwendung von MCP werden u.a. die folgenden Empfehlungen gemacht:

- Die Anwendungsdauer sollte fünf Tage nicht überschreiten.
- Es sollte bei Kindern unter einem Jahr gar nicht mehr, bei Kindern über einem Jahr nur noch als Mittel der zweiten Wahl (Prävention verzögerter Nausea und Emesis bei Chemotherapie, postoperative Nausea und Emesis) eingesetzt werden.
- Bei Erwachsenen sollte MCP nur zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit Chemotherapie, Bestrahlung, Operationen oder einer Migräne verabreicht werden.
- Die Tageshöchstdosis wird auf 0,5 mg/kg beschränkt; die übliche Dosis liegt bei 10 mg bis zu dreimal täglich (unabhängig vom Applikationsweg).
- Die intravenöse Anwendung soll als langsamer Bolus über mind. 3 min. erfolgen, um das Risiko für Nebenwirkungen zu minimieren.

Antiemetika in der Palliativmedizin

Welche Bedeutung haben die Bewertung und die Empfehlungen der EMA für die palliativmedizinische Praxis? Um dies beurteilen zu können, ist es sinnvoll MCP im palliativmedizinischen Kontext zu betrachten. Jede Therapie muss mit einer Anamnese und Evaluation der Situation beginnen. In Abhängigkeit von der wahrscheinlichsten Ursache kann dann die Therapieplanung erfolgen. Für die medikamentöse Therapie stehen zahlreiche Antiemetika zur Verfügung, die sich sowohl in ihren Rezeptoraffinitäten (s. Tabelle 1) als auch in ihren Nebenwirkungen unterscheiden. Wichtige Nebenwirkungen lassen sich vom Wirkspektrum ableiten: D₂-Antagonisten (zentral wirksam) können potentiell zu extrapyramidalmotorischen Störungen führen, H₁-Antagonisten wirken sedierend, Antimuskarinika führen zu Mundtrockenheit und Obstipation, etc.

Tabelle 1. Rezeptoraffinitäten ausgewählter Antiemetika[4]

	D ₂ - Rezeptor- antagonist	H ₁ - Rezeptor- antagonist	Anti- muskarinikum	5HT ₂ - Rezeptor- antagonist	5HT ₃ - Rezeptor- antagonist	5HT ₄ - Rezeptor- agonist	NK ₁ - Anta- gonist
Aprepitant	-	-	-	-	-	-	+++
Metoclopramid	++	-	-	-	+	++	-
Domperidon	++ ^a	-	-	-	-	-	-
Ondansetron, Granisetron	-	-	-	-	+++	-	-
Dimenhydrinat	-	++	++	-	-	-	-
Promethazin	+ / ++	++	++	-	-	-	-
Haloperidol	+++	-	-	-	-	-	-
Levomepromazin	++	+++	++	+++	-	-	-
Olanzapin	++	+	++	++	+	-	-
Scopolamin- hydrobromid	-	-	+++	-	-	-	-

Affinität: +++ hoch, ++ mäßig, + gering, - geringfügig oder nicht vorhanden.
a. Domperidon überwindet normalerweise die Blut-Hirn-Schranke nicht und hat daher ein vernachlässigbares Risiko für extrapyramidalmotorische Effekte

Hinsichtlich der Wirkung und Wirksamkeit haben die meisten Antiemetika eines gemeinsam: Daten zur Anwendung bei Palliativpatienten sind nur sehr begrenzt verfügbar.[5-7] Teilweise liegt das sicherlich auch daran, dass einige der antiemetisch eingesetzten Substanzen bereits seit vielen Jahren verfügbar sind und das Forschungsinteresse an diesen „alten“ Substanzen nicht im Fokus liegt. Unabhängig hiervon muss aber klar sein: keine Substanz ist für alle Indikationen gleich gut geeignet. Insbesondere bei einem schmalen Wirkspektrum ist ein zur Bekämpfung der Ursache passender Wirkmechanismus für den Therapieerfolg

essentiell. Beispiele zur Substanzauswahl in verschiedenen Indikationen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2. Indikationsabhängige Substanzauswahl (Beispiele)[4]

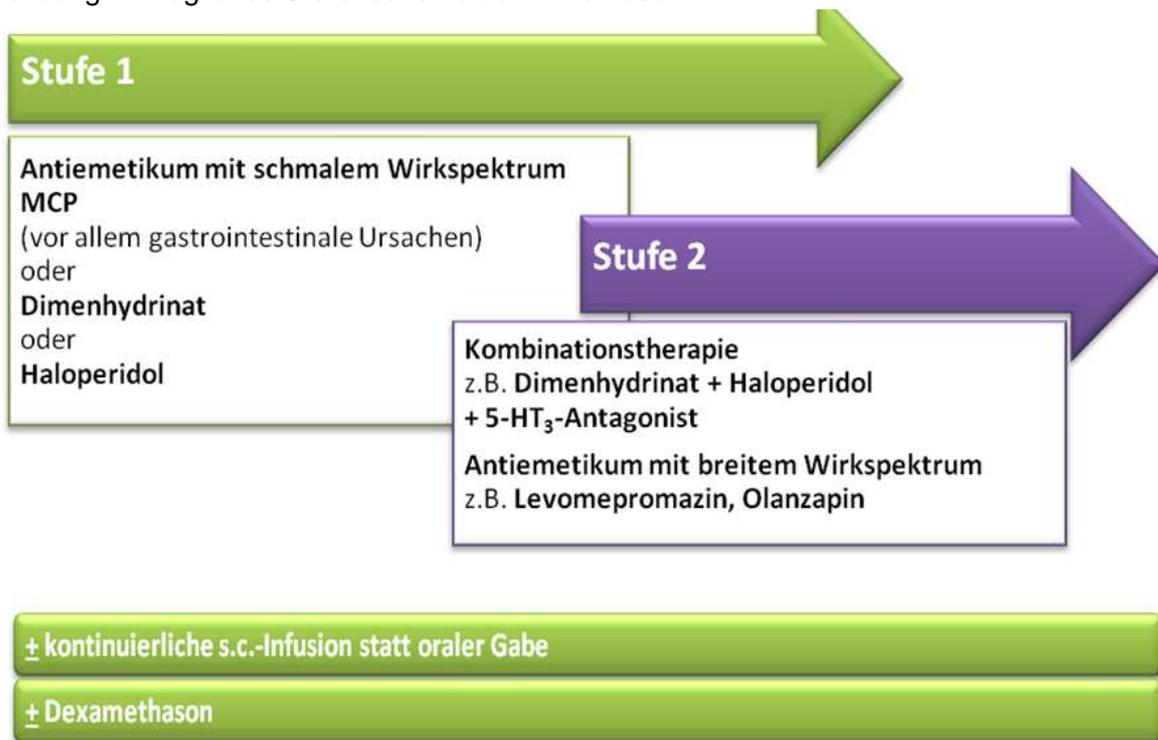
Ursachen		Substanzen
Gastrointestinal	Magenparese, Reduktion GI-Motilität	Metoclopramid Haloperidol
	Maligne GI-Obstruktion, Bestrahlungsfolgen	Levomepromazin 5HT ₃ Antagonisten
Metabolisch - chemisch	Opioide	Haloperidol
	Hyperkalzämie, Urämie	Levomepromazin
Zentralnervös	Hirndruck	Dimenhydrinat
	Bewegungsbedingt	Dexamethason
Psychisch	Angst, Stress	Lorazepam

In der Palliativmedizin ist bei der Substanzauswahl neben dem Wirkspektrum von besonderer Relevanz, welche Darreichungsformen (insbesondere parenteral) zur Verfügung stehen und ob die Substanz sedierend wirkt.

Vorgehen in der Praxis

1. Sorgfältige Bewertung der Symptome, Klärung der naheliegendsten Ursachen
2. Wenn möglich: Behandlung reversibler Ursachen, bzw. Beseitigung verstärkender Faktoren (z.B. Medikamente, starke Schmerzen, Infektionen, Husten und Hyperkalzämie).
3. Am besten geeignetes Antiemetikum fest und bei Bedarf ansetzen, ggf. parenteral applizieren.
4. Täglich überprüfen: Antiemetikadosis (Bedarfsgaben!), Wirkung, Nebenwirkungen.
5. Ggf. Re-Evaluation der naheliegendsten Ursachen.
6. Ggf. Kombination mehrerer Substanzen (mit unterschiedlichem Wirkmechanismus!), s. Abbildung 1.
7. Ggf. Addition von „Ko-Antiemetika“, z.B. Dexamethason bei Obstruktion oder Hirndruck, Butylscopolamin oder Octreotid zur Sekretionshemmung bei GI-Obstruktion, etc.

Abbildung 1. mögliches Stufenschema zur Antiemese



Sollte MCP auch als Prokinetikum eingesetzt werden, ist engmaschig zu kontrollieren, ob eine Besserung der Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie erfolgt. Als Alternative Prokinetika stehen der D₂-Antagonist Domperidon (z.B. Motilium[®]) und der 5-HT₄-Agonist Prucaloprid (Resolor[®]) zur Verfügung.[1] Da Domperidon die Blut-Hirn-Schranke nicht überwindet, ist auch nicht mit zentralen Nebenwirkungen zu rechnen. Es ist aber keine parenterale Darreichungsform von Domperidon im Handel erhältlich. Prucaloprid ist erst seit wenigen Jahren im Handel erhältlich. Seine Zulassung beschränkt sich auf die „symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen“.[8]

APM FAZIT UND EMPFEHLUNG

Die kürzlich veröffentlichte Bewertung von MCP durch die EMA führt möglicherweise teilweise zu Unsicherheiten in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Palliativpatienten. Wichtig ist jedoch zu bedenken, dass nur vorhandene Daten in die Bewertung mit einfließen konnten und die fehlende Bewertung anderer Antiemetika weder bedeutet, dass diese besser oder schlechter sind. Das Bewertungsverfahren der EMA und die daraus abgeleiteten Empfehlungen sind wahrscheinlich nur begrenzt auf Palliativpatienten anwendbar. Sie sollten jedoch als Erinnerung dienen, dass

1. eine Therapie – egal mit welchem Medikament und in welcher Indikation - nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung begonnen werden sollte;

2. eine Überwachung und Re-Evaluation von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Indikation regelmäßig erfolgen sollte;
3. sinnvolle Zeitpunkte für eine Beurteilung der Therapie patienten-, medikations- und indikationsspezifisch zu wählen sind;
4. eine Therapie grundsätzlich so kurz wie möglich laufen sollte.

Aus unserer Sicht kann und darf also weiterhin MCP eingesetzt werden – vorausgesetzt es ist für den Patienten in dieser Situation die beste Wahl.

1. Offermanns and S., Die Magen-Darm-Motilität beeinflussende Pharmaka, in Pharmakologie & Toxikologie. 2012, Springer Berlin Heidelberg. p. 505-515.
2. ABDA, Paspertin® 10 mg/2 ml Ampullen ABDA-Datenbank, 2013.
3. EMA, European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide, 2013, European Medicines Agency.
4. palliativedrugs.com. Antiemetika/Anti-emetics. 2013 09/2013]; Available from: www.palliativedrugs.com.
5. Benze, et al., [Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatinantagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients : a systematic review]. Schmerz, 2012. 26(5): p. 481-99.
6. Benze, et al., [Treatment of nausea and vomiting with prokinetics and neuroleptics in palliative care patients : a review]. Schmerz, 2012. 26(5): p. 500-14.
7. Dietz, et al., Evidence for the use of Levomepromazine for symptom control in the palliative care setting: a systematic review. BMC Palliat Care, 2013. 12: p. 2.
8. ABDA, Resolor® ABDA-Datenbank, 2013.

Aktuelles: Arzneimittel & Co

ENLock- und ENPlus-Systeme

Um die versehentliche parenterale Gabe enteraler Ernährungslösungen zu vermeiden, wurde 2012 mit der Umstellung auf das ENLock- und das ENPlus-System begonnen. Das ENLock-System ist nicht mit den Luer-Anschlüssen von parenteralen Zugangssystemen kompatibel, sondern nur mit enteralen Ernährungs sonden. Das ENPlus-System stellt sicher, dass ausschließlich enterale Nahrungsbehälter mit Überleitgeräten für die enterale Ernährung verbunden werden können und dass Überleitgeräte für die enterale Ernährung nicht an IV-Lösungsbehälter angeschlossen werden können. Die Systeme wurden von verschiedenen Firmen gemeinsam entwickelt und sollen einen Beitrag zur Erhöhung der Patientensicherheit leisten.



Bild: www.fresenius-kabi.de



Weitere Informationen zu den beiden Systemen sind u.a. unter www.nutricia.de und www.fresenius-kabi.de zu finden. Bild: www.nutricia.de

[Quellen: http://www.nutricia.de/fuer_fachkreise/resources/aus_dem_gesundheitswesen/enlock-und-enplus/, Aufruf am 30.8.2013; http://www.fresenius-kabi.de/enlock_enplus_verbindungssystem.htm, Aufruf am 30.8.2013]

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