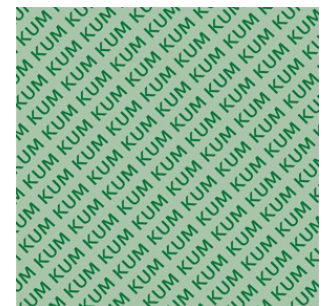
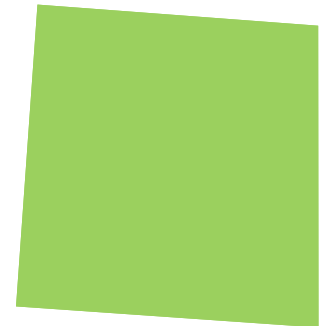


NEUE ARZNEIMITTEL, KONZEPTE UND INDIKATIONEN

Dr. Constanze Rémi MSc

26.02.2018

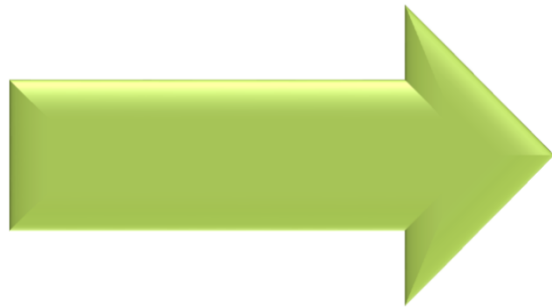


ARZNEIMITTELTHERAPIE IN DER PALLIATIVMEDIZIN

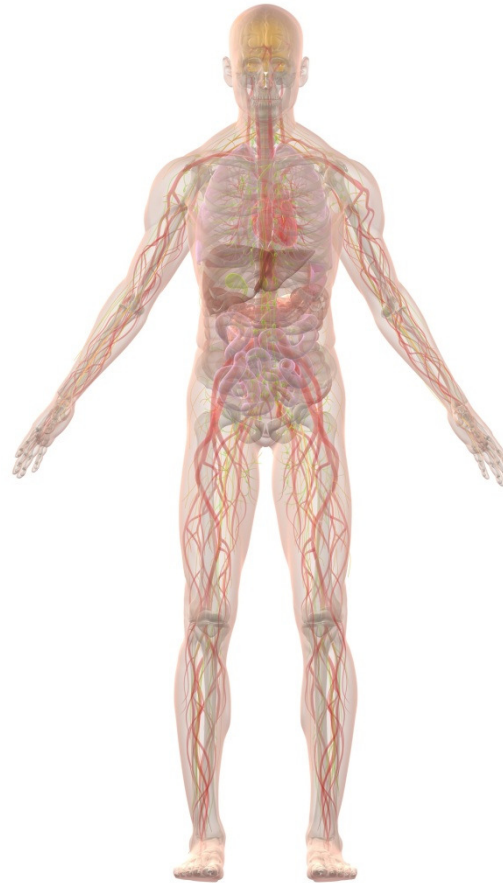
- Häufig eingesetzte Substanzen in der Regel überschaubar
- Viele Anwendungen außerhalb der Zulassung (Off-Label-Use)
 - Chance und Risiko zugleich
 - „das haben wir schon immer so gemacht“
 - vs.
 - Sammlung neuer Erfahrungen



ERSTENS: NICHT SCHADEN („PRIMUM NON NOCERE“)



Bestmögliche Therapie



Potentielle Gefährdung
durch ungeprüftes bzw.
nicht ausreichend
geprüftes Arzneimittel

ARZNEIMITTELTHERAPIE IN DER PALLIATIVMEDIZIN



- Heute: keine neuen Arzneimittel
- Dafür: Ideen zum „Recycling“ alter Arzneimittel

**Applikations-
weg**

Indikation



WEG UND WIRKUNG DES ARZNEIMITTELS IM KÖRPER



26.02.2018

© Valenty - Fotolia.com

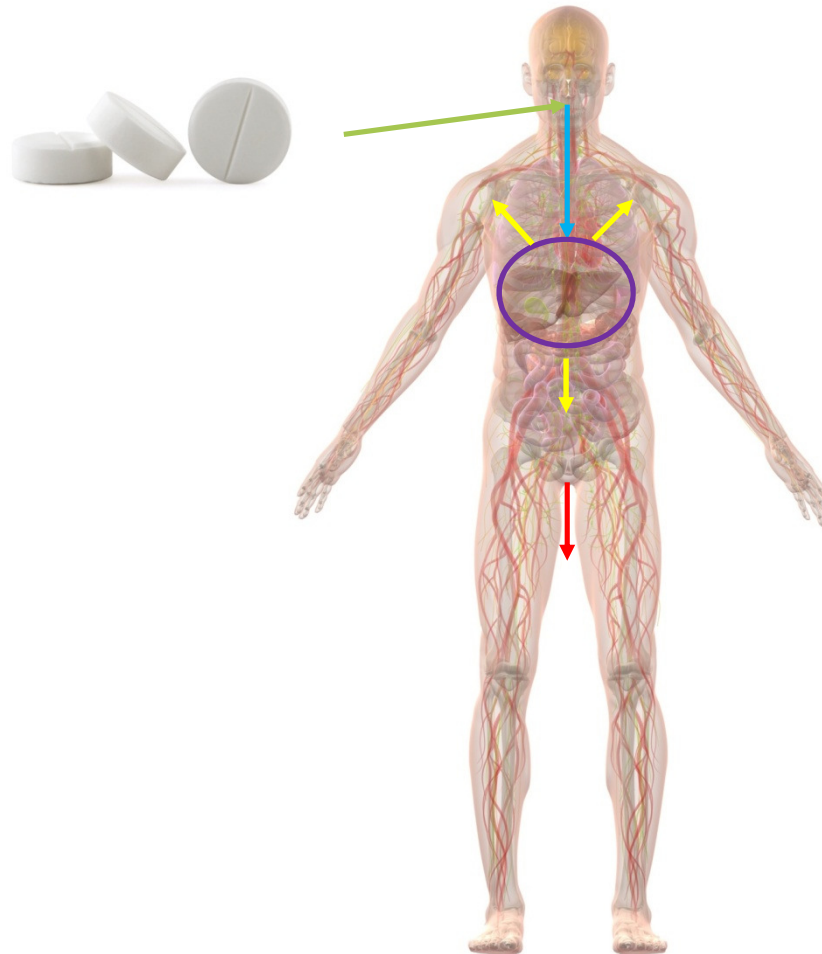
KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



PHARMAKOKINETIK

- **L** iberation
- **A** bsorption
- **D** istribution
- **M** etabolismus
- **E** limination



PHARMAKODYNAMIK



SUBKUTANE APPLIKATION



I.V.

- Schnelle Verdünnung (Osmolarität)
- Puffersysteme (pH)
- Hohes Volumen
- Zulassungsstatus
- Schnelle systemische Verteilung (gut/schlecht)
- „vorhersagbarer“ Wirkeintritt
- Cave: Partikel!

S.C.

- Keine Verdünnung
- pH/Konzentration unklar
- Geringes Volumen
- Zulassungsstatus
- Langsamere systemische Verteilung
- Wirkeintritt schlecht vorhersagbar
- Partikel...cave!

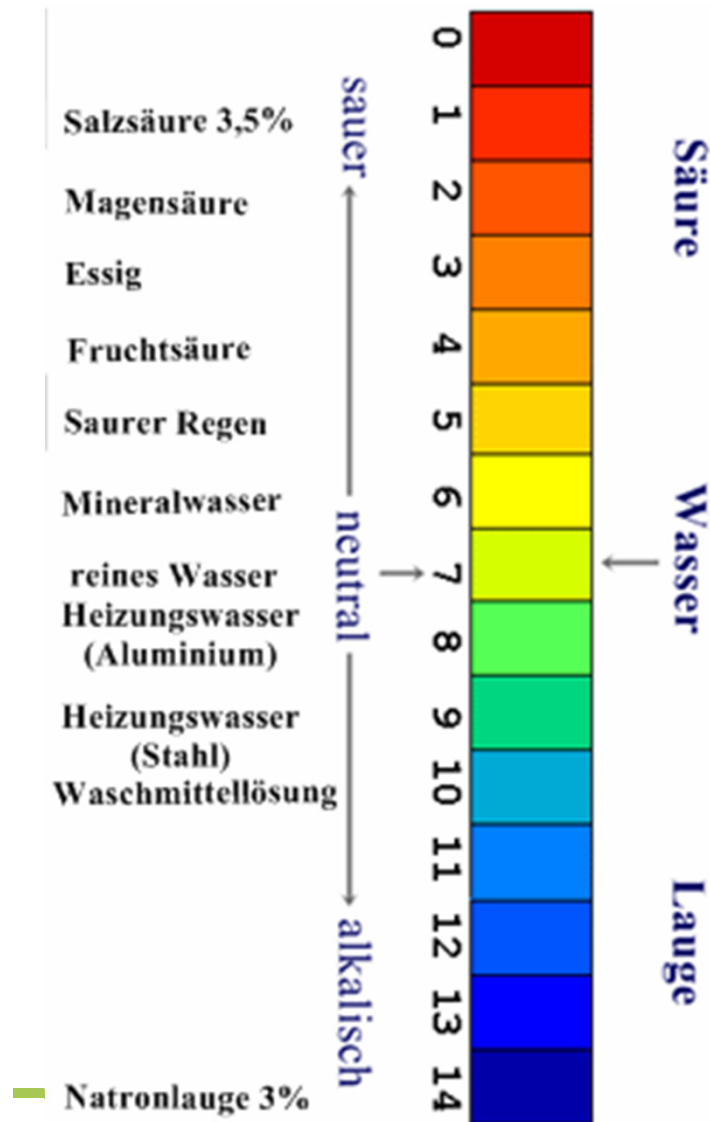


S.C.-ARZNEIMITTELAPPLIKATION

- pH: Isohydrie (?)
- Osmolarität: Isotonie (?)
- Volumen: ca. 2 ml
- Mischbarkeit
- Löslichkeit



S.C.-ARZNEIMITTELAPPLIKATION



Levetiracetam pH 5,6
(3610 mOsmol/l)

Metamizol pH 6,5-8,0
(3600 mOsmol/l)

Furosemid pH 8,0-9,3
(287 mOsmol/l)

REPORT

Continuous Subcutaneous Use of Levetiracetam: A Retrospective Review of Tolerability and Clinical Effects

Constanze Rémi, Stefan Lorenzl, Birgit Vyhnaelek, Karin Rastorfer, and Berend Feddersen



General Medicine

Diuretic Effects of Subcutaneous Furosemide in Human Volunteers: A Randomized Pilot Study

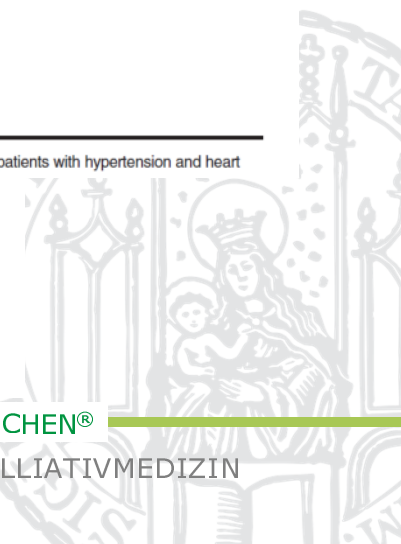
Arun K Verma, Jack H da Silva, and David R Kuhl

BACKGROUND: Furosemide is usually administered by the oral or intravenous route to cardiac patients with hypertension and heart

J Pain Symptom Manage. 2016 Feb;51(2):e2-4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.11.001. Epub 2015 Nov 17.

Subcutaneous Use of Lacosamide.

Rémi C¹, Zwanzig V¹, Feddersen B².



LEVETIRACETAM SUBKUTAN

Kurzinfusion s.c.

- Infusionslösung (1000 mg Levetiracetam) wie i.v. Gabe auf 100 ml mit NaCl 0,9% verdünnen, über 30 min infundieren [Lopez-Saca 2013]
- 1500mg Levetiracetam analog in 150ml NaCl 0,9% verdünnt und über 45 Minuten infundieren.

kontinuierliche Infusion s.c.

- Levetiracetam Infusionslösung mit NaCl 0,9% auf 50 ml verdünnen, über 24h mit einer Laufgeschwindigkeit von 2ml/min infundieren [Rémi 2014].



SUBKUTANGABE – WEITERE SUBSTANZEN...

...mit wenigen Daten

- Ondansetron, Granisetron
- Omeprazol, Esomeprazol
- Furosemid
- ...



NACHTEIL PARENTERALE GABE

- Begrenzt durch Verfügbarkeit entsprechender Handelspräparate
- Immer mit Technik verbunden
- Begrenzte Mischbarkeit
- ...



Umleitung

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



Hypersalivation - Siallorrhö

- Hypersalivation – Siallorrhö
- Mögliche Ursachen:
 - Malignomen → Schluckstörungen mit vermindertem Speichelabtransport
 - Neurologische Defizite bei neurodegenerativen Erkrankungen, Schädel-Hirntraumen, etc.
 - Dopaminantagonisten: Parkinsonoid mit verringerter Schluckfrequenz
 - Gesteigerte Speichelproduktion z.B. Clozapin



Hypersalivation/Sekretionsmanagement

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitline wird zur Zeit überprüft

017/075 – Hypersalivation

aktueller Stand: 01/2013

publiziert bei:



AWMF-Register Nr.

017/075

Klasse:

S2k

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie

Hypersalivation

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN

Sekretionsmanagement (bei ALS)

**Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with
motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis (Review)**

Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



SEKRETIONSMANAGEMENT BEI ALS NICHT-MEDIKAMENTÖS

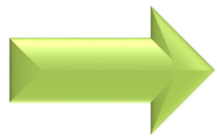
- Beste Evidenz (nach Cochrane):
Botulinumtoxin-Injektion in Speicheldrüsen
 - Vorteile: seltene Anwendung, anhaltender Effekt mehrere Wochen-Monate,
 - Nachteile: geschulter Anwender, Kosten, Nebenwirkungen (zäher Speichel, lokale Schmerzen, Kauschwäche, trockener Mund)



SEKRETIONSMANAGEMENT BEI ALS MEDIKAMENTÖS

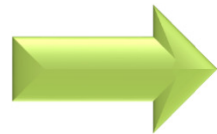
■ Neuronale Kontrolle der Sekretionen:

- Cholinerges System → dünne, seröse Sekretionen



Anticholinergika

- Beta-adrenerges System → zähe, muköse Sekretionen



beta-Blocker



SEKRETIONSMANAGEMENT BEI ALS MEDIKAMENTÖS

■ Beta-Blocker

- 16 ALS-Patienten, bulbäre Form
- Alle mit anticholinergener Medikation (Amitriptylin oder Scopolamin)
- Alle mit zähen Sekretionen
- Therapie:
 - Propranolol (10 mg p.o. 2x tägl) oder
 - Metoprolol (25 mg p.o. 2x tägl.)



SEKRETIONSMANAGEMENT BEI ALS MEDIKAMENTÖS

- Erhebliche Sekretionsminderung bei 12 Patienten innerhalb einer Woche
- Anhaltender Effekt (durchschnittliche Nachbeobachtung 5,5 Monate)
- Keine Zunahme Atemwegsinfekte
(Newall Journal of Neurological Sciences 1996)



Spiriva® Respimat



- Tiotropium → langwirkendes Antimuskarinikum
- „indiziert als dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung von Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). „
- In zwei Formen verfügbar:
 - Spiriva® Respimat
 - Spiriva® 18 µg Kapseln mit Inhalationspulver



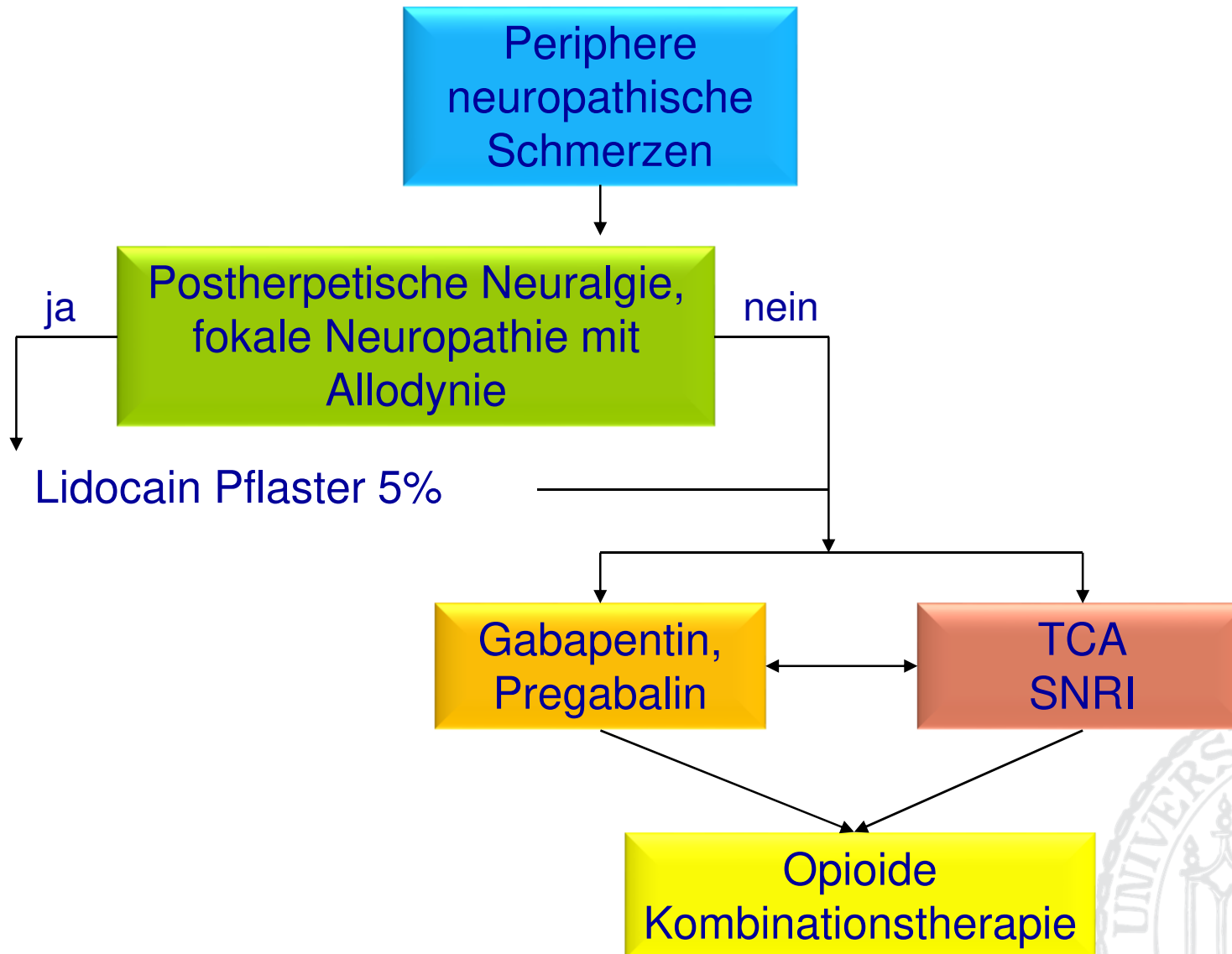
Spiriva® Respimat

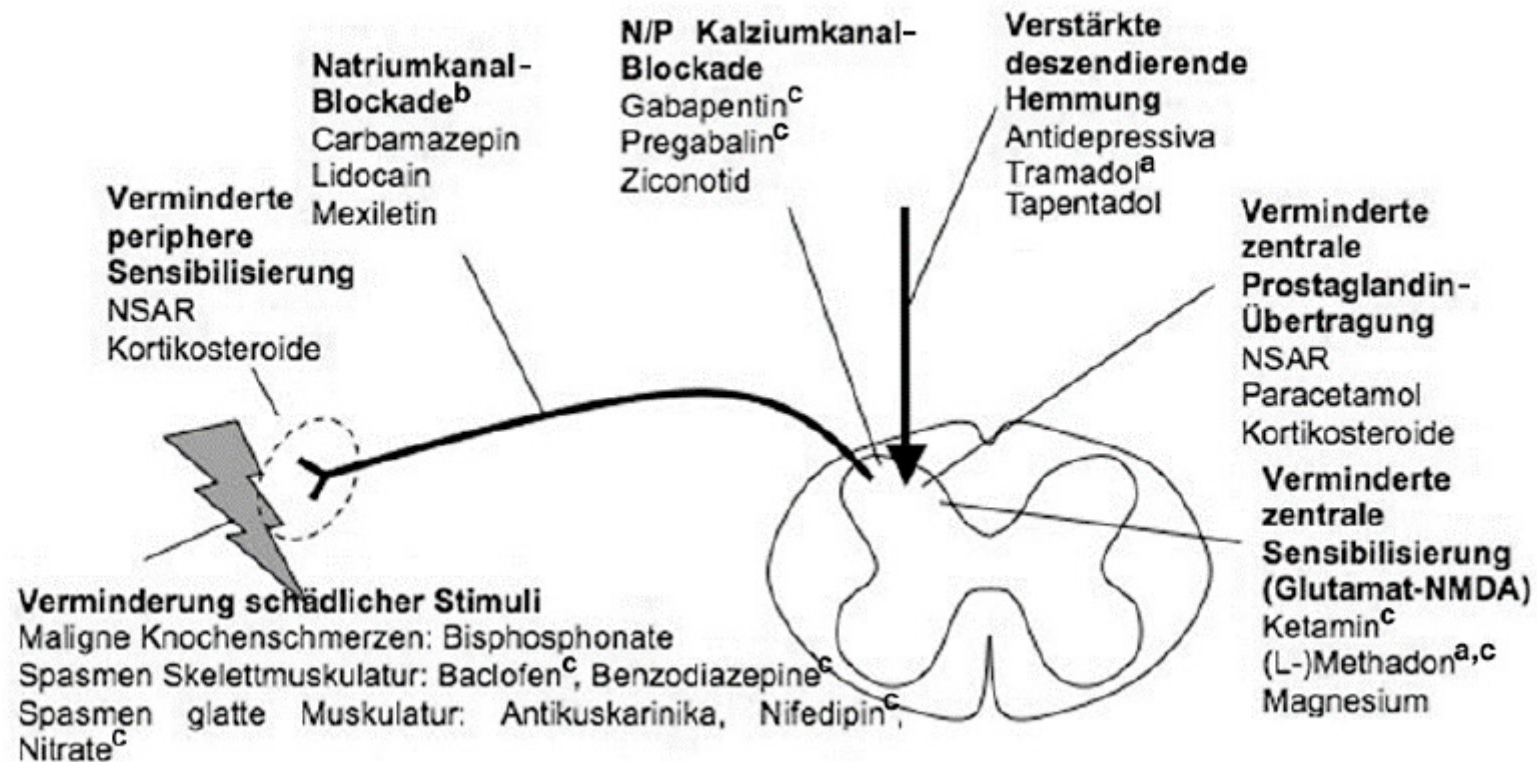
- Erste positive Erfahrungen gesammelt
- Kosten: 68 €/4 ml (= 60 Hübe)



TOPISCHE APPLIKATION







- Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin 2015

Topische Therapie

Substanz(en)	Art der Anwendung*	Erfahrungen und Hinweise
Lidocain Pflaster	Pflaster 5% auf das betroffenen Areal aufbringen; 12 h Anwendung, 12 h Applikationspause	z.B. Lidocain 5%-Pflaster (Versatis®) Zulassung nur für Post-Zoster-Neuralgie; Pflaster darf zerschnitten werden.
Ketamin & Amitriptylin Creme	3x täglich	Unterschiedliche Konzentrationen verwendet. Rezeptur kann in Apotheken hergestellt werden. Unterschiedlichen Erfahrungen mit unterschiedlichen Konzentrationen. Einsatz u.a. bei diabetischer Neuropathie, postherpetische Neuralgie, posttraumatische neuropathische Schmerzen . Amitriptylin in höheren Dosierungen (10%) systemisch wirksam.

Substanz(en)	Art der Anwendung*	Erfahrungen und Hinweise
Doxepin 5% Creme	2x täglich	Schmerzlinderung innerhalb von 10-28 Tagen. Neuropathische Schmerzen unterschiedlicher Genese; nach längerfristiger großflächiger Anwendung, systemische Effekte möglich.
Nitroglycerin Spray	Abends 1 Sprühstoß auf das betroffene Areal (in Studien Fußsohlen)	Signifikante Schmerzlinderung bei Patienten mit schmerzhafter diabetischer Neuropathie an Händen und Füßen in einer plazebokontrollierten, randomisierten Studie (Schmerzstärke von ca. 7,5 auf ca. 4,6 auf einer VAS; NNT =4).
Capsaicin 0,075% Creme, Pflaster	3-5 Anwendungen/Tag	Daten zur Wirksamkeit widersprüchlich. Kann initial brennen verursachen; nach der Anwendung Hände gut waschen, nicht in der Nähe der Augen anwenden.
Clonidin 0,1% Gel	0,65 mg/Anwendung dreimal täglich auf Fußsohlen	Trend zur besserer Analgesie im Vergleich zu Plazebo bei peripherer diabetische Neuropathie

Ketamin

- Wirkung als NMDA-Rezeptorkanalblocker
- Außerdem Wechselwirkung mit
 - anderen Calcium- und Natriumkanälen
 - cholinерger, dopaminерger und noradrenerger Übertragung,
 - absteigenden inhibitorische Bahnen



Ketamin

- im palliativmedizinischen Kontext Einsatz p. o. oder s. c.
- Ebenfalls beschrieben: i. m, i. v., s. l., intranasale, rektale und topische Applikation



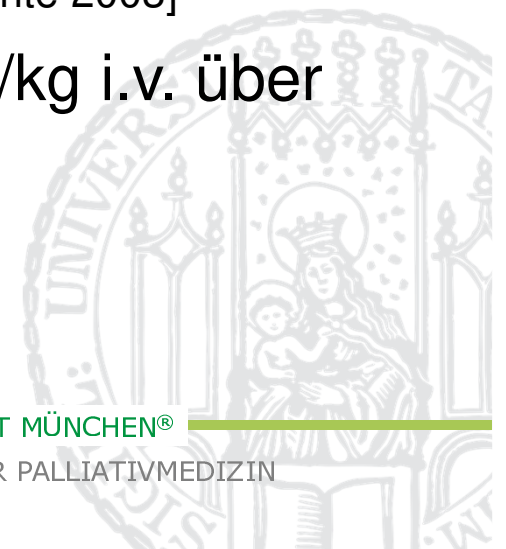
Ketamin...was ist „neu“

- Einsatz als Analgetikum bei
 - Akuten Schmerzen inkl. schmerzhafter Prozeduren [Lee et al. 2016, Arroyo-Novoa et al. 2011, Kunda et al. 2013, Norambuena et al. 2013]
 - Mukositis [White et al. 2011, Slatkin et al. 2003, Shillingburg et al. 2017] → cave: schmeckt bitter!
 - Oberflächliche (nicht tumorbedingte) Schmerzen [Finch et al. 2009; Gammaitoni et al. 2000]
- Einsatz zur „Stoßtherapie“
- Einsatz als Antidepressivum



Ketamin Stoßtherapie

- Nutzen kann Tage bis Wochen, gelegentlich sogar Monate anhalten [Jackson et al. 2001 und 2010]
- Bei tumor- und nicht tumorbedingten Schmerzen
- Therapieschemata z.B.
 - Patient mit Tumorschmerzen: Ketamin 100 mg/24 h i.v. an 2 d, Wiederholung nach 1 Monat
→ Reduktion Opioidbedarf um 70% [Mercadante 2003]
 - ischämischer Schmerzen: Ketamin 600 µg/kg i.v. über 4 Stunden (einmalig) [Mitchell et al. 2002].



Ketamin Stoßtherapie – Nachteile

- Wenige Daten
- schwere Nebenwirkungen bei $\frac{1}{4}$ der Patienten in einer großen Fallserie
 - kontinuierlich s. c., sehr schnelle Dosissteigerung über 3–5 d: 100 → 300 → 500 mg/24 h [Jackson et al 2010].



Ketamin – systemische Gabe bei Depression

- schnelle antidepressive Wirkung bei
 - Major Depression
 - bipolaren Störungen
 - Inkl. Verminderung von Suizidgedanken [Bobo et al. 2016, Bartoli et al. 2017, Caddy et al. 2015].
- Erfahrungen auch bei Palliativpatienten [Stefanczyk-Sapieha et al. 2008, Irwin et al. 2010, Zanicotti et al. 2012)
- Bis zu 70 % der Patienten sprechen auf Einzeldosis i.v. an (500 µg/kg über 40–60 min)
- Besserung innerhalb von Stunden zu beobachten
- Effekt hält allerdings in der Regel nur bis zu einer Woche an [Bobo et al. 2016, Caddy et al. 2015].

Ketamin – systemische Gabe bei Depression

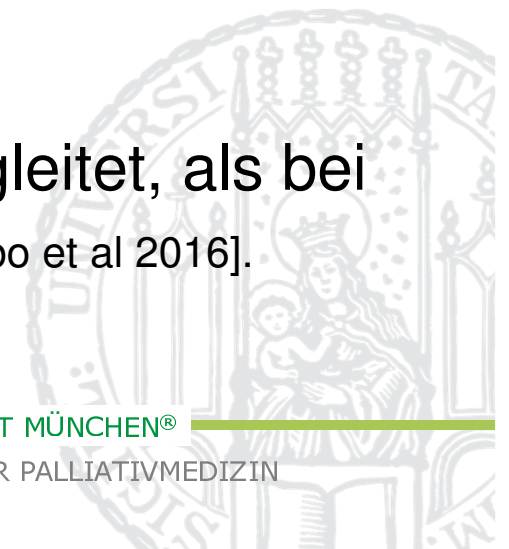
- wiederholte Anwendung verbessert und verlängert Ansprechen
 - z.B. jeden zweiten Tag, insgesamt 6 Gaben ;
 - Rückfall bei den meisten Patienten trotzdem innerhalb von 1–6 Wochen [Bobo 2016].



Ketamin – systemische Gabe bei Depression

■ Mechanismus

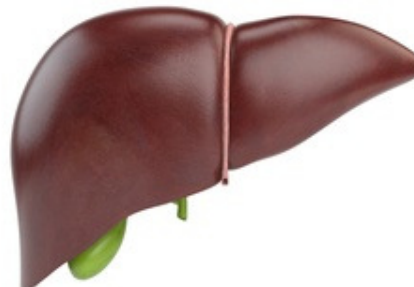
- Nicht genau geklärt
- Wahrscheinlich Zusammenhang mit Freisetzung des Wachstumsfaktors *BDNF* (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)
- → BDNF u.a. an Neuroplastizität durch Bildung neuer Synapsen beteiligt.
- klinischen Effekte werden von *schnellerer Wiederherstellung der Neuroplastizität* begleitet, als bei klassischen Antidepressiva beobachtet [Bobo et al 2016].



Ketamin: Cave



ZNS-Toxizität



Hepatotoxizität



Urotoxizität



- © 3drenderings - Fotolia.com
- © Maksym Yemelyanov - Fotolia.com
- © eranicle - Fotolia.com

KETAMINE CYSTITIS NETWORK

Welcome
Support

Symptoms
Resources

Research
Pain Management

Treatment

Self-Help
Take A Survey



*Ketamine is often
spiked with ground
glass and other*

WELCOME

Ketamine cystitis (or ketamine bladder syndrome) is a fairly new reported side effect to K use, first documented in 2007. Since then clinicians in Asia, Canada, the USA and Europe have reported treating young, teenage ketamine abusers who appear to have severe and possibly irreversible bladder, kidney, liver and possible brain damage.

Extreme ketamine use can injure the bladder, causing ulcers (wounds) and fibrosis (stiffening of the bladder walls and shrinkage). Patients often struggle with urinary frequency, urgency, pressure, pain, incontinence and/or bleeding from the bladder. They can receive a variety of diagnoses including ulcerative bladder, interstitial cystitis or ketamine cystitis.

Ketamine may be legitimately prescribed to pain patients

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN

Ketamin

- Steht im Zusammenhang mit
 - neuropsychiatrischen Störungen
 - hepatobiliärer Toxizität
 - Harnwegstoxizität
- Fallberichte, vor allem nach langfristigem Missbrauch
- negative Auswirkungen aber auch bereits nach 1–2 Wochen therapeutischer Anwendung berichtet



Ketamin: Urotoxizität



- Symptome z.B. Harndrang, Dranginkontinenz, Pollakisurie, Dysurie, Hämaturie
- Beobachtet innerhalb von
 - 6 Monaten-mehrere Jahre (Mißbrauch)
 - Wenige Tage-mehrere Jahre (Schmerztherapie)
- Mechanismus unklar; möglicherweise Ketamin direkt reizend

z.B. Storr et al. 2009, Gregoire et al. 2008, Chu et al. 2008, Shahani et al. 2007, Wood et al. 2011, Cheung et al. 2011, NG et al. 2010

Ketamin: Hepatotoxizität



■ Symptome und Zeitraum

- Erhöhte Leberwerte, juckender Hautausschlag bereits nach erster Infusion beobachtet → Normalisierung der Leberwerte innerhalb von ca. 2 Monaten
- Allergische Hepatitis (?) mit zeitlicher Latenz von 1-6 Wochen
- Bauchschmerzen, Strikturen/Dilatation der Gallengänge → nach langfristiger Anwendung (Mißbrauch)

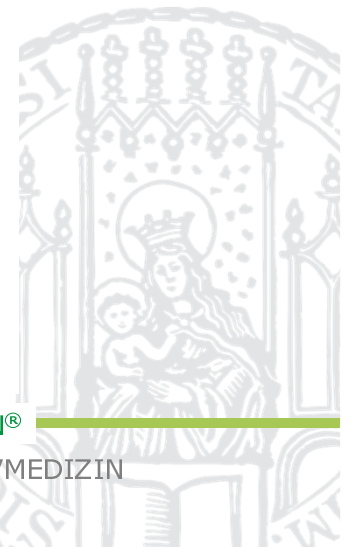
■ Mechanismus unklar; möglicherweise direkte Ketamin Toxizität oder Ketamin-assoziierte Dysfunktion des Sphincter Oddi

z.B. Wong et al 2009, Dundee et al. 1980, Noppers et al. 2011, NG et al 2009, Seto et al. 2011, Lee et al. 2009



26.02.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



Arzneimittelinformation Palliativmedizin

inkl. Zentralstelle Off-Label-Use



Unterstützt
durch:



DR. AUGUST UND DR. ANNI
LESMÜLLER
STIFTUNG

■ info@arzneimittel-palliativ.de

■ oder 089/4400 74922

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN

