

# APM Newsletter

---

## *Neuigkeiten von Arzneimittel in der Palliativmedizin APM*

### **Inhalt**

Aktuelle Publikationen.....	2
Tumorschmerztherapie .....	2
Aktuelles: Arzneimittel.....	4
Tilidin .....	4
MCP .....	4
Citalopram und Escitalopram .....	5
Arzneimittel in der Palliativmedizin.....	5
Impressum .....	6

Wir freuen und uns, Ihnen den ersten *APM Newsletter* vorstellen zu dürfen.

Der Newsletter wird alle zwei Monate erscheinen und soll Sie über aktuelle Themen im Bereich der palliativmedizinischen Arzneimitteltherapie informieren. Er ist Teil des Angebotes, das Ihnen kostenfrei unter [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de) zur Verfügung steht.

Die Internetseite beinhaltet von aktueller Literatur gestützte Monographien rund um die Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Neben wissenswerten Hintergrundinformationen umfassen diese auch wichtigen Informationen für die Praxis, sowie zur Verfügbarkeit der Substanzen in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Zudem bietet die Internetseite zahlreiche weitere hilfreiche Inhalte für die palliativmedizinische Praxis. Die deutsche Fassung ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ganz vollständig, wird aber in den nächsten Wochen ständig ergänzt. Derzeit finden Sie schon detaillierte Monographien zu Analgetika, zentralwirksame Arzneimittel, Antiemetika etc. Die Nutzung der Seite ist kostenlos, lediglich eine Registrierung ist notwendig.

Um auf dieses neue Informationsangebot aufmerksam zu machen, wird dieser erste Newsletter nicht nur an registrierte deutsche Nutzer der Seite [www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com) versendet. Wenn Sie auch in Zukunft diesen Newsletter erhalten möchten, können Sie sich entweder auf der Seite [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de) registrieren (und vollen Zugang zum Internetangebot bekommen) oder eine E-Mail an die Adresse [newsletter@arzneimittel-palliativ.de](mailto:newsletter@arzneimittel-palliativ.de) senden.

Wir wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen!

Ihre Constanze Rémi und Claudia Bausewein

## Aktuelle Publikationen

---

### **Tumorschmerztherapie**

#### **Evidenzbasierte Empfehlungen der European Association of Palliative Care (EAPC)**

In der Februarausgabe von Lancet Oncology ist die aktualisierte Version der evidenzbasierten EAPC-Leitlinien zur Tumorschmerztherapie erschienen. Auf Basis der alten Leitlinie, einer ausführlichen Evidenzbewertung in über 20 systematischen Übersichtsarbeiten, weiterer Leitlinien im Tumorschmerzbereich und eines Expertenkonsensus wurden relevante Themenbereiche erarbeitet. Die Ergebnisse sind größtenteils wenig überraschend und untermauern vielmehr die gängige Praxis.

Die Empfehlungen umfassen 16 Themen. Nicht alle ursprünglich benannten Themen wurden in der fertigen Leitlinie berücksichtigt. Hintergründe hierfür waren eine mangelnde Evidenzbasis (Opioide bei Leberversagen, Verwendung von Opioid-Kombinationen), eine Überlappung mit anderen Arbeiten (Cochrane Review zu Opioid-induzierter Obstipation) und fehlende Ressourcen (Rolle von Ketamin). Pharmakoökonomische Aspekte wurden nicht berücksichtigt.

Unter anderem wurden folgende Empfehlungen gegeben

1. **Einsatz von Opioiden WHO-Stufe II:** Patienten mit unzureichend kontrollierten leichten bis moderate Schmerzen unter Therapie mit einem NSAR oder Paracetamol können zusätzlich ein Stufe II Opioid p.o., z.B. Tramadol, erhalten. Alternativ kann direkt mit einem Opioid der WHO Stufe III begonnen werden.  
*Einstufung: Schwache Empfehlung*
2. **Opioid der Wahl (WHO Stufe III):** zwischen oral appliziertem Morphin, Hydromorphon und Oxycodon bestehen keine relevanten Unterschiede. Jede dieser drei Substanzen ist als Opioid der ersten Wahl bei starken Tumorschmerzen geeignet.  
*Einstufung: Schwache Empfehlung*
3. **Dosistitration:** Sowohl unretardierte als auch retardierte Darreichungsformen von Morphin, Hydromorphon und Oxycodon können zur Dosistitration verwendet werden. Unabhängig von der verwendeten Darreichungsform sollte dem Patienten eine unretardierte Bedarfsmedikation zur Verfügung stehen.  
*Einstufung: Schwache Empfehlung*
4. **Transdermale Opioide:** Transdermale Darreichungsformen von Fentanyl und Buprenorphin können für manche Patienten gute, nicht-invasive Alternativen zur oralen Gabe darstellen.  
*Einstufung: Schwache Empfehlung*
5. **Opioidrotation:** Patienten, die unter der Therapie mit einem Opioid der WHO Stufe II nur eine unzureichende Schmerzlinderung bei gleichzeitig schweren und/oder nicht kontrollierbaren Nebenwirkungen haben, können von einem Substanzwechsel zu einem

anderen Opioid profitieren.

*Einstufung: Schwache Empfehlung*

6. **Äquianalgetische Potenz\***: die folgenden Opioid-Umrechnungsfaktoren können mit unterschiedlicher Empfehlungsstärke bei einer Opioidrotation verwendet werden. Die Umrechnungsfaktoren basieren auf einer zufriedenstellenden Analgesie vor dem Substanzwechsel (in einigen Studien zur Bestimmung äquianalgetischer Dosierungen musste die erste Substanz erst bis zu einer ausreichenden Analgesie auftitriert werden und es gab keinen Grund für den Substanzwechsel, wie unzureichende Wirkung oder Nebenwirkungen). Aufgrund klinischer Erfahrungen ist es empfehlenswert bei einem Substanzwechsel aufgrund unzureichender Wirkung und/oder Nebenwirkungen nicht mit der errechneten äquianalgetischen, sondern einer niedrigeren Dosis zu beginnen. Eine patientenindividuelle Dosistitration ist nach dem Substanzwechsel notwendig.

	Relative äquianalgetische Potenz	Einstufung Empfehlung
Morphin p.o. zu Oxycodon p.o.	1:1,5	<i>stark</i>
Oxycodon p.o. zu Hydromorphon p.o.	1:4	<i>stark</i>
Morphin p.o. zu Hydromorphon p.o.	1:5	<i>schwach</i>
Morphin p.o. zu Buprenorphin transdermal	75:1	<i>schwach</i>
Morphin p.o. zu Fentanyl transdermal	100:1	<i>stark</i>

\*s. hierzu in Kürze auch das Kapitel ‚Umrechnung von Opioiden‘ unter [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de)

7. **Opioide bei Durchbruchschmerzen**: Schmerzen aufgrund von unkontrollierten Hintergrundschmerzen sollten mit zusätzlichen Dosen unretardierter, oraler Opiode behandelt werden. Zudem muss eine adäquate Dosistitration der Basisanalgesie erfolgen. Zur Behandlung von Durchbruchschmerzen können unretardierte orale Opiode oder transmukosales Fentanyl verwendet werden. In manchen Fällen sind die Fentanylzubereitungen aufgrund des schnellen Wirkeintritts und der kürzeren Wirkdauer zu bevorzugen.

*Einstufung: starke Empfehlung*

8. **Opioide bei eingeschränkter Nierenfunktion**: Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) sollten Opiode vorsichtig eingesetzt werden. Opiode der Wahl sind Fentanyl oder Buprenorphin s.c. oder i.v. Andere Herangehensweisen wie Reduktion von Dosierung und/oder Dosierungsintervall können für die kurzzeitige Anwendung geeignet sein.

*Einstufung: schwache Empfehlung*

[Quelle: Caraceni *et al.* (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* **13**: e58-e68]

## Aktuelles: Arzneimittel

---

### **Tilidin**

Tilidin Tropfen und unretardierte Tabletten sollen in Zukunft nur noch auf Betäubungsmittelrezepten verordnet werden dürfen. Aufgrund von Daten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Verordnungsdaten und aufgedeckten Rezeptfälschungen kam der Sachverständigenausschuss für Betäubungsmittel des BfArM im Dezember 2011 zu dem Ergebnis, dass vor allem für Tilidin/Naloxon-Tropfen ein erhöhtes Missbrauchspotential besteht. Die Arbeitsgruppe empfiehlt daher zur Verhinderung von Missbrauch und Abhängigkeit die Unterstellung der schnell freisetzenden Darreichungsformen von Tilidin/Naloxon unter die betäubungsmittelrechtlichen Regelungen. Retardformulierungen sind nicht betroffen.

[Quelle: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), Protokoll der 38. Sitzung des Sachverständigenausschusses nach § 1 Abs. 2 des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) am 05. Dezember 2011]

Tilidin ist ein Opioid der WHO Stufe II. Um Missbrauch in Form von parenteraler Anwendung oder Verwendung sehr hoher Dosen im nicht-medizinischen Bereich vorzubeugen, wurde es mit Naloxon einem Opiatantagonisten, kombiniert. Tilidin ist ein Prodrug, das durch First-Pass Metabolismus in den aktiven Metaboliten Nortilidin umgewandelt wird. Nortilidin wirkt als Agonist am  $\mu$ -Rezeptor. Aufgrund seiner pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften ist Tilidin gut geeignet zur Behandlung von mäßigen bis starken Schmerzen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und älteren Patienten.

Weitere Informationen zu Tilidin sind in Kürze unter [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de) zu finden.

### **MCP**

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat ein Risikobewertungsverfahren für den Wirkstoff Metoclopramid in allen Darreichungsformen eingeleitet. Bewertet werden sollen vor allem die neurologischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen. Ergebnisse werden im Laufe dieses Jahres erwartet.

[Quelle: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), „Metoclopramid: Risikoverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG“ vom 4.1.2012]

Metoclopramid wirkt als  $D_2$ -Rezeptorantagonist und  $5HT_4$ -Rezeptoragonist, in hohen Dosierungen zudem als  $5HT_3$ -Rezeptorantagonist. Die Blockade der Dopamin-Rezeptoren kann zu extrapyramidalmotorischen Störungen wie Parkinsonismus, akuter Dystonie, akuter Akathisie und Spätdyskinesien führen.  $5HT_3$ -Rezeptoren beeinflussen verschiedene Aspekte der Herzfunktion, darunter die Inotropie, die Chronotropie und den Tonus der Koronararterien. Metoclopramid wird im palliativmedizinischen Bereich vor allem wegen seiner antiemetischen und prokinetischen Eigenschaften eingesetzt.

Weitere Informationen zu Metoclopramid sind unter [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de) zu finden.

## **Citalopram und Escitalopram**

Ende 2011 sind sowohl für Citalopram (z.B. Cipramil®) als auch für das Enantiomer Escitalopram (z.B. Cipralex®) Rote-Hand-Briefe erschienen, in denen vor dosisabhängigen QT-Verlängerungen unter der Anwendung dieser beiden Arzneistoffe gewarnt wird. Die Anwendung dieser Antidepressiva ist daher bei Patienten mit bekannter QT-Verlängerung kontraindiziert, ebenso die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, die ebenfalls das QT-Intervall verlängern können. Die tägliche Maximaldosis von Citalopram liegt bei 40 mg, bei älteren Patienten sowie solchen mit eingeschränkter Leberfunktion bei 20 mg. Die Tagesmaximaldosis von Escitalopram beträgt 10 mg für Patienten über 65 Jahre und 20 mg bei Erwachsenen unter 65 Jahre. Die Produktinformationen werden für beiden Arzneistoffe entsprechend geändert.

[Quellen: Rote-Hand Brief Cipramil® Firma Lundbeck, 31.10.2011; Rote-Hand Brief Cipralex® Firma Lundbeck 6.12.2011; [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) „Escitalopram: Dosisabhängige QT-Intervall-Verlängerung, Ergänzungen in den Produktinformationen“ vom 14.2.2012 und „Citalopram: Dosisabhängige QT-Intervall-Verlängerung: Ergänzungen in den Produktinformationen, Negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis der 60 mg-Stärke“ vom 12.1.2012]

Ein verlängertes QT-Intervall ist ein proarrhythmischer Zustand mit einem erhöhten Risiko einer ventrikulären Arrhythmie, insbesondere von *Torsade de pointes*. Arzneimittel verlängern die QT-Zeit hauptsächlich durch eine Blockade von Kaliumkanälen. Sicherheitsbedenken haben dazu geführt, dass manche Arzneimittel (in Deutschland) aus dem Handel genommen wurden, z.B. Astemizol und Cisaprid. Das Risiko Arzneimittel-induzierter *Torsade de pointes* ist bei der gleichzeitigen Einnahme von zwei oder mehr Arzneimitteln, die die QT-Zeit verlängern, erhöht. Die Wahrscheinlichkeit wird zudem durch das Vorliegen weiterer Risikofaktoren vergrößert.

Weitere Informationen zur Verlängerung der QT-Zeit sind in Kürze unter [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de) zu finden.

## **Arzneimittel in der Palliativmedizin**

Unter [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de) ist die deutsche Fassung und Online-Version der renommierten Internetseite [www.palliativedrugs.com](http://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](http://www.palliativedrugs.com) (s. 'Terms and Conditions' auf [www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com)).

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

## **Impressum**

Institut für Palliative Care (ipac) e.V.: Jägerstr. 64-66, 26121 Oldenburg, Tel. +49-(0)441-9984323, Fax +49-(0)721-151480306, Mail [info@arzneimittel-palliativ.de](mailto:info@arzneimittel-palliativ.de)