

PHARMISCHTES

Die Kolumne rund um die Pharmakotherapie von Christina Gerlach, Eva Masel, Constanze Rémi

An Medikamenten kommen wir in der Palliativversorgung selten vorbei. Sie können einen wesentlichen Unterschied in der Symptombelastung für unsere Patient:innen machen – sowohl positiv als auch negativ. Im Alltag gilt es immer wieder Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen. Mit unserer Reihe „Pharmisches“ möchten wir Wissen zur Arzneimitteltherapie auffrischen, Neuigkeiten vorstellen und die Neugier für die Pharmakotherapie wecken.



PHARMACOOLOGIE: BENZODIAZEPINE ODER „JETZT WIRD GESCHLAFEN!“ - ANGST, DELIR UND INSOMNIE IM PALLIATIVBEREICH

Stoffgruppe: Benzodiazepine

Einsatzgebiete in der Palliativmedizin: Angst, Agitation, Epilepsie, Insomnie, Muskelrelaxation, (palliative) Sedierung

Applikation: Intramuskulär ✓ Intravenös ✓ Intranasal ✓ Oral ✓ Bukkal ✓ PCA*-Pumpe ✓
 Rektal ✓ Subkutan ✓ Sublingual ✓

*Patient:innenkontrollierte Analgesie

Der Zulassungsstatus und die möglichen Applikationswege sind substanz- und präparateabhängig.

Nicht selten sind es dann doch die Benzodiazepine, die zur Förderung des Schlafes und zur Sedierung in der Palliativmedizin eingesetzt werden. Weitere häufige Indikationen für den Einsatz von Benzodiazepinen in der Palliativmedizin sind die Linderung von Angst, v.a. bei opioidbedingten Myoklonien, Krampfanfällen und Delir von Sterbenden. Allgemein ist ihr Einsatz eigentlich nur bei einem Delir bei Alkohol- oder Benzodiazepinentzug empfohlen.

Trotz der großen Vielfalt an Benzodiazepinen wird in der Palliativversorgung gerade am Lebensende doch häufig Midazolam eingesetzt. Warum? Midazolam zeichnet sich durch eine kurze Halbwertszeit und eine Vielfalt an Darreichungsformen (inkl. pat.individuell herstellbare Rezepturen) aus. Es ist breit verfügbar.

Midazolam kann po., bukkal, intranasal, iv., sc. und rektal gegeben werden.

Applikationsweg	Handelspräparat	Indikationen in der Palliativmedizin	Dosisempfehlung, Dosisintervall
per os	Tabletten, Saft (ggf. pat.individuelle Rezepturherstellung)	z.B. Angst*, Sedierung bei schmerzhaften Prozeduren, Insomnie*, Sedierung am Lebensende*, epileptische Anfälle, Alkoholentzug*, Agitation*; Wahl des Applikationsweges nach Erkrankungs- und Versorgungssituation.	Pat.individuell und indikationsabhängig beginnend mit 1-2,5 mg (intranasal, parenteral)/5 mg p.o.
transmukosal buccal	Bukkallösung (Zulassung für Pädiatrie), Saft (ggf. pat.individuelle Rezepturherstellung), Injektionslösung* (Cave: aufziehen mit Oralspritzen, um versehentliche parenterale Gabe zu vermeiden)		Dosisintervall stark abhängig von der Indikation; in der Regel sollte der Wirkeintritt abgewartet werden, bevor die nächste Gabe erfolgt (15-30min)
transmukosal nasal	Injektionslösung* mit speziellem Aufsatz zur intranasalen Anwendung; Pat.individuelle Rezepturherstellung		
subkutan	Infusionslösung*		
intravenös	Infusionslösung		

*Off-Label-Use

Eine stärkere angstlösende Wirkung im Vergleich zu Midazolam wird Lorazepam zugeschrieben, einem weiteren beliebten Benzodiazepin in der Palliativmedizin. Beliebt ist v.a. die **Lorazepam Schmelztablette**. **Aber Achtung!** Folgendes ist zu beachten:

1. Schmelztabletten sind als **Schluckhilfen** gedacht. Sie lösen sich im Mund auf und werden rasch im Magen resorbiert. Von einer relevanten Resorption über die Schleimhäute (sublingual) sollte nicht ausgegangen werden.

2. Schmelztabletten sind formal **nicht teilbar**. Rillen auf der Schmelztablette sind sogenannte Schmuckkerben. Was heißt das für die Praxis? Ein dosisgleiches Teilen ist nicht möglich; beim Teilen ist also eine nicht abschätzbare Dosiergenauigkeit gegeben. Will man sicher gehen, dass ein:e Patient:in genau 0,5 mg bzw. 1,25 mg erhält, sollte man auf entsprechende Tabletten zurückgreifen, die entweder genau die Dosis enthalten oder als teilbar ausgewiesen sind. Darauf ist bei der Verordnung zu achten. Wird eine Schmelztablette trotzdem geteilt, sollte der nicht eingenommene Teil wegen der Feuchtigkeitsempfindlichkeit entsorgt werden.

Lorazepam ist auch parenteral verfügbar. Dabei ist die intravenöse Applikation unbedingt zu bevorzugen. Allerdings ist von einer regelmäßigen parenteralen Applikation abzusehen. Grund für beide Einschränkungen ist die schlechte Löslichkeit von Lorazepam: Stabilisatoren und Konservierungsmittel wirken s.c. (Off-Label-Use) reizend und können bei wiederholter Applikation, auch iv., kumulieren. Gefährlich kann das bei vulnerablen Patient:innengruppen werden, zu denen sicher auch Palliativpatient:innen gehören, die verzögerte Eliminations- und Metabolisierungsprozesse bei Nieren- und Leberinsuffizienz oder Polypharmazie aufweisen. Zudem muss die Infusionslösung gekühlt gelagert werden, was insbesondere im mobilen Bereich zu beachten ist.

GUT ZU WISSEN

Bei vielen typischen Einsatzgebieten für Benzodiazepine in der Palliativmedizin werden nichtmedikamentöse Maßnahmen ergänzend oder sogar als Mittel der ersten Wahl empfohlen, beispielsweise bei Schlafstörungen oder beim Delir.

WAS IST NEU?

Depression, Demenz und Delir gelten als die 3 D's bei geriatrischen Patient:innen, jedoch auch im Palliativbereich. Alle drei Krankheitsbilder können Schlaflosigkeit miteinschließen.

Insomnie, subjektiv nicht erholsamer Schlaf und eine damit verbundene Beeinträchtigung des Tages- und Nachtrhythmus ist ein weit verbreitetes Phänomen. Benzodiazepine zählen zu den am häufigsten verwendeten pharmakologischen Behandlungsoptionen und gelten bei entsprechender Indikation generell für eine kurzfristige Einnahme von bis zu vier Wochen indiziert. Von einer längerfristigen Einnahme wird abgeraten. Das Delir ist ein alltägliches klinisches Phänomen. In einer 2017 publizierten randomisiert-kontrollierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine individualisierte Behandlung des Delirs bei Patient:innen auf Palliativstationen zu einer kürzeren Dauer des Delirs führte als eine Behandlung mit Risperidon oder Haloperidol [1]. Wenn dringender Handlungsbedarf vorherrscht und die Ressourcen im praktischen Alltag nicht zur Verfügung stehen, stellen nicht-medikamentöse Maßnahmen oftmals eine Herausforderung dar. Ein Delir tritt im Palliative Care Bereich häufig auf und wirft die kontroverse Frage auf, ob Antipsychotika hier eingesetzt werden sollten. Die bisherige Evidenz zum Einsatz von Medikamenten bei einem Delir in der Palliativmedizin ist spärlich; aktueller Wissensstand ist, dass Antipsychotika (nicht Benzodiazepine) in Betracht gezogen werden können, wenn konservative Maßnahmen nicht ausreichen [2]. Das Risiko unerwünschter Wirkungen wie extrapyramidale Symptome und Krampfanfälle sollte im Rahmen der Behandlungsentscheidung berücksichtigt werden. Sind Symptome trotz maximaler Ausschöpfung symptomlindernder Maßnahmen therapieresistent, kann als ultima ratio der Symptomlinderung eine Sedierung indiziert sein. Hierbei wird vorwiegend Midazolam eingesetzt. Die entsprechenden Medikamente und Dosierungen finden sich in nationalen und internationalen Guidelines [3].

Folgen Sie Lotti in einen Nachtdienst, um mehr zu erfahren.

FALLBERICHT

Es ist Vollmond. Lotti hat Nachtdienst. Der erste Anruf kommt gegen eine Uhr nachts. Frau Nachtigall, 70 Jahre alt, sei aus dem Bett gestürzt, als Bedarfsmedikation war ein Antihistaminikum (1 Ampulle Diphenhydramin i.v.) bei Insomnie angesetzt, das die Patientin gegen 22 Uhr erhalten hätte. Kurz darauf eilt Lotti zum nächsten Patienten, Herrn Fledermaus, 45 Jahre alt, er gibt verzweifelt an „die Tablette brav eingenommen“ zu haben, aber immer noch Unruhe zu verspüren. Sie sehen nach, es waren 5 mg Zolpidem. Lotti würde gerne ein paar beruhigende Worte aussprechen, doch schon läutet das Telefon wieder. Patientin Frau Igel, 66 Jahre alt, gibt Palpitationen an. Im EKG zeigt sich eine QTc-Zeit von 490 ms. An Medikamenten nimmt die Patientin Levofloxacin aufgrund eines Harnwegsinfektes, Ondansetron gegen Übelkeit und Quetiapin aufgrund von Insomnie.

VERLAUF

Was für ein Dienst. Es muss der Vollmond sein. Murphys law: Anything that can go wrong will go wrong. Fr. Nachtigall fällt aus dem Bett. Hr. Fledermaus ist nach wie vor ängstlich, wenn die schwarze Luft kommt (= wenn es dunkel wird). Fr. Igel hat Palpitationen, die nicht aus Verliebtheitsgefühlen resultieren.

LOTTI PHILOSOPHIERT

1. **Worauf kann der Sturz bei Fr. Nachtigall zurückzuführen sein?**
2. **Wieso hat Hr. Fledermaus immer noch Angst?**
3. **Ist die QTc-Zeit bei Fr. Igel denn wirklich so wichtig?**



Lotti Pharmazotti hat Alpträume

LOTTI STUDIERT - UNTER DER LUPE

1. **Diphenhydramin** steht auf der frei im Internet abrufbaren Priscus-Liste potenziell inadäquater Medikationen für ältere Menschen. Diphenhydramin hat anticholinerge Nebenwirkungen wie kognitive Leistungsabnahme, Mundtrockenheit, Obstipation, QTc-Verlängerung.
2. **Zolpidem** gehört wie Zopiclon zu den sogenannten „Z-Drugs“. Es wirkt hauptsächlich schlafanstoßend, jedoch kaum angstlösend oder entspannend.
3. Vor Beginn mit QTc-Zeit verlängernden Substanzen sollte ein EKG geschrieben werden und bei zwei oder mehreren Risikofaktoren (Alter > 65 Jahre, weibliches Geschlecht, QTc-Zeit verlängernde Komedikation, kardiale Erkrankung, hohe Dosierung, Elektrolytstörung) wiederholt werden.
 Ø 470 ms: Frauen
 Ø 450 ms: Männer
 Man beachte im Palliativbereich die gleichzeitige Gabe von QTc-verlängernden Substanzen wie bspw. Haloperidol, Ondansetron, Risperidon, Quetiapin [4].

LOTTI RESÜMIERT

High five Schlaf“mittel“ im palliativen Setting

Melperon = niedrigpotentes Neuroleptikum mit vorwiegend sedativer Komponente, geringe Inzidenz von extrapyramidalen Störungen, beliebt in der Gerontopsychiatrie

Melatonin = Nachthormon, wesentliches Körpersignal für die Nacht. Neben- und wechselwirkungsarm.

Mirtazapin = stimmungsaufhellendes und dämpfendes Antidepressivum: appetitanregend, antidepressiv, antiemetisch, schlafanstoßend, Off-Label-Use bei Insomnie, beliebt bei Symptomcluster (mehrere Symptome gleichzeitig, die potentiell durch eine Substanz gelindert werden können)

Nicht-medikamentöse Therapien = Tageslicht!, mobilisieren, „Ortswechsel“ (nicht den ganzen Tag im Bett verbringen), nächtliche Störungen vermeiden

Quetiapin = atypisches Antipsychotikum mit antipsychotischer und antidepressiver Wirkung, sedierend durch antihistaminerge Komponente, Off-Label-Use bei Insomnie, CAVE: CYP3A4

Checkliste Delir: ABCDEF

Alle prodelirigenen Substanzen überprüft?

Blase voll (Harnverhalt)?

C wie Hypercalciämie oder andere Elektrolytstörung?

Deprescribing möglich? (absetzen von Medikamenten ohne klare Indikation oder ohne realistischen Nutzen in der verbleibenden Lebenszeit)

Es wäre Zeit für Stuhlgang (Obstipation)?

Fieber oder Infektion vorhanden?

SCHON GEHÖRT?

Ein wesentlicher Faktor bei der Substanzauswahl der Benzodiazepine ist die Wirkdauer. Berücksichtigt werden muss hier, dass einige Benzodiazepine aktive Metaboliten haben, die vor allem nach wiederholter Einnahme zu einer enormen Wirkverlängerung führen können – was in der Regel nicht erwünscht ist.

Substanz	Halbwertszeit in Stunden (Halbwertszeit aktive Metabolite)
Alprazolam	12–15
Clobazam	35; (80)
Clonazepam	20–40
Diazepam	25–50; (≤ 200)
Lorazepam	10–20
Lormetazepam	8–14
Midazolam	1–4; (1)
Oxazepam	6–20

QUELLEN

1. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, et al (2017) Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 177:34–42 . doi: 10.1001/jamainternmed.2016.7491).
2. Hui D, Agar M, Maeda I. Should Neuroleptics Be Used in Patients With Delirium Seen by Palliative Care? *J Pain Symptom Manage*. 2023 Jan;65(1):e81–e85. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2022.09.015. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36220457.
3. Alt-Epping B, Sitte T, Nauck F, Radbruch L. Sedierung in der Palliativmedizin*: Leitlinie für den Einsatz sedierender Massnahmen in der Palliativversorgung : European Association for Palliative Care (EAPC). *Schmerz*. 2010 Aug;24(4):342–54. German. doi: 10.1007/s00482-010-0948-5. PMID: 20661593.
4. Simoons M, Seldenrijk A, Mulder H, Birkenhäger T, Groothedde-Kuyvenhoven M, Kok R, Kramers C, Verbeek W, Westra M, van Roon E, Bakker R, Ruhé H. Limited Evidence for Risk Factors for Proarrhythmia and Sudden Cardiac Death in Patients Using Antidepressants: Dutch Consensus on ECG Monitoring. *Drug Saf*. 2018 Jul;41(7):655–664. doi: 10.1007/s40264-018-0649-z. PMID: 29484613; PMCID: PMC5990562.